



ISSN: 2230-9926

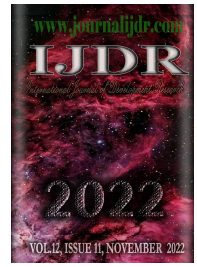
Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 11, pp. 60622-60624, November, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25856.11.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## TERAPIAS ALTERNATIVAS PARA O TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

Caira Maciel Carvalho<sup>1\*</sup>, Emily Ingrid Santos Soares<sup>1</sup>, Tiago Oliveira do Vale<sup>1</sup>, Meire Lucia Ferreira Lima<sup>1</sup>, Thaís Ferreira Costa dos Santos<sup>2</sup>, Ana Maria Mota da Silva<sup>1</sup>, Vanessa Maria Evangelista Ribeiro<sup>2</sup>, Felipe de Oliveira Pereira<sup>1</sup>, Mariana Santana de Jesus<sup>1</sup> and Antônio Carlos Melo Lima Filho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedicine, CEUMA University

<sup>2</sup>University FACIMP WYDEN

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 19<sup>th</sup> September, 2022

Received in revised form

24<sup>th</sup> September, 2022

Accepted 20<sup>th</sup> October, 2022

Published online 30<sup>th</sup> November, 2022

#### KeyWords:

Anemia falciforme,  
Terapias alternativas,  
Hidroxiureia, Hemoglobina.

#### \*Corresponding author:

Caira Maciel Carvalho,

### ABSTRACT

A anemia falciforme é uma doença de origem genética que afeta milhões de pessoas, é caracterizada por uma mutação específica no gene da cadeia beta globina, como consequência disso, é gerada uma hemoglobina instável em estado de hipóxia causando uma alteração na estrutura da hemácia, ou seja, a hemácia em formato de foice. Com isso, o paciente tende a ter alguns sintomas como as crises vaso-oclusivas. Existe vários métodos para determinar o diagnóstico, incluindo a técnica de investigação de hemoglobina por meio da eletroforese. Contudo, algumas terapias alternativas tendem a elevar os níveis de hemoglobina fetal, que estão associadas a um melhor prognóstico de pacientes com anemia falciforme, tal como a administração de hidroxíureia, além disso, o transplante de células troncos hematopoiéticas apresenta-se como tratamento de hidroxíureia da anemia falciforme.w

Copyright©2022, Caira Maciel Carvalho et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Caira Maciel Carvalho, Emily Ingrid Santos Soares, Tiago Oliveira do Vale, Meire Lucia Ferreira Lima, Thaís Ferreira Costa dos Santos, Ana Maria Mota da Silva, Vanessa Maria Evangelista Ribeiro, Felipe de Oliveira Pereira, Mariana Santana de Jesus and Antônio Carlos Melo Lima Filho. "Terapias alternativas para o tratamento da anemia falciforme", *International Journal of Development Research*, 12, (11), 60622-60624.

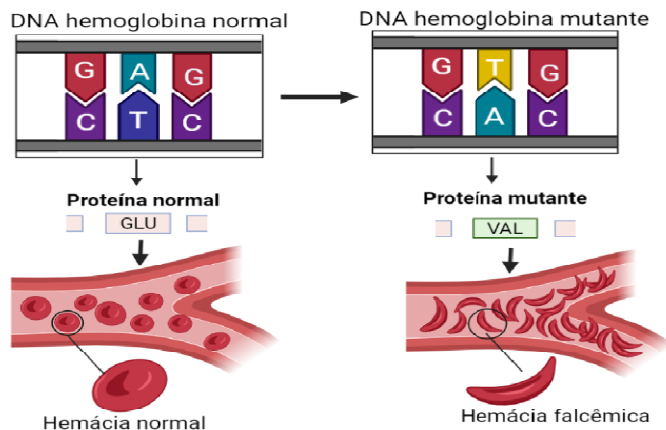
## INTRODUCTION

A anemia falciforme (AF) refere-se a uma doença genética que exibe uma considerável prevalência na população brasileira e no mundo. Em virtude da alta prevalência de morbidade e mortalidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma a AF como um problema global de saúde pública (CÂNDIDO-BACANI et al., 2022). Assim, esta anemia é causada por meio da mutação no gene da cadeia beta globina do cromossomo 11, com substituição das bases nitrogenadas timina (T) por adenina (A), resultando na codificação de valina no lugar de aminoácido ácido glutâmico. Assim, há alteração da cadeia beta, culminando na formação de hemoglobina S mutante (HbS), principal hemoglobina em indivíduos com AF (TELEN; MALIK; VERCELLOTTI, 2018). Como consequência desse processo, a hemoglobina S (HbS) em condições de baixa tensão de oxigênio passa por modificações, que induzindo a polimerização intraeritrocitária e formação de drepanócitos (COTORACI et al., 2021). Nesse contexto, o indivíduo denominado homocigoto beta AA é normal, sendo o portador heterocigoto beta AS e o fenótipo com anemia falciforme, beta SS. Contudo, a clínica é caracterizada pela hemólise e vaso-oclusão como eventos fisiopatológicos principais da

