

ANEMIA FALCIFORME E O TRATAMENTO COM HIDROXIURÉIA

Rafaella Yasmim Durais Meira¹; Wesllen Micael de Campos Teixeira¹; Paulo Henrique da Silva Lima^{2*}

¹ Graduando em Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Farmacêutico – Centro Universitário Ingá/Uningá; Mestre em Geografia – UFMS, docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: pauloh.lima@hotmail.com

RESUMO

Caracterizada como uma doença sanguínea hereditária, a anemia falciforme ocorre devido a um desvio estrutural no cromossomo 11, o que resulta na produção de hemácias falcizadas (formato de foice). Decorrente disto a criança sofre com fortes episódios de dor, danos aos órgãos, úlceras isquêmicas e crises vaso-oclusivas. Para controle do quadro clínico da doença, em muitos casos é feito o uso do fármaco hidroxiureia, por estimular a produção hemoglobina fetal, que concede a seus usuários uma melhor qualidade de vida diminuindo crises algícas, internações e transfusões sanguíneas. E apesar de seus benefícios o medicamento possui efeitos adversos. O Único meio de cura da doença é o transplante de células tronco hematopoéticas, porém trata-se de um procedimento de alto risco e nem todos estão elegíveis por falta de doador compatível. Para diagnóstico utiliza-se o teste do pezinho e eletroforese de hemoglobina, o quanto antes for detectado a doença, mais qualidade de vida o paciente terá. Com isso, este estudo tem por objetivo compreender de forma direta os desafios enfrentados por crianças falcêmicas que utilizam hidroxiureia, e apesar de seus efeitos adversos, foi possível observar de forma explícita a melhora clínica dos pacientes pediátricos após o início do tratamento com o medicamento.

PALAVRAS-CHAVE: anemia falciforme; hemoglobina; diagnóstico; tratamento, hidroxiureia.

1 INTRODUÇÃO

A anemia é definida como a redução do número de eritrócitos no sangue ou na sua capacidade de transportar oxigênio pela hemoglobina para atender às necessidades fisiológicas (OKPALA, 2002).

Quando há uma diminuição no número de hemácias sanguíneas seja por uma patologia ou por dano físico, ou uma diminuição do transporte de oxigênio pela hemoglobina caracteriza-se como uma anemia (BRASIL, 2001).

As anemias podem ser classificadas em dois grupos, carenciais e

hemolíticas; as anemias carenciais, como o próprio nome sugere, são aquelas em que o organismo carece de algumas substâncias, como, ferro, vitamina B12, entre outras. Já as anemias hemolíticas podem ser hereditárias ou adquiridas onde as hemácias apresentam alterações em sua morfologia (LAVIERI, 2020).

Anemia falciforme se caracteriza como um tipo hemolítico, pois se trata de um distúrbio genético homocigoto da hemoglobina S (HbS) que altera a morfologia das hemácias as deixando em formato de foice. Dessa forma, sintomas como a mialgia aguda, icterícia,

problemas na retina, cansaço frequente, insuficiência cardíaca e pulmonar, são quadros clínicos apresentados pelas crianças acometidas (NAOUM, 2000; EMBURY, 1997).

A população mais atingida por essa doença são os afrodescendentes, visto que a doença se originou no continente africano, e foi disperso no globo durante a comercialização dos escravos (BRASIL, 2001).

As opções terapêuticas para tratamento da doença falciforme envolvem a utilização do fármaco hidroxiureia e o transplante de medula óssea. O transplante é a única forma curativa atualmente disponível, contudo nem todos estão elegíveis, devido à falta de compatibilidade genética com um doador (BUCHANAN, 2004; SCHNOG, 2004).

O fármaco hidroxiureia é utilizado para que as crianças acometidas possam ter uma melhor qualidade de vida, sua principal função é aumentar a produção de hemoglobina fetal. Esse foi o medicamento que apresentou melhor avanço em eficácia de quadros clínicos dos doentes falcêmicos, diminuindo internações, crises vaso-oclusivas e transfusões sanguíneas (CARVALHO et al., 2014, MOURA, 2017).

Contudo além dos benefícios, o fármaco pode apresentar alguns efeitos colaterais durante o uso como erupções cutâneas, enxaqueca, mielossupressão e possível carcinogênese, porém em sua maioria esses quadros são reversíveis com a suspensão do uso da medicação (HANFT, 2000; SCOTT, 1996).

