

Ana Margarida Caldas Pereira

A BASE GENÉTICA DAS ANEMIAS

Orientador: Professor Doutor João Guilherme Costa

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2021

Ana Margarida Caldas Pereira

A BASE GENÉTICA DAS ANEMIAS

Dissertação defendida em provas públicas na
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
no dia 24 de Março de 2021, perante o júri nomeado
pelo Despacho de nomeação nº 34/2021, com a seguinte
composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues
Arguente: Prof^ª. Doutora Rejane Tavares
Orientador: Prof. Doutor João Guilherme Costa

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2021

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador, professor João Guilherme Costa, pela disponibilidade e compreensão, não só durante o desenvolvimento desta dissertação assim como em todo o meu percurso académico.

Aos meus pais e irmãos, pelo apoio incondicional, pela força e motivação, desde sempre, sem eles não seria possível.

Ao Nuno, por toda a compreensão e paciência, durante este percurso académico, sem ele também não seria possível.

A Ana Antonione, por todo o apoio e compreensão, tornando possível conciliar a vida profissional com a vida de estudante.

Aos meus colegas da Farmácia Silveira de Birre, por todo o apoio durante esta fase.

Às minhas amigas, Ana Ferra, Clara e Maria, por tudo.

Resumo

As anemias são um dos distúrbios hematológicos mais comuns. Um problema de saúde pública a nível mundial, caracterizado por uma alteração hematológica que ocorre com frequência. Definem-se em termos clínicos por uma redução do volume corpuscular médio de hemácias, tendo em conta as características fisiológicas do indivíduo, assim como a sua idade e o sexo.

As anemias com base genética, designadas por hemoglobinopatias, são doenças autossómicas recessivas que têm origem em alterações genéticas.

A investigação nesta área tem possibilitado aprofundar conhecimentos sobre a patologia, possibilitando a descoberta de novas terapêuticas para melhorar a qualidade de vida do indivíduo.

Com o objetivo de aprofundar conhecimentos sobre anemias, nomeadamente as anemias hereditárias e identificar doentes com estas anemias, foram realizados uma revisão bibliográfica e um questionário aos utentes de farmácia comunitária e à população inscrita nas instituições Anemia Working Group Portugal (AWGP) e Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias (APPDH).

A identificação de doentes com anemias hereditárias no seio da farmácia comunitária foi escassa, uma vez que estes doentes obtêm a sua medicação na farmácia hospitalar. A maioria dos inquiridos com anemias hereditárias foi identificada através das instituições mencionadas.

Os profissionais de saúde devem ter total conhecimento sobre as hemoglobinopatias para terem um papel ativo no seu diagnóstico e sobre os seus sintomas.

Palavras-chave: Anemia, Anemia Genética, Hemoglobinopatias.

Abstract

Anemias are one of the most common hematological disorders. A worldwide public health problem characterized by a hematological change that occurs frequently. Defined in clinical terms by a reduction in the average corpuscular volume of the red blood cells, considering the individual's physiological characteristics, as well as his age and sex.

The anemia with genetic base, called hemoglobinopathies, are autosomal recessive diseases that originate from genetic alterations.

The research in this area has made it possible to improve the knowledge about the pathology, enabling and discovery of new therapies to improve the individual's quality of life.

To deepen knowledge about anemias, namely hereditary anemias and to identify patients with these anemias, a bibliographic review and a questionnaire were carried out to community pharmacy users and the population enrolled in the institutions Anemia Working Group Portugal (AWGP) and the Portuguese Association of Parents and Patients with Hemoglobinopathies (APPDH).

The identification of patients with hereditary anemia within the pharmacy community was scarce, considering the access to hospital pharmacy that they have. Most of the respondents with this condition were identified through the mentioned institutions.

The health professionals must have full control of all hemoglobinopathies so they could play an active role in their diagnosis and symptoms.

Keywords: Anemia, Genetic Anemia, Hemoglobinopathies.

Abreviaturas, siglas e símbolos

AA- Aminoácidos

APPDH – Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias

AWGP – Anemia Working Group Portugal

CO₂ – Dióxido de carbono

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EH – Esferocitose Hereditária

G6PD – glicose-6-fosfato desidrogenase

GV – Glóbulos vermelhos

Hb – Hemoglobina

HBA1 e HBA2 – genes da α -globina

HBB – gene da β -globina

IV – Intravenoso

O₂- Oxigénio

OMS – Organização Mundial de Saúde

RNA – Ácido ribonucleico

VCM – volume corpuscular médio

Índice Geral

1. Introdução.....	10
2. Anemia.....	13
2.1. Dados Epidemiológicos.....	15
2.2. Hemoglobina.....	16
2.3. Anemias nutricionais e Anemia Megaloblástica	18
2.4. Anemias não megaloblásticas.....	19
2.5. Manifestações Clínicas.....	20
3. Anemias Genéticas - Hemoglobinopatias.....	21
3.1. Esferocitose Hereditária.....	22
3.2. Anemia Falciforme.....	23
3.3. Hemoglobinopatia SC.....	25
3.4. Talassémias	26
3.4.1. Alfa Talassemias	27
3.4.2. Beta Talassemias.....	28
3.5. Hemoglobinopatia S/β-talassemia	30
3.6. Formas de herança genética.....	31
3.7. Rastreio e Diagnóstico	34
3.8. Tratamento	36
4. Trabalho Experimental.....	39
5. Conclusão	49
Bibliografia	50
Apêndice I.....	I

Índice Figuras

Fig. 1 – Estrutura da Hemoglobina	16
Fig. 2 – Localização dos genes β e α -globina nos cromossomas 11 e 16.....	18
Fig. 3 – Principais alterações nas proteínas de membrana dos eritrócitos que causa EH.	22
Fig. 4 – Esquematização da mutação pontual no gene HBB que dá origem à Hb S.....	23
Fig. 5 – Fisiopatologia da anemia falciforme.	25
Fig. 6 – Classificação das deleções e da expressão fenotípica da α -talassemia	28
Fig. 7 – Prevalência de portadores de beta talassemia em Portugal.	29
Fig. 8 – Padrão de transmissão autossómico recessivo na anemia falciforme	32
Fig. 9 – Padrão de transmissão genética da hemoglobinopatia S/ β -talassemia.....	33
Fig. 10 – Padrão de transmissão genética da hemoglobinopatia SC	33
Fig. 11 – Fluxograma de diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias	34
Fig. 12 – Diagnóstico das hemoglobinopatias no rastreio pré-natal.....	36

Índice Gráficos

Gráfico 1 – Sexo dos doentes que participaram no estudo.....	41
Gráfico 2 - Ascendência familiar dos participantes do estudo.....	41
Gráfico 3 – Frequência da anemia.....	42
Gráfico 4 – Idade de diagnostico da anemia.....	44
Gráfico 5 – Frequência da realização de análises clínicas.....	46

Índice Tabelas

Tabela 1 - “Causas de Anemia”.....	14
Tabela 2 – Valores de VCM e possíveis causas de anemia.....	15
Tabela 3 – Valores de referência de hemoglobina de acordo com idade, género e gravidez.....	17
Tabela 4 – Faixa etária dos doentes que responderam aos questionários.....	40
Tabela 5 – Idade dos doentes que responderam aos questionários.....	40
Tabela 6 – Tipos de anemias identificadas entre os inquiridos.	43
Tabela 7 – Familiares dos doentes com anemia.	44
Tabela 8 – Sintomas associados à anemia descritos pelos inquiridos.	45
Tabela 9 – Terapêutica medicamentosa para o controlo da anemia indicada pelos inquiridos.	46
Tabela 10 – Terapêutica Medicamentosa e Anemia.....	47

1. Introdução

Algumas patologias têm como base alterações genéticas provenientes dos progenitores, como é o caso das hemoglobinopatias, doenças genéticas que estão na base de algumas anemias. O armazenamento dos genes localiza-se nos cromossomas, por norma, 23 de cada progenitor, sendo assim combinados em 23 pares de cromossomas, que apresentam cópias dos genes de cada progenitor. Quando ocorre uma mutação na cópia de um gene, esta alteração poderá alterar a sua funcionalidade. No entanto, se a alteração ocorrer em apenas uma das cópias, numa doença recessiva, esta alteração não causará doença genética, esta ocorre apenas quando a alteração existe nas duas cópias dos genes. Neste caso o indivíduo será apenas portador da mutação, podendo passar aos descendentes (Agosto et al., 2008; Korf, 2004).

O gene codifica uma sequência de bases, levando a uma sequência de aminoácidos (aa) que determinam as propriedades da proteína originada. As alterações nesta sequência codificadora do DNA são conhecidas por mutações, que podem levar à falha completa da expressão de um gene, a regulação ineficaz ou anormal função destas proteínas. As mutações podem ser classificadas quanto à sua natureza, podem ser deleções, inserções ou alterações de bases. As deleções e inserções podem abranger grandes regiões ou apenas uma única base (mutação pontual). As consequências destas mutações podem não ser graves se a proteína for produzida com as mesmas propriedades, mas podem por outro lado ter consequências como a terminação da tradução da proteína e consequente falta de expressão, quando a mutação leva a produção de um codão STOP (Korf, 2004).

As anemias são caracterizadas por uma alteração hematológica que ocorre frequentemente, definem-se por uma redução da massa de hemoglobina (Hb) no sangue, e consequentemente da massa eritrocitária, apresentando valores abaixo dos esperados consoante o sexo, a idade e o estado fisiológico do indivíduo (De Santis, 2019).

Muitas vezes o doente desvaloriza a anemia quando esta não interfere com o seu quotidiano. Quando é diagnosticada uma anemia é importante avaliar se esta surge de um problema primário que envolve a dinâmica hematopoiética ou se é consequência de uma patologia sendo a anemia o resultado desta ou até mesmo do seu tratamento (De Santis, 2019).

Estima-se que a anemia afete 25% da população mundial, com maior prevalência em diferentes zonas do globo, influenciada pela alimentação, sexo, idade, genética e altitude. As anemias por carências nutricionais são mais fáceis de tratar, através da suplementação, no entanto as anemias genéticas são por vezes graves pelo que o doente terá mais dificuldade no tratamento, podendo por vezes estabilizar a doença, mas poderá também ter períodos em que este tratamento não é possível ou suficiente, levando ao internamento hospitalar (Marques et al., 2016).

A Hb é uma metaloproteína com quatro cadeias polipeptídicas – globinas que constituem o seu grupo proteico, e um grupo prostético, o grupo heme ligado a um ião ferro. É a proteína mais abundante nos eritrócitos, tem como principal função transportar oxigénio (O₂) dos pulmões para os diversos tecidos e dióxido de carbono (CO₂) dos tecidos para os pulmões. Qualquer problema que leve à redução da concentração desta ou à diminuição de glóbulos vermelhos (GV) em circulação pode causar anemia (Barrera-Reyes & Tejero, 2019; Marques et al., 2016).

As células sanguíneas são produzidas no processo denominado de hematopoiese, a qual no adulto ocorre maioritariamente na medula óssea. Esta tem origem numa célula mãe que irá originar duas células filhas perante os estímulos. Este processo tem como principal reguladora uma glicoproteína, a eritropoietina, produzida nos rins (Bao et al., 2019).

As hemoglobinopatias são doenças hereditárias, de transmissão autossómica recessiva onde ocorrem alterações na Hb, com origem em mutações nos genes ou nas suas regiões regulatórias, responsáveis pela síntese de cadeias de globina. (Bain, 2006) As patologias associadas à Hb podem ser divididas em dois grupos. As alterações quantitativas (talassemias) são doenças onde se verifica diminuição da síntese de Hb, por diminuição da produção de um determinado tipo de globina e as alterações qualitativas devem-se a mutações pontuais onde se dá a produção de Hb anormais (Nascimento & Silva, 1985).

O rastreio e o diagnóstico de anemia, nomeadamente das anemias genéticas é extremamente importante para que possam ser detetadas atempadamente. E assim, instituir o tratamento, de modo a que se possa proporcionar ao doente uma qualidade de vida dita normal, através do controlo dos sinais e sintomas da anemia com análises periódicas e acompanhamento da doença. A presente dissertação teve como objetivos abordar de forma global as anemias e em particular as anemias genéticas, incluindo a realização de um estudo piloto sobre as anemias genéticas mais prevalentes na

população portuguesa. Para cumprir os objetivos foi efetuada uma pesquisa sobre a base das anemias, quais as alterações a nível fisiológico e fisiopatológico e quais as alterações genéticas. Relativamente ao estudo das anemias na população portuguesa foram efetuados questionários a utentes com diagnóstico de anemia ou com prescrição de medicamentos associados a anemias.

