

NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME COM A HIDROXIURÉIA

IURI JIVAGO LEITE GUTERRES*

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença de alta prevalência no Brasil e tem potencial para se tornar um grave problema de saúde pública.¹ Essa doença é bastante grave e leva aos seus portadores importantes complicações, que afetam muito a qualidade de vida desses pacientes. A terapia ainda é bastante ineficaz, baseando-se principalmente em transfusões sanguíneas nos casos de crises agudas de anemia. Na busca de um tratamento mais eficaz surge a hidroxiuréia, que traz resultados realmente satisfatórios, atenuando a anemia e melhorando em muito a qualidade de vida dos falcêmicos.

PALAVRAS-CHAVE: Célula falcêmica; hidroxiuréia; hemoglobina fetal.

ABSTRACT

The sickle cell anemia is a disease of high prevalence in Brazil and it has a potential to become a serious problem of public health that illness is serious a lot and taking to theirs holders significant complications, that affect a lot the quality of life these patients. The therapy is still not efficient, based meanly on blood transfusion in the cases of acute crisis anemia. Searching a more efficient treatment appears the hydroxyurea that brings really satisfactory results, reducing the anemia and improving a lot the quality of life of the holders.

KEY-WORDS: Sickle cell; hydroxyurea); fetal hemoglobin.

1 – INTRODUÇÃO

Tendo em vista que a anemia falciforme (AF) é uma doença de alta prevalência entre os indivíduos da raça negra (0,25%) e levando em consideração as características da população brasileira, que além de apresentar expressiva parcela pertencente a esse grupo étnico, caracteriza-se também pela sua alta taxa de miscigenação. Essa alta taxa de miscigenação torna a referida doença mais abrangente entre os brasileiros, não mais a restringindo aos negros, mas também atingindo aos indivíduos “brancos”. Tal fato apresenta grande importância no estudo desta patologia, muito mais pelo aumento dos índices da prevalência de indivíduos portadores do traço falcêmico, do que pelo aumento propriamente dito da expressão da AF. Assim, diante desses

* Acadêmico do Curso de Medicina – FURG, iuriguterres@ig.com.br

aspectos pode-se afirmar que a AF é um problema de saúde pública no Brasil.¹

Sabe-se que a doença em questão acarreta inúmeros desconfortos e complicações aos seus portadores, fazendo com que a qualidade de vida deles seja bastante afetada. Aliando isto à frase esculpida na fachada da Santa Casa de Rio Grande: “Rodrigo F. Duarte fundou este hospital em 1835 para servir de alívio à enferma e mísera humanidade”, em que é exprimida a função básica de um médico, que nada mais é do que atuar de forma a melhorar a qualidade de vida de uma população, atenuando suas enfermidades e sempre procurando soluções para doenças que ainda não apresentam cura.

Somando-se ainda a função de uma instituição de ensino superior no Brasil, que deve, além de formar profissionais capacitados em suas respectivas áreas de atuação, também atuar como centros de pesquisas.

Aliando os pontos expostos ao fato de pesquisas no tratamento da AF com a Hidroxiuréia (HU) serem ainda pouco difundidas no cenário médico, embora com mais de dez anos e, sobretudo adicionando-se a situação de impotência médica no tratamento dessa patologia e perante aos constantes avanços da medicina, aventou-se a idéia de elaborar uma revisão. E assim foi feito: foi organizada uma revisão, baseada em artigos indexados pelo *Medline* nos últimos dez anos, os quais tinham como palavra-chave “hidroxiuréia”, no intuito de levar ao médico e ao estudante de Medicina, as mais **novas perspectivas no tratamento da anemia falciforme com a hidroxiuréia.**

Anemia falciforme (AF)

Para poder se falar em um tratamento alternativo para a doença da célula falcêmica, que vise a uma melhora na qualidade de vida do falcêmico, antes é necessário, comentar alguns aspectos relativos a essa doença.

