

O USO DE ANTIOXIDANTES COMO POSSÍVEL TRATAMENTO PARA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO

Natalia Ostanel

Biomédica, aluna do curso de pós-graduação *lato-sensu* em Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP (AC&T).

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença hematológica causada pela mutação no gene da globina β , levando à síntese da HbS que, quando desoxigenada, polimeriza-se deformando o eritrócito, que passa a ser rígido com formato de “foice”. Esse processo leva à vaso-oclusão e hemólise, causando dor intensa, anemia, entre outros sintomas. Essa doença causa intensa produção de EROs, gerando estresse oxidativo, o qual agrava os danos à membrana eritrocitária e a hemólise. Vários estudos comprovam e avaliam a gravidade da doença analisando os parâmetros hematológicos (contagem de eritrócitos e de reticulócitos, Hb, Ht, VCM, HCM, HbF), marcadores de inflamação (PCR e contagem de leucócitos), de hemólise (bilirrubina indireta, haptoglobina, LDH, Hb livre) e de estresse oxidativo (MDA, AOPPs, meta-Hb, XO, MPO, NO, antioxidantes). Para combater as EROs, o corpo humano conta com defesas antioxidantes enzimáticas (CAT, SOD e GPx) e não enzimáticas (glutathiona reduzida, flavonóides, carotenóides, vitaminas C e E, Mn, Se, Zn), as quais encontram-se variadas entre cada paciente, dependendo de seu estado e gravidade. Este trabalhou buscou realizar uma revisão de literatura para analisar a possibilidade de realização de tratamentos antioxidantes na anemia falciforme. Estudos mostraram que a suplementação com vitaminas A, C, D e E, Zn, Se, N-acetilcisteína, L-glutamina e L-arginina e tratamento com extratos de plantas ricas em antioxidantes reduzem o estresse oxidativo, a hemólise e demais efeitos. São estudos ainda iniciais, sendo necessário maiores experimentos para definir a eficácia dos antioxidantes no tratamento da anemia falciforme e delinear terapêuticas para os pacientes.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Estresse oxidativo; Antioxidantes.

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme integra um grupo de doenças denominadas doenças falciformes, nas quais o indivíduo acometido possui pelo menos um gene da β -globina S, mutação genética e hereditária que resulta na síntese de uma hemoglobina (Hb) anômala, a HbS⁽¹⁾. As doenças falciformes podem ser heterozigoses com outras hemoglobinas anormais, como a HbC (hemoglobinopatia SC), ou com síntese reduzida de cadeias normais de hemoglobina, como a HbS/ β -talassemia (associação com traço β -talassêmico). É chamada de anemia falciforme quando ocorre a homozigose para HbS (SS)⁽²⁾. Indivíduos que apresentam o chamado traço falcêmico são heterozigotos AS, pois possuem um gene para HbS e o outro gene para HbA, nome dado à hemoglobina normal nos adultos. São chamados de portadores do gene da HbS e são assintomáticos⁽¹⁾.

A anemia falciforme é a doença hematológica genética mais comum no mundo⁽³⁾. Sua taxa de prevalência é em torno de 4,4% de nascidos vivos no mundo, sendo mais elevada na África, Sudoeste Asiático e nas Américas⁽⁴⁾. No Brasil, estima-se que há 2 milhões de portadores do gene da HbS e que entre 25 e 50 mil pessoas são acometidas pela doença. A fim de diagnosticar a doença antes do início do aparecimento dos sintomas, permitindo tratamento adequado à criança e orientação aos pais quanto à nutrição adequada, vacinação e prevenção de infecções, foi instituído no Brasil o PNTN (Programa Nacional de Triagem Neonatal) através da portaria Nº 822, de 06 de junho de 2001, que estabeleceu a triagem neonatal para hemoglobinopatias a partir da Fase II do programa, cuja universalização ocorreu em 2013. Atualmente, o PNTN atingiu a fase IV e realiza triagem para 6 doenças: Hipotireoidismo Congênito, Fenilcetonúria, Hemoglobinopatias, Fibrose Cística, Hiperplasia Adrenal Congênita e Deficiência da Biotinidase⁽⁵⁾.

A HbA é um tetrâmero constituído de duas globinas α e duas β ($\alpha_2\beta_2$). A mutação que origina a doença localiza-se no sexto códon do gene da globina β , localizado no cromossomo 11, onde ocorre a substituição de uma adenina (A) por uma timina (T). A consequência é a troca de um aminoácido ácido glutâmico por uma valina (β_6 Glu \rightarrow Val) originando a HbS ($\alpha_2\beta_2^S$)⁽¹⁾. Essa alteração, após a tradução, localiza-se na superfície da molécula, não alterando significativamente sua estrutura comparada à HbA, ambas em seus estados oxigenados. Entretanto, essa substituição é responsável por levar as moléculas de HbS à polimerização quando estão desoxigenadas, culminando na falcização dos eritrócitos⁽²⁾. Isso ocorre porque as desoxi-HbS agregam-se umas às outras originando, inicialmente, o núcleo crítico sobre o qual outras moléculas aderem-se, formando polímeros. Os polímeros, por sua vez, agregam-se em

feixes paralelos e crescem exponencialmente, recebendo o nome de tactóides, que deformam as hemácias⁽⁶⁾. Alguns fatores influenciam na polimerização, tais como pH, temperatura e concentração intracelular de íons e de HbS⁽²⁾.