Ressalva-se assim a importância de análises de rotina e valorizar quaisquer sinais e sintomas que possam identificar uma possível anemia para identificação e tratamento atempado, evitando problemas de saúde consequentes.

2. Anemia

A anemia tem um impacto negativo na qualidade de vida, sendo identificado como um problema de saúde pública. Esta pode ser uma alteração secundária proveniente de uma doença primária, sendo por vezes necessário identificar a anemia e assim determinar qual ou quais as suas causas (Marques et al., 2016).

A incidência da anemia inclui países em desenvolvimento e mais desenvolvidos, apresentando consequências no desenvolvimento social e económico. É considerada uma das maiores causas responsáveis pela morbilidade e mortalidade no mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é definida através de valores de concentração de hemoglobina inferiores a 13 g/dL ou hematócrito <39% no homem adulto e nas mulheres na fase pós-menopausa e de 12 g/dL ou hematócrito <37% para mulheres na idade adulta (De Santis, 2019; Soliman et al., 2017; Butz, 2017).

A anemia é definida, de modo geral, por uma redução da concentração de Hb e de eritrócitos circulante no sangue, e na prática clínica é classificada de acordo com o volume corpuscular médio (VCM) das hemácias. Nesta classificação as características do indivíduo como o sexo, raça, idade, gestação, fatores genéticos e ambientais, são tidas em conta uma vez que a concentração destes se torna insuficiente para responder às necessidades de cada indivíduo. Esta redução da Hb é definida pela comparação dos níveis do indivíduo com os valores de referência e consequentemente com diminuição do transporte de O₂ aos órgãos e tecidos (Marques et al., 2016; De Santis, 2019).

A concentração de Hb comparativamente ao valor normal de referência é um dos fatores importantes na identificação do indivíduo como anémico, mas deverá também ter-se em conta o grau de saturação da hemoglobina, assim como o débito cardíaco. É extremamente importante ter em conta todos os parâmetros que possam sofrer alterações e que afetem o transporte de O₂ aos órgãos e tecidos (De Santis, 2019).

As anemias podem ser um sintoma/sinal de uma outra patologia, mas também uma manifestação associada a uma doença infecciosa, inflamatória, neoplasias, doenças autoimunes ou crónicas. As anemias podem também resultar de um défice nutricional de vitamina B12, ferro ou ácido fólico, e por último, podem ser também o resultado de alterações genéticas (Marques et al., 2016).

Podem ter várias origens, sendo elas provocadas pelo aumento da perda dos glóbulos vermelhos, pelo aumento da sua destruição, da sua necessidade ou pela diminuição da sua produção (De Santis, 2019).

Nas crianças, a anemia é maioritariamente assintomática e detetada apenas se a criança se inserir em algum grupo de risco, no qual são feitas análises para avaliação de alguma patologia. Quando a avaliação hematológica não é possível, irá ter-se em conta os sinais e historial clínico do doente, embora possam ser limitantes na avaliação da anemia (L. Sheng, M. Christopher, 2016; Marks, 2016).

Na tabela 1 estão descritas as várias causas possíveis de anemia.

Tabela 1 - “Causas de Anemia”. Adaptado de (Tobergte & Curtis, 2013).

Causas de Anemia
<u>Aumento da perda de glóbulos vermelhos</u> • Perda sanguínea aguda: hemorragia por trauma, cirurgia ou parto • Perda sanguínea crónica: trato gastrointestinal, urinário ou reprodutivo
<u>Diminuição da produção de glóbulos vermelhos</u> • Défice nutricional • Infecção viral • Alterações medulares (leucemia, anemia aplástica) • Redução da produção de eritropoietina (insuficiência renal crónica) • Doença crónica • Intoxicação da medula por metais ou fármacos
<u>Aumento da destruição de glóbulos vermelhos</u> (hemólise) • Infecções (bacteriana, viral ou parasitária) • Fármacos • Doenças autoimunes (doença hemolítica) • Doenças genéticas (anemia falciforme, talassemia, deficiência de G6PD) • Doença hemolítica do recém-nascido • Outras doenças, coagulação intravascular disseminada, síndrome hemolítica urémica, purpura trombocitopenia trombótica
<u>Aumento fisiológico da necessidade de glóbulos vermelhos e ferro</u> • Gravidez • Amamentação

Quando diagnosticada uma anemia, esta deve ser caracterizada em micro-, normo- ou macrocítica, através do valor do VCM, presente no hemograma, indicando também a possível causa desta alteração. Estes valores de referência e as possíveis causas estão descritas na Tabela 2 (Julia & Maman, 2014).

Tabela 2 – Valores de VCM e possíveis causas de anemia. Adaptado de (Julia & Maman, 2014).

Caracterização da Anemia	VCM fL (fentolitro)	Possíveis causas
Microcítica	< 80	Deficiência de ferro Talassemia Anemia sideroblástica Intoxicação Anemia de doença crónica
Normocítica	80 a 99	Anemia de doença crónica Desordens medulares Anemia Hemolítica Causas extrínsecas (drogas, toxinas, vírus, radiação)
Macrocítica	> 100	Deficiência em vitamina B12 e/ou B9 Mielodisplasias Hemólise Fármacos (Hidroxiureia, Zidovudina, Metotrexato)

2.1. Dados Epidemiológicos

A OMS estima que a prevalência de anemia a nível mundial seja de 24,8% e, em Portugal cerca de 15% (Marques et al., 2016; Soliman et al., 2017).

Nas anemias por carências nutricionais, apenas 50% da anemia é causada pela deficiência em ferro, sendo que o restante é causado por carência em vitamina B12, vitamina A, B9 e outras patologias infecciosas (Soliman et al., 2017).

A anemia mais comum no mundo é a anemia ferropénica, pelo que é extremamente importante conhecer os mecanismos básicos do metabolismo do ferro, de maneira a que seja possível prevenir, diagnosticar e tratar esta anemia, uma vez que o ferro é essencial ao transporte de O₂ pela Hb (De Santis, 2019).

Relativamente às doenças genéticas relacionadas com a Hb, estima-se que por ano e a nível global cerca de 330.000 pessoas nasçam com alterações hereditárias graves, prevalentemente com anemia falciforme ou umas das suas variantes ou, com uma forma de talassemia (L. Sheng, M. Christopher, 2016).

2.2. Hemoglobina

A Hb é uma hemoproteína que se encontra no interior dos eritrócitos responsável pela sua coloração vermelha característica. A sua síntese ocorre nos precursores eritroides até aos GV maduros, onde esta já não ocorre. Na síntese do heme são necessárias 8 enzimas, com controlo genético diferente, a primeira e as três últimas reações enzimáticas ocorrem na mitocôndria e as quatro reações intermédias ocorrem no citosol. Nas diferentes etapas da vida humana, período fetal, neonatal e vida adulta, ocorre síntese de diferentes tipos de globina, alterando-se assim o tipo de Hb maioritário nos GV (Bain, 2006).

A molécula de Hb é composta por um grupo prostético, o grupo heme e por uma fração proteica denominada de globina. Esta fração proteica é composta por quatro cadeias polipeptídicas de globina, das quais duas são denominadas de α (alfa) e outras duas de β (beta), ambas são semelhantes relativamente ao comprimento, no entanto, diferem quanto à sequência de aa que fazem parte da sua constituição (Vorst, 2020).

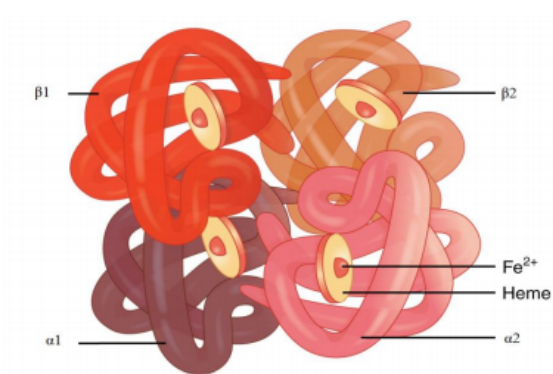


Fig. 1 – Estrutura da Hemoglobina. Adaptado de (Loukopoulos, 2002).

Os valores de referência da Hb, descritos na tabela 3, são variáveis de acordo com a idade, o género, a altitude ou a gravidez (De Santis, 2019).

Tabela 3 – Valores de referência de hemoglobina de acordo com idade, género e gravidez. Adaptado de (Saúde, 2018).

Género / Idade / Gravidez	Valores de referência da hemoglobina (g/dL)
Homens adultos	13,0 - 17,0
Mulheres	12,0 - 15,0
Grávidas	
1º Trimestre (0 – 12 semanas)	11,0 - 14,0
2º trimestre (13 – 28 semanas)	10,5 - 14,0
3º trimestre (29 semanas – nascimento)	11,0 - 14,0

A Hb tem funções extremamente importantes no correto funcionamento do organismo, das quais podemos destacar o estabelecimento de interação entre ligandos, nomeadamente de fármacos, acumulação de metabolitos fisiologicamente ativos e a mais relevante a nível funcional, o transporte de gases pela circulação sanguínea. (Vorst, 2020)

Devido à inativação dos genes de globina podem surgir alterações no tipo de Hb, dá-se uma progressiva alteração dos genes ζ para os genes α , localizados no cromossoma 16, e dos genes ε para os genes γ , δ e β sucessivamente, posicionados no cromossoma 11. O individuo na fase adulta apresenta na sua constituição Hb normais, como Hb A ($\alpha_2\beta_2$) cerca de 97%, HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) em cerca de 2% e HbF ($\alpha_2\gamma_2$) em percentagem inferior a 1% (Nascimento & Silva, 1985; Vorst, 2020).

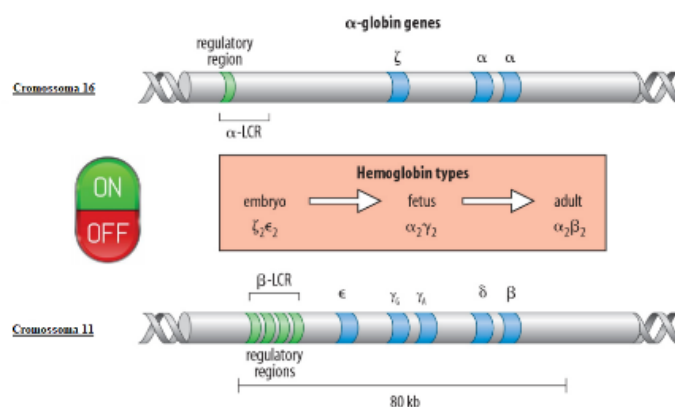


Fig. 2 – Localização dos genes β e α -globina nos cromossomos 11 e 16.
Reproduzido de (J. Costa, 2017).

2.3. Anemias nutricionais e Anemia Megaloblástica

As anemias nutricionais são causadas por insuficiência de determinados nutrientes necessários a cada indivíduo, estas insuficiências podem dever-se a um défice na ingestão da alimentação diária, por aumento de perda de nutrientes, por infeções parasitárias ou por hemorragias, como por exemplo, no parto ou na menstruação, por má absorção, alteração do metabolismo destes nutrientes ou administração de fármacos que afetam a síntese de DNA, no caso da anemia megaloblástica (L. Sheng, M. Christopher, 2016; Barrera-Reyes & Tejero, 2019).

Neste tipo de anemias opta-se pelo tratamento e/ou prevenção, sendo a mais comum a anemia ferropénica, nestas também se inserem as carências em vitaminas A, B12, B6, B9, C, D, E, carência em riboflavina, cobre e zinco. A maioria destes nutrientes são extremamente importantes no normal funcionamento do organismo, as vitaminas A, B6 e B12 são necessárias à normal produção de GV e as vitaminas C e E na proteção destes pelas suas funções antioxidantes. Os elementos como o cobre e o zinco são elementos estruturais de enzimas que atuam no metabolismo do ferro (Tobergte & Curtis, 2013; De Santis, 2019).

A deficiência em ferro é desenvolvida normalmente pelo aumento das necessidades de ferro, uma absorção diminuída, perda aumentada ou por uma dieta desadequada em períodos de maior necessidade como por exemplo, na infância e na gravidez ou quando a eliminação de ferro é superior ao seu aporte. Estes fatores não significam que exista uma patologia, pode acontecer em indivíduos saudáveis, no

entanto existem grupos com maior predisposição. Nesta situação é indicado tratamento farmacológico com ferro (L. Sheng, M. Christopher, 2016).