AF é uma patologia de etiologia genética, ou seja, é oriunda de uma alteração no genoma celular de uma hemácia transmitida hereditariamente. A AF é uma hemoglobinopatia, classificada como um tipo de anemia hemolítica. Muito embora, na realidade, a anemia seja uma conseqüência da doença da célula em foice ou falcêmica. Já que a alteração patológica que ocorre é justamente uma alteração em nível do genoma dos eritrócitos, que confere a tais células sanguíneas um formato de foice, e justamente esse novo formato, traz como conseqüência uma hemólise por diversos fatores, como: maior atrito com o endotélio capilar; menor capacidade de adaptação de sua forma,

que leva a um aumento no seqüestro esplênico e etc. Logo se pode concluir que, na realidade, a doença primária é a doença da célula em foice, que secundariamente leva a uma grande hemólise, ou seja, um tipo de anemia hemolítica, conhecido como anemia falciforme.

Vamos verificar mais profundamente como ocorre essa alteração morfológica na estrutura de uma hemácia. Em 1954, Vernon Ingram realizou estudos comparativos de uma hemoglobina normal (Hb A) e uma hemoglobina falcêmica (Hb S). No mesmo estudo concluiu que as duas estruturas diferiam apenas em um peptídeo constituído por oito aminoácidos. E desses oito, na posição 6 da cadeia beta, havia uma diferença; essas diferenças era a presença de uma valina na Hb S ao invés de um glutamato, veja:

Hb A Val-His-Leu-Tre-Pro-**Glu**-Glu-Lis

Hb S Val-His-Leu-Tre-Pro-**Val**-Glu-Lis

Essa substituição do glutamato pela valina traz como patogênese a polimerização da hemoglobina S, na fase de desoxigenação, conferindo a essas células um formato em foice. Logo essa Hb S desoxigenada polimerizada apresenta uma menor capacidade deformativa, ou seja, perde a capacidade de retornar a sua forma normal – bicôncava, fato que leva à hemólise. E conseqüentemente a anemia, anemia geralmente, normocrômica e normocítica, com características hemolíticas expressas pela hiperbilirrubinemia indireta (conferindo intensa icterícia, sinal clínico marcante do falcêmico) e reticulocitose.²

É sabido que um aumento dos níveis séricos de Hemoglobina Fetal é inversamente proporcional à severidade da doença da célula falcêmica.^{2,11}

A AF traz diversas alterações ao seu portador, algumas já mencionadas como uma franca anemia, altos índices de bilirrubina não-conjugada, alta concentração de reticulócitos e outras como: diminuição do volume corpuscular médio (VCM), aumento significativo no número de neutrófilos, crises de priapismo, crises vaso-oclusivas (que conferem dor intensa e generalizada pelo corpo), pneumonias, maior suscetibilidade a infecções, diminuição da acuidade visual, maior suscetibilidade a acidentes vasculares cerebrais (AVCs), insuficiência cardíaca, síndrome torácica aguda, alterações na função renal e hepática, esplenomegalia, dor abdominal, presença de úlceras em membros inferiores, desenvolvimento físico retardado, fraqueza, prostração, entre outras.^{3, 4, 5, 8, 9, 10, 12} Indubitavelmente a qualidade de vida de um paciente falcêmico é bastante afetada.

Hidroxiuréia (HU)

Para poder prescrever o uso de um medicamento, é necessário ter o conhecimento de alguns aspectos sobre esse fármaco.

A HU é um agente anti-neoplásico que atua na enzima ribonucleotídeo redutase, diminuindo a conversão de ribonucleotídeos dentro de desoxiribonucleotídeos, com isso limitando a biosíntese de DNA. Impedindo síntese de desoxiribonucleotídeos, a hidroxiuréia atua à medida que um agente citotóxico e um agente de anti-neoplásico afetam a fase S da mitose e interrompem o ciclo celular (Fases S e G₂) (YARBRO, 1992; DONEHOWER, 1992).