Uma vez falcizados, os eritrócitos passam a apresentar o formato de “foice”, além de tornarem-se rígidos e com menor capacidade de deformabilidade. Esse processo normalmente é reversível, pois o polímero é desfeito e a hemácia volta à configuração normal após a reoxigenação. Entretanto, os ciclos de polimerização e despolimerização provocam danos cumulativos na membrana do eritrócito, levando ao enrijecimento e à desidratação, tornando-o uma célula irreversivelmente falcizada⁽³⁾, mesmo na ausência de polimerização intracelular de hemoglobina⁽²⁾. Essas alterações levam à drástica redução do tempo de vida média dos eritrócitos, que, de 120 dias em células normais, passa a variar entre 7 e 25 dias nas falciformes⁽⁶⁾.

Os polímeros de HbS formados próximos à membrana eritrocitária⁽²⁾ interagem com a proteína de membrana Banda-3, levando à exposição das moléculas fosfatidilserina e CD36⁽⁷⁾. A Banda-3 é uma importante transportadora, promovendo a troca de íons Cl^- (cloreto) e HCO_3^- (bicarbonato) e mantendo a homeostase⁽⁸⁾. A deturpação na membrana causada pela falcização altera sua permeabilidade, provocando elevação da concentração intracelular de Ca^{2+} (íon cálcio) e levando à ativação do canal de Gardos, por onde ocorre efluxo de K^+ (íon potássio)⁽⁹⁾. O transporte de Cl^- e K^+ ocorrem simultaneamente. Com isso, a perda excessiva de K^+ (acompanhado de Cl^-) leva à saída de água da célula por osmose, causando desidratação, danos ao citoesqueleto e rigidez da membrana plasmática do eritrócito⁽²⁾.

A fosfatidilserina é um fosfolipídio que normalmente encontra-se internalizado, ou seja, no lado da membrana plasmática voltado ao citosol. Sua externalização é mais frequente nas células em apoptose e age como mecanismo de sinalização para o recrutamento de macrófagos⁽¹⁰⁾. A fagocitose dos eritrócitos causa hemólise extravascular no paciente, podendo ser acompanhada de esplenomegalia, pois o baço é o principal órgão onde os macrófagos realizam a destruição das células capturadas⁽³⁾.

A anemia é persistente mesmo quando o paciente está estável, ou seja, entre crises, porém é agravada durante as mesmas. Os resultados do estudo⁽¹¹⁾ mostram a diferença dos níveis séricos de hemoglobina nos grupos dos participantes: pacientes HbAA = 11,525 g/dL, pacientes HbSS na fase estável = 8,935 g/dL e pacientes HbSS em crise vaso-oclusiva = 6,920 g/dL. A anemia hemolítica nesses pacientes frequentemente é acompanhada por icterícia, elevação de bilirrubina indireta e de LDH (lactato desidrogenase), redução de haptoglobina (proteína que se liga à hemoglobina livre), reticulocitose no sangue periférico,

com elevação do VCM (volume corpuscular médio), leucocitose e atraso na maturação sexual e no crescimento das crianças e adolescentes afetados^(3, 12). Oliveira⁽¹³⁾ conclui em seu estudo que crianças e adolescentes com anemia falciforme apresentaram peso e altura menores comparados ao grupo controle.

Os eritrócitos normais, graças à sua configuração de disco bicôncavo e alta deformabilidade, são capazes de alterar seu formato ao passar pelos vasos sanguíneos, principalmente os de menor calibre (capilares). Já as células falciformes, por suas características descritas acima, não possuem essa capacidade e acabam por obstruir os capilares sanguíneos⁽²⁾. Esse evento recebe o nome crise vaso-oclusiva ou vaso-oclusão e é o causador das principais manifestações clínicas no paciente, tais como dor intensa, febre, isquemia, infartos teciduais e danos crônicos em órgãos. Devido à dor extrema, o paciente pode precisar de internação para administração de analgésicos parenterais. Quanto maior a frequência das crises e das internações (acima de 3 por ano), mais grave o estado clínico do paciente e pior a sua sobrevivência⁽³⁾. Alguns fatores desencadeantes são a desidratação, infecções, acidose e desoxigenação (como em cirurgias, altitude, exposição ao frio ou exercício físico intenso)⁽¹⁾.

A crise vaso-oclusiva pode durar desde algumas horas até semanas e ocorrer em qualquer região do corpo, entretanto é mais frequente nos ossos e articulações causando a dactilite ou síndrome mão-pé, uma das primeiras manifestações da doença e que é caracterizada por dedos das mãos e pés edemaciados e ruborizados, além da dor intensa⁽³⁾. Outros órgãos que também são frequentemente afetados são baço e pulmão⁽¹⁾. Neles, a retenção das células falciformes leva ao surgimento, respectivamente, da Crise de Sequestro Esplênico (agravo da anemia, que pode chegar à 2g/dL de hemoglobina, esplenomegalia, reticulocitose e choque hipovolêmico) e da Síndrome Torácica Aguda (dor torácica, hipoxemia, embolia, infecções e até hipoventilação, podendo os ossos da região serem afetados também, tais como esterno e costelas). Ambos os quadros podem levar os pacientes ao óbito. Outras consequências da vaso-oclusão são AVC (acidente vascular cerebral), priapismo, úlceras nos membros inferiores, nefropatia crônica, necrose avascular óssea⁽³⁾, vasoconstrição e aumento da pressão sanguínea⁽²⁾.