Algumas vitaminas do complexo B estão relacionadas com a síntese de Hb e com o metabolismo do ferro, sendo as mais relevantes as vitaminas B2, B12 e B9. A deficiência em vitamina B12 e B9 pode levar a anemia megaloblástica, estas vitaminas são necessárias à síntese de DNA e a divisão celular na medula óssea. A anemia megaloblástica é causada por défice na síntese de DNA que envolve precursores da hematopoiese (L. Sheng, M. Christopher, 2016; Socha et al., 2020).

A deficiência em vitamina B12 pode ter origem na má absorção quando existe atrofia gástrica, mais comum nos idosos. É também comum na doença autoimune, a anemia perniciosa, onde são formados anticorpos contra um fator essencial para a absorção de vitamina B12 e nas infeções causadas por bactérias e outros parasitas (L. Sheng, M. Christopher, 2016).

A carência em vitamina B9 é mais comum nas populações que consomem poucos vegetais, na mulher grávida e nos bebés prematuros. Nas mulheres grávidas existe uma maior necessidade de vitamina B9, assim como na amamentação (De Santis, 2019).

2.4. Anemias não megaloblásticas

Ao contrário das anemias megaloblásticas, nas anemias não megaloblásticas não existe o compromisso da síntese de DNA. Na distinção de anemia megaloblásticas de anemias não megaloblásticas o exame da medula óssea pode ser útil, quando as alterações a nível do sangue periférico não são claras. As anemias não megaloblásticas podem ter origem pela ingestão abusiva e continuada de álcool, hipotireoidismo, doença hepática, falência medular e outras doenças hereditárias que por norma, não estão associadas à síntese de DNA. A anemia não megaloblástica diferencia-se da anemia megaloblástica na observação de esfregaços de sangue periférico onde são visíveis macrócitos com forma arredondada e onde não existe hipersegmentação dos neutrófilos (Socha et al., 2020; Bain, 2006).

2.5. Manifestações Clínicas

Os sinais e sintomas das diversas anemias são variáveis e dependentes da origem, gravidade e principalmente de cada indivíduo e do seu estado fisiopatológico. Os sintomas mais comuns que se acentuam com a intensificação da anemia são: cansaço, dispneia, astenia e palpitações. No entanto são também comuns queixas como tonturas e cefaleias. O sinal mais comum é a palidez (De Santis, 2019; L. Sheng, M. Christopher, 2016).

Nas crianças, apesar de serem maioritariamente assintomáticas, poderão apresentar sintomas como irritabilidade quando existe deficiência em ferro, icterícia, falta de ar ou palpitações. Quando é feita uma avaliação física, pode ser detetada taquicardia ou taquipneia e até insuficiência cardíaca, quando estas apresentam anemia aguda ou grave. A palidez é associada a anemia grave e é pouco visível na anemia leve (Marks, 2016).

Na anemia megaloblástica, os indivíduos sintomáticos apresentam sinais e sintomas semelhantes a uma anemia, podendo também apresentar icterícia, distúrbios neurológicos, atrofia ótica, entre outros. A intensidade da sintomatologia está associada à severidade e à causa adjacente à anemia. Quando os indivíduos são assintomáticos, a anemia é diagnosticada através de observação hematológica por avaliação do hemograma quando são feitas análises de rotina (Teresa & Gonçalves, 2018).

3. Anemias Genéticas - Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias são causadas por mutações nos genes responsáveis pela síntese de cadeias de globina ou nas regiões regulatórias. Estas são doenças hereditárias, de transmissão autossômica recessiva onde estão presentes alterações na Hb. As Hemoglobinopatias podem ser classificadas como qualitativas, quando se dá a síntese de cadeias de globina de estrutura anormal ou quantitativas, quando a alteração afeta a síntese de cadeias normais (Nunes et al., 2017).

Estas patologias podem ser causadas por mutações pontuais, fusão de genes, deleções e mutações que podem transformar uma sequência codificante num codão STOP ou podem alterar um codão STOP numa sequência codificante. As mutações que ocorrem nos genes das globinas nem sempre têm consequências negativas, uma vez que o código genético é redundante e a mutação ocorrida pode também gerar um codão que codifique para o mesmo aa (Sara Santana Martinho e Gomes Polainas, 2016; Bain, 2006).

Num humano adulto considerado normal, este apresenta na sua constituição a Hb A em cerca de 96,5-98% com um par de cadeias α e um par de cadeias β , Hb A₂ em cerca de 1,5-3,5% com um par de cadeias α e um par de cadeias δ e por último a Hb F em cerca de 0-1% com um par de cadeias α e um par de cadeias γ . Assim, qualquer alteração nos genes que codificam estas cadeias poderão levar a uma hemoglobinopatia (J. Costa, 2017).

As variantes da Hb surgem por anormalidades que afetam os genes da α -globina (*HBA1* e *HBA2*) ou genes estruturais da β -globina (*HBB*). As alterações quantitativas correspondem a inserções de aa, deleções ou mutações de sequências intervenientes com os intrões, que correspondem a talassemias e resultam na diminuição da produção de cadeias de globina. As alterações qualitativas correspondem a substituições de aa e consequentemente a hemoglobinopatias (CDC, 2015).

Uma mutação no gene *HBB* que cause uma substituição de um aa na proteína β globina origina o alelo β^S da Hb falciforme (Kato et al., 2017).

3.1. Esferocitose Hereditária

A Esferocitose Hereditária (EH), anemia hemolítica congénita comum nos caucasianos, resulta de alterações das proteínas da membrana do eritrócito. É uma anemia de gravidade variável, com icterícia intermitente, fragilidade osmótica aumentada, esplenomegalia, presença de esferócitos no esfregaço de sangue periférico e com resposta favorável à esplenectomia. As alterações em determinadas proteínas da membrana estão na origem da diminuição da resistência osmótica dos esferócitos fazendo com que estes percam resistência, elasticidade e capacidade de formação, reduzindo a sua capacidade de atravessar entre células endoteliais (Granjo et al., 2003; Monteiro et al., 2018).

As principais alterações que causa EH estão representadas na figura 3.

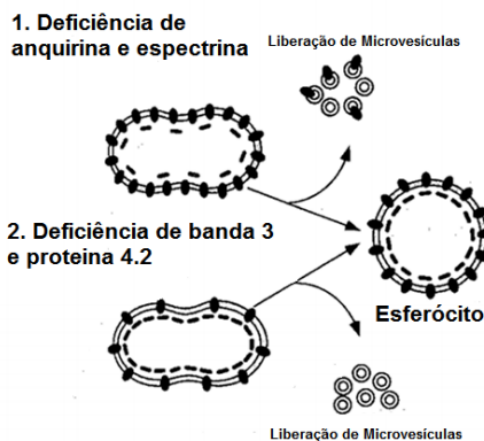


Fig. 3 – Principais alterações nas proteínas de membrana dos eritrócitos que causa EH. Reproduzido de (Yusof, 2013).

A expressão da EH do ponto de vista fenotípico é muito heterogénea, podendo variar de formas assintomáticas até situações anémicas muito graves e dependentes de transfusões. Na sua forma considerada ‘típica’ os doentes apresentam uma anemia moderada desde o nascimento, esplenomegalia e normalmente apresentam historial familiar de EH. Na sua expressão ligeira, a anemia é leve e a hemólise é facilmente compensada, apresentando a nível de análises laboratoriais uma percentagem de reticulócitos e de bilirrubina sérica ligeiramente aumentada. Os portadores assintomáticos só são diagnosticados por norma através de estudos familiares, já os

doentes com a forma grave de EH são dependentes de transfusões e a correção da anemia só é parcial com a esplenectomia, esta forma de EH é de hereditariedade recessiva (Granjo et al., 2003; Monteiro et al., 2018).

3.2. Anemia Falciforme

A anemia falciforme ou drepanocitose é uma hemoglobinopatia mais comum e severa da doença falciforme, na forma homozigótica, é uma manifestação autossómica recessiva originada por uma mutação pontual *missense* num nucleótido do gene *HBB*, no cromossoma 11, onde se dá a troca de uma base adenina (A) por uma timina (T), provocando uma alteração no sexto codão do RNAm e por consequente dá-se a substituição do ácido glutâmico pelo aminoácido valina, levando à produção de uma hemoglobina com estrutura alterada (Gervásio, 2019; Kato et al., 2017).

Esta substituição é responsável pela polimerização da molécula no interior dos eritrócitos, perante baixas concentrações de O₂, evento subjacente à fisiopatologia da doença. Em condições anormais de desoxigenação, acidez e desidratação celular, as ocorrências hidrofóbicas entre os tetrâmeros da HbS no interior dos GV são potenciadas pelo aa valina, levando a precipitação e polimerização de agregados de polímeros em fibras de tubulina (Gervásio, 2019).

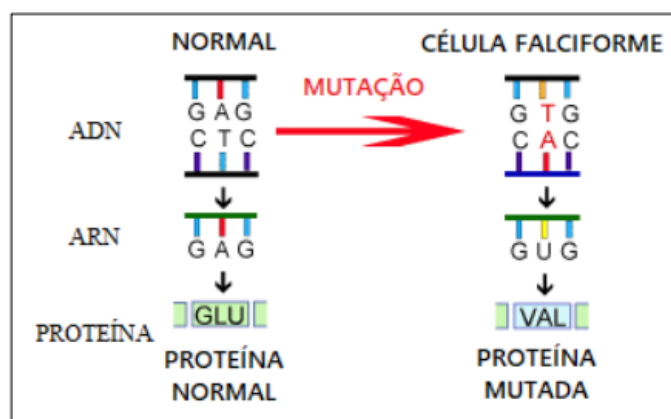


Fig. 4 – Esquematização da mutação pontual no gene HBB que dá origem à Hb S. reproduzido de (Gervásio, 2019).

Esta Hb de estrutura alterada apresenta uma forma mais longa e rígida conhecida por hemácia com forma de foice. A alteração estrutural representada na figura 4,

promove a síntese de uma cadeia de globina β mutada que, quando associada a outra cadeia com a mesma mutação irá originar a formação de uma variante anormal de Hb, a HbS, que apresenta propriedades diferentes da HbA (Gervásio, 2019).

O portador desta alteração pode ser assintomático caso seja heterozigótico ou sintomático no caso de homozigótico. Este tipo de anemia é uma doença inflamatória crónica que se poderá manifestar pela oclusão de pequenos vasos sanguíneos. Poderá originar lesão tecidual isquémica, manifestando-se com dor intensa e possível necrose em vários órgãos, apresentando morbilidade e mortalidade elevada. As crianças portadoras desta anemia apresentam elevado risco de desnutrição e infeções que podem conduzir a anemia aguda grave. As complicações associadas a esta doença podem manifestar-se como acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, doença pulmonar falciforme, hipertensão pulmonar, nefropatia ou doença renal terminal (Nunes et al., 2017; L. Sheng, M. Christopher, 2016; Daniel E Shumer, 2017; Telen et al., 2019).

As duas consequências fisiopatológicas principais na anemia falciforme são:

- Ciclos repetidos de produção de hemácias em forma de foice, pelo dano na membrana dos GV levando a desidratação celular e consequente destruição prematura destes, originando uma anemia hemolítica crónica,
- As hemácias falciformes são mais rígidas, levando ao aumento da viscosidade do sangue e à obstrução do fluxo capilar, causando hipoxia no tecido, que consequentemente poderá originar morte celular e a longo prazo à necrose do órgão. Os episódios agudos levam à crise chamada de dor vaso-oclusiva (Forget & Franklin Bunn, 2013).

Na figura 5, está representada, de forma simplificada, a fisiopatologia da anemia falciforme.

