Mecanismo que pode aumentar substância capaz de impedir a deformação das hemácias é identificado

Estudo abre perspectivas para tratamento da anemia falciforme

Hereditariedade é fator determinante

Anemia falciforme é uma doença hereditária, que leva a uma deformação das hemácias (glóbulos vermelhos) em forma de foice.

Os glóbulos vermelhos são ricos em hemoglobina, molécula que dá a cor vermelha ao sangue e tem a função vital de transportar o oxigênio dos pulmões aos tecidos. Para poder passar facilmente por todos os vasos sangüíneos, mesmo os mais finos, as células são arredondadas e elásticas.

Porém na anemia falciforme, uma alteração genética na hemoglobina faz com que os glóbulos assumam a forma de uma meia lua ou foice, depois que o oxigênio é liberado. As células em foice tornam-se rígidas ou endurecidas e tendem a formar grupos que podem fechar os pequenos vasos sangüíneos, dificultando a circulação do sangue. Como há vasos sangüíneos em todas as partes do corpo, pode ocorrer lesão em qualquer órgão, como o cérebro, pulmões, rins e outros.

Essa condição é mais comum em indivíduos da raça negra. Existem países na África em que os portadores assintomáticos são mais de 20% da população. No Brasil, representam cerca de 8% dos negros. Mas devido à intensa miscigenação historicamente ocorrida no País, pode ser observada também em pessoas de raça branca ou parda.

A detecção é feita através do exame eletroforese de hemoglobina ou exame de DNA. A gestação em casais portadores do traço falciforme (em que a hemoglobina é do tipo que predispõe à doença, ainda que o homem ou a mulher não a manifeste) apresenta um risco de 25% para o nascimento de uma criança portadora de anemia falciforme. É indicado, portanto, aconselhamento genético antes do planejamento de filhos.

O teste do pezinho, realizado gratuitamente antes do bebê receber alta da maternidade, proporciona a detecção precoce de hemoglobinopatias, como a anemia falciforme.

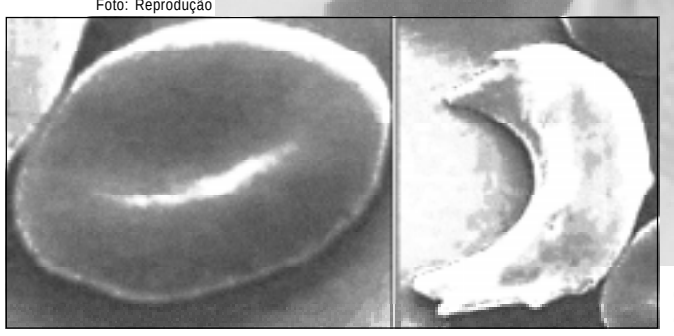
Mais informações no Hemocentro da Unicamp, telefones (19) 3788-8700 e 3788-8701. Fax (19) 3289-3511.

Foto: Antoninho Perri

A pesquisadora Nicola Conran Zorzetto, cujo estudo foi coordenado pelo professor Fernando Costa: estreita relação entre níveis elevados de GMPc e maior produção de hemoglobina fetal

Abaixo, glóbulo vermelho normal. As células são arredondadas e elásticas.

Foto: Reprodução



Glóbulo vermelho deformado (à esq.) na anemia falciforme.As células em foice tornam-se rígidas ou endurecidas.

PAULO CÉSAR NASCIMENTO
pcnpress@uol.com.br

Estudo desenvolvido pela pesquisadora Nicola Conran Zorzetto e outros cientistas do Hemocentro da Unicamp, coordenado pelo professor doutor Fernando Ferreira Costa e publicado em fevereiro no *British Journal of Haematology*, abre perspectivas para novas formas de tratamento da anemia falciforme, doença ainda incurável e que atinge em média um a cada cinco mil recém-nascidos.

Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Nicola identificou a existência de um mecanismo nos glóbulos vermelhos de pacientes falciformes que pode ser responsável pelo aumento da hemoglobina fetal, substância capaz de impedir a deformação das hemácias, fenômeno fundamental na fisiopatologia da doença. Atualmente, a maior produção dessa hemoglobina nos organismos de portadores é induzida pela ingestão de hidroxiuréia, uma droga quimioterápica tóxica e com efeitos colaterais ainda parcialmente desconhecidos.

Doença atinge 1 a cada 5 mil recém-nascidos

Nicola comparou os níveis de uma molécula denominada GMP cíclico (*guanosina monofosfato cíclica* ou GMPc) nas células vermelhas de um grupo de controle formado por três diferentes categorias de pessoas: 17 eram sadias, 22 pacientes falciformes e 11 doentes medicados com hidroxiuréia. Nos integrantes da segunda categoria ela encontrou níveis de GMPc cinco vezes superiores aos da primeira e maiores ainda entre aqueles que tomavam a droga (***ver gráfico***).

O aumento do nível de GMPc ocorre quando uma substância chamada óxido nítrico ativa a enzima *guanilato ciclase* (GC) no interior das células. Esse processo também poderia contribuir para a maior produção da hemoglobina fetal, conforme resultados de um estudo *in vitro* de linhagens de células divulgados em 2001 por um grupo de Boston (EUA) que apontavam para essa hipótese.