anemia falciforme. Assim, os mesmos ocorrem a partir do primeiro ano de vida do indivíduo, e com o passar dos anos, devido à cronicidade da patologia, a gravidade se enfatiza, promovendo uma lesão em diversos tecidos e órgãos (VERMYLEN, 2013). No Brasil, a cada seis recém-nascidos um manifesta hemoglobinas anormais, e que cerca de 3,9% dos adultos que utilizam terapia em ambulatórios hematológicos têm a AF. Uma vez que, o Ministério da Saúde brasileiro considera que 4% dos indivíduos possuem o traço falciforme e que a doença homocigótica ou heterocigótica constituída esteja existente entre 60.000 a 100.000 habitantes (SILVA-PINTO et al., 2022). A AF também é uma doença crônica e sistêmica onde a terapêutica necessita de medidas preventivas e curativas para diminuir o índice de complicações relacionadas a dor e crise-vasooclusiva (LELEU et al., 2021). Para tanto, a mesma apresenta terapias alternativas e dentre elas existe uma terapia padrão, ou seja, a mais utilizada para amenizar as dores e redução de suas complicações. Entre as terapêuticas principais está o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) e o tratamento com Hidroxíureia (HU) que atualmente é a terapia mais utilizada no tratamento da AF (DELOUGHERY, 2017; SILVA; SILVA; SANTOS, 2021). Tendo em vista o exposto, o objetivo principal deste artigo foi descrever a fisiopatologia da anemia falciforme, descrevendo as principais terapias alternativas para essa patologia.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

AF é uma doença genética, de caráter hereditário determinada por alterações em pares de bases nitrogenadas (Figura 1). Os sinais decorrentes da AF são mais visíveis quando ocorre a diminuição da hemoglobina fetal (HbF), ou seja, a partir dos seis meses de vida. Considera-se que a vaso-oclusão e a hemólise são os dois sintomas que explicam as manifestações clínicas da AF. Os episódios vaso-oclusivos são provocados pela reclusão de hemácias e leucócitos na microcirculação, onde ocorre o processo de obstrução vascular e isquemia tecidual (ZÚÑIGA C. et al., 2018).



**Figura 1.** Processo de indução a mutação com alteração da hemácia, os episódios frequentes de polimerização da hemoglobina s (hbs) e falcização eritrocitária em situações de baixa po<sub>2</sub>, a deformidade da membrana e os eritrócitos desidratados resulta na formação da célula falciforme irreversível, sendo assim um eritrócito falciforme não pode voltar mais a sua forma original

Assim, os produtos de hemólise provocam disfunção vasculomotoras e proliferativas, além de alterações na vasculatura pulmonar e sistêmica, envolvendo hipertensão pulmonar, úlceras de perna, priapismo, doença renal crônica, e acidente vascular cerebral isquêmicos de grandes artérias. Neste cenário, as crises vaso-oclusivas que acompanha dores nas partes atingidas do corpo são as mais específicas dessa patologia, e provocam 90% de todas as entradas hospitalares em adultos (KJELLANDER, 2015). Desta forma, dentre os sintomas se destaca a dor óssea, ocasionada pela oclusão microvascular com isquemia tecidual, sendo uma das manifestações mais constantes da AF (KATO; STEINBERG; GLADWIN, 2017; ZÚÑIGA C. ET AL., 2018). Levando em conta que a hemólise é um dos sintomas comuns na AF, a identificação da mesma por meio do aumento da concentração de bilirrubina e alteração no hemograma é um evento importante no diagnóstico. Acredita-se que a hemólise ocorre substancialmente por meio de fagocitose extracelular por macrófagos, mas um terço ocorre por meio da hemólise intravascular. Assim, há liberação de mediadores inflamatórios como citocinas e estresse oxidativo (KATO ET AL., 2018). No diagnóstico a hipótese clínica é essencial, visto que, nem sempre o hemograma específico. Sendo assim, pode ser observada anemia normocítica normocrômica com ou sem reticulocitose. Assim como, as hemácias em formato de foice podem não ser visualizadas em grandes quantidades em um esfregaço sanguíneo, tornando-se necessário submetê-las a hipóxia no teste da falcização. Assim, expõem-se as hemácias a uma redução de oxigênio, que desoxigena as hemoglobinas e influencia a formação de células falciformes. Contudo, o teste será considerado positivo se for observadas células falciformes microscopicamente após 24 horas (ZÚÑIGA C. ET AL., 2018). O diagnóstico é baseado na verificação da hemoglobina por meio de eletroforese em phalcalino cromatografia, além dos métodos de espectrometria de massa e análise de DNA também (ZÚÑIGA C. ET AL., 2018). Além disso, o tratamento da AF resulta também de medidas preventivas e curativas para diminuir os níveis de complicações agudas e crônicas. A terapia inclui controle da dor, prevenção, triagem e tratamento de complicações crônicas. As terapêuticas da AF englobam o Transplante de Células Tronco