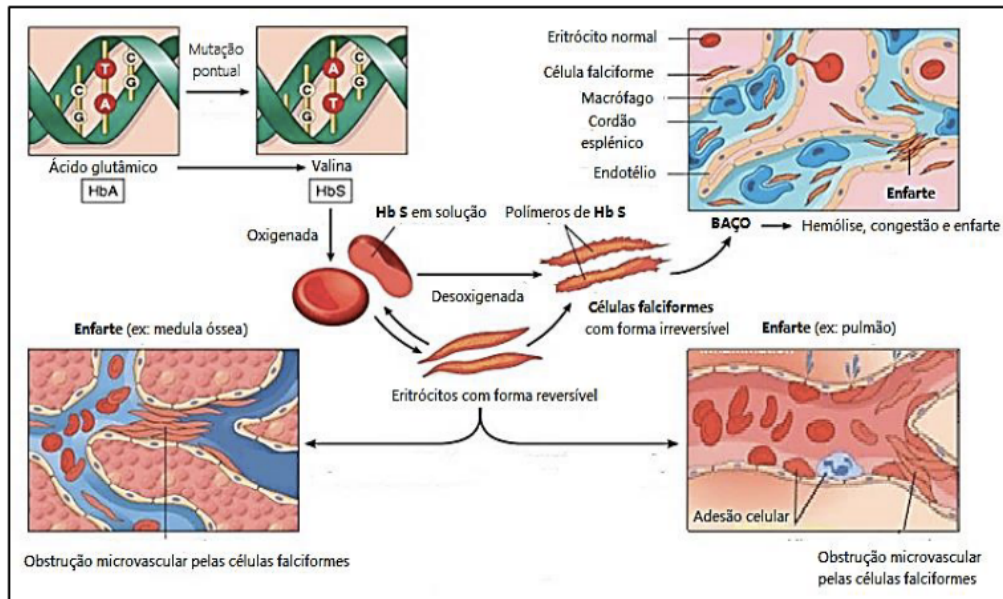


Fig. 5 – Fisiopatologia da anemia falciforme. Reproduzido de (Gervásio, 2019).

3.3. Hemoglobinopatia SC

A hemoglobinopatia SC é uma patologia de transmissão heterozigótica onde o indivíduo apresenta nos eritrócitos 50% de Hb S e 50% de Hb C. Esta patologia é caracterizada por eritrócitos desidratados, falcização intracelular e aumento da viscosidade sanguínea. Os herdeiros desta patologia apresentam mutações ocorridas na posição 6 da β globina, uma mutação pontual, levando à substituição do ácido glutâmico por valina na HbS e a substituição de lisina por ácido glutâmico na HbC, as variantes anormais da molécula de Hb. O gene mutado para a Hb S é de um progenitor e o outro gene mutado de Hb C é proveniente do outro progenitor (Pecker et al., 2017).

Com estas mutações, dá-se a desidratação dos eritrócitos, que leva ao aumento da concentração de Hb S, podendo ocorrer polimerização e consequentemente a formação de moléculas mais longas e rígidas, perda da flexibilidade dos eritrócitos causando obstruções na microcirculação e aumento da viscosidade sanguínea. Relativamente às moléculas de Hb C, se em condições de elevada oxigenação esta tende a cristalizar-se na célula, como consequência também da sua desidratação, os GV aumentam a sua densidade tornando-se hipercrômicos, microcíticos e com elevada concentração de hemoglobina globular média (Pecker et al., 2017; Karna, Bibek, Jha, Sumana Eiman, 2020).

A Hb F, embora em concentração muito reduzida, é uma potencial terapêutica para esta patologia uma vez que esta impede a cristalização da Hb C e a polimerização da Hb S (Pecker et al., 2017; Karna, Bibek; Jha, Sumana; Eiman, 2020).

Apesar de menos severa que a anemia falciforme, a hemoglobinopatia SC apresenta várias manifestações clínicas, tais como:

- Retinopatia proliferativa, a mais frequente, provocada pelo aumento excessivo dos vasos sanguíneos na retina;
- Crises de dor intensa;
- Crises esplénicas agudas, pela retenção aumentada de eritrócitos sinusoides esplénicos;
- Asplenia funcional, perda de funcionalidade do baço;
- Osteonecrose ou necrose avascular, geralmente nos ombros e ancas;
- Síndrome torácica aguda;
- Priapismo (ereção involuntária);
- Anemia hemolítica, embora menos severo do que na anemia falciforme (Pecker et al., 2017; Karna, Bibek; Jha, Sumana; Eiman, 2020).

3.4. Talassémias

As talassemias resultam da ausência ou diminuição da síntese de uma ou mais cadeias da Hb, caracterizando-se pela modificação na membrana e destruição precoce do eritrócito, levando a hipocromia e microcitose, alterações características desta hemoglobinopatia. As talassemias são um tipo de hemoglobinopatias, autossómicas recessivas, caracterizadas por anemia hemolítica e eritropoiese alterada. A classificação das talassemias baseia-se no tipo de cadeia que não é produzida, sendo as mais frequentes nas cadeias α e β . Quando as deleções removem os genes α causam talassemias α , e as talassemias β resultam de deleções e/ou substituições de bases nitrogenadas que podem ocorrer nas regiões promotoras dos genes β , nos exões ou nos intrões. Quando sintomáticas, as talassemias são muitas vezes fatais na infância, apresentando-se como anemia hemolítica intensa (Nunes et al., 2017; L. Sheng, M. Christopher, 2016; Forget & Franklin Bunn, 2013; Farashi & Harteveld, 2018).

3.4.1. Alfa Talassemias

A α talassemia tem origem na diminuição da síntese da cadeia α globina, codificada por quatro genes diferentes ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$), dois genes (HBA1 e HBA2) em cada cópia do cromossoma 16 homólogo. Assim, a codificação para a síntese de α globina é feita por quatro genes. O gene HBA1 é responsável por um terço da síntese total da α globina e o gene HBA2 é responsável por dois terços, assim sabemos que as mutações localizadas no gene HBA2 darão origem a consequências mais graves da doença do que as mutações no gene HBA1. Este tipo de talassemia pode apresentar diferentes formas relacionadas com o número de genes deletados ou mutados onde se dá uma deficiente produção de cadeias α -globina da Hb. Esta é uma doença hereditária, autossómica recessiva e caracteriza-se pela presença de uma anemia microcítica hipocrómica. É das doenças genéticas monogénicas mais comuns a nível mundial. A sua gravidade é variável, pode ser praticamente assintomática como pode ir desde hipocrómica microcítica leve até a uma condição hemolítica fatal, sendo esta última classificada como doença Hidropsia fetal de Bart, onde não existe qualquer síntese de cadeias α globina pela ausência de genes HBA (talassemia homozigótica). A talassemia α surge geralmente de deleções, mas as mutações pontuais também podem ocorrer, estas afetam um ou mais genes α , que definem a gravidade da doença (Farashi & Hartevel, 2018).

Como descrito na figura 6, a deleção de quatro genes é incompatível com a vida, originando hidrópsia fetal. A deleção ou mutação de três genes leva a anemia moderada a grave, designada por doença da hemoglobina H. Quando a deleção ou mutação ocorre em dois genes dá-se uma anemia ligeira microcítica e hipocrómica. Quando ocorre em apenas um gene a anemia pode ser fenotipicamente silenciosa na qual o eritrograma se apresenta dentro dos valores normais, podendo também manifestar-se por hipocromia isolada e ligeira microcitose (S. N. Costa et al., 2016; Forget & Franklin Bunn, 2013).

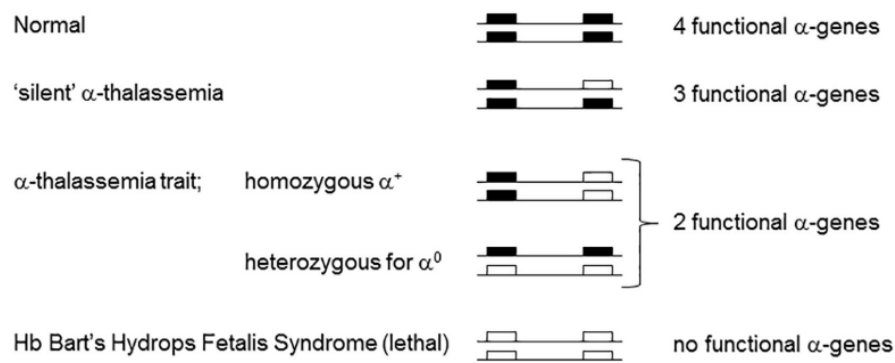


Fig. 6 – Classificação das deleções e da expressão fenotípica da α -talassemia.
Reproduzido de (Farashi & Hartevel, 2018)

3.4.2. Beta Talassemias

Como descrito anteriormente, este tipo de hemoglobinopatia caracteriza-se pela diminuição ou ausência da síntese de uma das cadeias β da Hb, levando a síntese excessiva de α globina. O grau deste desequilíbrio é determinante para a severidade da doença. Assim, as mutações que levam à completa inativação do gene β , onde não existem produção de β -globina causando talassemia β^0 . As mutações que ainda permitem alguma produção de β -globina e consoante o grau de produção originam talassemia β^+ ou β^{++} . As variantes da β -globina mais comuns são HbS, HbC, HbD, HbE e HbG. Este tipo de anemia geralmente deve-se a mutações pontuais, que podem ser substituições de bases únicas, pequenas inserções ou deleções dentro do gene da beta globina (HBB) e que podem ter consequências na transcrição, no processamento do RNA ou na tradução de RNAm. A mutação em uma subunidade da β -globina resulta numa combinação de uma variante com um Hb normal levando à expressão heterozigótica. Mutações em ambas subunidades da β -globina resulta em doença com expressão homo ou heterozigótica. O excesso de cadeias α globina agregam-se a precursores de GV, levando à sua maturação anormal e destruição prematura da medula óssea. O grau de diminuição da síntese destas cadeias e o grau de equilíbrio entre as cadeias sintetizadas ditará a gravidade da doença, podendo assim ser caracterizada em três tipos:

- Talassemia *minor*, o individuo apresenta uma anemia ligeira microcítica, sem sintomas graves,

- Talassemia intermédia, a situação clínica é variável podendo ser necessárias transfusões ocasionais,

- Talassemia *major*, também conhecida como doença de Cooley, o indivíduo é dependente de transfusões que trazem complicações graves como a sobrecarga de ferro. As complicações mais marcantes da β talassemia para além da sobrecarga de ferro são os danos a nível endócrino e cardíaco, problemas esqueléticos e esplenomegalia (S. N. Costa et al., 2016; Forget & Franklin Bunn, 2013; Origa, 2017; CDC, 2015; Farashi & Hartevel, 2018).



Fig. 7 – Prevalência de portadores de beta talassemia em Portugal. Adaptado de (S. N. Costa et al., 2016).

3.5. Hemoglobinopatia S/ β -talassemia

A hemoglobinopatia S/ β -talassemia é uma patologia de expressão heterozigótica que pode variar muito quanto à sua gravidade dependendo da natureza da mutação associada à β -talassemia e assim à produção de cadeias de β globina que sofre alterações. Podemos ter redução na produção (β^+) ou ausência de produção (β^0). Este tipo de modificação irá determinar a classificação da S/ β -talassemia em S/ β^+ -talassemia ou S/ β^0 -talassemia, respetivamente, determinando também a gravidade da patologia. Esta anemia genética surge a partir da herança dos dois genes responsáveis pela β -talassemia e pelo gene mutado responsável pela anemia falciforme, levando à associação das duas patologias. Assim, podemos caracterizar esta hemoglobinopatia pela redução ou ausência da síntese de eritrócitos normais devido à produção de quantidades distintas de cadeias de globina β e consequentemente diferentes quantidades de hemoglobina normal, mas também pela presença de células falciformes, que obstruem vasos sanguíneos e sofrem hemólise prematuramente, dando origem a anemia hemolítica (Kotila, 2016; CDC, 2015).

Os indivíduos com S/ β^+ -talassemia apresentam menos severidade e complicações clínicas do que os indivíduos com S/ β^0 -talassemia, mas de forma geral estes apresentam manifestações clínicas como:

- Anemia hemolítica;
- Infecções frequentes;
- Enfarte;
- Hipertensão pulmonar;
- Episódios vaso-oclusivos frequentes e dolorosos;
- Aumento do baço
- Síndrome torácica aguda.

Estas manifestações clínicas estão altamente relacionadas com a mutação associada à β -talassemia e são muito variáveis, podendo os doentes apresentar formas muito graves ou serem assintomáticos.

De forma geral a hemoglobinopatia S/ β^0 -talassemia é muito semelhante à anemia falciforme e a S/ β^+ -talassemia, sendo uma patologia menos severa que a hemoglobinopatia SC (Kotila, 2016).

