

6º COQL-PLP
Congresso de Qualidade Laboratorial Países de Língua Oficial Portuguesa

Hemoglobinopatias - Investigação

Paula Faustino, Investigadora Principal
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal
30 de outubro de 2025

A Drepanocitose em África - os dados da OMS

World Health Organization

A OMS estimou que no ano de 2021:

- 7,74 milhões de pessoas viviam com doença falciforme em todo o mundo
- Nesse ano estimou 515000 novos nascimentos, principalmente na África Subsaariana, o que representa quase 80% dos casos globais.
- A doença falciforme é uma das causas de mortalidade infantil em crianças menores de 5 anos: 81100 mortes em 2021.

Referências:
 1. WHO (2021) <https://www.afro.who.int/newsroom/press-releases/sickle-cell-disease>
 2. Thomson, A. M., Mwangi, T. A., Ochi, A. P., Tanyi, C., Loring, N., Taha, V. M. V. et al. (2022). Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. LANCET HEMATOLOGY 10(8), E585–E599.
 Doença falciforme causa mortes por a nível global da OMS - actualizado: 2012

Orientações da OMS_pacote "SICKLE" de intervenções

Recentemente a OMS criou um conjunto de recomendações "WHO SICKLE Package of Interventions for Sickle Cell Disease Management" com múltiplos módulos para orientação dos países africanos.

WHO Africa releases groundbreaking guidance to boost fight against sickle cell disease

Principais Objetivos:

- Reduzir o impacto da doença na saúde pública (mortalidade, complicações, etc.)
- Tornar o diagnóstico acessível (incluindo rastreio neonatal).
- Melhorar o acesso a **terapias eficazes, sobretudo hidroxiureia**
- Integrar o tratamento nos serviços de saúde primários e reforçar os cuidados comunitários.

O papel da investigação para compreender os mecanismos da doença e desenvolver estratégias terapêuticas para a combater.

Os fatores modificadores da doença

A anemia das células falciformes (drepanocitose) é sempre causada pela mesma mutação no gene da beta-globina (HBB)

Gene da beta-globina (HBB)
 Códão 6 GGG>GTG
 (Ac. Glutâmico > Valina) → Hb S (α₂β₂)

A Hb S produz efeitos deletérios porque, em desoxigenação, há redução da sua solubilidade e ocorre polimerização no interior do glóbulo vermelho.

Formam-se grandes polímeros que deformam o glóbulo vermelho conferindo-lhe a forma de foice (drepanócito).

Os drepanócitos são frágeis e rígidos, provocam oclusão dos vasos sanguíneos e conseqüente hipoxia nos tecidos.

Os fatores modificadores da doença

Apesar da doença ser causada sempre pela mesma alteração no gene da beta-globina, a doença caracteriza-se por elevada heterogeneidade clínica

Manifestações clínicas da drepanocitose

Anémia hemolítica crónica, crises de vaso-oclusão com dor muito intensa, inflamação crónica, infeções recorrentes, ...

Ação de fatores modificadores da doença!

Klein, D., Piel, F., Patel, C. et al. Sickle cell disease. Nat Rev Dis Primers 4, 19010 (2018).

Os fatores modificadores da doença

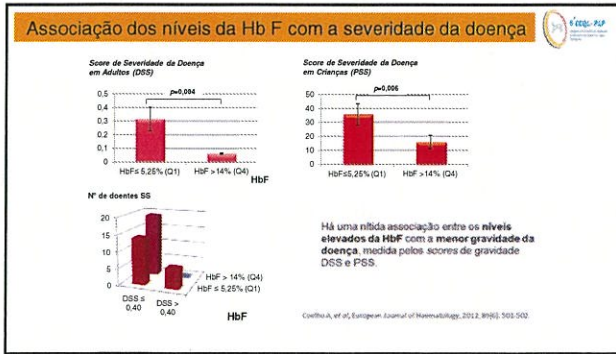
1 – O nível de hemoglobina fetal (Hb F)

O indivíduo homocigótico (SS)

Ausência de HbA, HbS = 80%, nível variável de Hb F

Características Hematológicas de um doente SS

	CV (%)	Hb (g/L)	VCM (fL)	HCM (pg)	HIS (%)	HbF (%)
Caso 1	2,66	7,5	87,1	29,3	71,9	7,8
Caso 2	3,05	8,7	81,8	28,6	81,8	9,7
Caso 3	2,27	6,3	85,3	27,9	89,3	3,9



Os fatores modificadores da doença

O que condiciona o nível de Hb F?

- Idade
- O haplótipo no agrupamento genético da beta-globina

Mutação drepanocítica
HBB:c.20A>T

- O mesmo evento mutacional ocorreu 4 vezes em África em regiões diferentes e uma vez na Ásia
- 4 haplótipos diferentes: Senegal, Benim, Camarões, Bantu (Republica Centro Africana)

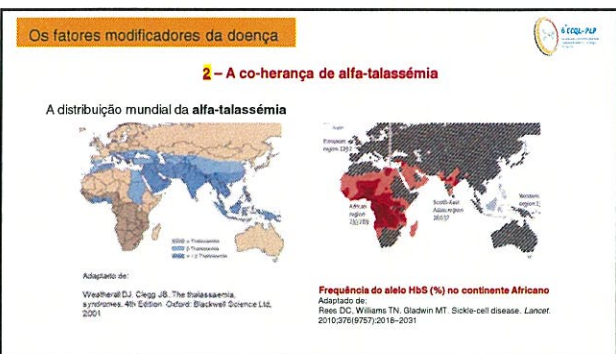
Os fatores modificadores da doença

Haplótipo - combinações de marcadores moleculares (detetados por enzimas de restrição) observadas no agrupamento genético da β -globina com a variante β^S .