O mecanismo de vaso-oclusão envolve alguns outros fatores além dos eritrócitos falcizados em si: adesão destas ao endotélio dos vasos, sua interação com leucócitos e plaquetas e vasoconstrição. As integrinas e a molécula CD36 da membrana das células falcizadas aderem-se à fibronectina e à molécula de adesão vascular (VCAM-1) das membranas das células endoteliais. As proteínas plasmáticas trombospondina (secretada por

plaquetas ativadas), fibronectina, fibrinogênio e fator de von Willebrand (vWF) funcionam como intermediadores dessa ligação. Os monócitos presentes na região secretam citocinas inflamatórias, como TNF- α (fator de necrose tumoral- α) e IL-1 (interleucina-1), levando o endotélio a produzir IL-1, IL-6 e GM-CSF (fator estimulador de granulócitos e macrófagos). O resultado é o recrutamento e ativação dos neutrófilos^(2, 6).

Neutrófilos ativados possuem importante participação na obstrução dos vasos, pois são atraídos pelas alterações endoteliais e também expressam as moléculas de adesão CD36, integrinas, além de CD64 e L-selectinas. Os danos ao endotélio o levam a expor os fatores teciduais desencadeantes da cascata de coagulação, levando à formação do tampão plaquetário⁽⁷⁾. Por fim, a vasoconstrição é estimulada tanto pelo aumento dos níveis de endotelina, um peptídeo vasoconstritor, quanto pela menor produção de óxido nítrico (NO)⁽²⁾, um potente vasodilatador. O organismo humano possui enzimas chamadas NOS (óxido nítrico sintases)⁽¹⁴⁾ que utilizam a arginina como substrato para a produção citrulina e NO. A hemólise leva à liberação da enzima arginase no plasma, a qual degrada a arginina, diminuindo a síntese de NO⁽¹¹⁾.

Não há um tratamento específico para a anemia falciforme, apenas de suporte ou sintomático. Além dos analgésicos e repouso durante as crises vaso-oclusivas, os pacientes devem ser constantemente acompanhados desde a infância para realização de exames periódicos, tais como exames de sangue e ultrassonografias, para diagnóstico precoce de possíveis danos⁽³⁾, bem como para orientação da família com relação a vacinação, nutrição adequada e prevenção de infecções⁽¹³⁾. É comum que os pacientes recebam transfusões de concentrados de hemácias tanto de forma terapêutica, para amenizar os sintomas da anemia, quanto profilática, visando inibir a produção de HbS pelo máximo de tempo possível. Entretanto, deve-se evitar transfusões desnecessárias por conta da sobrecarga de ferro (ferritina > 1000ng/mL), uma complicação frequente em pacientes que recebem múltiplas transfusões^(1, 3).

A hidroxiuréia é um medicamento citostático⁽¹³⁾, muito utilizado em síndromes mieloproliferativas, que tem a capacidade de elevar a síntese de HbF (hemoglobina Fetal), diminuindo a concentração intracelular de HbS e sua polimerização, prevenindo assim a falcização e a hemólise, com conseqüente diminuição dos sinais e sintomas secundários a esses dois eventos, redução da morbidade e aumento da sobrevida. A hidroxiuréia revolucionou o tratamento da anemia falciforme, porém seu uso é recomendado apenas em pacientes mais graves⁽³⁾, pois possui alguns efeitos adversos como perturbação gastrointestinal e mielossupressão, com neutropenia e plaquetopenia⁽¹³⁾. Pacientes com genótipo S/PHHF

(hemoglobina S associada a persistência hereditária da hemoglobina F) possuem maior quantidade de HbF e normalmente possuem quadros clínicos mais brandos⁽³⁾.

O estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio entre a produção de EROs (Espécies Reativas de Oxigênio) e a ação dos antioxidantes. Na anemia falciforme, o frequente processo de polimerização e despolimerização da HbS leva à sua auto-oxidação⁽⁴⁾ em meta-HbS, que é quando o ferro (Fe) do grupo heme passa do estado ferroso (Fe^{2+}) para o férrico (Fe^{3+})⁽¹⁵⁾. Esse processo agrava a produção intraeritrocitária das EROs, também chamadas de radicais livres⁽¹²⁾. As moléculas de meta-HbS, ao serem degradadas, formam hemicromos e precipitam-se levando à formação de corpos de Heinz⁽⁶⁾.

Células falciformes produzem duas vezes mais EROs do que células normais⁽⁴⁾. Uma das justificativas é o aumento de duas enzimas pró-oxidantes durante estresse da hipóxia-reoxigenação, a xantina oxidase (XO) e a mieloperoxidase (MPO)⁽¹⁶⁾. O processo de hemólise gera moléculas de hemoglobina livre no plasma, das quais se desprendem o grupo heme tanto na forma férrica quanto na ferrosa⁽¹¹⁾. A presença de Fe e heme no plasma potencializa a reação de Fenton, elevando ainda mais a produção de EROs, agora no meio extracelular⁽¹²⁾.