3.6. Formas de herança genética

A prevenção e o rastreio são as formas mais eficazes de evitar a transmissão de anemias de origem genética. Assim, a prevenção permite a identificação atempada de casais portadores para que estes possam fazer as suas escolhas reprodutivas, normalmente o casal opta pelo diagnóstico genético pré-implantação ou pelo diagnóstico pré-natal (Miranda, 2011).

As hemoglobinopatias são transmitidas de forma autossómica recessiva, salvo raras exceções, e assim se ambos possuírem mutações graves no gene *HBB* ou no gene *HBA* significa que existe 1 em 4 possibilidades em cada gravidez de o feto ser portador de uma hemoglobinopatia severa. O diagnóstico pré-natal é o melhor método de prevenção do nascimento de crianças com talassemias, assim sempre que os pais sejam portadores este é imprescindível (Sara Santana Martinho e Gomes Polainas, 2016).

A anemia falciforme é uma forma homozigótica da doença falciforme de maior severidade, esta surge de uma mutação pontual *missense* no gene *HBB* como referido anteriormente. As formas heterozigóticas da doença falciforme são as hemoglobinopatias SC e S/ β talassemia, sendo que a sua severidade difere de indivíduo para indivíduo. O portador de anemia falciforme se heterozigótico simples, este herdou apenas a mutação de um dos progenitores não sendo considerado doente (Farashi & Hartevel, 2018).

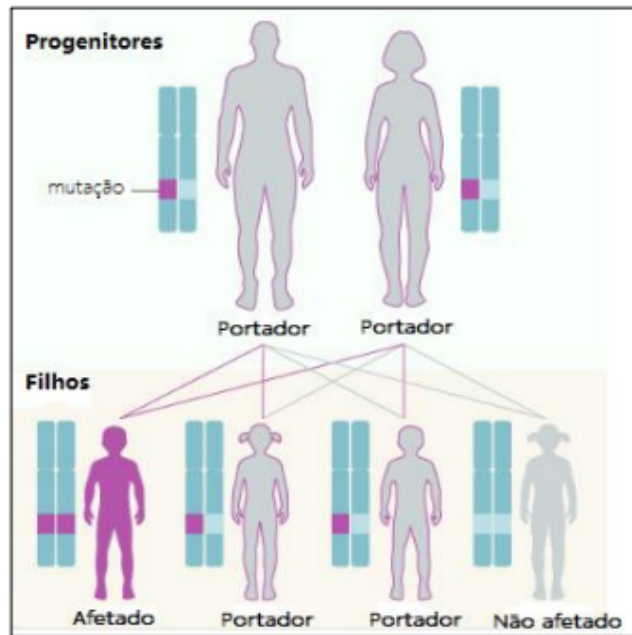


Fig. 8 – Padrão de transmissão autossômico recessivo na anemia falciforme. Reproduzido de (Gervásio, 2019).

No caso de o descendente receber de ambos os progenitores o gene mutado este desenvolverá a doença falciforme, se o descendente receber apenas um gene mutado de um dos progenitores este não é considerado doente, mas sim portador da doença, pelo que poderá mais tarde transmitir o gene mutado à geração seguinte. Outra situação possível é quando um progenitor não apresenta mutação nos genes, mas o outro progenitor é portador de anemia falciforme. Neste caso, os descendentes destes apresentam 50% de probabilidade de não serem afetados e 50% de probabilidade de ser também portador de anemia falciforme, tal como o seu progenitor que possui a mutação do gene. Se ambos os progenitores forem portadores de anemia falciforme, os descendentes terão 25% de probabilidade de não serem afetados, 25% de probabilidade de desenvolver anemia falciforme e 50% de probabilidade de serem portadores de anemia falciforme (Gervásio, 2019).

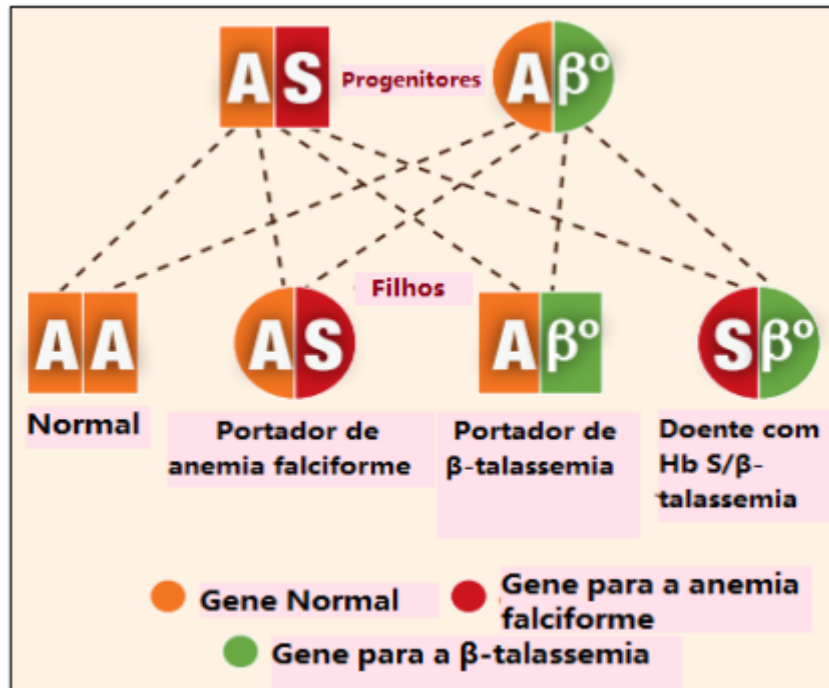


Fig. 9 – Padrão de transmissão genética da hemoglobinopatia S/β-talassemia. Reproduzido de (Gervásio, 2019).

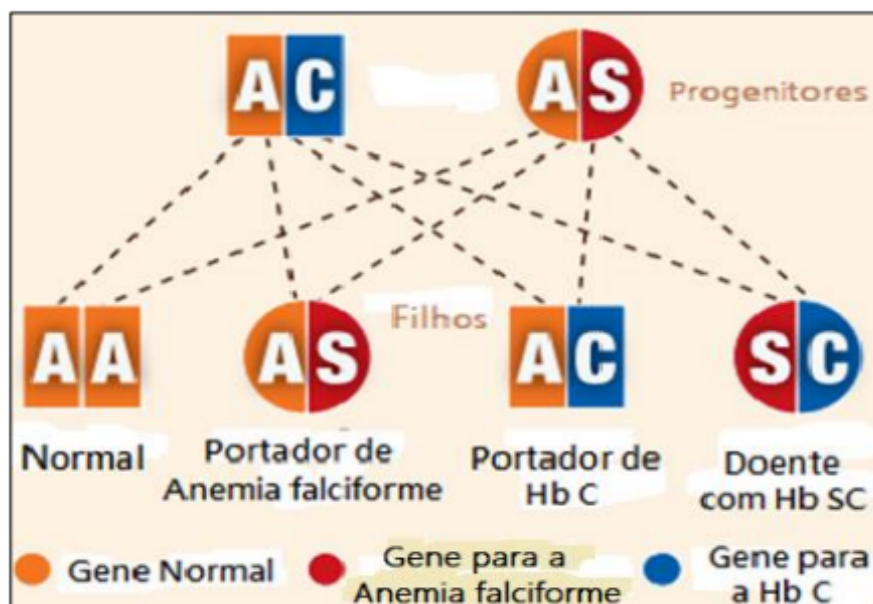


Fig. 10 – Padrão de transmissão genética da hemoglobinopatia SC. Reproduzido de (Gervásio, 2019).

3.7. Rastreio e Diagnóstico

Em Portugal, as formas mais graves de hemoglobinopatias mais comuns são a anemia falciforme e a β talassemias major e intermédia. Um casal, se ambos forem portadores de uma mutação (heterozigóticos) apresentam a probabilidade de 25% de terem filhos com as duas mutações (homozigóticos), doentes que apresentarão a forma mais grave destas patologias, geralmente com elevada morbilidade e mortalidade. Assim, neste contexto, é recomendado a deteção e informação pré-concecional nos portadores, para aconselhamento genético e realização de diagnóstico pré-natal (Direcção-Geral da Saúde, 2004).

Nas hemoglobinopatias, o diagnóstico laboratorial é feito com base nas análises bioquímicas, biofísicas e moleculares para confirmação. Os rastreios das talassemias são efetuados através de métodos laboratoriais convencionais consistem na avaliação de índices hematológicos e quantificação de Hb A₂ e da Hb F, juntamente com identificação de variantes de Hb, no entanto a confirmação do diagnóstico é feita através da análise de DNA. A base para a identificação de portadores de talassemias são a morfologia dos GV e a determinação de índices hematológicos, seguidos da separação e quantificação de frações de Hb presentes (S. N. Costa et al., 2016).

Na figura 11, está representado o fluxograma de diagnóstico laboratorial, segundo o Instituto Nacional de Saúde.

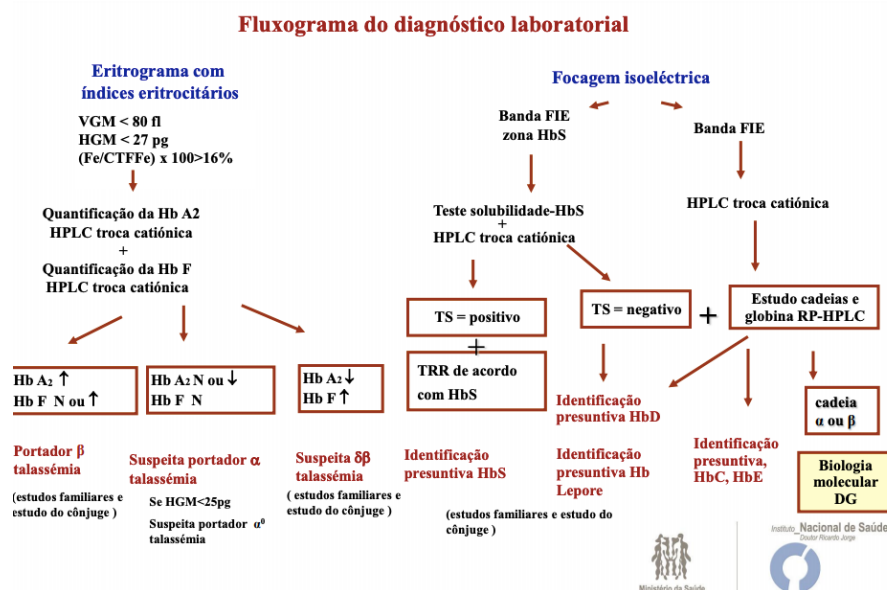


Fig. 11 – Fluxograma de diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias.
Reproduzido de (Miranda, 2011).

As talassemias são muito complexas, pelo que certas variantes heterozigóticas, embora raras podem ser comuns em algumas etnias. Na α -talassemia do adulto, o diagnóstico só pode ser feito através de técnicas de genética molecular, justifica-se quando o casal em idade fértil apresenta microcitose, e quando a anemia ferropénia, β -talassemia e a presença de variantes da Hb já foram excluídas. O diagnóstico da β -talassemia é feito através da observação do aumento de HbA₂ (>3,5%), tipo de Hb que em situações normais estaria em cerca de 2% e diminuição dos índices eritrocitários (S. N. Costa et al., 2016; CDC, 2015).

É possível diminuir a morbimortalidade através do diagnóstico precoce, implementando medidas preventivas e gerais, com exceção da talassemia major onde a intervenção precoce não é tão eficaz (Farashi & Harteveld, 2018).

Na anemia falciforme o diagnóstico laboratorial baseia-se na análise molecular da Hb, através de métodos de separação das diferentes Hb, com identificação de alterações de percentagem de Hb F e Hb A₂ presente nos eritrócitos e com a pesquisa e deteção de Hb S.

Os métodos de separação da Hb no diagnóstico laboratorial englobam:

- Eletroforese
- Focagem isoeletrica (Isoelectric focusing – IEF)
- Cromatografia líquida de alta eficiência (High performance liquid chromatography) (Kato et al., 2017).