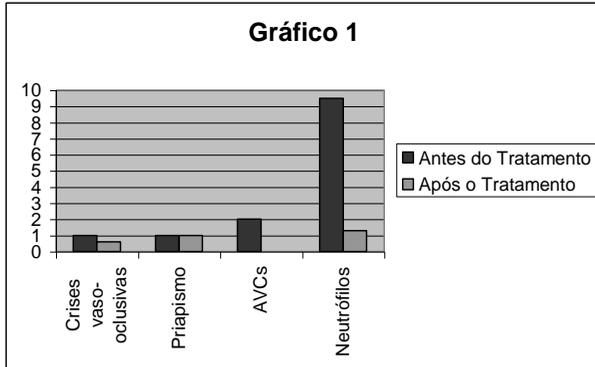
A HU atua por um mecanismo ainda obscuro, todavia acredita-se que ocorra uma proliferação de formas jovens dos eritrócitos, conseqüentemente elevando os níveis séricos da Hb F. A Hb F, por sua vez, atua inibindo a polimerização da desoxi hemoglobina S.^{2,11} A HU consiste em uma droga farmacológica de custo não muito elevado, e de relativamente fácil acesso. Caracteriza-se pela baixa toxicidade, embora seus efeitos mutagênicos tenham sido ainda pouco explorados, acredita-se que não tenha maiores conseqüências.⁶ Apresenta efeito mielossupressor, facilmente reversível. Entretanto torna-se importante ao uso de HU, o uso de anticoncepcionais tanto pelo homem como pela mulher, já que ainda são desconhecidos os efeitos desse fármaco sobre a gravidez e a espermatogênese.²

Uso de hidroxiuréia na anemia falciforme

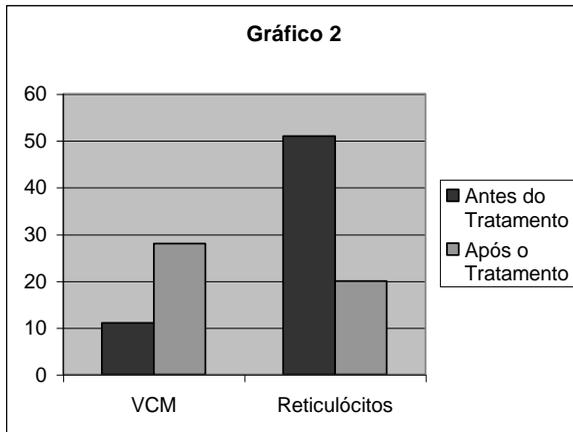
Atualmente tem-se preconizado o uso de HU no tratamento do paciente falcêmico, não em busca da cura definitiva dessa enfermidade, mas na busca da melhoria da qualidade de vida do paciente.

Alguns estudos foram publicados com os resultados obtidos ao uso desse fármaco, os trabalhos têm apresentado bons resultados, indicando o uso desse medicamento. Vejamos os resultados obtidos por Lima em seu trabalho intitulado "Minimal doses of hydroxyurea for sickle cell disease"⁷.

Através desse estudo, Lima conclui que a dose recomendada é 15mg/Kg/24h, e com essa dosagem obteve os seguintes resultados (ver gráficos 1 e 2):



Variação na severidade da expressão da AF após o uso de HU. Adaptado Lima et al., 1997.



Variação na severidade da expressão da AF após o uso de HU. Adaptado de Lima et al., 1997.