O objetivo deste trabalho é abordar sobre a anemia falciforme e a hidroxiureia como alternativa terapêutica no tratamento da doença, bem como o risco/benefício, efeito colateral e reações adversas provenientes do uso desse fármaco. Desta forma este presente estudo apresenta como proposta avaliar por meio de revisão literária, qual a contribuição da hidroxiureia na melhoria de vida de crianças falcêmicos, bem como

avaliar o quão tóxico e eficaz o fármaco pode ser.

2 FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

Anemia falciforme é um defeito genético que consiste na alteração da morfologia dos eritrócitos, que ficam falciformizados (em formato de foice), esse defeito nas células vermelhas é resultante da presença de uma hemoglobina irregular, o que dificulta a oxigenação e a solubilidade da mesma, com isso aglomerados de hemácias são formados dentro dos vasos sanguíneos (FIGUEIREDO, 2014).

A alteração genética responsável pela Anemia falciforme ocorre no códon genético do cromossomo 11, gerando um defeito estrutural na molécula de hemoglobina, que é caracterizada pela troca do sexto aminoácido, alterando a codificação do ácido glutâmico para uma valina (CORDEIRO, 2017).

A alteração estrutural e troca do aminoácido faz com que a hemoglobina sofra interações hidrofóbicas, gerando a adesão em grandes polímeros. Esta polimerização e desoxigenação enrijece a membrana anômala do eritrócito, consequentemente diminuindo sua vida útil e causando hemólise, desencadeando a característica mais marcante da anemia falciforme, a vaso-oclusão (SOUZA et al., 2016).

3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Crianças acometidas pela anemia falciforme estão mais susceptíveis a desenvolvimento de quadros infecciosos, problemas renais, cardíacos, úlcera isquêmicas, decorrentes da falcemização dos eritrócitos (BELINI, 2014).

A crise vaso-oclusivas é uma complicação aguda que é extremamente dolorosa, na qual as células falciformizadas causam oclusões nos microvasos, que leva a isquemia e consequentemente a

hipóxia, desencadeando dano vascular e tissular, que aumentam a resposta inflamatória levando a dor intensa (ENDER et al., 2014). Alguns fatores são capazes de precipitar as crises álgicas como infecção, febre, desidratação e exposição a lugares com temperaturas extremas, isso leva a uma baixa na imunidade deixando o corpo mais suscetível as dores. Em menor frequência fatores emocionais também podem desencadear a crise álgica (BRASIL, 2004).

A crise vaso-oclusiva dolorosa é a principal responsável pela hospitalização de crianças com anemia falciforme. A grande maioria dos responsáveis pelos pacientes pediátricos que possuem a doença inicia o tratamento analgésico em domicílio, o que atrasa na procura do pronto-atendimento aonde a crise vai se agravando cada vez mais, aumentando o tempo para o controle da crise (MARTINS; MORAES-SOUZA; SILVEIRA, 2010; BRASIL, 2004).

A pior complicação da doença é o sequestro esplênico, que é o aumento dos níveis de reticulócitos e o aumento agudo do baço. As hemácias ficam retidas no interior do baço causando uma diminuição grave de hemoglobina, podendo levar a choque. Esse problema é mais decorrente em crianças de 2 meses a 3 anos de idade, pois o órgão ainda está sem nenhuma deficiência. Adultos portadores da anemia falciforme que apresente o baço preservado também podem sofrer com esta complicação (ZANATTA, 2015).

4 TIPOS DE DIAGNÓSTICO

Os exames utilizados para diagnóstico são o teste do pezinho e eletroforese de hemoglobina, o diagnóstico precoce possibilita abordagem correta, e controle de morbidades e mortalidade (ALVES, 2014). Teste do pezinho é um exame que consiste em coleta do sangue do calcanhar do neonato com uma lanceta estéril e descartável, e que de

maneira efetiva permite que sejam identificadas doenças graves, como a anemia falciforme (DUPSKI, 2017).

Para diagnóstico laboratorial é feito a coleta de uma amostra de sangue para eletroforese de proteínas, onde em meio alcalino, é visualizada a taxa de migração da molécula de hemoglobina, podendo-se visualizar através de bandas o peso e tamanho, e de acordo com o que se é obtido no exame é feito a comparação com um padrão normal, e assim são identificadas hemoglobinas anormais. Como complemento pode se realizar um hemograma para confirmação de baixos níveis de hemoglobina (DUPSKI, 2017).

