Fisiopatologia e Farmacoterapia do Sistema Hematológico

Fisiopatologia e Farmacoterapia do Sistema Hematológico

Joselmo Willamys Duarte

© 2018 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Presidente
Rodrigo Galindo

Vice-Presidente Acadêmico de Graduação e de Educação Básica
Mário Ghio Júnior

Conselho Acadêmico
Ana Lucia Jankovic Barduchi
Camila Cardoso Rotella
Danielly Nunes Andrade Noé
Grasiele Aparecida Lourenço
Isabel Cristina Chagas Barbin
Lidiane Cristina Vivaldini Olo
Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

Revisão Técnica
Sônia Aparecida Santiago

Editorial
Camila Cardoso Rotella (Diretora)
Lidiane Cristina Vivaldini Olo (Gerente)
Elmir Carvalho da Silva (Coordenador)
Letícia Bento Pieroni (Coordenadora)
Renata Jéssica Galdino (Coordenadora)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Duarte, Joselmo Willamys
D812f Fisiopatologia e farmacoterapia do sistema hematológico / Joselmo Willamys Duarte. – Londrina : Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2018.
224 p.

ISBN 978-85-522-1123-5

1. Fisiopatologia. 2. Farmacoterapia. 3. Sistema hematológico. I. Duarte, Joselmo Willamys. II. Título.

CDD 616

Thamiris Mantovani CRB-8/9491

2018
Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza
CEP: 86041-100 — Londrina — PR
e-mail: editora.educacional@kroton.com.br
Homepage: http://www.kroton.com.br/

Sumário

Unidade 1 | Fisiopatologia e farmacoterapia das anemias por defeito de produção eritrocítica ____ **7**
Seção 1.1 - Anemia Ferropriva (AF) ____ 9
Seção 1.2 - Anemias Megaloblásticas (AM) ____ 29
Seção 1.3 - Anemia das Doenças Crônicas (ADC) ____ 44

Unidade 2 | Fisiopatologia e farmacoterapia das anemias por excesso de destruição eritrocítica circulante ____ **63**
Seção 2.1 - Anemia Hemolítica – Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) ____ 65
Seção 2.2 - Anemia hemolítica enzimopáticas - Glicose-6-fosfatodesidrogenase (G-6PD) ____ 80
Seção 2.3 - Hemoglobinopatias hemolíticas – Anemia Falciforme Homozigótica (HbSS) ____ 93

Unidade 3 | Fisiopatologia e farmacoterapia das doenças proliferativas de linhagem mieloide ____ **115**
Seção 3.1 - Leucemia mieloide aguda (LMA) ____ 117
Seção 3.2 - Leucemia mieloide crônica (LMC) ____ 136
Seção 3.3 - Policitemia vera (PV) ____ 154

Unidade 4 | Fisiopatologia e farmacoterapia das doenças proliferativas de linhagem linfoide ____ **171**
Seção 4.1 - Leucemia Linfoide Aguda (LLA) ____ 173
Seção 4.2 - Leucemia Linfoide Crônica (LLC) ____ 190
Seção 4.3 - Novas terapias hematológicas ____ 206

Palavras do autor

Prezado aluno, seja bem-vindo à disciplina de Fisiopatologia e Farmacoterapia dos Sistema Hematológico. Ao longo da sua formação você irá perceber que o perfil do profissional farmacêutico tem sido moldado ao longo do tempo, segundo as exigências mercadológicas e da sociedade como um todo, temas como cuidado e gestão em saúde e as novas tecnologias direcionadas à busca de inovação em saúde, passaram nortear o perfil profissional e as características da profissão farmacêutica. A disciplina de Fisiopatologia e Farmacoterapia do Sistema Hematológico está direcionada a subsidiar os conhecimentos dos parâmetros clínicos, laboratoriais e a farmacoterapia das principais doenças do sistema hematológico, que são necessários para você exercer a assistência e a atenção farmacêutica no cuidado em saúde, conforme os padrões científicos exigidos e fornecer serviços farmacêuticos de qualidade.

Para tal, na Unidade 1 deste livro você aprenderá sobre fisiopatologia e a farmacoterapia das principais anemias decorrentes dos defeitos de produção dos eritrócitos, na Unidade 2 seguiremos neste mesmo contexto abordando as anemias decorrentes do excesso de destruição eritrocítica, na Unidade 3 discutiremos fisiopatologia e a farmacoterapia das doenças proliferativas de linhagem mielóide e fecharemos na Unidade 4 discutindo, dentro desta mesma temática, as doenças de linhagem linfóide.

Caro aluno, para que você tenha uma formação de excelência, iniciamos aqui mais uma importante etapa deste processo, a dedicação aos seus estudos é a principal ferramenta para atingir o sucesso nesta empreitada.

Fisiopatologia e farmacoterapia das anemias por defeito de produção eritrocítica

Convite ao estudo

Prezado aluno, nesta unidade inicial discutiremos as particularidades da fisiopatologia e farmacoterapia das principais anemias decorrentes das deficiências de produção eritrocítica, estas, no entanto, são algumas das várias patologias que afligem o sistema hematológico. As anemias, que são provocadas por vários fatores, ainda são consideradas doenças muito prevalentes em algumas regiões do mundo. Você sabia que dentre as anemias mais comuns está a anemia ferropriva? Onde a deficiência quantitativa do ferro condiciona um defeito na produção dos eritrócitos. Outra anemia por deficiência de oligoelementos essenciais, são as anemias megaloblásticas, que também repercutem com uma evolução inadequada dos eritrócitos por defeito na síntese de DNA. As anemias decorrentes de estados infecciosos crônicos, doenças inflamatórias ou neoplásicas que interferem no metabolismo do ferro, na produção de eritropoietina e/ou na resposta medular a este hormônio, normalmente são classificadas como anemias de doenças crônicas. Esperamos trabalhar o conhecimento dos parâmetros clínicos, laboratoriais e a farmacoterapia das principais doenças do sistema hematológico, estes irão ser muito importantes para você exercer a assistência e a atenção farmacêutica, visando o cuidado em saúde e fornecer serviços farmacêuticos de qualidade, e ao final poderemos subsidiar a você as condições para o desenvolvimento de um roteiro de orientação farmacêutica, visando otimizar a farmacoterapia

para pacientes com anemia ferropriva e megaloblástica, ou outras patologias do sistema hematológico, levando em consideração os dados clínicos e laboratoriais do paciente. Será que o conhecimento da confecção e interpretação dos exames laboratoriais são fatores a serem considerados neste contexto? Os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da terapia medicamentosa podem interferir nos resultados, e consequentemente na efetivação do tratamento das anemias que estamos discutindo? Para trabalharmos estes e outros pontos nesta perspectiva da atuação farmacêutica no cuidado em saúde, voltada para o contexto das doenças do sistema hematológico, você irá conhecer Keiny, um aluno de Farmácia que está em fase de conclusão do curso e atualmente divide seu tempo entre os estágios profissionais supervisionados em um Laboratório de Análises Clínicas e na farmácia da principal unidade municipal do programa Estratégia Saúde da Família (ESF) da sua região, visando aprimorar seus conhecimentos em assistência e atenção farmacêutica voltadas para estes campos de atuação. Keiny, neste cenário, terá a oportunidade de vivenciar situações práticas e complexas que irão necessitar de muito empenho em seus estudos, já que isso lhe dará condições para resolver os problemas que irão surgir e certamente contribuirá enormemente na sua formação profissional. Assim, na Seção 1.1 você estudará os dados conceituais e epidemiológicos, a patogênese e a etiopatogenia, as características clínicas e laboratoriais, o tratamento farmacológico e seus efeitos adversos, bem como as possíveis interações medicamentosas na anemia ferropriva, na Seção 1.2 trabalharemos esse mesmo contexto só que direcionado às anemias megaloblásticas e finalizaremos na Seção 1.3, na qual você estudará sobre as anemias decorrentes de doenças crônicas.

Vamos lá!

Seção 1.1

Anemia Ferropriva (AF)

Diálogo aberto

Caro aluno, nesta seção você aprenderá importantes aspectos da anemia ferropriva, patologia que é consequência do defeito de produção dos eritrócitos de um indivíduo causada por deficiências quantitativas do ferro, metal essencialmente necessário para produção adequada da hemoglobina transportadora de oxigênio. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia ferropriva está presente em 30% dos indivíduos do planeta, mais prevalente em países em desenvolvimento.

Em nosso contexto de aprendizagem você conheceu Keiny, estagiário de farmácia que divide seu tempo entre seus estágios profissionalizantes. Na farmácia da unidade de ESF, Keiny se deparou com a dispensação de um medicamento para uma paciente de 17 anos que está no quarto mês gestacional. O medicamento era um sal de ferro, prescrito para ser administrado por via oral. A prescrição havia sido feita no início da gestação na consulta do acompanhamento pré-natal, essa seria a segunda vez que ela iria retirar o medicamento. Haviam sido solicitados alguns exames laboratoriais, e na ocasião da dispensação, a cliente já estava de posse dos resultados dos exames. Keiny antes de dispensar o medicamento, indaga a paciente de como ela estava tomando o medicamento retirado anteriormente e a mesma responde que tomava sempre com leite nos horários determinados, pois havia lembrado de um comentário da vizinha que isso iria evitar dores no estômago. Keiny também pediu permissão para levar seus exames para que seu supervisor farmacêutico pudesse avaliar, pensando na orientação final, antes de lhe entregar as quantidades do medicamento para o período prescrito. Quais serão os pontos importantes a serem observados pelo Keiny para a orientação a ser dada a essa paciente, quando for discutir as informações que recebeu com o seu supervisor? No que irão ajudar os exames laboratoriais neste caso, já que ela está tomando o medicamento e

certamente havia uma necessidade a ser atendida, pelo diagnóstico prévio realizado pelo médico por meio dos exames clínicos e/ou laboratoriais? Para você ajudar Keiny a responder esses questionamentos e orientar adequadamente a paciente em relação ao tratamento medicamentoso, iremos estudar nesta seção os conceitos fisiopatológicos, clínicos e diagnósticos, bem como as particularidades da farmacoterapia da anemia ferropriva.

Prezado aluno, adeque seu tempo para realizar os estudos de todo material do *Não pode faltar* desta seção, e utilize o autoestudo como uma importante ferramenta para atingir seus objetivos.

Não pode faltar

Dados conceituais e epidemiologicos da Anemia Ferropriva (AF)

A Organização Mundial de Saúde (2017), define a anemia como um estado caracterizado pela diminuição dos níveis de Hemoglobina (Hb) segundo a idade, o sexo e a altitude, para indivíduos normovolêmicos. Os limites mínimos permitidos, ao nível do mar, são de 14 g/dL para homens, 12 g/dL para mulheres e 11 g/dL para crianças e grávidas. Para as gestantes, especificamente, considera-se anemia leve quando as taxas de Hb variam de 9,5 a 10,9 g/dL, moderada de 7,6 a 9,4 g/dL e grave de valores de Hb < 7,5 g/dL. Percebam que os exames laboratoriais, que definem os valores de hemoglobina no sangue, são essenciais para a definição deste tipo de doença hematológica. Portanto, a origem da palavra "anemia" que em grego significa ausência de sangue, não define corretamente a patologia, que se trata especificamente dos níveis baixos de hemoglobina no sangue.

Para compreender melhor a Anemia Ferropriva, algumas informações são de suma importância. Saiba que a deficiência de ferro é uma das carências nutricionais mais prevalentes no planeta, e está presente em aproximadamente 30% dos seres humanos.

O metal ferro é um elemento essencial para que haja produção adequada de novas hemácias que irão substituir os eritrócitos envelhecidos – chamamos esse processo de eritropoiese eficaz. Além do ferro, outros nutrientes são essenciais neste processo, como os aminoácidos e as vitaminas. Para que se tenha estimulação da eritropoiese é importantíssimo que níveis adequados de eritropoetina também estejam presentes.

Assimile

A eritropoetina – EPO é um hormônio de natureza glicoproteica que na fase adulta é essencialmente produzido nos rins, mas na fase fetal e perinatal também há produção hepática desse hormônio; é uma importante citocina de sinalização para a diferenciação dos eritrócitos precursores da medula óssea.

Saiba que em indivíduos normais, não anêmicos, o conteúdo corpóreo total de ferro é mantido em níveis estreitos, sendo que as perdas são repostas pela dieta. O organismo humano perde cerca de 1 mg de ferro/dia pela descamação celular, visto que não existe uma via ativa para excreção ferro. Na AF há um balanço negativo para o ferro, isto é, a quantidade ingerida do elemento é menor que as necessidades do organismo. O conteúdo de ferro no organismo de um homem adulto é cerca de 50 mg/kg e de uma mulher adulta, cerca de 35 mg/kg. O ferro circula no sangue ligado a uma proteína transportadora, a transferrina e a maior parte deste fica estocada no organismo nas proteínas de depósito, a ferritina e a hemossiderina, que constituem aproximadamente 30% do ferro total.