São classificados como EROs o radical superóxido (O_2^{\bullet}) o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH^{\bullet})⁽¹⁷⁾. Elas provocam danos em proteínas e lipídios poli-insaturados, levando à instabilidade da membrana e causando hemólise: o excesso de EROs ativa a via da caspase-3, responsável por alterar a homeostase dos íons intracelulares (Ca^{2+} , K^+ e Cl^-), e afeta as proteínas da célula⁽¹²⁾ gerando Produtos Proteicos de Oxidação Avançada (AOPPs)⁽¹⁶⁾; as EROs também causam peroxidação lipídica⁽¹⁵⁾, resultando no produto final malondialdeído (MDA), o qual afeta as propriedades físicas da membrana por elevar a permeabilidade ao H^+ , alterando seu potencial elétrico, além de inibir a atividade de proteínas de membrana, tanto enzimáticas quanto carregadoras. O MDA também pode ser chamado de TBARS⁽¹¹⁾, pois é uma Substância Reativa ao Ácido Tiobarbitúrico⁽¹⁵⁾ e sua dosagem pode ser utilizada para avaliar o estresse oxidativo, assim como as dosagens de AOPPs, meta-Hb, NO, MPO, XO e substâncias antioxidantes^(15,16).

O organismo humano possui um sistema de defesa antioxidante para combater as EROs. Antioxidantes são moléculas que saciam ou inibem a ação dos radicais livres, prevenindo assim os danos e podem ser classificados de duas formas: enzimáticos e não enzimáticos⁽⁴⁾. As enzimas antioxidantes são a SOD (Superóxido Dismutase), CAT (Catalase) e GPx (Glutathione Peroxidase), as quais podem cooperar entre si em etapas ou agir isoladamente para metabolizar e remover os radicais livres⁽¹⁷⁾. Os antioxidantes não

enzimáticos por sua vez agem interferindo ou interrompendo a cadeia de reações dos radicais livres ou como cofatores das enzimas. Os antioxidantes não enzimáticos são: glutathiona reduzida (GSH), flavonóides, carotenóides (vitamina A), vitaminas C e E e compostos minerais, como manganês (Mn), ferro (Fe), cobre (Cu), selênio (Se) e zinco (Zn)^(4, 13, 17).

Há estudos que analisam o estado oxidativo de pacientes com anemia falciforme (ou outras doenças falciformes) em comparação com indivíduos saudáveis. O estudo de Hermann et al⁽¹⁵⁾ constatou níveis elevados de meta-Hb, TBARS e marcadores de hemólise nos pacientes. No entanto, não houve diferenças significativas das enzimas antioxidantes entre os grupos. Uma justificativa apontada seria a alta variabilidade individual entre cada paciente, dependendo do grau de gravidade da doença. O mesmo trabalho, ao fazer sua revisão, encontrou estudos prévios discrepantes quanto a essas enzimas, onde alguns relatam aumento e outros diminuição de sua atividade, levando a hipóteses como um aumento da resposta do organismo ao estresse oxidativo ou um quadro mais grave da doença no paciente, respectivamente.

O estudo de Tall et al⁽¹⁶⁾ também confirmou níveis plasmáticos elevados de marcadores do estresse oxidativo (MDA e AOPP) e da atividade da CAT em pacientes com anemia falciforme comparados com indivíduos AA. Entretanto, os níveis de XO, GPx e MnSOD encontraram-se diminuídos. O autor relata que a MPO também não se encontra elevada no grupo de pacientes e diz que a provável justificativa para nem XO nem MPO estarem elevadas é o fato de seus pacientes estarem estáveis (mais da metade estavam sem episódios de hospitalização por crise vaso-oclusiva nos 2 anos anteriores) na época do estudo. Como apenas algumas enzimas antioxidantes estavam elevadas, a hipótese levantada foi que pode ser uma forma do corpo responder e compensar o estresse oxidativo presente. Por fim, em crianças cuja hospitalização iniciou-se antes dos 3 anos de idade, um indicativo de doença mais grave e com mais complicações, a atividade da CAT e da MnSOD foram maiores, mostrando uma ativação crônica nesses casos.

O estudo de Engwa et al⁽⁴⁾, entre seus diversos achados, como GSH diminuída, destaca ser o primeiro a mostrar uma possível associação entre as crises vaso-oclusivas com o estresse oxidativo na anemia falciforme, pois a incidência e a gravidade destas foram maiores nos pacientes com MDA elevada e atividade de NOS diminuída.