Hematopoiéticas e o tratamento com hidroxiureia (LELEU ET AL., 2021; THEIN; SHET, 2017). A HU foi apresentada primeiramente para aumentar as taxas de hbf. Sua toxicidade intermitente na medula óssea realiza uma resposta ao estresse, aumento da eritropoiese e dos níveis de hbf. Além disso, a HU melhora o fluxo sanguíneo e reduz a vaso-oclusão por meio de outros mecanismos, que inclui a diminuição das moléculas de adesão e estimulação da produção de óxido nítrico (NEVITT; JONES; HOWARD, 2017). Nessa perspectiva, o TCTH é o único tratamento curativo da AF. De fato, o doador recomendado é um irmão com compatibilidade imunológica, após identificar o doador compatível o receptor vai passar por uma extensa avaliação para saber o estado da AF, as principais funções dos órgãos e o estado geral de saúde. A realização do transplante é baseada na relação risco-benefício, dependendo do estado do receptor e da disponibilidade do doador (ORINGANJE; NEMECEK; ONIYANGI, 2020).

## CONCLUSÃO

Entende-se que a AF afeta grande parte da população brasileira. Tendo em vista que diversos trabalhos indicam o fármaco hidroxiureia como principal método de tratamento por ser um medicamento de uso farmacêutico onde seu mecanismo de ação pode aumentar os níveis de hemoglobina fetal, e melhorando assim a clínica e os parâmetros hematológicos do paciente. No entanto, são necessárias novas buscas de terapias para o tratamento desta patologia.

## REFERÊNCIAS

- AKINDELE, A. O. et al. Treatment Options That Reduce the Duration of Sick Cell Vaso-Occlusive Crises: A Systematic Review. *Cureus*, 24 ago. 2022.
- ANKIT MANGLA et al. Sick Cell Anemia. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482164/>>. Acesso em: 23 nov. 2022.
- ANSARI, J. et al. Sick cell disease: a malady beyond a hemoglobin defect in cerebrovascular disease. *Expert Review of Hematology*, v. 11, n. 1, p. 45–55, 5 dez. 2017.
- ARZOUN, H. et al. Opioid Use in Patients With Sick Cell Disease During a Vaso-Occlusive Crisis: A Systematic Review. *Cureus*, 21 jan. 2022.
- BALLAS, S. K. Sick Cell Anaemia. *Drugs*, v. 62, n. 8, p. 1143–1172, 2002.
- CAMASCHELLA, C. Iron-Deficiency Anemia. *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 19, p. 1832–1843, 7 maio 2015.
- CÂNDIDO-BACANI, P. DE M. et al. Incidence of hemoglobinopathies and spatialization of newborns with sickle cell trait in Mato Grosso do Sul, Brazil. *einstein (São Paulo)*, v. 20, 2022.
- CARDEN, M. A.; LITTLE, J. Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. *Haematologica*, v. 104, n. 9, p. 1710–1719, 14 ago. 2019.
- COTORACI, C. et al. Natural Antioxidants in Anemia Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 4, p. 1883, 13 fev. 2021.
- DELOUGHERY, T. G. Iron Deficiency Anemia. *Medical Clinics of North America*, v. 101, n. 2, p. 319–332, mar. 2017.
- DÍAZ-MATALLANA, M. et al. Anemia falciforme: una revisión sobre el genotipo de la enfermedad, haplotipos, diagnóstico y estudios asociados. *Revista médica de Chile*, v. 149, n. 9, p. 1322–1329, set. 2021.
- DONG, A.; RIVELLA, S.; BRENDA, L. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Translational Research*, v. 161, n. 4, p. 293–306, abr. 2013.
- ESTCOURT, L. J. et al. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 17 jan. 2017.
- ESTCOURT, L. J. et al. Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2020, n. 4, 6 abr. 2020.