A Organização Panamericana de Saúde (OPS), com base em estudos locais e/ou estaduais, aponta o Peru como o país com maior prevalência de anemias em toda a América Latina e Caribe (57%). No Brasil, existem poucos estudos realizados em âmbito nacional sobre as características epidemiológicas da AF, mas alguns estudos apontam para uma prevalência de AF que varia de 22,7% a 77,0%, nas diferentes regiões do país, e essa discrepância está relacionada, principalmente aos fatores socioeconômicos. Outros estudos regionais brasileiros apontam para uma prevalência de AF em menores de cinco anos de 50%, chegando a 52% nas crianças que frequentam escolas ou creches, e 60,2% nas que frequentam Unidades Básicas de Saúde. A AF é uma das doenças mais frequentes, acometendo aproximadamente 500 a 600 milhões de pessoas. Esta é associada à redução da capacidade para o trabalho em adultos e ao desenvolvimento mental e motor anormal em crianças.

Reflita

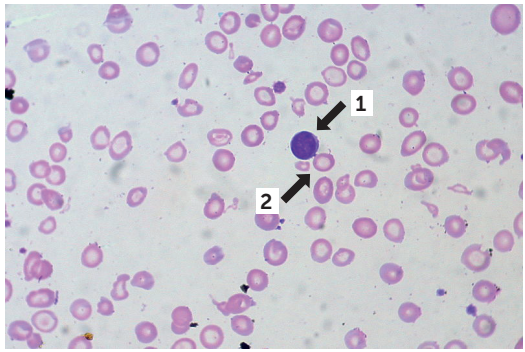
Assim como outras anemias e carências, a anemia ferropriva é um importante problema de saúde, ligada à deficiência de ferro, muitas vezes por não disponibilização deste na dieta. No Brasil, quais podem ser os motivos para que não ocorram investimentos em estudos epidemiológicos de grande porte, e que possam evidenciar de forma mais adequada as causas em populações suscetíveis? Será que investimentos em medidas educacionais voltadas à orientação nutricional poderiam ajudar?

Segundo a classificação morfológica laboratorial para as anemias, a AF é uma anemia microcítica e hipocrômica, em que as hemácias apresentam uma anisocitose microcítica acompanhada da diminuição de concentração da hemoglobina, caracterizada pela hipocromia. A hipocromia pode ser vista em uma extensão sanguínea corada em lâmina no microscópico de luz, quando o halo central das hemácias está demasiadamente claro no centro, ou seja, o aumento de tamanho deste halo é causado por diminuição da síntese da hemoglobina.

Assimile

Relembrando alguns conceitos, anisocitose é um termo genérico utilizado na prática laboratorial em hematologia para caracterizar a variabilidade de tamanho dos eritrócitos, ou seja, presença simultânea de normócitos (hemácias de tamanho normal, em torno de 7,5 a 8µm) e micrócitos [hemácias pequenas (indicada pela seta de cor azul na imagem)] ou macrócitos (hemácias grandes). Uma forma de perceber a presença de micrócitos na extensão sanguínea corada, é encontrar uma região da extensão (no aumento de 1000x) que apareçam simultaneamente hemácias e um linfócito típico (seta 1 na imagem), compara-se o diâmetro do núcleo do linfócito (que tem em torno de 8µm, pois esse é o tamanho de uma hemácia (normocítica) com o diâmetro das hemácias desta região, aqueles eritrócitos que são menores que o núcleo do linfócito, são caracterizados como micrócitos (indicada pela seta 2), como demonstrado na Figura 1.1.

Figura 1.1 | Microscopia de extensão corada com eritrócitos microcíticos e hipocrômicos



Fonte: adaptada de <https://goo.gl/DatKx3>. Acesso em: 19 fev. 2018.

Patogênese e etiopatogenia da AF

Para ficar bem claro para você, saiba que a AF, do ponto de vista fisiopatológico, é uma anemia por falta de produção causada pela depleção de um dos elementos essenciais à eritropoiese (processo de produção de novos eritrócitos a partir de células progenitoras hematopoiéticas de linhagem eritróides medulares), no caso o ferro, assim repercutindo com número inapropriadamente baixo de reticulócitos, que serão direcionados ao sangue periférico.

A anemia ferropriva ocorre quando a concentração de hemoglobina no sangue encontra-se abaixo do limite inferior do normal e para produção desta proteína intraeritrocitária, o ferro é um elemento essencial. No que diz respeito a absorção, ferro férrico $\left(Fe^{3+}\right)$ ingerido, liga-se à mucina, é carregado até o intestino, onde é reduzido a ferroso $\left(Fe^{2+}\right)$ absorvido na altura do duodeno. É captado pela transferrina, que faz seu transporte no sangue para os tecidos de utilização (medula óssea, epiderme, etc.) e depósito (ferritina, e quando na sua forma agregada é chamada de hemossiderina). O ferro resultante da degradação da hemoglobina dos eritrócitos envelhecidos é recaptado pela transferrina e levado de volta aos eritroblastos medulares (metabolismo fechado). Em razão do metabolismo do ferro ser fechado (ciclo do ferro), este é regulado pela absorção e não pela excreção, portanto, há um aumento da necessidade diária da sua absorção apenas quando quantidades acima do normal são pedidas ou requeridas.

Reflita

Você sabia que os reticulócitos são considerados hemácias ainda jovens de acordo com o estado evolutivo destas células? O reticulócito é uma hemácia que já tem todo conteúdo de hemoglobina formado que uma hemácia deve possuir, só precisa apenas de uma pequena lapidação para que os resíduos de RNA do seu citoplasma sejam aos poucos retirados e assim os mesmos saiam do ambiente medular e ganhem a circulação sistêmica. Esta denominação de hemácia jovem não deve ser confundida com a denominação dada a todas as células anteriores ao reticulócito, o termo para células anteriores aos reticulócitos, de acordo com o estado evolutivo, é hemácias blásticas como o Eritroblasto Ortocromático.

A deficiência de ferro, caracterizada por longos períodos de balanço negativo deste elemento, pode levar ao esgotamento das reservas orgânicas, dificultando assim a produção de hemácias, que evoluem com déficit de produção de hemoglobina, o que as tornam pequenas (microcíticas) e demasiadamente descoradas na região central (hipocrômicas) evidenciando a baixa saturação de hemoglobina. Estas são características morfológicas comuns aos eritrócitos circulantes na anemia ferropriva. Neste sentido, a depleção de ferro, refere-se à redução das reservas (ferritina sérica), chamada de deficiência pré-latente, sem redução dos níveis de ferro sérico (ferro circulante). A deficiência latente de ferro ocorre quando são esgotadas as reservas de ferro, mas o nível de hemoglobina permanece acima do limite inferior do normal de acordo com a idade e o gênero. O estágio lactente é caracterizado por algumas alterações bioquímicas no metabolismo de ferro, principalmente a redução da saturação da transferrina, assim como um aumento na Capacidade Total de Ligação de Ferro (CTLF).

Algo que você também deve considerar relevante, é que a deficiência de ferro não está somente ligada às deficiências de produção de hemoglobina que resultam em prejuízos ao transporte de oxigênio, o ferro também é um componente essencial da mioglobina; das enzimas que contêm heme como a catalase e a peroxidase; e das enzimas metaloflavoproteínas, incluindo a xantina oxidase e a enzima mitocondrial α-glicerofosfato oxidase. A deficiência de ferro pode afetar as células musculares,

independentemente do efeito da anemia sobre o suprimento de oxigênio, por reduzir a atividade das enzimas mitocondriais que dependem do ferro. Os principais grupos de risco para desenvolver carência de ferro são: crianças entre seis meses, dois a três anos; gestantes; doadores regulares de sangue que não respeitam os intervalos mínimos para a doação (o intervalo para homens é 60 dias e para mulheres é 90 dias); atletas em treinamento; comunidades com baixa ingestão de ferro heme.

Quadro 1.1 | Principais causas da deficiência de ferro

Perda de Sangue	Perdas menstruais excessivas
	Doenças do trato gastrintestinal: varizes, hérnia de hiato, úlcera péptica, doenças inflamatórias intestinais, diverticulose, hemorroidas, câncer de estômago e intestino, angiodisplasia e telangiectasia hemorrágica familiar, ancilostomíase.
	Doadores habituais de sangue.
	Outras: hemoglobinúria paroxística noturna e outras hemoglobinúrias, distúrbios da hemostasia, hematúria, hemoptise, epistaxe, perda nosocomial e sangramento autoinduzido, insuficiência renal crônica em hemodiálise, uso de anti-inflamatórios e anticoagulantes.
Má absorção	Doença celíaca, gastrite atrófica, gastrectomia, cirurgias bariátricas.
	H. pylori
Aumento fisiológico da demanda	Crescimento, gravidez e lactação.
Dieta	Vegetarianos, crianças entre 6 meses e 2 anos, idosos.
Indeterminada	Em 15 a 20% dos casos a causa não é esclarecida.

Fonte: Martins, Carrilho e Castilho, (2016 p. 44).

Exemplificando

A gravidez é um período marcado por grande aumento da demanda de ferro para suprir as perdas basais (± 230 mg), as necessidades do feto (± 270 mg), da placenta e do cordão umbilical (± 90 mg), o aumento da massa eritrocitária (± 450 mg) e as perdas por ocasião do parto (± 150 mg). Assim, é de suma importância que no período gestacional ocorra monitoramento dos níveis orgânicos do metal para garantir

manejo adequado da gestante visando suplementação dietética e medicamentosa evitando assim, risco para a mãe e principalmente para o feto em desenvolvimento em relação à efetivação de uma anemia ferropriva.

Características clínicas e laboratoriais da AF

Em relação às características clínicas da AF, é importante que você saiba que os primeiros sintomas são aqueles encontrados nas anemias em geral e estão relacionados à deficiência de oxigenação dos tecidos, especialmente o cérebro e o próprio coração. Dependendo de como a anemia se instala, irá ocorrer a adaptação do organismo a essa deficiência, resultando em sintomas muito ou pouco intensos. Para compensar o déficit de oxigenação, o coração passa a trabalhar em ritmo mais acelerado, resultando em taquicardia. Além de fadiga fácil, palidez cutaneomucosa, tonturas, anorexia e de alterações tróficas da pele e anexos, que podem ocorrer em todo tipo de anemia, na AF acentuada podem surgir sintomas mais ou menos típicos, como: perversão de apetite, que se manifesta por geofagia, ou seja, vontade incontrolada de comer terra e barro, farináceos, gelo, papel, etc. Essa condição de vontade compulsiva de ingestão de substâncias estranhas é denominada "alotriofagia" e se relaciona com a deficiência de ferro. Disfagia intensa (síndrome de Plummer-Vinson), amenorreeia na mulher e diminuição da libido nos dois sexos.

Pesquise mais

Conheça um pouco mais sobre a Síndrome de Plummer-Vinson, uma condição rara que pode estar presente na AF, e que poderá ser melhor compreendida em *Síndrome de Plummer-Vinson: relato de caso e revisão da literatura*.

OLIVEIRA, Ana Carolina Botti de; TEIXEIRA, Débora Montana Vasconcelos; FERRONATTO, Guilherme Figueiró. Síndrome de Plummer-Vinson: relato de caso e revisão da literatura. **Revista do Médico Residente**. Curitiba, v.15, n. 2, p.138-142, abr./jun. 2013. Disponível em: <http://www.crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/405/395>. Acesso em: 6 mar. 2018.

No contexto clínico você vislumbrou os principais sintomas que surgem na AF, mas lembre-se que a deficiência de ferro é sempre secundária, portanto é fundamental que a equipe multiprofissional, quando envolvida, investigue a causa básica, e a partir de um diagnóstico médico adequado, possa se estabelecer o tratamento correto. Nas crianças, é importante afastar condições adversas ao nascimento (parto gemelar, prematuridade, ordenha de cordão), assim como detalhar os hábitos alimentares, principalmente a partir dos seis meses de idade.