O estudo de Antwi-Boasiako et al⁽¹¹⁾ mostra que os pacientes apresentam MDA elevado e NO, CAT e SOD reduzidos, marcas de estresse oxidativo e danos celulares, principalmente nos pacientes em crise vaso-oclusiva, os quais também apresentaram maior inflamação (proteína C reativa (PCR) elevada)⁽¹²⁾ e hemólise. Os autores também analisaram

alguns oligoelementos dos pacientes em crise, obtendo como resultados Zn diminuído, Cu e Fe elevados. O Fe encontra-se elevado por conta do alto grau de hemólise. Este estudo reportou, em concordância a outro, uma correlação positiva entre o MDA e o Cu nos pacientes SS em crise vaso-oclusiva. O Cu compete com o Zn pelo mesmo sítio de ligação em proteínas e um aumento na concentração plasmática de Cu leva à diminuição de Zn (por elevar sua excreção urinária). Portanto, quanto menor a concentração de Zn, maior a chance de ocorrer peroxidação lipídica, produção de MDA, danos na membrana plasmática, hemólise e crise vaso-oclusiva. O Zn também ajuda a estabilizar o grupamento sulfidríla das proteínas e é um dos cofatores da enzima SOD, assim como o Mn, participando da eliminação de EROs⁽¹¹⁾.

Oliveira⁽¹³⁾, em sua dissertação, comparou o grupo controle e o grupo com anemia falciforme, mostrando que a deficiência de vitaminas antioxidantes prevalece no grupo com a doença, cujos níveis séricos das vitaminas A, C, D e E foram significativamente menores. Isso mostra que há maior consumo metabólico dessas substâncias pelo organismo dos pacientes, que é causado pelo estresse oxidativo e processo inflamatório presentes na anemia falciforme, comprovados pelos níveis significativamente maiores de, respectivamente, MDA e PCR. A vitamina B12, embora não seja uma vitamina antioxidante, também encontra-se diminuída devido ao seu elevado consumo, visto que é fundamental na hematopoiese, assim como o ácido fólico, e o quadro hemolítico da anemia falciforme leva à hiperproliferação da série vermelha.

As discrepâncias entre os estudos sobre os marcadores mencionados mostram que, para avaliar o estado oxidativo, analisar apenas um parâmetro individualmente não é suficiente. O recomendado é avaliar vários indicadores simultaneamente em conjunto com o quadro clínico do paciente⁽¹⁵⁾.

Na anemia falciforme, há elevação do estresse oxidativo devido à alta produção de EROs. Tratamentos antioxidantes podem minimizar os danos à membrana plasmática dos eritrócitos, diminuindo as chances de hemólise e de agravo do quadro de anemia, pois podem reduzir o acúmulo dos radicais livres. Podem também reduzir os danos crônicos causados nos epitélios dos vasos sanguíneos e nos órgãos, tanto pelo próprio combate às EROs quanto pela redução da inflamação. Diante disso, é importante elaborar condutas antioxidantes para os pacientes com anemia falciforme⁽¹³⁾.

2 OBJETIVO

Este trabalho tem o objetivo de analisar a possível utilização de antioxidantes para auxiliar no tratamento de pacientes com anemia falciforme. Para isso, buscou-se compreender a fisiopatologia da doença, os mecanismos antioxidantes no corpo humano, o estresse oxidativo na anemia falciforme e a ação dos antioxidantes no combate aos sinais e sintomas provocados pela doença.

3 MATERIAL E MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura em artigos online e livros físicos. Para os artigos online, foi feita uma busca utilizando as bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, BDTD (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações), Ebsco e a ferramenta Google Acadêmico. A pesquisa abrangeu artigos nacionais e internacionais nos idiomas inglês e português publicados nos últimos 8 anos. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram anemia falciforme e antioxidante, com o operador booleano “AND” entre elas: “sickle cell anemia AND antioxidant”. Os filtros utilizados foram artigos com acesso completo e gratuito. Os critérios de inclusão foram aqueles cujo conteúdo melhor acrescia ao trabalho. Para os livros físicos, foi feita uma busca por livros de hematologia que possuíssem um capítulo sobre a anemia falciforme na biblioteca de um centro universitário da cidade de Ribeirão Preto, SP. Foram escolhidos os três livros mais recentes.

4 RESULTADO

4.1 Vitaminas A, C, D e E

A deficiência das vitaminas A, C, D e E é mais prevalente em crianças e adolescentes com anemia falciforme, quando comparadas com pacientes da mesma faixa etária de grupo controle, conforme o estudo de Oliveira⁽¹³⁾. Embora ambos os grupos tenham apresentado ingestão abaixo do recomendado destes componentes, apenas a alimentação não pode ser apontada como única causa dos reduzidos níveis séricos dessas vitaminas, mas também

devido ao elevado consumo de antioxidantes para suprir as características fisiopatológicas da doença.

A suplementação com vitamina A, durante estudo de um ano, mostrou melhorar os níveis séricos de retinol, enquanto que doses altas por oito semanas dessa vitamina levou a melhora nos índices hematimétricos, tais como VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média) e HbF, embora sem mudanças na Hb (hemoglobina) e no Ht (hematócrito), além de melhora no perfil inflamatório (vista pela concentração de leucócitos) e nos marcadores de hemólise. A vitamina A é um nutriente antioxidantes, que pode reduzir o estresse oxidativo, a produção de EROs, os danos aos lipídios poli-insaturados das membranas, a hemólise e suas consequências (como liberação de heme e Fe no plasma, recrutamento de leucócitos e produção de citocinas por estes)⁽¹²⁾.