- FREITAS, S. L. F. DE et al. Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, n. 1, p. 195–205, fev. 2018.
- IMAGA, N. A. Phytomedicines and Nutraceuticals: Alternative Therapeutics for Sickle Cell Anemia. *The Scientific World Journal*, v. 2013, p. 1–12, 2013.
- JANG, T. et al. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: a vicious cycle of secondary events. *Journal of Translational Medicine*, v. 19, n. 1, 20 set. 2021.
- KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, 15 mar. 2018.
- KATO, G. J.; STEINBERG, M. H.; GLADWIN, M. T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *Journal of Clinical Investigation*, v. 127, n. 3, p. 750–760, 1 mar. 2017.
- KJELLANDER. [Sickle cell anemia causes varied symptoms and high morbidity. Serious prognosis in the most common genetic disease in the world]. *Lakartidningen*, v. 112, 2015.
- LELEU, H. et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. *PLOS ONE*, v. 16, n. 7, p. e0253986, 9 jul. 2021.
- MAHMOOD, L. A. et al. Acupuncture for pain management in children with sickle cell disease. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 49, p. 102287, 1 mar. 2020.
- NEVITT, S. J.; JONES, A. P.; HOWARD, J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2017, n. 4, 20 abr. 2017.
- ONIYANGI, O.; COHALL, D. H. Phytomedicines (medicines derived from plants) for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 25 set. 2020.
- ORINGANJE, C.; NEMECEK, E.; ONIYANGI, O. Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2020, n. 7, 3 jul. 2020.
- PACE, B. S.; STARLARD-DAVENPORT, A.; KUTLAR, A. Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. *British Journal of Haematology*, 20 jan. 2021.
- PULE, G.; WONKAM, A. Treatment for sickle cell disease in Africa: should we invest in haematopoietic stem cell transplantation? *Pan African Medical Journal*, v. 18, 2014.
- ROY, N. B. et al. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2017, n. 7, 3 jul. 2017.
- SACRAMENTO, M. DE S. DO et al. Conhecimento dos pacientes com doença falciforme acerca do tratamento fisioterapêutico. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, v. 8, n. 4, p. 505–510, 12 nov. 2018.
- SHAH, N. et al. Sickle cell disease complications: Prevalence and resource utilization. *PLOS ONE*, v. 14, n. 7, p. e0214355, 5 jul. 2019.
- SILVA, M. P. P. E.; SILVA, K. C. P. F. DA; SANTOS, W. L. DOS. ATUALIZAÇÕES SOBRE ANEMIA FALCIFORME – HIDROXIUREIA. *Revista SILVA-PINTO*, A. C. et al. Economic burden of sickle cell disease in Brazil. *PLOS ONE*, v. 17, n. 6, p. e0269703, 16 jun. 2022.
- TELEN, M. J. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood*, v. 127, n. 7, p. 810–819, 18 fev. 2016.
- TELEN, M. J.; MALIK, P.; VERCELLOTTI, G. M. Therapeutic strategies for sickle cell disease: towards a multi-agent approach. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 18, n. 2, p. 139–158, 4 dez. 2018.
- THE LANCET HAEMATOLOGY. Sickle cell disease: a year in review. *The Lancet Haematology*, v. 9, n. 6, p. e385, jun. 2022.
- THEIN, S.; SHET, A. Therapeutic advances in sickle cell disease in the last decade. *Indian Journal of Medical Research*, v. 145, n. 6, p. 708, 2017.
- TISDALE, J. F.; THEIN, S. L.; EATON, W. A. Treating sickle cell anemia. *Science*, v. 367, n. 6483, p. 1198–1199, 13 mar. 2020.
- VERMYLEN, C. Sickle cell anaemia: Current therapies. *Transfusion and Apheresis Science*, v. 49, n. 2, p. 151–154, out. 2013.
- WANG, W. C.; DWAN, K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 14 nov. 2013.
- WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. L. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, v. 19, n. 1, p. 113–147, 31 ago. 2018.
- ZÚÑIGA C., P. et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. *Revista chilena de pediatría*, n. ahead, 2018.

\*\*\*\*\*