Em relação ao diagnóstico da AF, você sabia que na rotina de médicos clínicos e hematologistas, o Hemograma Completo, que contempla a série branca (Leucograma e Plaquetograma) e vermelha do sangue (Eritrograma), apesar da sua simplicidade, ainda é um dos exames mais utilizados por estes médicos para fazer o diagnóstico, também por outros profissionais da saúde para o manejo e acompanhamento de pacientes com quadros de AF. No eritrograma, se avalia qualitativa e quantitativamente os elementos do sangue. A avaliação quantitativa é feita hoje na maioria dos laboratórios por meio de contadores eletrônicos que registram o número de células, além de índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM, RDW entre outros parâmetros) que se somam a análise qualitativa que é realizada observando-se a morfologia dos eritrócitos na extensão corada de sangue periférico. Uma outra informação para que você possa entender melhor as terminologias usadas em hematologia, para as alterações encontradas na extensão corada, usam-se o termo genérico Poiquilocitose, que se relaciona com a intensidade de variação de forma alteradas que estão presentes na população de hemácias de um paciente. Pode-se utilizar formas de score [pontuação em cruzes (ex: ++, +++)] para se dar uma estimativa muito próxima para o número de células alteradas que estão presentes. Alguns exemplos de nomenclaturas dadas aos eritrócitos anormais são: esferócitos, esquizócitos, hemácias em alvo, eliptócitos e outros. Entenda que a responsabilidade relacionada a confecção adequada do hemograma pelos profissionais que atuam na rotina analítica laboratorial, é muito grande. Saber correlacionar os achados microscópios da extensão corada com os dados fornecidos pelos contadores automatizados de células sanguíneas é de suma importância, porque embora estes contadores sejam incrivelmente precisos e exatos, ainda fica ao critério dos analistas

farmacêuticos ou outros profissionais habilitados, a incumbência do fornecimento de informações fidedignas que serão colocadas no laudo laboratorial, e que servirão de base para o diagnóstico. Você sabia que quando os aparelhos emitem sinalização de *flags* (alertas) de alguma situação anômala na determinação dos índices hematimétricos, é essencial e obrigatório a observação e avaliação da extensão sanguínea da amostra deste paciente para correlacionar os resultados que estarão presentes no laudo final. O Quadro 1.1 demonstra alguns dos aspectos laboratoriais e traz, além dos dados do hemograma, os exames bioquímicos e diferencias para diagnóstico da AF.

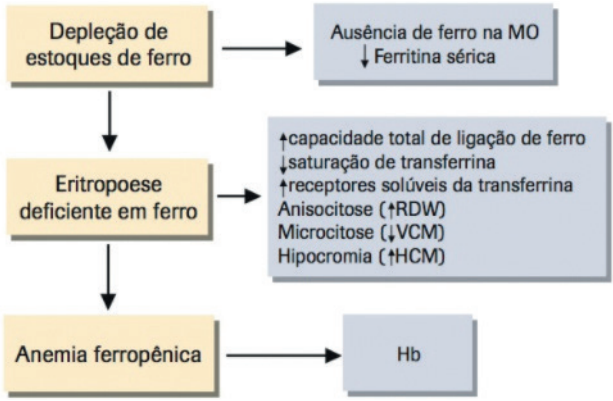
Quadro 1.2 | Principais parâmetros usados para o diagnóstico laboratorial da Anemia Ferropriva

Eritrograma	Anemia microcítica hipocrômica; Poiquilocitose com presença de eliptócitos hipocrômicos.
	↓ Hb, ↓ VCM, ↓ HCM, ↓ CHCM, ↑ RDW.
Perfil Bioquímico	↓ Ferritina Sérica, ↓ Ferro Sérico, ↓ Saturação de transferrina, ↑ Capacidade de ligação do ferro.
Exames diferenciais	A reação de *Perls* para identificação de possível ausência de hemossiderina reticuloendotelial; Contagem de reticulócitos; Dosagem sérica dos receptores de transferrina.
Hb: Hemoglobina; VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Media; RDW: *Red Cell Distribution Width*.	

Fonte: adaptado de Martins, Carrilho e Castilho (2016, p. 46).

A Figura 1.2, demonstra de maneira simplificada, os estágios de instalação da deficiência de ferro com as respectivas alterações laboratoriais.

Figura 1.2 | Deficiências de ferro e as modificações laboratoriais



Fonte: Martins, Carrilho e Castilho (2016, p. 46).

Tratamento farmacológico na AF e seus efeitos adversos

A partir do que vimos até agora, você já pôde perceber que a correção terapêutica vai depender de alguns fatores como: o conhecimento da deficiência específica, que por sua vez depende do diagnóstico preciso do estado anêmico, bem como do conhecimento da dose correta, do uso dos agentes terapêuticos, às vezes em várias combinações para se alcançar a resposta esperada. A resposta terapêutica da anemia ferropriva, à ferroterapia é influenciada por diversos fatores, incluindo a gravidade da anemia, capacidade do paciente de tolerar e absorver o ferro medicinal, bem como a presença de outras doenças complicantes. A eficiência terapêutica é mais bem avaliada pelo consequente aumento observado na taxa de produção dos eritrócitos. A magnitude da resposta medular à ferroterapia é proporcional à gravidade da anemia e à quantidade de ferro apresentada aos precursores da medula óssea. A adesão do paciente ao tratamento, principalmente a sua capacidade em tolerar e absorver o ferro medicinal constitui um fator essencial na determinação da taxa de resposta à terapia.

O intestino delgado regula a absorção e, na presença de doses crescentes de ferro oral, limita a sua entrada na corrente sanguínea, o que proporciona um teto natural da quantidade de ferro que pode ser administrada por meio de terapia oral. É muito comum percebermos isso na prática, pois os pacientes relatam constantemente o escurecimento das fezes, isso em consequência da eliminação fecal

do ferro que não foi absorvido. No paciente com anemia ferropriva moderadamente grave, as doses toleráveis de ferro oral fornecem, no máximo, 40-60 mg de ferro por dia à medula eritróide. É a quantidade suficiente para taxas de produção de 2 a 3 vezes o normal. O sulfato ferroso administrado por via oral constitui o tratamento de escolha da deficiência de ferro. A absorção dos sais ferrosos é cerca de três vezes a dos sais férricos, e a discrepância é ainda maior em doses altas. As variações do sal ferroso em particular têm relativamente pouco efeito sobre a biodisponibilidade, o sulfato, fumarato, succinato, gliconato, aspartato e outros sais ferrosos e o complexo polissacarídeo-ferridrito são absorvidos aproximadamente na mesma quantidade.

Você já deve ter ouvido falar que na terapia oral com os sais de ferro, estes devem ser utilizados durante as refeições principalmente para diminuir os efeitos adversos gastrointestinais e melhorar a absorção. Diversas substâncias destinadas a aumentar a absorção do ferro são comercializadas, incluindo agentes tensoativos, carboidratos, sais inorgânicos, aminoácidos e vitaminas. Popularmente disseminado, muitas pessoas têm a ideia errônea que devemos ingerir medicamentos com alimentos para se evitar dores estomacais. Essa prática é muito utilizada por pessoas que se automedicam e não recebem orientação médica e farmacêutica adequada, mas como enfatiza Bruton, Chabner e Knollamann (2012, p. 1082), no caso da terapia oral com ferro, a biodisponibilidade do ferro ingerido com alimento é provavelmente metade a um terço da observada no indivíduo em jejum. Os antiácidos também reduzem a absorção de ferro quando administrados concomitantemente. É preferível administrar o ferro em jejum, mesmo se houver necessidade de reduzir a dose, por causa dos efeitos colaterais gastrointestinais.

Quando presente em uma quantidade $\geq$ 200 mg, o ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro medicinal em pelo menos 30%. Entretanto, o aumento de sua captação está associado à elevação significativa na incidência de efeitos colaterais, desta forma, a adição de ácido ascórbico parece ter pouca vantagem sobre o aumento da quantidade de ferro administrada, assim deve ser recomenda com muita cautela. A orientação a ser realizada pelos profissionais da equipe de saúde em relação ao tratamento da AF, deve respeitar a dose média de ferro de 200 mg/dia (2-3 mg/kg), administrados em três doses iguais de 65 mg. As crianças que pesam 15-30 kg podem tomar metade da dose média do adulto,

enquanto as crianças de pouca idade, e os lactentes podem tolerar doses relativamente grandes de ferro, como 5 mg/kg.

Tabela 1.1 | Resposta média ao ferro oral

DOSE TOTAL DE FERRO (mg/dia)	ABSORÇÃO ESTIMADA		AUMENTO DA HEMOGLOBINA no sangue (g/L/dia)
	%	mg	
35	40	14	0,7
105	24	25	1,4
195	18	35	1,9
390	12	45	2,2

Fonte: Bruton, Chabner e Knollamann (2012, p.1083).

Quando a terapia com ferro oral não tem sucesso, a administração parenteral de ferro pode constituir uma alternativa eficaz. As indicações comuns incluem má absorção de ferro, intolerância grave ao ferro oral.

Existem quatro formulações de ferro disponíveis nos EUA, são elas: ferrodextrano, gliconato férrico de sódio, ferromoxitol e ferro-sacarose. O sacarato de hidróxido férrico e a carboximaltose férrica são produtos disponíveis no Brasil para administração por via intramuscular (pouco recomendável) e via endovenosa. A terapia com ferro parenteral deve ser usada apenas quando for claramente indicada, pois pode ocorrer hipersensibilidade aguda, incluindo reações anafiláticas. Outras reações ao ferro intravenoso incluem dor de cabeça, mal-estar, febre, linfadenopatia generalizada, artralgias, urticária e em alguns pacientes com artrite reumatoide, a exacerbação da doença.

Pesquise mais

Aumente seus conhecimentos sobre o contexto do tratamento parenteral da anemia ferropriva, um trabalho bem interessante, em relação aos custos do tratamento dos fármacos disponíveis no Brasil.

VICENTE, André Bortoluci; DECIMONI, Tassia Cristina; QUERO, Adriana Alvares. Análise de custo-minimização da carboximaltose férrica (e.v.) em comparação com sacarato de ferro (e.v.) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**. São Paulo, v. 7, n. 1, p. 28-37, 2015. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/2175-2095/2015/v7n1/a4753.pdf>. Acesso em: 7 mar. 2018.

Os sais ferrosos em grandes quantidades são tóxicos, entretanto, os casos fatais são raros em adultos. Apenas indivíduos com distúrbios subjacentes que aumentam a absorção de ferro correm risco de desenvolver sobrecarga de ferro (hemocromatose). A maioria das mortes ocorre em crianças, particularmente entre 12 e 24 meses de idade. Uma pequena quantidade de apenas 1-2g de ferro já pode causar morte, mas na maioria dos casos fatais ocorrem com cerca de 2-10g. Os sinais e sintomas de envenenamento grave podem surgir em 30 min após a ingestão do preparado, ou podem ocorrer mais tardiamente, depois de várias horas. Os sintomas de intoxicação consistem em dor abdominal, diarreia ou vômitos do conteúdo gástrico marrom ou sanguinolento. Os sintomas que causam maior preocupação incluem palidez ou cianose, cansaço, sonolência, hiperventilação devido à acidose e colapso cardiovascular.

Possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da AF

Por mais baixa que seja, sempre existe a possibilidade de ocorrer interações medicamentosas em qualquer tratamento farmacológico, em que estejam presentes mais de um fármaco, ou mesmo as possíveis interações que podem ocorrer a partir de substâncias presentes naturalmente ou aditivos intencionalmente adicionados aos nossos alimentos, assim, no tratamento da AF não é diferente. Como destaca Ybarra, Costa e Ferreira (2001, p. 92), com relação a possível interação existente entre cálcio e ferro, "a mesma adquire um novo aspecto diante do crescente número de alimentos fortificados ou enriquecidos. Existem vários estudos que indicam a possibilidade de interação entre cálcio e outros minerais essenciais, podendo conduzir a uma diminuição na absorção destes outros minerais, consideração feita especialmente para ferro e zinco". Saiba que nesta interação, ainda não se conhecem com precisão os mecanismos envolvidos, mas vários estudos indicaram que cálcio inibe a absorção de ferro quando ambos são ingeridos concomitantemente, sendo este efeito observado tanto para ferro heme quanto não-heme, prevalentemente, a interação traz efeitos negativos a absorção quando em refeições únicas, já que a maioria dos estudos não verificaram os efeitos desta interação a longo prazo. Com relação ao efeito da ingestão prolongada de cálcio sobre as reservas orgânicas de ferro, embora alguns estudos mostrem

uma relação inversa entre os minerais, esta não seria significativa e também não apresentaria consequências do ponto de vista clínico.

Qualquer medicação que possa aumentar o pH gastrointestinal pode diminuir a absorção do ferro, assim futuramente na sua atuação como farmacêutico você deve estar sempre atento em orientar seus pacientes com relação a automedicação, afinal muitos acham que um simples antiácido, como hidróxido de alumínio ou outros, não podem trazer nenhuma complicação. Em muitas situações que levam a interações de medicamentos, o contexto da automedicação é um dos fatores que mais influenciam negativamente as farmacoterapias.