A vitamina C é um importante antioxidante, além de auxiliar na redução da vitamina E oxidada⁽¹⁷⁾. Sua suplementação mostrou corrigir seus níveis séricos. Entretanto, após 180 dias houve piora nos marcadores de hemólise (contagem de reticulócitos, LDH, bilirrubina indireta e haptoglobina) e inflamação (PCR e contagem de neutrófilos). Uma possível explicação é a relação entre o metabolismo da vitamina C e do Fe, visto que a primeira aumenta a absorção do segundo⁽¹⁸⁾, induzindo a uma possível citotoxicidade, pois o excesso de Fe tem um importante papel na produção de EROs pela reação de Fenton. Portanto, a suplementação de vitamina C deve ser cautelosa em pacientes com sobrecarga de ferro⁽¹²⁾. A administração de ferro é contraindicada nos pacientes com anemia falciforme, principalmente aqueles com sobrecarga de ferro, tanto pela hemólise quanto pelas múltiplas transfusões, podendo haver necessidade de tratamento com quelantes⁽³⁾.

A suplementação com vitamina D mostrou melhora na HbF e redução de inflamação (PCR). Sua forma ativa, o calcitriol, possui propriedades anti-inflamatórias por inibir o fator de transcrição NF-kappaB⁽¹²⁾, o qual está envolvido em respostas celulares⁽¹⁹⁾. Já sua ação antioxidante se dá pelo aumento de expressão do fator de transcrição NRF2 (erythroid-derived 2)-like 2)⁽²⁰⁾, o qual regula a síntese de enzimas antioxidantes, por exemplo a GPx e outras envolvidas na produção de GSH, além de estudos recentes relatarem sua capacidade de induzir a produção de HbF⁽²¹⁾.

Quanto à vitamina E, sua capacidade antioxidante consiste em impedir a peroxidação lipídica ao ser oxidada no lugar do substrato, ou seja, dos lipídios poli-insaturados da membrana plasmática⁽¹⁷⁾. A suplementação com vitamina E mostrou suprir os níveis plasmáticos⁽¹²⁾, com um aumento na porcentagem da HbF e da resistência à hemólise⁽¹³⁾.

4.2 Zinco (Zn)

A suplementação com Zn durante 3 meses resultou em melhora de parâmetros hematimétricos (RBC (contagem de eritrócitos), Hb e Ht) além de redução de malondialdeído (indicando redução da peroxidação lipídica) e de citocinas pró inflamatórias (IL1 α e TNF- α). O Zn também possui capacidade de inibir NF-kappaB, inibe as enzimas que oxidam o NADPH em NADP⁺ e é cofator da enzima SOD (superóxido dismutase), participando do mecanismo de proteção contra o radical superóxido^(12, 17, 21).

4.3 Selênio (Se)

O estudo de Delesderrier et al⁽²²⁾ apontou o selênio como o principal micronutriente dentre os estudados na redução da hemólise em pacientes com anemia falciforme. Ele está presente no sítio ativo da glutathione peroxidase (GPx). A GPx é a enzima antioxidante responsável pela redução dos peróxidos. Para isso, ela utiliza duas moléculas de glutathione reduzida (GSH) como substrato doador de elétrons, formando a glutathione oxidada ou dissulfeto (GSSG). Posteriormente, a GSSG é novamente convertida em GSH pela enzima glutathione reductase, que utiliza o NADPH na reação. Uma dieta com alimentos ricos em Se pode, portanto, reduzir o estresse oxidativo e a hemólise nos pacientes com anemia falciforme^(22 e 17).

4.4 Aminoácidos (N-acetilcisteína, L-glutamina, L-arginina)

A molécula de glutathione (GSH) é um tripeptídeo formado por glutamato, cisteína e glicina (Glu-Cys-Gly). A N-acetilcisteína é convertida em L-cisteína no citoplasma, participando da síntese da GSH. Estudos mostram que após 6 meses de suplementação com N-acetilcisteína as membranas de células falciformes expressaram menores quantidades de fosfatidilserina. Logo, a N-acetilcisteína atuou protegendo a membrana celular contra os danos causados pelo estresse oxidativo e hemólise, consequentemente⁽¹²⁾.

A glutamina é necessária na síntese de NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo), um cofator de reações de oxirredução. A suplementação com o aminoácido L-glutamina mostrou ser benéfica na homeostase redox dos eritrócitos falciformes e apresentou melhora nos parâmetros hematimétricos analisados (Hb, Ht e contagem de reticulócitos), embora o estudo não tenha avaliado parâmetros antioxidantes e hemolíticos⁽¹²⁾.

O óxido nítrico (NO) possui ação vasodilatadora e inibe a adesão endotelial de leucócitos e plaquetas. A hemólise, além de liberar arginase, degradando a arginina e impedindo a síntese de NO pela NO sintase (NOS), acaba por desregular a sinalização

dependente de cGMP (guanosina monofosfato cíclico). O NO liga-se à enzima guanilato ciclase solúvel (sGC) tornando-a ativa e levando à conversão de GTP (guanosina trifosfato) em cGMP, que é o segundo mensageiro, levando à vasodilatação. Em situações em que há estresse oxidativo, a NO também pode ser consumida pelas EROs. Conran, Torres⁽¹⁴⁾ apontam que a inflamação envolvida pode ser inibida pela administração de substâncias doadoras de NO ou inalação desse gás. Outra estratégia para aumentar a biodisponibilidade de NO é a suplementação com L-arginina, a qual, em estudo, mostrou reduzir a dor e administração de opióides durante internações por crise vaso-oclusiva. Pela própria fisiopatologia da doença, a NO pode ser consumida e não ocorrer a sinalização esperada, sendo necessário administrar drogas estimulantes ou ativadoras de sGC, sobre as quais ainda não há estudos clínicos aplicados à anemia falciforme⁽¹⁴⁾.