* Importante aumento da hemoglobina global e principalmente da **hemoglobina fetal**;

* A freqüência de crises vaso-oclusivas diminuiu quase 50%;

* VCM aumentou em mais de 150%, passando de 11 fl para 28 fl;

* Os reticulócitos diminuíram de $51 \times 10^9/L$ para $20 \times 10^9/L$;

* Diminuiu em 100% os casos de AVCs;

* Os índices séricos de neutrófilos diminuíram de $9,5 \times 10^9/L$ para $1,3 \times 10^9/L$;

* Não ocorreu aumento da freqüência de infecções adquiridas pelos pacientes em estudo;

* Não ocorreu alteração da função renal ou hepática;

* Manteve-se a freqüência de crises de priapismo;

* Não ocorreu diminuição no diâmetro das úlceras de membros inferiores, e em alguns casos ocorreu um aumento desse diâmetro⁴;

* O número de plaquetas diminuiu acentuadamente².

2 – CONCLUSÕES

Analisando todos os dados expostos, torna-se evidente que o melhor medicamento, embora ainda em estudo, na busca de uma melhor qualidade de vida para o paciente falcêmico, é indubitavelmente a hidroxiuréia.

Fazendo um estudo mais aprofundado nos resultados obtidos por Lima, observa-se que realmente a anemia é bastante atenuada ao uso de HU na dose de 15mg/Kg/24h.¹

Temos primeiramente um acentuado e importantíssimo aumento nos níveis séricos de **hemoglobina fetal**, fazendo com que ocorra uma menor severidade na expressão da AF, uma vez que a Hb F não sofre o processo de polimerização na fase de desoxigenação, e conseqüentemente a hemácia portadora de Hb F não atinge a forma de foice, e logo não sofre hemólise. Então um aumento da Hb F diminui as células em forma de foice, diminuindo a hemólise, atenuando a anemia e a hiperbilirrubinemia indireta, diminuindo assim a icterícia. Essa hemólise também é diminuída pelo fato de ocorrer uma redução do atrito das células falcêmicas com o endotélio capilar.

Também oriundo desse aumento da Hb F, temos uma importante redução nas crises vaso-oclusivas, as quais causam intensa dor nos portadores de AF. Uma vez que as hemácias não mais estão em forma de foice, ou se estão, já é em número bastante reduzido, temos uma menor probabilidade de que ocorra aderência ao endotélio capilar e, a partir dessa menor aderência, terá uma menor probabilidade de que ocorra uma oclusão, uma obstrução nos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, diminuirão os episódios de dor intensa.

A partir da diminuição da hemólise temos uma diminuição da severidade da anemia, conforme foi dito anteriormente, fato comprovado por diversos fatores, entre eles pelo aumento do VCM, o que indica que a medula óssea está tendo tempo suficiente para produzir, maturar e liberar as hemácias com seu tamanho normal ou ao menos mais próximo ao normal, estando essas mais aptas para o processo de hematose e perfusão tecidual. Outro fato que comprova essa teoria é a diminuição dos reticulócitos, ou seja, uma diminuição das formas prematuras das hemácias, também evidenciando que a medula óssea está tendo mais tempo para a produção, maturação e liberação de hemácias já maduras ou mais próximas à normalidade.

Com o uso da HU obteve-se também uma redução dos casos de AVCs, uma vez que a anemia tenha diminuído, ocorrem menos crises vaso-oclusivas, o que diminui a probabilidade de que ocorram oclusões em nível de artérias cerebrais, diminuindo conseqüentemente as chances de que ocorra um AVC isquêmico. Também essa diminuição da anemia proporciona um maior hematócrito, ou seja, o sangue torna-se mais denso, menos fluido – isso faz com que ocorrências de AVC hemorrágico também diminuam.

Outra importante afecção ao portador de AF é uma alta suscetibilidade a infecções, e a infecções mais severas que o normal, constatou-se que mediante o uso de HU, a freqüência de infecções e a severidade das mesmas não aumentaram. E é possível crer que possa ocorrer uma diminuição dos episódios de infecções e principalmente uma redução na severidade dessas infecções, teoria levantada com base na redução dos níveis de neutrófilos, já que elevados níveis séricos de neutrófilos indicam resposta inflamatória do organismo frente a uma infecção.