Sem medo de errar

Você tinha o desafio de ajudar Keiny, nosso estagiário de Farmácia, que na unidade de ESF se deparou com a dispensação de um medicamento para uma adolescente grávida no quarto mês gestacional. O medicamento era um sal de ferro, prescrito para ser administrado por via oral. Haviam sido solicitados alguns exames laboratoriais, que estavam disponíveis na ocasião da dispensação. A paciente tomava o medicamento sempre com leite nos horários determinados para evitar dores no estômago. Seu trabalho era ajudar Keiny a saber quais serão os pontos importantes a serem observados para a orientação a ser dada a essa paciente, quando ele fosse discutir as informações que recebeu com o seu supervisor? E no que iriam ajudar os exames laboratoriais neste caso? Diante de todas as informações temos alguns pontos importantes a serem observados, primeiramente, tratando-se de um sal de ferro que é administrado por via oral, Keiny deve apontar que estes fármacos devem ser administrados longe das refeições, visto que a presença de alguns alimentos pode prejudicar a absorção do metal. Alimentos como o leite ingerido a cada tomada posológica, como afirmou a paciente, poderá trazer negatividades em relação à absorção devido à presença do cálcio do leite, mas a longo prazo poderá não ter grande influência clínica para a paciente devido às repetidas vezes que faz a administração concomitante dos comprimidos do sal de ferro e o leite, pode ocorrer uma certa adaptação do organismo e as modificações à absorção não se tornem tão relevantes. Keiny deve salientar ainda que a administração com suco de laranja,

usualmente muito recomendad, por conter ácido ascórbico, nem sempre traz aspectos positivos para absorção do ferro, por isso a ingestão longe de qualquer alimento continua sendo a opção mais favorável. Em relação aos aspectos dos exames laboratoriais, este poderia ajudar muito no acompanhamento desta paciente, pois os mesmos poderão trazer aspectos de como a paciente está reagindo ao tratamento, demonstrando dados que possibilitem o ajuste da dose, bem como a suspenção do tratamento para se evitar cargas excessivas do metal no organismo e as consequências negativas para a mãe e o feto. Com o que você viu nesta seção, ainda há alguns aspectos que poderiam ser apontados por Keiny ao discutir com seu supervisor, visando orientação adequada da sua paciente.

Avançando na prática

Resolvendo a situação duvidosa

Descrição da situação-problema

Na prática diária em um laboratório de análises clínicas, é muito comum acontecerem situações em que a experiência do analista irá se tornar um fator decisivo na hora de emitir um laudo laboratorial. Vamos nos colocar no lugar de um farmacêutico que está diante de uma dúvida para gerar a informação que irá ser colocada no hemograma de um paciente com suspeita de anemia ferropriva. O contador de células sanguíneas, apontou um VCM de 67 fL, Hb 11 g/dL, RDW 16,5%. Tudo indicava que seria um caso típico de anemia ferropriva, mas será que este também não poderia ser um caso de talassemia-β menor ? Uma doença geneticamente definida e que difere bastante de uma anemia carencial, como é o caso da anemia ferropriva. Uma vez que ambas as patologias têm hemogramas com semelhanças em alguns aspectos, como tirar essa dúvida?

Resolução da situação-problema

As talassemias-β menor cursam com VCM exageradamente baixo para um nível de hemoglobina levemente diminuído (geralmente entre 10 e 12g/dL). Isto se deve ao número de eritrócitos desproporcionalmente elevado e bastante microcítico. RDW geralmente <17% (medula lança eritrócitos de tamanho

relativamente homogêneo, talvez por se tratar de um padrão definido geneticamente). Nas AF o RDW é superior a 14,5% no início atingindo cifras bem maiores, bem acima de 20%, conforme a queda da Hb. Na AF há anisocitose visível, decorrente de uma microcitose heterogênea, pois se trata de uma medula normal que tem muita afinidade por qualquer quantidade de ferro que é absorvido ou reutilizada da degradação de eritrócitos envelhecidos que é prontamente utilizada. Um outro detalhe é que na AF o VCM cai proporcionalmente à queda da hemoglobina, portanto, para que um indivíduo ferropênico tenha um VCM equivalente ao de um talassêmico-β menor, a sua queda relativa de hemoglobina circulante deverá ser, em média, maior que a de um talassemia-β menor. Como nosso analista farmacêutico é muito experiente, ele também utilizou uma das inúmeras fórmulas matemáticas que são obtidas a partir de eritrogramas de contadores automatizados para diferenciar talassemia-β menor de anemia ferropriva. A partir dos dados do aparelho, utilizando a simples fórmula: VCM/n^r de eritrócitos em milhões por mm^3: resultado acima de 13 é sugestivo de anemia ferropriva, caso seja inferior a 13 é sugestivo de talassemia-β menor. E por último, para confirmar, os exames complementares poderiam resolver a situação, por exemplo o ferro sérico está sempre diminuído na AF e normal nas talassemia-β menor.

Faça valer a pena

1. Na gestação, há alterações metabólicas e nutricionais relacionadas ao ferro que envolvem modificações no aparelho digestivo, que tem como objetivo básico aumentar a absorção e garantir o fornecimento adequado ao feto. Uma das adaptações verificadas após 20^a semanas é o aumento de 33% da massa eritróide. Nesta fase, observa-se uma hiperplasia eritróide moderada na medula óssea e ligeiro aumento de reticulócitos no sangue periférico e no plasma materno. Além disso, ocorre um aumento de duas a três vezes na concentração de eritropoetina (MODOTT et al., 2015).

A partir do texto, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.

I. O aumento dos níveis da eritropoetina se faz necessário para uma estimulação adequada das células percussoras eritróides medulares.

PORQUE

II. Na deficiência da eritropoietina, há baixa sinalização para a diferenciação de células-tronco medulares e o consequente comprometimento com a linhagem eritrocítica de maneira eficaz para suprir as necessidades de produção durante o período gestacional.

A respeito dessas asserções, assinale a opção correta.

a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II uma justificativa correta da I.

b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.

c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.

d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.

e) A asserção I e II são proposições falsas.

2. No estudo de Lopes, Carvalho e Freitas (2010, p. 302),

> os resultados revelaram um número importante de possíveis interações entre alimentos/nutrientes e fármacos durante o tratamento clínico dos pacientes internados por interferências nos processos farmacocinéticos dos medicamentos, bem como produzindo deficiências nutricionais devido à redução na absorção e/ou aumento na excreção de vários nutrientes. Este quadro não é diferente com relação aos pacientes com diagnóstico de anemia ferropriva grave em tratamento com fármacos à base ferro e que estão sujeitos a várias interações medicamentosas

Considerando o contexto apresentado, avalie as afirmativas e marque (V) para verdadeiro e (F) para falso.

I. ( ) Em relação à interação entre o Cálcio e o Ferro, embora alguns estudos mostrem uma relação negativa na absorção do ferro, esta não seria significativa e também não apresentaria consequências do ponto de vista clínico, principalmente a longo prazo.

II. ( ) O uso concomitante de fármacos ácidos diminuem a absorção, visto que a absorção do ferro acontece particularmente no intestino grosso, região do intestino de pH básico, desta forma o distúrbio no pH é a causa aparente da menor absorção do metal.

III. ( ) Os antiácidos também reduzem a absorção de ferro quando administrados concomitantemente. É preferível administrar o ferro em jejum, mesmo se houver necessidade de reduzir a dose, por causa dos efeitos colaterais gastrointestinais.

IV. ( ) Quando presente em uma quantidade ≥ 200 mg, o ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro medicinal em pelo menos 30%. Entretanto, o aumento de sua captação está associado à elevação significativa na incidência de efeitos colaterais.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência correta:

a) I-V – II-V – III-F – IV-V.

b) I-V – II-F – III-V – IV-V.

c) I-F – II-F – III-V – IV-F.

d) I-F – II-F – III-V – IV-V.

e) I-V – II-F – III-F – IV-V.

3. O diagnóstico diferencial das anemias microcíticas e hipocrômicas é clinicamente importante, uma vez que apresentam causas, tratamento e prognóstico diferentes. Atualmente, a comprovação diagnóstica dessas doenças é obtida pela realização de exames que avaliam o metabolismo do ferro, a eletroforese de hemoglobina e a dosagem de HbA_2. Em determinadas condições de concomitância de doenças, como anemia ferropriva e anemia de doença crônica, os resultados dos exames padrão-ouro podem sofrer interferência da doença intercorrente, dificultando o diagnóstico. Com o intuito de abreviar custos e aperfeiçoar o diagnóstico dessas anemias, vários parâmetros hematológicos têm sido sugeridos. Entre estes, podem ser citados o volume corpuscular médio (VCM) e o número de hemácias, bem como outros da série vermelha (MATOS et al., 2012).

A respeito das informações, análise as proposições a seguir:

I. Parâmetro utilizado para determinar o tamanho médio da população de eritrócitos de um paciente, quando abaixo dos valores de referência, indica microcitose.

II. Índice que é presente apenas em contadores automatizados mais modernos, este indica intensidade de variação do tamanho dos eritrócitos.

III. Termo genérico que é usado em hematologia para indicar intensidade de variação da forma dos eritrócitos, ajuda na diferenciação entre as anemias com eritrócitos alterados e que tem uma característica morfológica específica.

Em relação às proposições I, II, e III foi feito a seguinte asserção:

A proposição I descreve o índice hematimétrico chamado de _____ do eritrograma, enquanto a proposição II refere-se ao _____ e a proposição III descreve o termo conhecido como _____.

Qual das alternativas traz a correta ordem de preenchimento das lacunas?

a) Anisocitose – RDW – Poiquilocitose.

b) RDW – CHCM – Anisocitose.

c) VCM – RDW – Poiquilocitose.

d) Anisocitose – CHCM – RDW.

e) VCM – Anisocitose – Poiquilocitose.

Seção 1.2

Anemias Megaloblásticas (AM)

Diálogo aberto

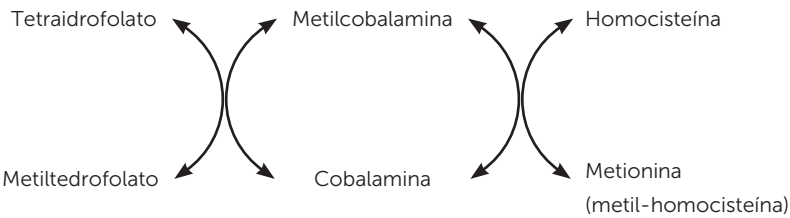
Nesta seção, entraremos no contexto das Anemias Megaloblásticas e vocês perceberão que elas envolvem síntese inadequada do DNA eritrocítico nas primeiras fases de evolução celular. Esse defeito no DNA é relacionado diretamente com a deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico que podem ser reflexo de várias etiologias. Novamente nosso estagiário Keiny irá deparar-se com mais uma situação, dentro da atuação em cuidados de saúde, mas agora estaremos no contexto clínico laboratorial das práticas da profissão farmacêutica neste campo de atuação. Na rotina do laboratório clínico onde faz estágio, Keiny estava confeccionando, parte um hemograma, em um contador hematológico automatizado, a partir de uma amostra de sangue de um paciente do sexo masculino de 32 anos. Os resultados apresentados geraram certos questionamentos, pois estes contradizem a análise microscópica da extensão sanguínea, realizada por Keiny e seus supervisores. O aparelho apresentou um resultado de VCM aumentado (118 fL) com queda proporcional da hemoglobina circulante (10 g/dL), mas na análise microscópica não foi possível observar nenhum eritrócito macrocíticos, característicos de serem observados nestas condições. Como Keiny poderá explicar isso? Quais caminhos analíticos para elucidar as contradições apresentadas? Elucidando os problemas e chegando ao laudo correto, será que só o hemograma pode orientar a escolha da farmacoterapia? Diante disso, nesta seção, você estudará as principais anemias megaloblásticas e as bases conceituais para o seu entendimento, exploraremos os mecanismos fisiopatológicos bem como a farmacoterapia atualizada. Concentre-se em adequar seus horários para o estudo de todo o material, pois não podemos perder o foco para alcançar o sucesso e contemplar os objetivos definidos, o que depende de você. Mãos à obra!