4.5 Ômega-3

A suplementação durante 12 meses com o ácido graxo ômega-3 resultou em queda de LDH e de bilirrubinas, mostrando redução da hemólise que pode ser explicada tanto pela ação antioxidante quanto por sua incorporação às membranas celulares. Também houve diminuição do estresse oxidativo, avaliado pelas atividades reduzidas das enzimas SOD e GPx⁽¹²⁾.

4.6 Outros

Há outros estudos experimentais, tanto *in vivo*^(23, 24) quanto *in vitro*⁽²⁵⁾ que exploram propriedades antioxidantes de preparados e extratos de plantas ricas em compostos polifenólicos, como taninos e flavonoides^(23, 24), ou que avalia derivados de outras substâncias específicas, como triazol e glucal⁽²⁵⁾, todas, embora ainda necessitem de mais estudos comprobatórios, apresentaram potencial de redução do estresse oxidativo e estabilização da membrana plasmática.

5 CONCLUSÃO

A anemia falciforme é a principal doença hematológica de origem genética no mundo. Os pacientes sofrem com fortes dores nos ossos e articulações, inchaço nas mãos e nos pés, anemia, sinais de icterícia e danos crônicos em tecidos e órgãos. A polimerização da HbS é o evento chave na fisiopatologia da doença, levando à falcização dos eritrócitos com consequente vaso-oclusão, hemólise e estresse oxidativo pela grande produção de radicais

livres, as EROs. Não há um tratamento específico para a anemia falciforme, apenas sintomáticos, além da utilização da hidroxureia para elevar a concentração intracelular de HbF e inibir a polimerização da HbS.

Os antioxidantes possuem potencial terapêutico para reduzir a sintomatologia da doença, principalmente evitando danos à membrana celular e hemólise, tanto isolados quanto em associação com a hidroxureia. Ainda são necessários maiores estudos comprobatórios para elaboração de condutas terapêuticas. Por fim, a avaliação do estado oxidativo do paciente deve ser feita analisando o quadro clínico do paciente em conjunto com os resultados dos exames obtidos.

REFERÊNCIAS

1. Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. Capítulo 7, Distúrbios genéticos da hemoglobina; p. 89-107.
2. Costa FF. Anemia falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editores. Hematologia: Fundamentos e Prática. 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 289-307.
3. Molin GZD, Santos FM, Reis MLP, José FF, Genga KR, Kuwajima RAN. Anemias hiperproliferativas. In: Molin GZD, Santos FM, Reis MLP, José FF, Genga KR, Kuwajima RAN, et al. Principais temas em Hematologia. 1. ed. São Paulo: Medcel; 2019. p. 50-63.
4. Engwa GA, Okolie A, Chidili JPC, Okore PA, Onu PC, Ugwu MO, et al. Relationship of oxidative stress and antioxidant response with vaso-occlusive crisis in sickle cell anaemia. Afri Health Sci [Internet]. 2021 [citado 11 jul 2023]; 21(1):150-158. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v21i1.20>. doi:10.4314/ahs.v21i1.20.
5. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Programa Nacional da Triagem Neonatal [Internet]. Brasília: Governo Federal; 2020 [citado 12 ago 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn>
6. Naoum PC, Naoum FA. Hemoglobinopatias: Doença Falciforme [Internet]. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia; [2004?] [citado 25 ago 2023]. Disponível em: <http://www.hemoglobinopatias.com.br>
7. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à influência de múltiplos órgãos. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [Internet]. 2007 [citado 14 ago 2023]; 29(3): 207-214. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a03.pdf>
8. Murador P, Deffune E. Aspectos estruturais da membrana eritrocitária. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. 2007 [citado 14 ago 2023];29(2):168–178. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/qWwtC8gykzPz6gjNFsRKMOP/#>. doi:10.1590/S1516-84842007000200016.