Outras importantes alterações do paciente falcêmico são a insuficiência renal e hepática, e o uso da HU não trouxe alterações morfofuncionais nesses órgãos, podendo inferir até que a função renal e hepática, como também a função esplênica melhorem, uma vez que as células sangüíneas vermelhas estão com a forma adequada, evitando oclusões e conseqüentes áreas enfartadas nesses e em outros órgãos.

É possível também acreditar que a função cardíaca melhore, pois o sangue estará circulando em uma velocidade mais adequada do que na fase anêmica, quando se tinha um sangue mais fluido, um aumento na velocidade de circulação sangüínea, e até mesmo sopro vascular.⁸No uso desse medicamento, tivemos uma manutenção do número de crises de priapismo. Uma preservação no diâmetro das úlceras de membros inferiores e, em alguns casos, também o aumento, além de uma queda no número de plaquetas. Essa queda no número de plaquetas pode deixar o paciente mais sujeito a hemorragias.

Ficam claras muitas perspectivas no tratamento do paciente com AF, como foram expostas ao longo desta revisão, embora muitos pontos ainda permaneçam obscuros e em outros o uso da HU não traga resultados, é inegável que esse fármaco traz inúmeros benefícios na melhoria da qualidade de vida dos falcêmicos. Obviamente que a HU deve ser utilizada na dose recomendada de 15 mg/Kg/24h, com um controle rigoroso e um acompanhamento mensal desses pacientes, principalmente dos níveis de plaquetas, a fim de evitar uma trombocitopenia, efeitos inesperados, complicações desnecessárias, incômodas e de maior gravidade.

REFERÊNCIAS

1. DE PAIVA E SILVA, RB; RAMALHO AS; CASSORLA RM. *Sickle cell disease as a public health problem in Brazil. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. Rev Saúde Pública.* 1993; 27(1):54-8. [Medline]
2. DIAS, G. ALLAN; FARACO P. JULIANA. – *Condutas no paciente com anemia falciforme.* *
3. GONÇALVES MS et al. Interleukin 8 as a vaso-occlusive marker in Brazilian patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34(10):1309-13. [Medline]
4. GRECO, GIUSEPPE BENITIVOGLIO; SACRAMENTO, EDILSON; TAVARES-NETO, JOSÉ. - Chronic ulcers and myiasis as ports of entry for Clostridium tetani. *Braz. J. Infect. dis;* 5(6):319-323, dec. 2001. [Medline]
5. HARRISON, T. R. – *Medicina Interna.* 12ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., v.1(8), 1992. 55p.
6. KHAYAT, ANDRÉ SALIM et al. – *Mutagenicity of hydroxyurea in lymphocytes from patients with sickle cell disease.* Genet. Mol. Biol; 27(1):115-117, 2004.ilus, tab. [Medline]*
7. LIMA, CS et al. Minimal doses of hydroxyurea for sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30(8):933-40. [Medline]*
8. MARTINS, WOLNEY DE ANDRADE, et al. Doppler echocardiographic study in adolescents and young adults with sickle cell anemia. *Arq. Bras. Cardiol;* 73(6):463-74, Dec. 1999.tab. [LILACS]
9. PORTO, CELMO C. *Semiologia Médica.* 3ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1997. 137 p.
10. SESSO, R et al. *Renal dysfunction in patients with sickle cell anemia or sickle cell trait.* Braz J Med Biol Res. 1998; 31(10):1257-62. [Medline]
11. TEIXEIRA, SM; CORTELLAZZI, LC; GROTTTO, HZ. Effect of hydroxyurea on G gamma chain fetal hemoglobin synthesis by sickle-cell disease patients. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(10):1289-92. [Medline]12. VILLAESCUSA BLANCO, et al. – Estudio seriado del sistema complemento e inmocomplejos circulantes en la anemia drepanocitica. *Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. Hemoter;* 11(1):18-24, ene.-jun. 1995.ilus. [LILACS]

Recebido: 16/11/05