Não pode faltar

Dados conceituais e epidemiológicos dos tipos mais prevalentes de AMs

A Anemia Megaloblástica (AM) é um quadro hematológico causado por um bloqueio na produção de DNA devido a deficiência de vitamina B12 (cobalamina) ou ácido fólico, podendo acometer três linhagens hematopoiéticas, especialmente a linhagem eritróide. As anemias megaloblásticas constituem um subgrupo das anemias macrocíticas caracterizadas por anormalidades morfológicas típicas nas células precursoras das linhagens eritróide, granulocítica e megacariocitária da medula óssea. Os megaloblastos caracterizam-se por seu grande tamanho, associado a alterações típicas na cromatina nuclear. Estas alterações morfológicas expressam a alteração bioquímica correspondente à síntese retardada do DNA. A síntese do RNA permanece inalterada, embora a divisão celular esteja comprometida devido ao comprometimento do DNA. Desse modo, os componentes citoplasmáticos, especialmente a hemoglobina, são sintetizados em quantidades excessivas em razão da demora entre as divisões celulares. O resultado é uma célula maior do que o normal, com núcleo imaturo, cromatina reticulada e citoplasma mais maduro, caracterizando o assincronismo de maturação núcleo/citoplasmático típico deste tipo de anemia.

Figura 1.3 | Relação entre cobalamina (vitamina B12), folato e metionina



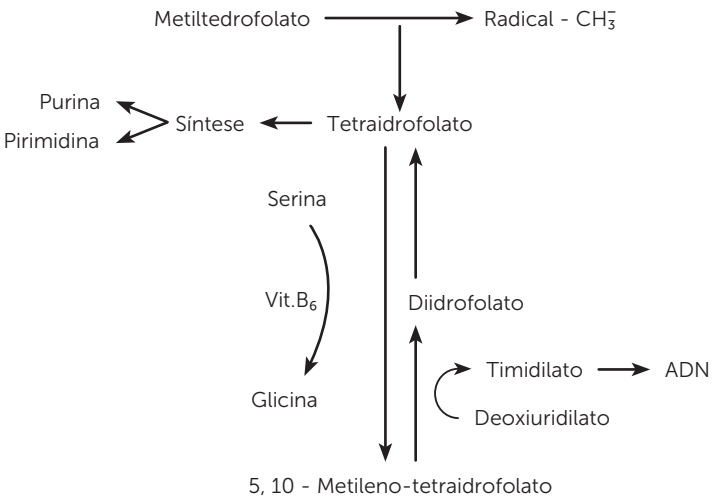
Fonte: Lonrezi (2006, p. 53).

O metiltetraidrofolato é o doador de radical metil (CH_3^-) para a formação da metilcobalamina, essencial para a conversão de homocisteína em metionina.

Assimile

Quantidades normais de vitamina B12 e de folatos são necessárias para que esta síntese seja adequada. Vitamina B12 e folatos interferem na utilização da deoxiuridina (dUMP = deoxiuridina monofosfato). Partindo dessa substância, forma-se a tímida monofosfato (TMP), que, por sua vez, entra na composição da timina, uma das quatro bases presentes no DNA. Na ausência de cobalamina, o tetraidrofolato não pode ser liberado, havendo assim acúmulo da forma metilada. Os níveis desse folato (metiltetraidrofolato) no soro são elevados em pacientes com deficiência de vitamina B12.

Figura 1.4 | Inter-relação entre o metiltetraidrofolato e a síntese de purinas e pirimidinas do DNA



Fonte: Lorenzi (2006, p. 55).

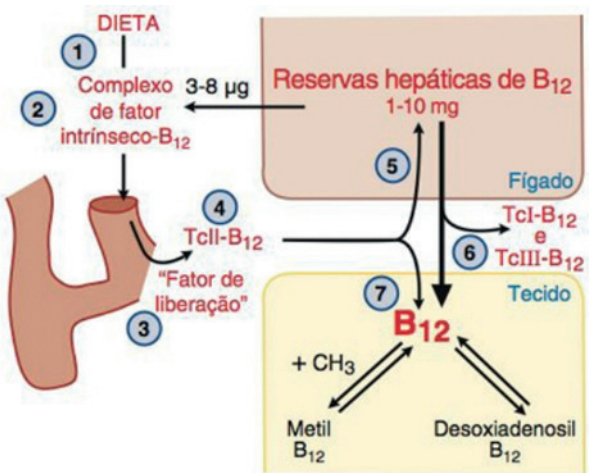
Em relação às reservas orgânicas, para o ácido fólico temos uma reserva corporal muito baixa, cerca de 5000 µ**g**, este é presente principalmente em alimentos de origem animal, vegetais frescos e frutas. Recomenda-se ingestão diária em geral de 400 µ**g/dia** , sendo que para mulheres amamentando 600 µ**g/dia** e mulheres grávidas 800 µ**g/dia**. A absorção do ácido fólico alimentar se dá no intestino delgado proximal e tem uma circulação enterohepática extremamente importante para a manutenção das reservas orgânicas.

No caso da vitamina B12, a reserva orgânica é alta, cerca de 2 a 5, e presente apenas em alimentos de origem animal.

Reflita

Caro aluno, como você já entendeu até aqui, a vitamina B12 está relacionada diretamente no desenvolvimento da AM, e essa vitamina é encontrada em proteína animal. Sendo assim, como um paciente com restrição alimentar, vegano por exemplo, deve ser tratado? Quais as principais dificuldades que os médicos e os nutricionistas podem encontrar ao tratar esses pacientes?

Figura 1.5 | Demonstração ilustrativa da absorção e distribuição da vitamina B12 com participação do Fator Intrínseco (FI) produzido pelas células parietais do estômago



Fonte: Brunton, Chabner e Knollmann (2012, p. 1079).

Em relação à prevalência da AM, destaca que estudos realizados em países industrializados, sobre a vitamina B12, os quais apontaram uma prevalência da deficiência de vitamina B12 na população geral próxima a 20% (5%-60%, conforme a definição de deficiência de vitamina usada no estudo). Já em países em desenvolvimento, foi verificada alta deficiência de vitamina B12 em gestantes, lactantes e crianças em

período de amamentação, em crianças maiores, não lactentes, demonstraram que 33%-52% dos indivíduos deste grupo apresentavam baixos níveis plasmáticos de vitamina B12. Visto que as AM´s estão diretamente relacionadas a estas deficiências, a prevalência destas anemias segue com esse perfil epidemiológico" (SÁ, 2017, p. 56).

Exemplificando

Anemia Perniciosa é o tipo de carência de vitamina B12 mais comum. Normalmente causada por gastrite atrófica autoimune, na qual existe a formação de anticorpos diretamente contra as células parietais e o fator intrínseco diminuindo a absorção da cobalamina. Além disso, nesses pacientes, não ocorre secreção adequada de ácido clorídrico. Com menos frequência, pode ser provocada por gastrite não autoimune secundária à infecção por *Helicobacter pylori* e síndrome de Zollinger-Ellison (hipergastrinemia secundária com formações de tumores duodenais que secretam gastrina), podendo também estar relacionada aos distúrbios da glândula tireoide. Todas essas condições parecem estar ligadas à predisposição genética, sendo observadas em aglomerados familiares. As principais manifestações clínicas incluem as de anemia comum (fraqueza e fadiga), além de língua lisa (perda das papilas), diarreia, formigamento e adormecimento de mãos e pés. Manifestações neurológicas são mais raras. Atualmente, o diagnóstico é realizado pela presença concomitante de anemia macrocítica, resultado dos baixos níveis da vitamina B12, gastrite atrófica e com a identificação da deficiência do fator intrínseco, confirmam o diagnóstico.

A anemia perniciosa é o protótipo das anemias megaloblásticas por deficiência de vitamina B12, pode ocorrer em qualquer idade, raça e etnia. Sua incidência é de aproximadamente 25 novos casos/ano por 100.000 pessoas com mais de 40 anos e a média de idade de início é em torno de 60 anos. Aproximadamente 30% dos pacientes têm história familiar positiva e apresenta associação com outras doenças autoimunes, como tireoidite de Hashimoto e vitiligo.

Patogênese e etiopatogenia das AMs

Como vimos as AMs caracterizam-se por assincronismo núcleo-citoplasmático nos percursores eritróides (defeito maturativo) e anormalidades morfológicas, manifestadas principalmente pela presença de megaloblastos na medula óssea e macrovalócitos no sangue periférico por deficiência de folatos e/ou vitamina B12. Algumas drogas usadas em quimioterapia antineoplásica, e que interferem na síntese de DNA, também podem induzir as alterações megaloblásticas. Em decorrência do defeito maturativo há grande destruição intramedular dos percussores eritróides (eritropoiese ineficaz), bem como hemólise extra medular precoce do eritrócito, ou seja, diminuição da vida média da hemácia na circulação. Dessa forma, a razão principal da anemia é a diminuição da produção em consequência de uma eritropoiese ineficaz, ou seja, as AMs ocorrem eminentemente por falta de produção e não por excesso de destruição. Também há granulocitopoiese (produção de leucócitos que possuem grânulos em seu citoplasma, principalmente em relação aos neutrófilos segmentados que ficam hiperlobulados) e plaquetopoiese (produção de plaquetas) ineficazes, o que pode acarretar em leucopenia e plaquetopenia no sangue periférico.

Para ficar mais claro, podemos resumir o mecanismo fisiopatológico das AM da seguinte maneira: para que haja a divisão celular é necessário que a célula duplique seu material genético (DNA diploide – 2n – para tetraplóide – 4n). Em tecidos com grande proliferação celular, como é o tecido da medula óssea, onde são produzidos os eritrócitos, essa necessidade de duplicação é bem mais intensa. Há uma grande necessidade de síntese de um "novo timidilato" (dTTP). Neste tecido, o timidilato oriundo do DNA envelhecido é insuficiente, pois isso suplementaria apenas 1% da necessidade total de timidilato para divisão celular. Para a formação do "novo timidilato" o folato ingerido (ácido fólico) necessita estar metabolicamente ativo como N,N-metileno tetrahidrofolato (FH4) para então doar radicais metila para transformação deoxiuridilato em timidilato.

Entretanto, para que ocorra a biossíntese de FH4, há a necessidade da redução do N5-metilleno-FH4 a N5,N10-metileno-FH4. A vitamina B12 é indispensável neste processo de redução. Havendo falta de folatos e/ou vitamina B12 haverá diminuição

na síntese de DNA, com uma grande redução na capacidade de divisão nas células da medula óssea. As células sintetizam apenas parcialmente o DNA nuclear, que não chega a tetraplóide, de modo que a mitose não se realiza. Entretanto, como houve aumento da célula e do núcleo, e esta célula anômala acaba amadurecendo quando o eritroblasto (megaloblasto) perde o núcleo dá origem ao macrócito (eritrócito grande).

Pesquise mais

Aprofunde mais seu conhecimento sobre o mecanismo fisiopatológico da anemia megaloblástica no capítulo 5 do livro de SANTOS, Paulo Caleb Júnior Lima. Hematologia - Métodos e Interpretação - **Série Análises Clínicas e Toxicológicas**. São Paulo: Roca, 2012. p. 164- 168.

Quadro 1.3 | Possíveis causas de anemias macrocíticas

Reticulocitose: resposta à perda de sangue, resposta à hemólise
Insuficiência da medula óssea: aplasia medular, mielodisplasia
Doença hepática
Toxicidade: álcool, agentes quimioterápicos
Doenças da tireoide
Deficiências de vitaminas: deficiência de folato, deficiência de vitamina B12

Fonte: Martins et. al. (2016, p. 63)

Características clínicas e laboratoriais das AMs

O quadro clínico característico é o seguinte: cansaço, palidez acentuada, língua lisa, ardor lingual, sensações parestésicas em membros inferiores e mãos (neuropatia periférica), dificuldade para locomoção, perturbações esfincterianas, hipo ou hiperflexia e perturbação mental mais ou menos acentuada (alucinações e até demência). É clássica a presença do sinal de Babinsky positivo.

Vocabulário

Sinal de Babinski: termo muito comum na medicina neurológica, refere-se ao sinal do reflexo plantar patológico, quando há a extensão do hálux (1º dedo do pé). É uma reação normal em crianças até dois anos de idade. Em adultos indica lesão neurológica. É observado em apenas um dos membros, esse detalhe, indica que somente um hemisfério cerebral foi lesionado.

Os sintomas neurológicos decorrem de degeneração dos cordões laterais e posteriores da medula espinhal. A diferença clínica básica entre a deficiência de ácido fólico e vitamina B12 é o comum envolvimento do sistema nervoso na deficiência de vitamina B12, que é menos frequente na deficiência de ácido fólico, tais características clínicas são atribuídas principalmente à neuropatia periférica e ao processo de desmielinização progressiva. As manifestações neurológicas iniciais podem acontecer já com o hemograma absolutamente normal. O grau das manifestações clínicas é proporcional à citopenia do paciente. O ácido fólico tem papel fundamental na formação neurológica do feto durante a gestação. A deficiência de ácido fólico está associada aos abortos de repetição, à prematuridade e ao baixo peso. A ingestão adequada de ácido fólico ajuda a proteger o bebê contra malformações congênitas, incluindo defeitos do tubo neural.