9. Sonati MF, Costa FF. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2008 [citado 14 ago 2023];84(4 Suppl):S40-S51. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/TMCtTmN9hZhgMywbwJHcjfL/?lang=en&format=pdf>. doi:10.2223/JPED.1802.
10. Machado NI. Caracterização de subpopulações PS+ e PS- de *Toxoplasma gondii* relacionadas ao ciclo celular do parasita-protozoário [monografia na Internet]. Rio de Janeiro: Centro Universitário Estadual da Zona Oeste; 2013 [citado 14 ago 2023]. Disponível em: <http://www.uezo.rj.gov.br/tcc/tbt/Nayara-Inocencio-Machado.pdf>
11. Antwi-Boasiako C, Dankwah GB, Aryee R, Hayfron-Benjamin C, Aboagye G, Campbell AD. Correlation of lipid peroxidation and nitric oxide metabolites, trace elements, and antioxidant enzymes in patients with sickle cell disease. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020 [citado 11 jul 2023];34(7):e23294. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170816/>. doi:10.1002/jcla.23294.
12. Delesderrier E, Curioni C, Omena J, Macedo CR, Cople-Rodrigues C, Citelli M. Antioxidant nutrients and hemolysis in sickle cell disease. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 [citado 11 jul 2023];510:381-390. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673671/>. doi:10.1016/j.cca.2020.07.020.
13. Oliveira JF. Perfil antropométrico e metabólico, níveis séricos de vitaminas e estresse oxidativo de crianças e adolescentes com anemia falciforme [dissertação na Internet]. Uberaba: Universidade Federal do Triângulo Mineiro; 2014 [citado 11 jul 2023]. Disponível em: <http://bdtd.ufm.edu.br/handle/tede/223>
14. Conran N, Torres L. cGMP modulation therapeutics for sickle cell disease. *Exp Biol Med (Maywood)* [Internet]. 2019 [citado 11 jul 2023];244(2):132-146. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691292/>. doi:10.1177/1535370219827276.
15. Hermann PB, Pianovski MA, Henneberg R, Nascimento AJ, Leonart MS. Erythrocyte oxidative stress markers in children with sickle cell disease. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2016 [citado 11 jul 2023];92(4):394-399. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117632/>. doi:10.1016/j.jpmed.2015.10.004.
16. Tall FG, Martin C, Ndour EHM, Faes C, Ly ID, Pialoux V, et al. Influence of Oxidative Stress Biomarkers and Genetic Polymorphisms on the Clinical Severity of Hydroxyurea-Free Senegalese Children with Sickle Cell Anemia. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2020 [citado 11 jul 2023];9(9):863. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937882/>. doi:10.3390/antiox9090863.
17. Silva AA, Gonçalves RC. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. *Cienc Rural* [Internet]. 2010abr [citado 14 ago 2023];40(4):994–1002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/Gw3txS7SVpcCCdLjf7BVPpG/?lang=pt>. doi:10.1590/S0103-84782010005000037.
18. Fantini AP, Canniatti-Brazaca SG, Souza MC, Mansi DN. Disponibilidade de ferro em misturas de alimentos com adição de alimentos com alto teor de vitamina C e de cisteína. *Food Sci Technol* [Internet]. 2008 [citado 24 ago 2023];28(2):435–439. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/cta/a/rsthN3OgYVZTJyGTNb43tFp/#>.

doi:10.1590/S0101-20612008000200026.

19. Glezer I, Marcourakis T, Avellar MCW, Gorenstein C, Scavone C. O fator de transcrição NF-kapaB nos mecanismos moleculares de ação de psicofármacos. *Braz J Psychiatry* [Internet]. 2000 [citado 24 ago 2023];22(1):26–30. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbp/a/fnSJ9Rmq94Mn5nZPtsn5rhd/#>.

doi:10.1590/S1516-44462000000100008.

20. Nakai K, Fujii H, Kono K, Goto S, Kitazawa R, Kitazawa S, et al. Vitamin D activates the Nrf2-Keap1 antioxidant pathway and ameliorates nephropathy in diabetic rats. *Am J Hypertens* [Internet]. 2014 [citado 24 ago 2023];27(4):586-595. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24025724/>. doi:10.1093/ajh/hpt160.

21. Zhu X, Oseghale AR, Nicole LH, Li B, Pace BS. Mechanisms of NRF2 activation to mediate fetal hemoglobin induction and protection against oxidative stress in sickle cell disease. *Exp Biol Med (Maywood)* [Internet]. 2019 [citado 24 ago 2023];244(2):171-182. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674214/>.

doi:10.1177/1535370219825859.

22. Delesderrier E, Cople-Rodrigues CS, Omena J, Fleury MK, Brito FB, Bacelo AC, et al. Selenium Status and Hemolysis in Sickle Cell Disease Patients. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 11 jul 2023];11(9):2211. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540239/>.

doi:10.3390/nu11092211.

23. Anosike CA, Igboegwu ON, Nwodo OFC. Antioxidant properties and membrane stabilization effects of methanol extract of *Mucuna pruriens* leaves on normal and sickle erythrocytes. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2018 [citado 11 jul 2023];9(4):278-284. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31453123/>.

doi:10.1016/j.jtcme.2017.08.002.

24. Yembeu NL, Biapa Nya PC, Pieme CA, Tchouane KD, Fotsing CBK, Nkwikeu PJN, et al. Ethnopharmacological Study of the Medicinal Plants Used in the Treatment of Sickle Cell Anemia in the West Region of Cameroon. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2022 [citado 11 jul 2023];2022:5098428. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35518347/>. doi:10.1155/2022/5098428.

25. Veloso RV. Avaliação da atividade antioxidante e farmacocinética de derivados de triazol e glucal e sua aplicação na anemia falciforme [dissertação na Internet]. Bragança Paulista: Universidade São Francisco; 2020 [citado 11 jul 2023]. Disponível em:

<https://www.usf.edu.br/galeria/getImage/385/5805412401840655.pdf>.