5 TRATAMENTOS PARA ANEMIA FALCIFORME E HIDROXIUREIA

Não se tem um tratamento específico para a anemia falciforme, com isso a hidroxiuréia vem sendo utilizada como o medicamento mais eficiente no controle dos sinais, sintomas e complicações da doença, devido ao estímulo a síntese de hemoglobina fetal (HbF) (CARNEIRO et al., 2018; STROUSE, 2012).

É uma medicação oral quimioterápica citotóxica que é usada em várias hemoglobinopatias e em alguns tratamentos de câncer, inibindo de forma imediata a síntese de DNA, diminuindo a produção de células cancerígenas. Na anemia falciforme, a hidroxiureia age interferindo na proliferação celular, estimulando a partir de células progenitoras a síntese de hemácias, conseqüentemente aumentando de forma direta os níveis de hemoglobina fetal (HbF), a medicação é usada na melhoria de qualidade de vida de crianças acometidos pela anemia (MELO et al., 2014; DAVIS 2003).

Dentre os fármacos, a hidroxiureia é a droga mais utilizada no controle da anemia falciforme. Atuando na medula, preenchendo as hemácias com hemoglobina fetal, que possui melhor afinidade com o oxigênio, aumentando a oxigenação sanguínea, alterando a bio-

química da doença. Com esse aumento, as hemácias falcizadas são capazes de alterar sua morfologia, levando a menos crises vaso-oclusivas e conseqüentemente a diminuição da dor extrema. Crianças que utilizam esse fármaco têm melhora no crescimento e redução da necessidade de transfusão sanguínea, além de que o medicamento apresenta baixo teor de toxicidade (BANDEIRA, 2005; LAVELLE, 2004; FERSTER, 2001).

Como a hidroxiureia é um quimioterápico, seu uso em crianças pode levar principalmente a mielotoxicidade, que é a diminuição de células sanguíneas, principalmente neutrófilos e plaquetas, porém, com seu uso suspenso os efeitos são reversíveis. Outros possíveis problemas no seu uso prolongado pode ser a oxidação de base do DNA, tornando a HU genotóxica, e isso está relacionado à concentração utilizada da droga. Apesar disso, pacientes pediátricos têm tolerado bem o uso da medicação por um longo período, mesmo apresentando alguns efeitos, isso não impediu que o tratamento fosse estagnado, pois seus efeitos benéficos são maiores que os maléficis (HANFT, 2000; SCOOT, 1996).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante deste estudo de revisão bibliográfica, foi possível observar que a anemia falciforme se trata de uma doença genética que impacta a qualidade de vida de crianças que são acometidas por possuir uma série de complicações, dentre elas estão, crise vaso oclusiva, crise algica, febre e quadros de infecção. Em sua maioria, pacientes pediátricos que utilizam a hidroxiureia como terapia principal para seu tratamento tem significativa melhora em suas complicações clínicas, reduzindo internações e aumento de expectativa de vida. E apesar de seus efeitos altamente benéficos, é necessário cuidado em sua utilização

devido suas possíveis ações tóxicas ao material genético e desenvoltura de carcinoma.

Dada à importância do tema, torna-se necessário a realização do desenvolvimento de estudos voltados para a utilização de fármacos em crianças falcêmicas, para alcançar caminhos seguros e eficazes. Neste sentido, esse projeto mostra a realidade vivenciada por crianças acometidas pela anemia falciforme e as preocupações acerca da doença e efeitos da hidroxiureia.

REFERÊNCIAS

ALVES, E. D. L. Estudo do Efeito da Hidroxiuréia no Mecanismo de Gelatinização das Suspensões de Colágeno e de Hemoglobina. Repositório Institucional Universidade Federal de Ouro Preto. 2014. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufop.br/jspui/handle/123456789/4035>>. Acesso em: 13 maio 2022.

BELINI, J. E. Determinantes genéticos, bioquímicos e clínicos na resposta ao uso de hidroxiuréia na doença falciforme. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anemia Falciforme - Condutas Básicas Para o Tratamento. 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes, Brasília, DF: 2001.

BUCHANAN G. R. et al. Sickle Cell Disease. American Society of Hematology, v. 4 n. 1, p. 35-47, jan. 2004.