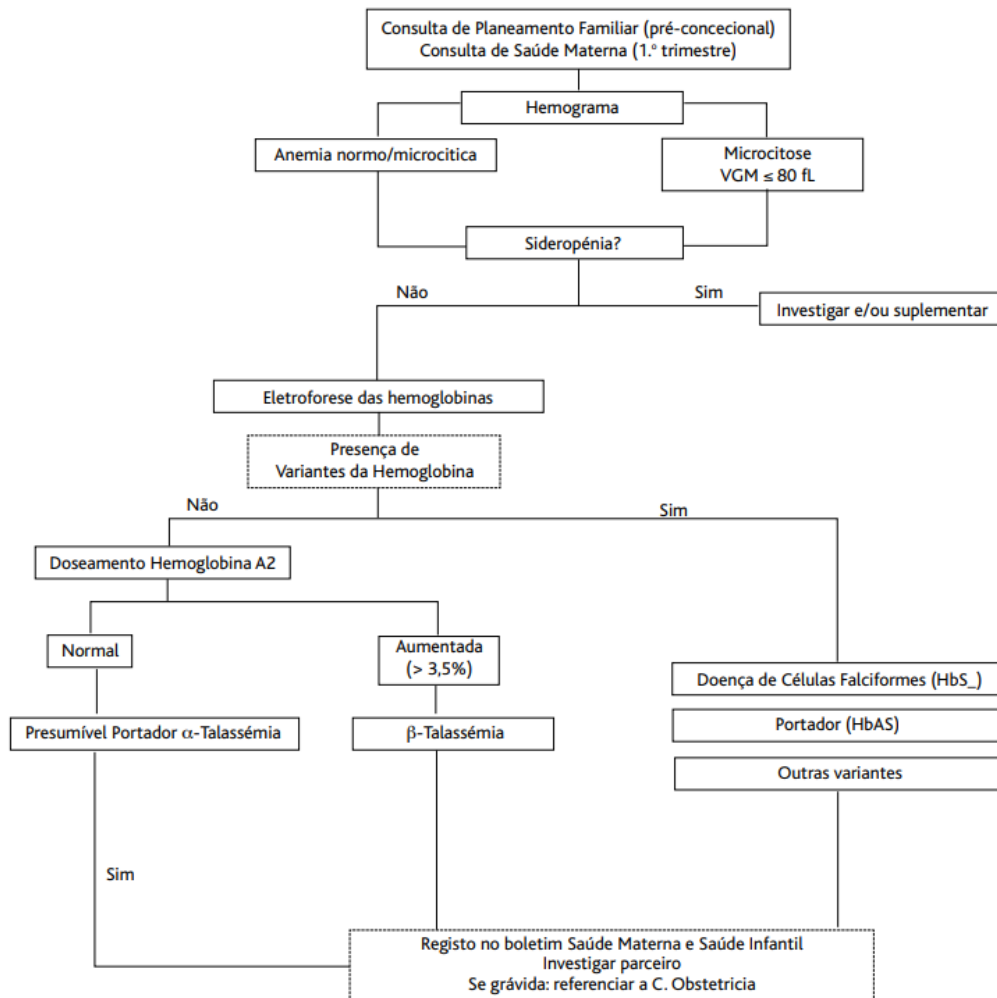


Fig. 12 – Diagnóstico das hemoglobinopatias no rastreio pré-natal. Reproduzido de (S. N. Costa et al., 2016).

3.8. Tratamento

Para a anemia falciforme, os tratamentos apenas reduzem os sintomas e as complicações associados, sendo eles as transfusões de sangue, terapias preventivas e profilaxia com penicilina, vacinação pneumocócica e terapia com hidroxiureia. No entanto, as transfusões sanguíneas não permitem a correção do fenótipo e podem levar a um aumento de ferro em circulação se não forem acompanhados por terapia de quelação do ferro. O tratamento com hidroxiureia apresenta benefícios clínicos, uma vez que induz a produção de uma globina específica que compete com a globina falciforme, reduzindo assim os sintomas da anemia falciforme, no entanto não é uniforme e a resposta varia de indivíduo para indivíduo (Daniel E Shumer, 2017; Kato et al., 2017).

A transferência de genes e a tecnologia de edição tem permitido esclarecimentos sobre a regulação da eritropoiese, permitindo assim métodos de transplante, impulsionando o desenvolvimento de possíveis curas para a anemia falciforme. Uma das possíveis curas é o aumento da expressão de beta-globina anti-falciforme capaz de reverter as complicações associadas à patologia (Daniel E Shumer, 2017).

O conceito da terapia genética no tratamento das hemoglobinopatias deve-se a produção de GV de forma contínua pelas células estaminais hematopoiéticas na medula óssea. Assim, esta traduz-se na transferência de uma cópia estável do gene que sintetiza para a globina afetada, dando consequentemente à origem de novos GV funcionais. Evitando-se o transplante de medula óssea, realiza-se a introdução de uma cópia do gene funcional nas células estaminais hematopoiéticas, através de um vetor ou na integração do gene funcional diretamente no DNA (Maria Domenica Cappellini, Alan Cohen, John Porter, Ali Taher, 2014).

Na anemia falciforme, a única cura possível seria através do transplante de células tronco, no entanto esta possibilidade não se aplica a todos os indivíduos. Até à data o transplante foi apenas realizado em doentes que apresentaram a forma mais grave da doença, dadas as dificuldades em encontrar dadores compatíveis, assim como o estabelecimento da idade ideal para transplante. Para a anemia falciforme existem medidas educacionais específicas para prevenir complicações, como a promoção do aleitamento e entrada tardia na escola para proteção imunitária e redução do risco de infeções, evitar desidratação, calor excessivo e esforço físico em excesso para reduzir o risco de vaso-oclusão (Gardner, 2018; S. N. Costa et al., 2016).

Nas talassemias, antes de qualquer tratamento é necessária a análise de DNA e assim determinar a terapia adequada. Perante as novas abordagens de tratamento das talassemias, estas consistem na modulação da síntese de cadeias γ -globina no caso da β talassemia major, que passa pela reativação dos genes responsáveis pela síntese de Hb F com o objetivo de equilibrar as cadeias de globina. Na terapia génica, o objetivo é transferir uma cópia estável do gene que sintetiza a globina afetada, levando assim à produção de GV funcionais (Mohamed, 2017; Cappellini & Motta, n.d.).

Atualmente, o único método de cura para a β talassemia major é o transplante de medula óssea, normalmente de irmãos com perfil de antígenos leucocitários humanos compatíveis, no entanto, esta depende da disponibilidade de um familiar compatível e dador válido. As transfusões de sangue continuam a ser a terapia *standard* nas formas mais severas desta patologia, permitem manter a viabilidade e funcionalidade dos GV e

atingir níveis desejados de Hb. Nesta abordagem terapêutica é necessário a quelação de ferro para evitar o excesso deste no organismo (Mohamed, 2017).

4. Trabalho Experimental

Com o objetivo de identificar doentes com anemias genéticas foi realizado um estudo piloto na população portuguesa, com a criação de um questionário (Apêndice I). Este incluiu perguntas diretas e de resposta simplificada sobre as anemias genéticas, para uma melhor análise e interpretação dos resultados. As respostas foram recolhidas junto de doentes que frequentaram algumas farmácias comunitárias na zona de Lisboa. Os questionários foram também enviados a instituições como a Anemia Working Group Portugal (AWGP) e a Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias (APPDH).

Com estes questionários pretendeu-se assim identificar doentes com anemia e identificar o tipo de anemia. Os questionários foram dirigidos, na farmácia comunitária, a doentes que apresentavam prescrições com terapêutica indicativa de anemia, como prescrições que incluíam ferro e vitaminas do complexo B, como ácido fólico e vitamina B12. Os questionários enviados às instituições foram distribuídos pela população com anemias genéticas que fazem parte dessas instituições.

Da análise dos resultados, de um total de 32 questionários preenchidos, dos quais 8 foram obtidos através das instituições acima referidas e 24 obtidos em farmácias comunitárias, verificou-se maior incidência (75%) em doentes entre os 10 e os 55 anos, no entanto, existiam também doentes com idades compreendidas entre os 56 e os 85 anos, que correspondeu a 25%.

Tal como descrito num estudo sobre a prevalência de anemias na população portuguesa com 7890 participantes, também se verificou maior incidência em indivíduos com idade compreendidas entre 18 e 64 anos (78,3%) e acima dessa faixa etária o valor foi de 21,7%. (Marques et al., 2016). É possível então verificar que a incidência de anemia é mais elevada na idade jovem e idade adulta.

Tabela 4 – Faixa etária dos doentes que responderam aos questionários.

Faixa Etária	Número de Pessoas
10 -35	12
36 – 55	12
56 – 75	4
76 - 95	4

Tabela 5 – Idade dos doentes que responderam aos questionários.

Idade	Número de Pessoas	Idade	Número de Pessoas
12	1	43	1
18	2	45	1
23	1	46	1
29	1	51	1
30	3	56	1
32	1	58	1
33	1	60	1
34	2	62	1
38	2	79	1
40	2	80	1
41	2	82	1
42	2	85	1

Relativamente ao sexo dos doentes inquiridos, verificou-se maior prevalência no sexo feminino, com 78%, comparativamente aos 22% do sexo masculino.

Num estudo sobre a contextualização da elevada prevalência de anemia na população portuguesa, no sexo feminino verificou-se maior incidência (15,1%) de anemia comparativamente ao sexo masculino (4,6%). Os casos de anemia ocorreram maioritariamente na gravidez (32,7%) ou nas mulheres pós-menopáusicas (19,3%) (Marques et al., 2016).

Seria de esperar que existisse maior incidência no sexo feminino uma vez que os grupos populacionais mais afetados por anemia incluem a mulher não grávida em idade fértil, lactentes, crianças, mulher grávida e mulher pós-menopausa (McLean et al., 2009).

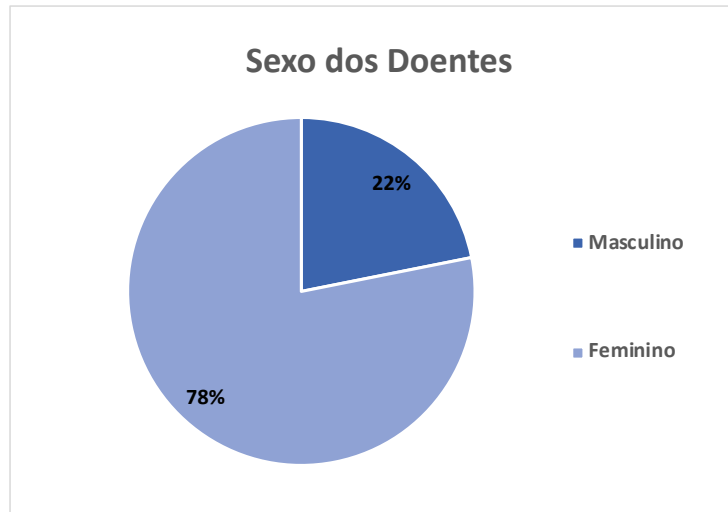


Gráfico 1 – Sexo dos doentes que participaram no estudo.

Dos doentes inquiridos, verifica-se maior prevalência de ascendência familiar Europeia com 71%, seguindo-se a ascendência Africana com 20% e com 3% a ascendência Americana, Sul-Americana e Brasileira.

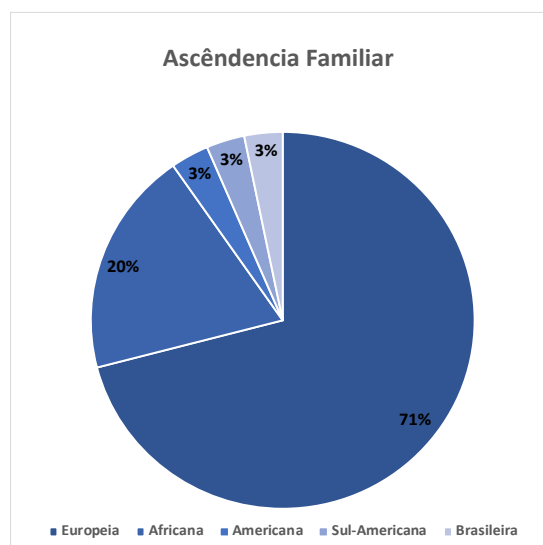


Gráfico 2 - Ascendência familiar dos participantes do estudo.

Quando questionados pela frequência com que já foram diagnosticados com anemia, a frequência com maior prevalência foi 1 a 3 vezes com 41%, 4 a 6 vezes com 37% e mais de 6 vezes com 22%. É importante referir que globalmente, estes resultados tendem a estar sobrevalorizados, comparativamente à população em geral, uma vez que foram incluídos doentes com hemoglobinopatias neste estudo. Esses doentes referiram viver sempre com anemia, podendo ou não estar controlada com a medicação.