Elo promissor – Coube a Nicola, após um ano e meio de trabalho, corroborar essa possibilidade em seu estudo com pacientes, ao provar a estreita relação entre níveis elevados de GMPc e maior produção de hemoglobina fetal.

"É possível concluir que a elevação dos níveis dessa molécula influencia o aumento de hemoglobina fetal em portadores da disfunção", afirma a pesquisadora.

Porém o achado mais relevante de seu trabalho é o que permite compreender melhor o mecanismo pelo qual a hidroxiuréia atua na produção da hemoglobina fetal em pacientes tratados com o medicamento, já que nas células dos integrantes desse grupo é que foi constatado o nível mais alto de GMPc.

"Quando eles tomam hidroxiuréia e há o aumento da hemoglobina fetal, também se intensifica nas células a disponibilidade do óxido nítrico e, conseqüentemente, a atividade da enzima *guanilato ciclase*, ocorrendo a maior produção de GMPc. É esse possível elo entre a ação da droga e o incremento da atividade enzimática que aponta para outras possibilidades terapêuticas em que medicamentos menos agressivos possam substituir a hidroxiuréia na ativação da GC", observa Nicola.

No estudo, ela sugere que o aumento de níveis de GMPc nas células eritrócitas pode se constituir em um mecanismo para indução de hemoglobina fetal e representar um recurso terapêutico alternativo a hidroxiuréia para falcêmicos.

Pioneirismo – Especialista na investigação das características clínicas de doenças hereditárias dos glóbulos vermelhos, o professor titular em Hematologia e Hemoterapia Fernando Ferreira Costa, da Unicamp, enfatiza que o estudo de Nicola "é o primeiro a abordar esses aspectos na anemia falciforme" e mantém a tradição do Centro de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp (Hemocamp) no desenvolvimento de pesquisas pioneiras em hemoglobinopatias.

O Hemocamp é instituição de referência nacional e internacional na investigação e tratamento de diversas doenças hematológicas hereditárias e adquiridas, e em seus ambulatórios são atendidas cerca de duas centenas de pacientes com doença falciforme e outras hemoglobinopatias, entre portadores de diferentes hemopatias.

Fernando, que também é pró-reitor de pesquisa na Universidade, esclarece que não existe um tratamento definitivo para a anemia falciforme, mas sim drogas que podem melhorar consideravelmente a qualidade de vida dos portadores da doença, entre as quais a mais utilizada é a hidroxiuréia.

Tradicionalmente empregada para tratar câncer, a droga consegue aumentar consideravelmente a hemoglobina fetal após alguns meses de tratamento. Todavia, pode causar redução de glóbulos brancos e plaquetas sanguíneas, e causar hemorragias e infecções graves em falcêmicos submetidos a altas doses.

Além disso, estudos dos efeitos do medicamento em crianças estão no início, e os médicos não sabem ainda se a droga pode ou não ser mutagênica ou carcinogênica a longo prazo.

"Os resultados da pesquisa conduzida por Nicola, entretanto, abrem um caminho promissor para o teste de novas drogas e terapias potencialmente benéficas aos pacientes, sem os inconvenientes da hidroxiuréia", enaltece Fernando.

Conheça as manifestações

A doença falciforme pode se manifestar de forma diferente em cada indivíduo. Geralmente é durante a segunda metade do primeiro ano de vida de uma criança que aparecem os primeiros sintomas da doença. Conheça as principais manifestações:

❑ **Episódios vaso-oclusivos e crises dolorosas** – É o sintoma mais freqüente, proveniente da obstrução de pequenos vasos sangüíneos pelos glóbulos vermelhos em forma de foice. A dor pode ser extrema e ser transferida para o abdome, tórax e articulações. Nas crianças pode haver inchaço muito doloroso nas mãos e nos pés.

❑ **Manifestações cutâneas** – A mais comum é a úlcera crônica situada nas pernas, próxima aos tornozelos, a partir da adolescência.

❑ **Icterícia** – O falcêmico geralmente tem cor amarelada causada pelo aparecimento de um pigmento no sangue, a bilirrubina. O fígado é responsável pela retirada da substância da circulação sangüínea. Devido ao mau funcionamento do órgão, ela continua no plasma e se torna visível principalmente na pele e no branco do olho.

❑ **Atraso de maturação física** – Algumas crianças apresentam atraso no desenvolvimento físico e sexual. O problema torna-se aparente na primeira década de vida.

❑ **Crise de seqüestro de sangue** – O baço é o órgão que filtra o sangue. Em crianças com anemia falciforme, o baço pode aumentar rapidamente por seqüestrar todo o sangue e isso pode levar rapidamente à morte por falta de sangue para os outros órgãos, como o cérebro e o coração. É a complicação da doença que envolve risco de vida e exige tratamento emergencial.

❑ **Infecções** – Os falcêmicos são muito suscetíveis às infecções bacterianas, como pneumonias e meningites, na faixa etária até sete anos.