BANDEIRA, F. M. G. C. et al. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, Brasil. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 26, n. 3, p. 189-194, mar. 2005.

- CARVALHO, S. C. et al. Em Busca da Equidade no Sistema de Saúde Brasileiro: O Caso da Doença Falciforme. *Saúde e Sociedade*, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 711-718, jun. 2014.
- COVAS, D. T. et al. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. *Haematologica*, v. 89, n. 3, p. 273-280, mar. 2004.
- CORDEIRO, M. M. Adesão ao tratamento com hidroxiuréia e qualidade de vida de pacientes pediátricos com anemia falciforme. Repositório Institucional da Kroton. 2017. Disponível em: <<https://repositorio.pgsskroton.com//handle/123456789/12136>>. Acesso em: 02 maio 2022.
- CARNEIRO, A. R. C. P. et al. Perfil nutricional de pacientes pediátricos com anemia falciforme no estado do acre no período de outubro a dezembro de 2016. *South American Journal of Basic Education, Technical and Technological*, v. 5, n. 1, p. 32-48, mar. 2018.
- DAVIES, S. C.; GILMORE, A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. *Blood Reviews*, v. 17, n. 12, p. 99-109, jun. 2003.
- DE FIGUEIREDO, A. K. B. et al. Anemia falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 12, n. 1, p. 98-105, jun. 2014.
- DUPSKI, D. S. Anemia Falciforme: Diagnóstico e Tratamento. 2017.
- EMBURY, S. H. Anemia Falciforme e Hemoglobinopatias Associadas. In: Bennett, J.C. & Plum, F. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.137, p. 976-988, 1997.
- ENDER K. L. S. E. et al. Use of a clinical pathway to improve the acute management of vaso-occlusive crisis pain in pediatric sickle cell disease. *Pediatric Blood e Cancer*, v. 61, n. 4, p. 693-696, abr. 2014.
- FERSTER, A. et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. v. 97, n. 11, p. 3628-3638, jun. 2001.
- HANFT, V. N. et al. Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. *Blood*, v. 95, n. 11, p. 3589-3593, jun. 2000.
- LAVIERI, G. Diagnóstico Laboratorial das Principais Anemias. São Paulo, 2020.
- LAVELLE, D. E. The molecular mechanism of fetal hemoglobin reactivation. *Seminars in Hematology*. v. 41, n. 4, p. 3-10, out. 2004.
- MARTINS, P. R. J. et al. Morbimortalidade em doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v. 32, n. 5, p. 378-383, fev. 2010.
- MOURA, J. N. G. Anemia falciforme: um panorama atual da doença. 2017.
- NAOUM, P. C. Interferentes Eritrocitários e Ambientais na Anemia Falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v. 22, n. 1, p. 5-22, abr. 2000.
- MELO, T. R. F. Síntese e avaliação farmacológica de novos compostos híbridos úteis para tratamento das complicações da anemia falciforme. Repositório Institucional Unesp. 2014. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/110804>>. Acesso em: 02 maio 2022.
- OKPALA, I. et al. The comprehensive care of sickle cell disease.

European Journal of Haematology. v. 68, n. 3, p.157-162, mar. 2002.

SCHNOG, J. B. et al. Sickle cell disease; a general overview. The Netherlands Journal of Medicine v. 62, n.10, p. 364-374, nov. 2004.

STROUSE, J. J.; HEENEY, M. M. Hydroxyurea para o Tratamento da Doença Falciforme: eficácia, barreiras, toxicidade e manejo em crianças. Sangue pediátrico e cancer, v. 59, n. 2, p. 365-371, 2012.

SCOTT, J. P. et al. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. The Journal of pediatrics, v. 128, n. 6, p. 820-828, 1996.

SOUZA, J. M. A. et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. Revista transformar. v. 8, n. 8, p. 162-178, 2016.

WICK, T. M. A. et al. Unusually large von Willebrand factor multimers increase adhesion of sickle erythrocytes to human endothelial cells under controlled flow. The Journal of Clinical Investigation. v. 80, n. 3, p. 905-910, set. 1987.

ZANATTA, E. B. C. L. Anemia Falciforme do Diagnóstico ao Tratamento. Repositório Institucional Faema. 2015. Disponível em: <<http://repositorio.faema.edu.br8000/xmlui/handle/123456789/402>>. Acesso em: 02 maio 2022.