	β	E	Gy	Ary	vj	δ	β
		Hinc II	Xho I	Hind III	Hinc II	Ava II	Hind I
Senegal	-	-	+	-	-	-	-
Benim	-	-	-	-	-	-	-
Benim	-	-	-	-	-	-	-
Camarões	-	-	-	-	-	-	-
Arabo-Indiano	+	-	+	-	+	-	-

Xmn I (+)
rs7482144 C>T
maior expressão do gene β -globina (HBB) e maior expressão da HbF.

Consequente benefício para os doentes de drepanocitose que têm os haplótipos Senegal e Arabo-Indiano.



Os fatores modificadores da doença

Co-herança de alfa-talassémia

Melhoria dos biomarcadores da hemólise

Biomarcadores do nível de Hemólise

Gene	Alelo associado	Presença do alelo associado	Nº de doentes	Bilirrubina total (mg/dL) média \pm dp	p	Contagem de reticulócitos (%) média \pm dp	p
HBA	del 3,7kb	sim	41	2,04 \pm 0,40	p<0,002	8,77 \pm 0,48	p<0,001
		não	52	2,80 \pm 0,40			
		sim	42				
		não	55				

Alfa-talassémia: a presença da deleção de 3,7kb está associada a níveis mais baixos de hemólise (menor nível de bilirrubina total e menor contagem de reticulócitos).
Os doentes SS que apresentam a deleção de pelo menos um gene α -globina têm **redução da hemólise** em resultado de uma menor concentração intracelular de HbS ($\alpha\beta^S$) e menor taxa de polimerização da HbS.

Coelho et al Eur J Haematol. 2014; 92(3):237-43.

Barreiras ao tratamento com HU:

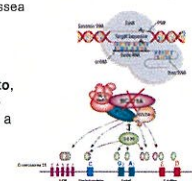
O tratamento com HU é seguro em África mas alguns países apesar de terem **aprovado o uso da HU** enfrentam **barreiras** para tornar o tratamento acessível para todos os que precisam:

- O uso de HU pode estar restrito a **centros mais especializados** ou **regiões mais urbanas**, ou seja o **acesso não está difundido uniformemente** no país.
- **Custo.**
- Inexistência de infraestruturas de saúde que permitam a **monitorização laboratorial dos doentes** (exames para ajustar dose, controlar possíveis efeitos adversos), etc.

⇒ Há outras estratégias terapêuticas? Curativas?

Outras Opções de Tratamento (Curativas)

- **Transplante de medula óssea:** substituição da medula óssea do doente por medula saudável de um **doador compatível** (tratamento curativo)
- **Terapia génica:** pretende promover a **sobre expressão, o silenciamento, a substituição ou a reparação da lesão molecular no gene causador da doença genética** de modo a "curar" a doença ou, que em alternativa, que consiga melhorar alguns dos sintomas mais negativos da doença.



Exemplo: Casgevy (Vertex Pharmaceuticals Inc)

Terapia de **edição do genoma** por CRISPR/Cas9 para a cura da drepanocitose e da beta-talassémia, aprovada em 2023 (EMA e FDA)

As células progenitoras hematopoiéticas (Stem Cells) do doente são retiradas e modificadas em laboratório (ex-vivo) pela metodologia de CRISPR/Cas9 para **anular a expressão do gene BCL11A** (gene que codifica um fator repressor dos genes da gama-globina), depois são reintroduzidas de volta no paciente e vão instalar-se e multiplicar-se na medula óssea e **aumentar a síntese de HbF**.

Desvantagens da terapia génica

- É um tratamento individual
- Muito caro (2,2 milhões US\$/tratamento)
- Requer hospitalização, um laboratório altamente especializado e pessoal altamente treinado
- Segurança:
 - quimioterapia mieloablativa (algum risco por baixa imunidade, infeções, infertilidade)
 - algum risco por erro na edição genética, ...
- As terapias génicas para as hemoglobinopatias apresentam um grande potencial transformador, porém persistem **desigualdades significativas no acesso** tanto entre países quanto entre pacientes – representam um grande desafio para as políticas de equidade em saúde.

No caso das Hemoglobinopatias há que continuar a investir na prevenção do aparecimento de novos casos graves e no tratamento precoce dos doentes

Conclusões

- Detecção e informação dos portadores
- Detecção dos casais em risco
- Diagnóstico Pré-Natal e diagnóstico Neonatal
- Acompanhamento precoce dos doentes e aplicação das medidas terapêuticas adequadas

Agradecimentos

Obrigada!

- Ao INSA



- Projeto Força_Saúde e Instituto Camões