Segundo um estudo realizado pela AWGP conseguiram evidenciar a prevalência de anemia em um em cada cinco portugueses em idade adulta, sendo que mais de 80% dos diagnosticados desconhecia ter anemia (Baptista, 2019).

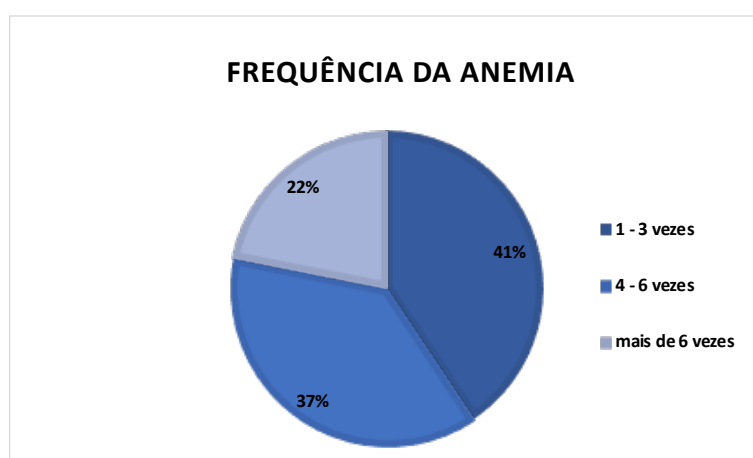


Gráfico 3 – Frequência de anemia dos inquiridos.

Quanto ao tipo de anemia, a anemia mais prevalente em Portugal e no mundo é a anemia ferropénica, tal como verificado nas análises dos resultados deste estudo. Dos inquiridos, 50% refere que tem anemia ferropénica, 6,25% tem anemia falciforme e as restantes anemias identificadas representam apenas 1%. Uma parte dos participantes deste estudo (15,6%) refere que não sabe o nome da anemia que lhe foi diagnosticada (Tabela 6).

Um estudo efetuado num estágio hospitalar, em contexto académico, embora com uma amostra também reduzida, foi possível identificar mais doentes com diferentes tipos de hemoglobinopatias (Lavouras, 2015).

Tabela 6 – Tipos de anemias identificadas entre os inquiridos.

Tipo de Anemia	
Ferropénica	16
Ferropénica (pós-parto)	1
Falciforme	2
Talassémia menor	1
Devido a Esferocitose Hereditária	1
Beta Talassémia minor	1
Beta Talassémia heterozigótica	1
Ferropénica Microcítica	1
Beta Talassémia e defeito da membrana do GR	1
Crónica	1
Congénita por déficit de PK	1
Não sabe	5

Segundo um estudo efetuado pela AWGP, a anemia ferropénica é a mais comum e cerca de 90% das anemias têm origem na carência deste nutriente. Mundialmente, estima-se que cerca de 4 a 5 mil milhões de pessoas tenham carência de ferro e nos países mais desenvolvidos, estima-se que cerca de 111 milhões de pessoas tenham a doença. Em Portugal, existe uma prevalência de aproximadamente 20%, revelando que 1 em cada 5 portugueses adultos sofram de anemia. O mais grave é que cerca de 84% destes doentes desconhecem ter anemia e apenas 2% recebe algum tipo de tratamento para a patologia (Working et al., n.d.).

A AWGP refere que o problema a nível nacional se deve à falta de conhecimento sobre a doença o que poderá levar a um diagnóstico incorreto, levando assim à elevada prevalência da doença (Working et al., n.d.).

Um estudo outro epidemiológico com uma amostra de 7890 participantes, estima que a anemia mais prevalente na região de Lisboa e Vale do Tejo é carencial e ferropénica. Apenas 10,2% referiu já lhe ter sido diagnosticada anemia. Dentro desta amostra, 52,6% referiu já ter realizado tratamento para controlo ou correção da anemia. Neste estudo é ainda referido que aproximadamente um em cada 5 portugueses é afetado com anemia, no entanto a perceção desta é extremamente baixa sendo por isso urgente melhorar o conhecimento desta patologia na população e nos profissionais de saúde (Marques et al., 2016).

De forma a avaliar a hereditariedade destas patologias, os inquiridos foram questionados sobre a existência de outros familiares com a mesma anemia, sendo que apenas alguns identificaram pelo menos um familiar com anemia. A resposta com maior incidência foi a identificação da mãe como o familiar também portador de anemia, como é possível verificar na tabela 7.

Tabela 7 – Familiares dos doentes com anemia.

Familiares dos Doentes com anemia	
Mãe	4
Irmã	2
Mãe e Irmã	1
Mãe, Tia, Avós, Tio e Primos	1
Tio, Primo e Pai	1
Pai, Irmã e Filho	1
Avó	1
Sobrinho	1

A idade de diagnóstico da anemia foi muito variável, sendo que 21,8% não se lembra da idade em que lhe foi diagnosticada a anemia (Gráfico 4).

Tal como referido pela AWGP, há um desconhecimento elevado sobre a anemia, sendo os médicos de família muito importantes no diagnóstico de anemias, uma vez que acompanham o doente e a família de todas as faixas etárias, sendo a anemia uma patologia que pode afetar desde o recém-nascido até ao idoso (Baptista, 2019).

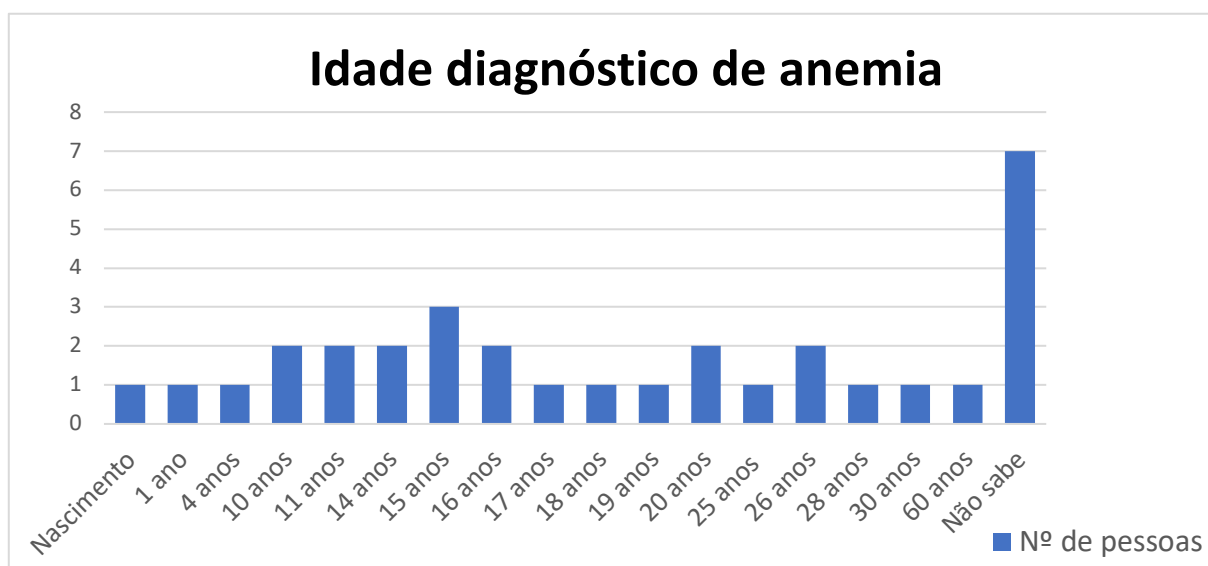


Gráfico 4 – Idade de diagnóstico da anemia.

Relativamente aos sintomas associados à anemia, 31,5% dos inquiridos revelaram que o sintoma mais marcante era o cansaço, mas também associado a outros sintomas como as dores musculares e dor de cabeça. Os sintomas indicados pelos inquiridos estão descritos na tabela 8.

Os sintomas identificados pelos inquiridos são os sintomas mais comuns nas anemias, tal como referido num estudo realizado anteriormente em que os inquiridos também identificaram cansaço e cefaleias como principais sintomas associados à patologia (Marques et al., 2016).

Tabela 8 – Sintomas associados à anemia descritos pelos inquiridos.

Sintomas	
Cansaço	10
Cansaço e Dor de cabeça	3
Cansaço, sonolência, falta de resistência	1
Cansaço, dor de cabeça, tonturas, sem resistência	1
Cansaço, dor de cabeça, dor nas pernas	1
Cansaço fácil, infeções de repetição	1
Dores musculares, cansaço	1
Cansaço, dores	2
Tonturas	1

A frequência com que os doentes fazem análises varia de mensalmente até anualmente. Mais de metade dos inquiridos, 60%, faz análises clínicas anualmente, 22% de 6 em 6 meses e 9% faz mensalmente.

As análises de rotina são essenciais para detetar precocemente uma anemia, tanto para rápida correção quando possível, como na deteção da possível causa que poderá não ser só por carências nutricionais. A deteção de anemia quando consequência de outra patologia poderá levar a um diagnóstico precoce de, por exemplo, uma doença neoplásica (De Santis, 2019).

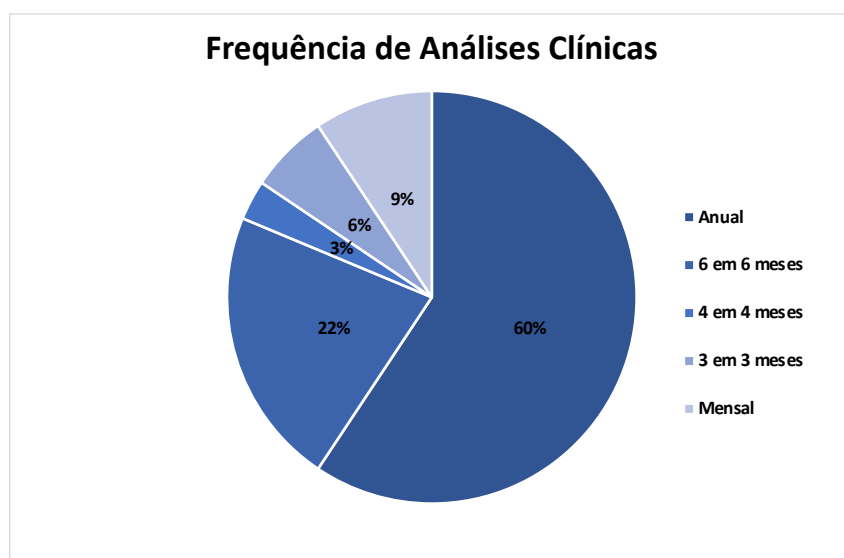


Gráfico 5 – Frequência da realização de análises clínicas.

Quanto à terapêutica medicamentosa, 34,4% tomam ferro oral ou intravenoso (IV), 21,9% ferro e ácido fólico e 12,5% não fazem qualquer medicação. As diferentes terapêuticas estão descritas na tabela 9. Na tabela 10 estão descritas as terapêuticas perante as anemias indicadas.

Tabela 9 – Terapêutica medicamentosa para o controlo da anemia indicada pelos inquiridos.

Terapêutica Medicamentosa para controlo da anemia

Ferro	10
Ferro intravenoso	1
Ácido Fólico	3
Ácido Fólico e Ferro	4
Contracetivo Oral	1
Quelantes de Ferro	1
Neurobion, Ácido Fólico, Permadoze Oral e Exjade	1
Ácido Fólico e Hidroxiureia	1
Exjade e Ácido Fólico	1
Hydrea	1
Nenhuma	4

Tabela 10 – Terapêutica Medicamentosa e Anemia.

Tipo de Anemia	Terapêutica
Ferropénica	Ferro Oral ou IV, nenhuma
Ferropénica (pós-parto)	Ferro e Ácido Fólico
Falciforme	Ácido Fólico e Hidroxiureia, Hydrea
Talassémia menor	Folicil
Devido a Esferocitose Hereditária	Quelantes de ferro
Beta Talassémia minor	Folicil
Beta Talassémia heterozigótica	Nenhuma
Ferropénica Microcítica	Contracetivo Oral
Beta Talassémia e defeito da membrana do GR	Exjade e Ácido Fólico
Crónica	Ferro
Congénita por défice de PK	Exjade, Permadoze Oral, Ácido Fólico, Neurobion
Não sabe	Ferro, Ácido Fólico, nenhuma

GR - Glóbulo Rubro; Défice de PK - défice cinase do piruvato

A terapêutica indicada na tabela 10 varia consoante a anemia do doente, sendo o ácido fólico, com o nome comercial Folicil e o ferro, as terapêuticas mais comuns. Podemos também verificar que na esferocitose hereditária, o doente indica fazer quelantes de ferro, isto porque provavelmente faz transfusões sanguíneas com frequência.