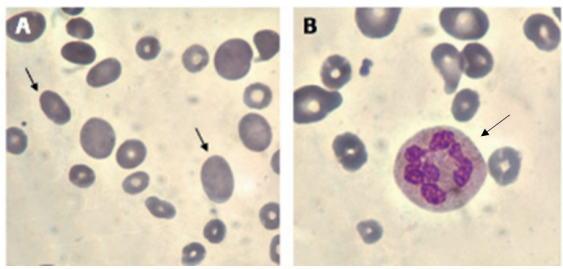
Reflita

Qual seria a possível relação das anemias megaloblásticas em indivíduos que realizaram cirurgias bariátricas ou aqueles pacientes com diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn), será que estas condições podem levar a este tipo de anemia?

O quadro laboratorial do sangue periférico tem caracteristicamente oligocitêmica; elevação do VCM (acima 100 no início, atingindo cifras de 150 quando o quadro clínico está evidente), pancitopenia não linear, ou seja uma linhagem pode ser mais afetada que a outra. Em outras anemias macrocíticas não megaloblásticas como é o caso da aplasia de medula, hepatopata e no hipotireoidismo, o VCM dificilmente ultrapassa 100 . Deve ser reportado dupla população eritróide, uma macro e outra

normocítica. O CHCM se mantém normal, pois não há problemas na síntese de hemoglobina nos percussores eritróides. HCM elevada, pois eritrócitos grandes e de concentração de hemoglobina normal, são pesados. Presença de neutrófilos segmentados hiperlobulados, isto se deve provavelmente à redução da produção e à vida útil prolongada compensatória para os neutrófilos circulantes, estes fatores aumentam o número de segmentos nucleares, sendo oportuna a definição de neutrófilos hipersegmentados.

Figura 1.6 | Sangue periférico de paciente com anemia megaloblástica (coloração de Leishman). (A) Macrovalócitos (setas). (B) Neutrófilo hipersegmentados (seta)



Fonte: Martins et. al. (2016, p. 66).

Nas AMs a medula óssea é eminentemente megaloblástica, com hiperplasia na série eritróide displásica. Aumento do número de mitoses na série vermelha, presença de metamielócitos e bastonetes gigantes. Outros achados característicos são: LDH (lactato desidrogenase) muito elevada, lisozima sérica muito elevada, folato sérico diminuído, cobalamina sérica diminuída, o folato sérico pode estar elevado na deficiência isolada de cobalamina. Teste terapêutico como ferramenta de investigação pode ser utilizado quando em resposta ótima às doses terapêuticas de vitamina B12 se confirma o diagnóstico da deficiência. Uma resposta subótima pode indicar que o diagnóstico inicial estava errado.

Tratamento farmacológico na AMs e seus efeitos adversos

Como a maioria das anemias megaloblásticas é causada por deficiência de ácido fólico ou vitamina B12 ou a falta de ambos os nutrientes, o tratamento em geral, consiste em identificar e tratar a causa, quando possível, e corrigir a deficiência, existem vários esquemas de tratamento. A reposição parenteral com

1.000 µ**g** de vitamina B12/semana, durante quatro semanas, por via intramuscular, seguido de injeções mensais é o mais prático. O tratamento deve permanecer ao longo da vida quando a causa de base não puder ser removida, como é o caso da anemia perniciosa por deficiência na produção do fator intrínseco. A reposição com ácido fólico é feita, de modo geral, por via oral, uma vez/dia. É o tratamento habitual nas condições relacionadas à dieta, à gravidez e a outros aumentos das necessidades. A dose diária de 1 mg é suficiente na maioria dos pacientes. A reposição dos depósitos é atingida com 1 mg/dia durante aproximadamente um mês. A maioria das preparações tem 5 mg de ácido fólico, bastando administrar um comprimido/dia. A duração do tratamento depende da doença de base. É extremamente importante que só se comece a reposição de ácido fólico quando for descartada totalmente a possibilidade de deficiência de vitamina B12, pois se a deficiência for de vitamina B12, a reposição isolada de ácido fólico irá agravar o quadro neurológico. A toxicidade do ácido fólico é mínima e ocorre apenas ocasionalmente em pacientes recebendo grandes doses por via endovenosa. Houve relatos de casos raros de reações às injeções parenterais de ácido fólico e leucovorina. Deve-se ter cautela se o paciente tiver história de reação antes da administração do fármaco. O ácido fólico oral não é habitualmente tóxico. Mesmo com doses altas de até 15 mg/dia,não houve nenhum relato comprovado de efeitos colaterais. O ácido fólico em grandes quantidades pode anular o efeito antiepilético do fenobarbital, da fenitoína e da primidona, bem como aumentar a frequência de convulsões em crianças suscetíveis. Embora alguns estudos não tenham corroborado essas afirmações, o FDA recomenda que os comprimidos orais de ácido fólico sejam limitados a uma concentração de ≤ 1 mg.

Possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico na AMs

As alterações megaloblásticas podem surgir devido ao tratamento da infecção pelo HIV com inibidores de transcriptase reversa, estes podem provocar aumento do VCM, pois interferem diretamente no metabolismo dos ácidos nucleicos. Normalmente, esses pacientes apresentam macrocitose com ou sem anemia. Outros grupos de drogas, que comumente causam macrocitose, merecem destaque, entre eles os anticonvulsivantes (ácido valproico,

fenitoína e carbamazepina), antagonistas do folato (metotrexato), quimioterápicos (agentes alquilantes, pirimidina, inibidores das purinas) e biguanidas (metformina).

O ácido fólico é comercializado na forma de comprimidos orais contendo ácido pteroilglutâmico ou L-metilfolato, na forma de solução aquosa para injeção (5 mg/mL) e combinado com outras vitaminas e minerais.

Assim, no que diz respeito ao tratamento das anemias megaloblásticas, os profissionais farmacêuticos diretamente envolvidos, devem estar atentos ao avaliarem prescrições para dispensação de folatos, por exemplo, o ácido folínico (leucovorina cálcica, fator "citrovorum") é o derivado 5-formil do ácido tetraidrofólico. Os principais usos terapêuticos do ácido folínico consistem em evitar a inibição da diidrofolato redutase como parte da terapia com metotrexato em altas doses, e em potencializar a fluoruracila no tratamento do câncer colorretal. Além disso, tem sido utilizado como antídoto para abolir a toxicidade de antagonistas do folato, como a pirimetamina ou trimetoprima. Embora possa ser utilizado no tratamento de qualquer estado de deficiência de folato, o ácido folínico não tem qualquer vantagem em relação ao ácido fólico usado no tratamento da anemia megaloblástica, pois ácido folínico é quimicamente diferente do ácido fólico.

Sem medo de errar

Acompanhamos mais um desafio de nosso estagiário Keiny em sua rotina de trabalho, este e seus supervisores estavam diante de um problema de divergência entre os dados fornecidos por um aparelho automatizado para um eritrograma e as informações avaliadas na extensão sanguínea. O aparelho apresentou um resultado de VCM aumentado (118 fL) com queda proporcional da hemoglobina circulante (10 g/dL), mas na análise microscópica não foi possível observar nenhum eritrócito macrocíticos, característicos de serem observados nestas condições. Como Keiny poderá explicar isso? Quais caminhos analíticos para elucidar as contradições apresentadas? Elucidando os problemas e chegando ao laudo correto, será que só o hemograma pode orientar a escolha da farmacoterapia?

Muito bem, existem algumas explicações para a divergência apresentada, pois em resultados automatizados que apontam um VCM tão alto (118 fL), seria impossível não ser apresentado na extensão sanguínea eritrócitos macrocíticos. Assim, estamos diante da hipótese de que o sangue utilizado para confecção da extensão não seria a mesma amostra que foi utilizada para confecção do eritrograma no aparelho, ou vice-versa. Nestas condições alguns aparelhos emitiram alertas para confirmação, pois até mesmo o RDW estaria bastante elevado, devido ao grau de anisocitose macrocítica existente. Os caminhos analíticos para a resolução deste problema, de forma mais prática, seria a confirmação da amostra e repetição dos exames, você poderia apontar outros caminhos? Ao chegar o laudo correto, somente o hemograma trará informações importantes para o diagnóstico e poderá ajudar no direcionamento da farmacoterapia, mas não se deve iniciar o tratamento sem antes se ter a certeza de que a carência específica que levou a macrocitose é deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico. Assim, a conduta médica após esta fase seria investigar a causa específica da anemia megaloblástica para se ter um planejamento mais adequado para a farmacoterapia.

Avançando na prática

Teste terapêutico para carência de vitamina B12, quando utilizar?

Descrição da situação-problema

Um analista farmacêutico e sua equipe, durante sua rotina laboratorial, se deparou com uma situação que poderia ajudar no treinamento desta equipe, após confeccionar os exames de um paciente com suspeita de anemia megaloblástica ele tinha que fechar o laudo e colocar algumas observações no mesmo para ajudar no diagnóstico que seria realizado. Durante a confecção dos exames, a dosagem de vitamina B12, solicitado para paciente apresentou um valor intermediário (230 pg/mL), sendo que o normal é de 300 a 900 pg/mL, os valores que indicam possibilidade de deficiência, se encontram entre 200 e 300 pg/mL. Assim, se aproveitando dessa situação, em uma das reuniões semanais para

capacitação de sua equipe, ele levanta uma discussão a respeito desse resultado, será que o teste terapêutico seria um caminho para elucidação da possível deficiência?

Resolução da situação-problema

Um dos analistas de sua equipe prontamente respondeu que neste caso, poderia ser recomendada a realização do teste terapêutico, pois quando se têm resultados da dosagem de vitamina B12 entre 150 e 300 pg/mL o teste terapêutico é uma opção bastante viável, uma vez que se o paciente não apresentar resposta ao teste, deve-se procurar dosar o ácido fólico e a homocisteína, pois em resultados intermediários, o teste de doseamento da vitamina B12 não se apresenta como um parâmetro fidedigno para o diagnóstico da deficiência.

Faça valer a pena

1. No diagnóstico da anemia megaloblástica, na observação das extensões derivadas de punção da medula óssea, é possível a identificação de alterações em todas as linhagens celulares, casos em que a série eritroblástica pode ser completamente substituída pela linhagem megaloblástica, no qual os precursores eritróides são de grande tamanho, com cromatina nuclear frouxa e grumosa. Avaliando a série branca e a série megacariocítica, nota-se dificuldade de amadurecimento destes progenitores, como a presença do gigantismo celular, núcleos grandes e frouxos, granulação escassa e às vezes muito volumosa nos granulócitos (SANTANA et al., 2016).

Em relação às informações do texto e o diagnóstico laboratorial das anemias megaloblásticas, avalie as seguintes afirmativas:

I. Medula óssea com celularidade aplástica, eritroblastos normais, com falhas de hemoglobinização, sideroblastos diminuídos ou ausentes, são caraterísticos na extensão de pulsão medular destes pacientes.

II. Extensão de sangue periférico com hipersegmentação neutrofílica, macrovalócitos evidentes em VCM de 120 fL, CHCM normal com HCM diminuído e RDW muito aumentado devido a anisocitose microcítica.

III. Extensão de sangue medular com eminente megaloblástica, com hiperplasia e série eritróide displásica, aumento do número de figuras de mitose na série vermelha e presença de metamielócitos e bastonetes gigantes.

É correto o que se afirma em:

a) I, apenas.

b) III, apenas.

c) I e II, apenas.

d) II e III, apenas.

e) I, II e III.

2. A gastrite atrófica e a diminuição da secreção ácida do estômago são fatores que diminuem a biodisponibilidade de B12 presente nos alimentos. Os sintomas da deficiência de B12 incluem entorpecimento, formigamento, queimação nos pés, rigidez e fraqueza generalizada nas pernas, doenças neurológicas incluindo raciocínio prejudicado e depressão. Se prolongada, a deficiência causa danos e anormalidades neurológicas que se desenvolvem depois da anemia, desmielinização, que começa perifericamente e progride para o centro. (MARTINS; SILVA; STRECK, 2017).

Considerando o contexto apresentado, avalie as seguintes asserções e a relação proposta entre elas.

I. É extremamente importante que só se comece a reposição de ácido fólico quando for descartada totalmente a possibilidade de deficiência de vitamina B12, pois se deficiência for de vitamina B12, a reposição isolada de ácido fólico irá agravar o quadro neurológico.

PORQUE

II. A maioria das preparações orais tem 15 mg de ácido fólico, bastando administrar um comprimido/dia. A duração do tratamento é independente da doença de base, visto que não há toxicidade relacionada ao ácido fólico.

A respeito dessas asserções, assinale a opção CORRETA:

a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II uma justificativa correta da I.

b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.

c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.

d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.

e) A asserção I e II são proposições falsas.

3. Os seres humanos são incapazes de sintetizar Cobalamina, também denominada vitamina B12, sendo a sua única fonte os produtos animais. Contrariamente aos adultos, as crianças têm pequenas reservas desta vitamina, podendo desenvolver si¬nais e sintomas devido à sua deficiência em meses. Ainda assim, o déficit de cobalamina é uma situação rara na infância. Das causas conhecidas na idade pediátrica, a mais frequente é a carência alimentar da mãe por deficiência de armazenamento ou ingestão inadequada de vitamina B12 e geralmente em crianças em aleitamento materno exclusivo sem outra fonte de disponibilização da vitamina. Contreiras et al. (2011).A partir das informações fornecidas e considerando outras causas que relacionadas à deficiência de cobalamina na criança. Avalie as afirmativas a seguir.

I. A carência alimentar da criança ou a falta de fator intrínseco ativo (anemia perniciosa congénita), são causas relacionadas.

II. A presença de anticorpos anticobalamina e antifator intrínseco (anemia perniciosa).

III. Doenças com envolvimento ileal (local de absorção da cobalamina) e presença de mecanismo de competição pela cobalamina.

IV. As mulheres que seguem regimes alimentares vegetarianos e macrobióticos estão particularmente em risco, bem como suas proles.

É correto apenas o que se afirma em:

a) I.

b) I e II.

c) II e III.

d) I, II e IV.

e) I, II, III e IV.

Seção 1.3

Anemia das Doenças Crônicas (ADC)

Diálogo aberto

Prezados alunos, para finalizarmos esta unidade, abordaremos as anemias de doenças crônicas, que podem ser decorrentes de várias doenças de base inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas, que interferem no metabolismo do ferro e na produção ou uso do hormônio eritropoietina. Nosso estagiário Keiny participará, na unidade de ESF, de uma reunião da equipe de saúde, na qual foi solicitado o apoio do farmacêutico do NASF (Núcleo de Apoio à Saúde da Família), supervisor direto de Keiny. A equipe está discutindo o caso de um paciente diabético do tipo I de difícil manejo, visto que o mesmo não trata adequadamente a sua doença de base, e há cerca de dois meses apresentou quadro anêmico. O tratamento tradicional para anemia não se mostrou efetivo e o intuito da reunião é definir uma nova conduta para esse paciente. Keiny, diante de tudo que foi exposto, já começa a se indagar. Qual seria o problema da não efetivação do tratamento? Será que é chegada a hora de utilizar uma terapêutica diferente ou insistir com a terapia anterior? Para ajudarmos Keiny a encontrar as respostas para essas questões, iremos abordar nesta seção as características das principais anemias relacionadas com as doenças crônicas dando ênfase aos aspectos conceituais, fisiopatológicos e do tratamento medicamentoso. Aproveite todo o material disponibilizado, pois a busca pelo conhecimento deve ser incessante

Bons estudos!

Não pode faltar

Dados conceituais dos tipos mais prevalentes de Anemia de Doenças Crônicas (ADC)

Caros alunos, iremos conhecer um pouco sobre o contexto das ADC, em pacientes portadores de doenças que evoluem durante um tempo longo, com isso pode surgir anemia cuja etiopatogenia é complexa. As doenças que costumam cursar a anemia são: a artrite reumatóide, a insuficiência renal ou hepática crônica, a tuberculose, as doenças neoplásicas (mieloproliferativas, carcinomas, sarcomas) e, ainda, a intoxicação pelo chumbo. No quadro hematológico há oligocitemia (baixa quantidades de células hematopoéticas), baixa de hemoglobina e diminuição do ferro plasmático. Em alguns casos são muito semelhantes à anemia ferropriva, isto é, ocorrem microcitose e hipocromia. Diferem da anemia ferropriva porque a capacidade de saturação do ferro é baixa (na anemia ferropriva é elevada). Além disso, a reação de Perls em medula óssea demonstra a presença de ferro nos macrófagos.

Assimile

A reação Perls é um teste usado para identificação de ferro, principalmente em células hematológicas, esse teste também é conhecido como coloração de Azul da Prússia. Esta reação ocorre no ferro livre (não hémico) dos eritrócitos ou em outras células como os macrófagos, por meio de uma solução de ferricianeto, este ferro livre irá se precipitar em pequenos grânulos azuis ou azul-esverdeado, o metal não é visualizado nas colorações normais hematológicas como a Coloração Panótica usada na rotina laboratorial para coloração de extensões sanguíneas.

O termo Anemia de Doença Crônica foi proposto pela primeira vez em 1966, em uma discussão em relação a utilização do termo ADC, que é considerado inapropriado, visto que nem toda doença crônica cursa com anemia e nem toda anemia presente em um paciente é devido a uma doença crônica. Entretanto, o termo continua sendo utilizado pois as demais denominações propostas não caracterizam de forma adequada esses tipos de anemias.

Na presença de um processo inflamatório crônico a dosagem de ferritina pode variar, dando valores às vezes elevados. A dosagem de proteína C reativa é importante no diagnóstico da anemia que acompanha essas inflamações. Além disso, a medida do TfR (receptor de transferrina) não costuma ser alterada na presença de inflamação, daí o seu valor no diagnóstico diferencial entre anemia ferropênica e essas anemias crônicas, em especial nos casos com ferritina alta.

Existem muitos fatores que interferem no aparecimento dessa anemia que estão presentes em grau variável em diferentes situações como:

- Falha de reutilização do ferro. O ferro liberado dos eritrócitos envelhecidos fica retido nos macrófagos e não entra na formação da hemoglobina. O ferro sérico é baixo.
- Diminuição geralmente moderada do tempo de sobrevida dos eritrócitos. O defeito é extracorpuscular, uma vez que esses mesmos glóbulos têm sobrevida normal quando injetados em receptores normais.
- Insuficiência medular, em geral, por diminuição da eritropoetina, substância importante para estimular a produção e o amadurecimento dos precursores eritróides da medula óssea.

Dados epidemiológicos dos tipos mais prevalentes de ADC

A ADC está comumente associada às doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatóide, às infecções crônicas como tuberculose ou infecções fúngicas sistêmicas e à neoplasia.

Quadro 1.4 | Principais condições associadas à ADC

Infecções Crônicas (fúngicas, bacterianas, vírais)
Tuberculose, bronquilectasia, abcesso pulmar, pneumonia Endocardite, miocardite, osteomielite, meningite Doença inflamatória pélvica, Infecção pelo HIV, parvovírus B19
Doenças Inflamatórias Crônicas
Artrite reumatóide, febre reumátiva, lupus eritematoso sistêmico Doença de Crohn, sarcoidose
Doenças Neoplásicas
Linfoma, Mieloma Múltiplo, Carcinoma

Fonte: Cançado e Chiattone (2002, p. 128).

A ADC é uma das anemias mais frequentes em pacientes hospitalizados, principalmente aqueles com idade superior a 65 anos, é a segunda mais frequente, ficando atrás apenas da anemia por deficiência de ferro. Cerca de 52% dos pacientes anêmicos sem história de perda sanguínea, preenchem os critérios laboratoriais (ferro sérico diminuído e aumento da ferritina sérica) para o diagnóstico de ADC. Em pacientes com artrite reumatóide, a frequência de ADC varia entre 27% e 58%, quando a doença está em atividade clínica, essa frequência aumenta consideravelmente.

Patogênese e etiopatogenia das ADC

Como vimos, as ADC são anemias decorrentes de estados infecciosos crônicos, doenças inflamatórias ou neoplásicas que interferem no metabolismo do ferro, na produção de eritropoetina e/ou na resposta medular a este hormônio. A anemia em geral se manifesta entre um a dois meses após a doença de base. Caracteriza-se pela baixa produção de Eritropoietina (EPO) com menor resposta dos percussores eritróides medulares à EPO e desvio cinético do ferro que é retido nos macrófagos com consequente diminuição do ferro sérico e da saturação de transferrina.

Já vimos que o ferro é um elemento essencial para o metabolismo humano, desempenhando função central no metabolismo energético celular. Sendo este continuamente reciclado através das fontes internas do metal, principalmente do ferro proveniente do processamento da hemoglobina das hemácias envelhecidas que são destruídas. A maior parte do ferro plasmático destina-se à medula óssea, sendo que 80% do ferro liga-se ao heme e passa a fazer parte da hemoglobina como ferro funcional, e os 20% restantes permanecem ligados à transferrina. Aproximadamente 25% do ferro do organismo de um adulto normal encontra-se armazenado principalmente do fígado e do baço. Quando necessário, esse ferro retorna ao plasma e dirige-se à medula óssea para a formação de novas hemácias.

Na ADC ocorre distúrbio da reutilização do ferro que se mantém sob a forma de depósito nos hepatócitos e enterócitos, e dentre estes motivos podemos citar:

- O bloqueio deve-se ao aumento da síntese da lactoferrina, promovido pela IL-1 (Interleucina-1), que é uma proteína semelhante

à transferrina. A lactoferrina difere funcionalmente da transferrina em três importantes aspectos: tem maior afinidade pelo ferro, especialmente em pH mais baixos, não transfere o ferro às células eritropoéticas e é "retida" rápida e ativamente pelos macrófagos.

- O linfócito T ativado que libera interleucinas que por sua vez promovem ativação de macrófagos que também liberam interleucinas, que promovem a retenção de ferro no sistema mononuclear fagocitário, principalmente no baço.

- Aumento da síntese de ferritina e dos receptores de transferrina que aumentam a captação e armazenamento do ferro nos macrófagos;

- O aumento da síntese da apoferritina, que por sua vez estimula a via lenta, favorecendo a permanência do ferro sob a forma de depósito no interior dos macrófagos dos tecidos recicladores de ferro.

Dessa forma, todo processo inflamatório crônico é capaz de aumentar a síntese e a liberação de citocinas endógenas que, por sua vez, induzem alterações do metabolismo do ferro e diminuição da síntese da hemoglobina e com essa dificuldade de mobilização do ferro, também fica prejudicada a eritropoiese.

Quadro 1.5 | Principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na ADC

Diminuição da sobrevida das hemácias	*Defeito da mobilização/ utilização de ferro*	*Resposta medular eritropoiética inadequada*
Mecanismo (s) desconhecido (s) (IL-1, TNF α)	Aumento da síntese de ferritina (IL-1, IFN α)	Sintese inadequada de EPO frente à anemia (IL-1, TNF α, TGF-β)
	Aumento da síntese dos receptores solúveis da transferrina	Inibição dos progenitores eritrocitários (IL-1, TNF α, INFγ)
	Outros mecanismos (TNF α, IL-1)	Diminuição da expressão dos receptores da EPO (IFN γ)

Fonte: Cançado e Chiattone (2002, p. 132).

> Há constatação de que eritrócitos de indivíduo normal administradas à paciente com artrite reumatóide apresentam sobrevida menor, enquanto que hemácias de indivíduo com artrite reumatóide administradas à indivíduo normal, passam a apresentar sobrevida normal, demonstra presença de mecanismo hemolítico extraglobular (CANÇADO; CHIATTONE, 2002, p. 128).

Isso acontece devido à hiperatividade do sistema mononuclear fagocitário desencadeado por processo infeccioso, inflamatório ou neoplásico. Isso leva à remoção precoce dos eritrócitos circulantes, diminuindo para cerca de 80 dias do normal de vida de uma hemácia, que seria em torno de 120 dias. Outra condição comum, nos estados infecciosos e neoplásicos, a febre, pode também contribuir para diminuição da sobrevida do eritrócito, pois há liberação de hemolisinas (em algumas neoplasias) e as toxinas bacterianas podem levar à hiperhemólise.

No paciente com ADC, a eritropoiese encontra-se normal ou discretamente aumentada e a contagem de reticulócitos normal ou inadequadamente aumentada frente ao grau de anemia do paciente.

Reflita

Vimos anteriormente as características dos reticulócitos, e em algumas situações a contagem de reticulócitos pode ajudar muito no diagnóstico de anemias, inclusive das ADC. Pensando nas características destas células, por que usar corantes supravitais como o azul de cresil brilhante ou novo azul de metileno para a coloração de extensões sanguíneas para contagem de reticulócitos?