O Exjade é o medicamento de nome comercial que tem como substância ativa a deferassirox, um quelante de ferro. O Permadoze oral é um medicamento que pertence ao grupo dos anti-anémicos usados no tratamento de anemias megaloblásticas, em que a substância ativa é a vitamina B12 também conhecida por cianocobalamina. O Neurobion é uma associação de vitaminas do complexo B, contém vitamina B1, B6 e B12. O Hydrea é o nome comercial da hidroxiureia, medicamento usado no controlo da anemia falciforme.

A maior dificuldade no presente estudo passou por encontrar doentes com anemias que recorressem à farmácia por estarem medicados e a sua ligação à parte genética que por vezes o próprio doente não tem total conhecimento. Apenas os doentes com formas leves de anemia recorrem às farmácias comunitárias, os doentes com formas moderadas e graves são acompanhados a nível hospitalar, sendo que toda a

medicação é cedida ou feita no próprio hospital. Os doentes que fazem apenas ferro e ácido fólico por via oral recorrem à farmácia comunitária para adquirir a sua medicação.

Embora se estime que a prevalência de anemias genéticas em Portugal seja de cerca de 20%, foi muito difícil identificar doentes portadores destas patologias (Working et al., n.d.).

5. Conclusão

A anemia é um grave problema de saúde pública, que pelos seus sintomas podem ser facilmente confundidos com outras patologias como a depressão, por isso é extremamente importante o conhecimento desta patologia para que seja diagnosticada atempadamente.

Assim como as anemias de forma geral, as hemoglobinopatias também representam um grave problema de saúde pública a nível mundial. Os portadores assintomáticos só são por vezes detetados em rastreios, pelo que poderão ter progenitores com formas graves da patologia sem que se possa intervir. As hemoglobinopatias tanto se manifestam na sua forma leve ou assintomática, mas também na sua forma moderada ou severa, por vezes incompatível com a vida.

Uma vez que a cura definitiva não existe, a melhor estratégia para controlar as hemoglobinopatias é a prevenção. Em Portugal está disponível uma norma de orientação clínica para prevenir formas graves de hemoglobinopatias, podendo assim fazer-se o rastreio junto da população adulta em idade fértil.

A deteção de portadores está seriamente dependente da disponibilidade dos sistemas de saúde, da informação atualizada e adequada dos doentes, da população e dos profissionais de saúde para permitir a intervenção precoce, através da realização de diagnósticos eficazes e a prescrição da terapêutica adequada.

A informação sobre as anemias e as hemoglobinopatias deve chegar à população, quer para conhecimento geral quer a nível informativo sobre os riscos e consequências destas patologias.

O estudo de prevalência das hemoglobinopatias deveria ser feito com maior rigor para que seja possível definir estratégias para a prevenção de doentes de risco em idade fértil.

Apesar de existirem doentes que não necessitam de cuidados de saúde maiores existem também aqueles que manifestam a doença na sua forma grave e por isso, é extremamente importante continuar a investigação na área do tratamento destas patologias.

É muito importante a dedicação à investigação nesta área assim como a partilha de informação.

Bibliografia

- Agosto, J. S., Thomas, S., Ideas, L., Knowledge, G., & Quadro, P. (2008). Hereditariedade recessiva Informação para. 512148.
- Bain, B. (2006). Haemoglobinopathy Diagnosis: Vol. 2nd edition.
- Bao, E. L., Cheng, A. N., & Sankaran, V. G. (2019). The genetics of human hematopoiesis and its disruption in disease. *EMBO Molecular Medicine*, 11(8), 1–13. <https://doi.org/10.15252/emmm.201910316>
- Baptista, P. (AWGP). (2019). A anemia é um problema de saúde pública em Portugal. <https://awgp.pt/a-anemia-e-um-problema-de-saude-publica-em-portugal/>
- Barrera-Reyes, P. K., & Tejero, M. E. (2019). Genetic variation influencing hemoglobin levels and risk for anemia across populations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1450(1), 32–46. <https://doi.org/10.1111/nyas.14200>
- Butz, A. M. (2017). HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(12), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Cappellini, M. D., & Motta, I. (n.d.). New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia.
- CDC. (2015). Hemoglobinopathies: Current Practices for Screening , Confirmation and Follow-up. Association of Public Health Laboratories, December, 5–57.
- Costa, J. (2017). *Genética Humana*.
- Costa, S. N., Madeira, S., Sobral, M. A., & Delgadinho, G. (2016). Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 32(6), 416–424. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v32i6.11963>
- Daniel E Shumer, N. J. N. N. P. S. (2017). HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(12), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- De Santis, G. C. (2019). Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 52(3), 239–251. <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726/157320>
- Direcção-Geral da Saúde. (2004). Circular Normativa No: 18/DSMIA: Prevenção das formas graves de Hemoglobinopatia. 4.
- Farashi, S., & Hartevel, C. L. (2018). Molecular basis of α -thalassemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 70(April 2017), 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.09.004>

- Forget, B. G., & Franklin Bunn, H. (2013). Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(2), 1–12. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011684>
- Gardner, R. V. (2018). Sick cell disease: Advances in treatment. *Ochsner Journal*, 18(4), 377–389. <https://doi.org/10.31486/toj.18.0076>
- Gervásio, S. (2019). Anemia falciforme e outras síndromes falciformes: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica.
- Granjo, E., Manata, P., Torres, N., Rodrigues, L., Ferreira, F., Bauerle, R., & Quintanilha, A. (2003). Prevalência Dos Défices Proteicos. *Acta Médica Portuguesa*, 16, 65–69.
- Julia, M., & Maman, C. De. (2014). Abordagem às anemias. *C(Vcm)*, 9–10.
- Karna, Bibek; Jha, Sumana; Eiman, Z. (2020). Hemoglobin C Disease. In *StatPearls* (Issue Hemoglobin C Disease). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559043/>
- Kato, G. J., Piel, F. B., Reid, C. D., Gaston, M. H., Ohene-Frempong, K., Krishnamurti, L., Smith, W. R., Panepinto, J. A., Weatherall, D. J., Costa, F. F., & Vichinsky, E. P. (2017). *Nature Reviews Disease Primer Sick Cell Disease*. September.
- Korf, B. R. (2004). Basic genetics. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 31(3), 461–478. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2004.04.012>
- Kotila, T. R. (2016). Sick Cell Trait: A Benign State? *Acta Haematologica*, 136(3), 147–151. <https://doi.org/10.1159/000446526>
- L. Sheng, M. Christopher, A. M. (2016). HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(1), 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.03.011>
- Lavouras, L. I. da C. (2015). Hemoglobinopatias: Diagnóstico Laboratorial e sua importância. 1–76. https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/24978/1/TM_Laura_Lavouras_Monografia.pdf
- Loukopoulos, D. (2002). *Encyclopedia of Life Science*.
- Maria Domenica Cappellini, Alan Cohen, John Porter, Ali Taher, V. V. (2014). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) 3rd Edition. In *Thalassaemia International Federation* (Issue 20).
- Marks, P. W. (2016). Evaluation of anemia in children and adults. *Nonmalignant Hematology: Expert Clinical Review: Questions and Answers*, 3–12. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30352-9_1

- Marques, F., Fonseca, C., Nunes, A. R., Belo, A., Brilhante, D., & Cortez, J. (2016). Contextualizando a Elevada Prevalência de Anemia na População Portuguesa: Perceção, Caracterização e Preditores: Um Sub-Estudo do EMPIRE. *Medicina Interna*, 23(4), 26–38.
- McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D., & De Benoist, B. (2009). Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutrition*, 12(4), 444–454. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>
- Miranda, A. (2011). Hemoglobinopatias: Rastreio antenatal. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 17. <http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1078/1/Hemoglobinopatias.pdf>
- Mohamed, S. Y. (2017). Thalassemia Major: Transplantation or Transfusion and Chelation. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy*, 10(4), 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.022>
- Monteiro, A. C. B., Dorigatti, D. H., Rodrigue, A. G., & Silva, J. B. M. da. (2018). Anemia esferocitose hereditária, um distúrbio da membrana dos eritrócitos causadora de hemólise crônica. *Unicesp*, January 2015, 31–39. <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/5anemia-esferocitose-hereditaria.pdf>
- Nascimento, F. A. P., & Silva, D. da C. (1985). Drepanocitose. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, 59(4), 245–248.
- Nunes, D., Galvani, C. M., Pegoraro, P. P., Sucena, T. A., & Barril, N. (2017). Prevalência E Aspectos Epidemiológicos De Pacientes Com Hemoglobinopatias Em Um Ambulatório De Aconselhamento Genético Prevalence and Epidemiological Aspects of Patients With Hemoglobinopathies in a Genetic Counseling Outpatient Clinic Prevalencia Y Aspec. 11(1), 100–103.
- Origa, R. (2017). β -Thalassemia. *Genetics in Medicine*, 19(6), 609–619. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.173>
- Pecker, L. H., Schaefer, B. A., & Luchtman-Jones, L. (2017). Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. *British Journal of Haematology*, 176(4), 515–526. <https://doi.org/10.1111/bjh.14444>
- Sara Santana Martinho e Gomes Polainas. (2016). Talassemias: Etiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens. 69.

- Saúde, A. C. do S. de ; G. P. N. de A. (2018). Valores Laboratoriais De Referência (pp. 1–2).
- Socha, D. S., DeSouza, S. I., Flagg, A., Sekeres, M., & Rogers, H. J. (2020). Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(3), 153–164. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19072>
- Soliman, A. T., De Sanctis, V., Yassin, M., Wagdy, M., & Soliman, N. (2017). Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomedica*, 88(1), 119–127. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i1.6048>
- Telen, M. J., Malik, P., Vercellotti, G. M., Comprehensive, D., Cell, S., Biology, C., Comprehensive, C., & Cell, S. (2019). Agent Approach. 18(2), 139–158. <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0003-2>.Therapeutic
- Teresa, M., & Gonçalves, P. (2018). Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz Mestrado Em Análises Clínicas Mecanismos, Diagnóstico Laboratorial E Tratamento Da Anemia Macrofítica. https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/22505/1/Gonçalves_Maria_Teresa_Pereira_Monografia.pdf
- Tobergte, D. R., & Curtis, S. (2013). O Uso Clínico do Sangue na Medicina, Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, Cirurgia e Anestesia, Traumas e Queimaduras. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Vorst, E. P. C. Van Der. (2020). Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and other Body Fluid Proteins (Vol. 94). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7>
- Working, A., Embora, M., & Ferrop, A. (n.d.). I- Prevalência da Anemia II- Implicações.
- Yusof, S. Y. B. M. (2013) Hereditary Epherocytosis, 66(1997), 37–39.

Apêndice I

Questionário sobre o “Estudo das anemias genéticas na população portuguesa”

Objetivo

O presente questionário, enquadra-se no trabalho experimental da Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o título “A base genética das anemias”, realizado na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias de Lisboa pela aluna Margarida Pereira.

Os resultados obtidos neste questionário são de carácter anónimo sendo apenas utilizados para fins académicos. O questionário poderá ser preenchido por um familiar.

Consentimento

Autorizo que os meus dados/dados do meu familiar sejam recolhidos de forma anónima e utilizados para o objetivo descrito.

Sim ☐ Não ☐ Familiar ☐ Doente ☐

1. Data de nascimento: ____/____/____
2. Sexo do doente: Masculino ☐ Feminino ☐
3. Ascendência familiar: Europeia ☐ Africana ☐ Asiática ☐ Outra: _____
4. Quantas vezes teve anemia? 1-3 ☐ 4-6 ☐ > 6 ☐
5. Que tipo de anemia? _____
 - 5.1. Com que idade lhe foi diagnosticada anemia (genética)? _____
6. Tem outros familiares com a mesma anemia? Sim ☐ Não ☐
 - 6.1. Se sim, quais e quantos? _____
7. Costuma ter sintomas associados à sua anemia? Sim ☐ Não ☐
 - 7.1. Se sim, quais? _____
8. Com que frequência faz análises sanguíneas? _____
9. Que medicamentos toma habitualmente para o controlo da anemia?

Obrigada pela sua colaboração.