A baixa produção de Eritropoetina (EPO) e a diminuição da resposta da medula óssea à EPO são outros mecanismos fisiopatológicos presentes nas ADC. A medula óssea normal é capaz de aumentar de seis a oito vezes sua capacidade eritropoética que compensaria a diminuição modesta da sobrevida das hemácias. No entanto, não é isto que acontece nos pacientes com ADC. A falha do aumento da eritropoiese deve-se, particularmente, à secreção inapropriadamente baixa de EPO. Normalmente, existe correlação positiva entre síntese de eritropoetina e intensidade da anemia, ou

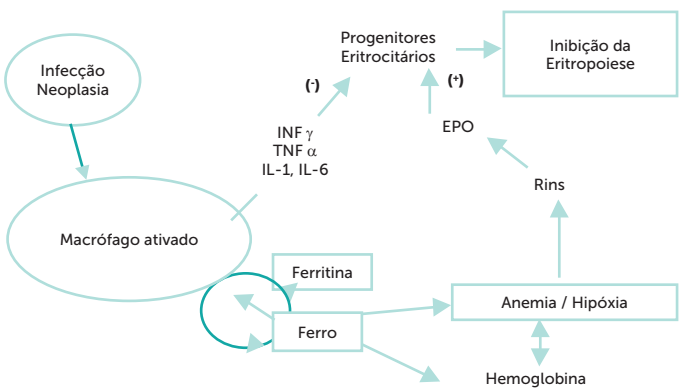
seja, a diminuição da hemoglobina promove aumento da secreção da eritropoetina em indivíduos com função renal normal. Assim, em pacientes com doença renal crônica, as células justaglomerulares renais (onde é produzida a eritropoetina) apresentam falha nesta função, que mesmo em condições extremas de hipóxia não respondem a esse estímulo e não produzem EPO.

Já a resposta medular inadequada está diretamente relacionada à ativação dos macrófagos e à liberação de citocinas inflamatórias, principalmente da interleucina-1(IL-1) e interleucina-6 (IL-6), do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e do interferon gama (INF-γ), que atuam inibindo a proliferação dos precursores eritrocitários e, portanto, inibindo a eritropoiese. Além disso, a ação supressora dessas citocinas sobre a eritropoiese supera a ação estimuladora da EPO resultando na diminuição da resposta da medula óssea à EPO.

Exemplificando

Observe a Figura 1.7, a mesma demonstra esquematicamente a ação das citocinas sobre a eritropoiese na ADC.

Figura 1.7 | Efeito de citocinas inflamatórias sobre a eritropoiese



EPO = eritropoetina, IFN = interferon, IL = interleucina, TNF = fator de necrose tumoral

Fonte: Cançado, Chiattone (2002, p. 129).

Características clínicas e laboratoriais das ADC

Clinicamente, a ADC se manifesta geralmente como anemia leve a moderada e os sintomas mais críticos presentes são aqueles relacionados à doença de base e não à anemia propriamente dita. Quando há sintomatologia relacionada à anemia, estes geralmente se desenvolvem em torno de 90 dias, usualmente não progridem e normalizam-se com o tratamento da doença de base. Um aspecto relevante a ser observado, é a correlação positiva entre anemia e atividade e/ou intensidade da doença de base, ou seja, quanto maior a intensidade dos sintomas do paciente, maior o grau de anemia e, uma vez instituído o tratamento, a anemia tende a melhorar e, até mesmo, haver a normalização dos valores da hemoglobina. Assim, a presença e/ou intensidade da anemia constitui-se também num parâmetro laboratorial utilizado para monitorar o curso clínico da doença de base bem como a eficácia do tratamento instituído.

A ADC é cada vez mais reconhecida em pacientes com Diabetes Mellitus (DM), mas ainda não há recomendações para investigação de anemia nesta população a partir de entidades como a Associação Americana de Diabetes (ADA). De maneira geral, a anemia na DM era largamente desconhecida por médicos e pacientes, o que levava a diminuição da qualidade de vida destes pacientes.

A relação da ADC com a DM, ligada ao fato de que cerca de 40% dos pacientes diabéticos são acometidos de nefropatias, a redução da função renal é um importante determinante na eritropoiese destes pacientes. A diminuição na produção de eritrócitos na nefropatia diabética, ocorre essencialmente devido à baixa concentração de EPO sérica resultante da escassa síntese renal deste fator de crescimento pelo rim danificado, que se soma em paralelo a inflamação renal que produz citocinas que interferem na mobilização do ferro dos estoques para medula óssea.

No geral, o quadro laboratorial da ADC é uma anemia normocítica-normocrômica, podendo nos casos mais arrastados, microcítica e hipocrômica; RDW geralmente normal ou apenas levemente aumentado; a queda da hemoglobina não chega a níveis tão baixos (geralmente até 8,5 g/dL) enquanto os da ferropriva chega facilmente a níveis mais baixos; reticulócitos baixos; acantócitos podem ser notados quando há uremia em função de problemas renais; ferro sérico e percentual de saturação de transferrina baixos; ferritina

sérica elevada; concentração de transferrina sérica baixa; depósito de ferro medular: elevado [ferro macrófagos (hemossiderina)]; ureia geralmente superior a 40 md/dL; creatinina acima de 3 mg/dL nos casos de pacientes com função renal reduzida.

Tratamento farmacológico das ADC, seus efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico das ADC

Agente estimulante da Eritropoiese (ESA), é a denominação dada a uma substância farmacológica que estimula a produção das células vermelhas do sangue. Apesar de a eritropoietina não ser o único fator de crescimento responsável pela eritropoiese, é o regulador mais importante da proliferação de progenitores de eritróides condicionados (Unidades Formadoras de Colônias Eritróides - UFC-E) e sua progênie imediata. Na sua ausência, ocorre sempre anemia, de acordo com o grau de ausência de EPO, comumente observada em pacientes com insuficiência renal.

A eritropoietina humana recombinante (alfaepoetina) é quase idêntica ao hormônio endógeno que nós produzimos, exceto por duas diferenças muito pequenas. Em primeiro lugar, o padrão de modificação do carboidrato que faz parte da estrutura química da molécula da alfaepoetina difere ligeiramente da proteína nativa (hormônio nativo), porém essa diferença não altera aparentemente a farmacocinética, a potência ou a imunorreatividade (capacidade de formarmos anticorpos contra a molécula exôgena) do fármaco. Entretanto, os ensaios analíticos modernos disponíveis podem detectar tais diferenças, sendo importantes para identificar atletas que fazem uso do produto recombinante para **dopping sanguíneo**. A segunda diferença está relacionada ao processo de fabricação, visto que uma forma farmacêutica do fármaco disponível no comércio foi recentemente associada ao desenvolvimento de anticorpos (antieritropoietina recombinante) que exibem reações cruzadas com a própria eritropoietina do paciente, ou seja, estes anticorpos podem atacar a eritropoeitina natural, uma vez que forem produzidos causando potencialmente aplasia de medula óssea para linhagem eritróide. Esses casos foram provocados, em sua maioria, por uma preparação do fármaco pouco depois da retirada da albumina da formulação, o que facilitou a produção destes anticorpos.

As preparações disponíveis de alfaepoetina são fornecidas em frascos de dose única com 2.000 - 40.000 unidades/mL para administração intravenosa ou subcutânea. Quando injetada por via intravenosa, a alfaepoetina é depurada do plasma com meia-vida de 4-8 h. Entretanto, o efeito sobre os progenitores medulares dura muito mais, e uma dose semanal pode ser suficiente para obter uma resposta adequada. Para a administração de alfaepoetina, nenhum padrão consistente de reações alérgicas significativas surgiu e, com a exceção já mencionada, não foram detectados anticorpos mesmo após uma administração prolongada.

Os pacientes com anemia secundária à doença renal crônica são candidatos ideais à terapia com alfaepoetina, porque a desordem representa um estado de deficiência pura de eritropoietina. A resposta em pacientes antes da diálise e submetidos à diálise peritoneal e hemodiálise depende da gravidade da insuficiência renal, dose e via de administração, bem como a disponibilidade de ferro.

Para pacientes com anemias relacionadas ao câncer, as diretrizes recomendam o uso de alfaepoetina em pacientes com anemia associada à quimioterapia, quando os níveis de hemoglobina declinam para valores abaixo de 10 g/dL, enquanto a decisão de tratar uma anemia menos grave (Hb entre 10-12 g/dL) baseia-se em circunstancias clínicas. Para a anemia associada a neoplasias hematológicas, as diretrizes indicam o uso de eritropoietina recombinante para os pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo grau, embora as evidências de que o fármaco é efetivo em pacientes anêmicos com mieloma múltiplo, linfoma não Hodgkin ou leucemia linfocítica crônica sem quimioterapia sejam menos sólidas.

O efeito colateral mais comum da terapia com alfaepoetina consiste em agravamento da hipertensão, que ocorre em 20-30% dos pacientes e está mais frequentemente associado a uma rápida elevação do hematócrito. Em geral, a pressão arterial pode ser controlada aumentando a terapia anti-hipertensiva ou a ultrafiltração em paciente submetido a diálise, ou reduzindo a dose de alfaepoetina para diminuir a resposta do hematócrito.

Até o momento não existem evidências clínicas de interações de eritropoetina humana recombinante com outras drogas. Entretanto, em pacientes que recebem múltiplas drogas concorrentemente com alfaepoetina deverão ser observados cuidadosamente para

potenciais efeitos adversos. Uma vez que os androgênios aumentam a sensibilidade dos progenitores de hemácias para a eritropoetina endógena e possivelmente estimulam a secreção de eritropoetina residual endógena, estas drogas foram utilizadas como um auxílio para a terapia de eritropoetina humana recombinante em alguns pacientes para diminuir a quantidade total de alfaepoetina necessária para a melhora da anemia.

Para fecharmos esta seção, saiba que nas ADC, além da preocupação com a anemia propriamente dita, a doença de base sempre terá prioridade no tratamento e deve atentar-se às terapias farmacológicas utilizadas no que diz respeito a qualquer novo efeito adverso que possa surgir que ainda não foi relatado.

Pesquise mais

Para que você possa se aprofundar mais sobre ADC, leia o artigo a seguir:

AMMIRATI, Adriano Luiz et al. Variação dos níveis de hemoglobina de pacientes em hemodiálise tratados com eritropoetina: uma experiência brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 56, n. 2, p. 209-213, 2010. Disponível em: <http://vml029.epm.br/bitstream/handle/11600/5453/S0104-42302010000200021.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 26 abr. 2018.

Sem medo de errar

Vimos nesta seção, a rotina do nosso estagiário na UBS e havia uma problemática em relação a um paciente diabético que não trata adequadamente a sua doença de base, e há cerca de dois meses apresentou quadro anêmico. Em uma reunião da equipe de saúde o caso iria ser discutido e qual conduta iria ser tomada, visto que o tratamento tradicional para anemia não se mostrou efetivo. Foi solicitado o apoio do farmacêutico do NASF (Núcleo de Apoio a Saúde da Família). Diante de tudo que foi exposto, nosso trabalho era ajudar Keiny a responder seus questionamentos, pois o mesmo havia se perguntado qual seria o problema da não efetivação do tratamento. Será que é chegada a hora de utilizar uma terapêutica diferente ou insistir com a terapia anterior?

Diante de tudo que havia estudado sobre o contexto das ADC, Keiny pode observar que este caso se tratava claramente de um paciente que teve como consequência da sua doença de base, a diabetes, uma anemia que evoluía e se tornava mais grave devido à piora do quadro diabético. Em pacientes diabéticos descompensados por longos períodos, um dos primeiros órgãos a apresentar déficit de funcionamento são os rins, e com isso há baixa produção de EPO, consequência destes eventos. Isso leva a interferência na eritropoiese e consequentemente a anemia, o tratamento anterior não havia tido sucesso e é chegada a hora de pensar em uma nova conduta, e provavelmente a escolha seria a utilização de Alfaepoetina, um agente estimulante da eritropoiese, pois pacientes diabéticos que desenvolvem doença renal e consequentemente anemia secundária aa essa, são candidatos ideais à terapia com alfaepoetina, porque a desordem representa um estado de deficiência pura de eritropoietina.

Avançando na prática

Como diferenciar uma ADC de uma Anemia Ferropriva?

Descrição da situação-problema

A ADC pode estar presente, concomitantemente a outros tipos de anemia, como a ferropriva, a megaloblásticas, as hemolíticas, de processos fibróticos medulares (mielofitise) ou induzida por drogas ou toxinas. Portanto, essas alterações devem ser investigadas e excluídas. Assim, como deve ser feito o diagnóstico diferencial entre as anemias mais frequentes e a ADC? Visto que, casos de pacientes nestas condições, fazem parte da rotina de trabalho de muitos profissionais da saúde, tanto no âmbito público como privado.

Resolução da situação-problema

O diagnóstico diferencial mais importante com ADC é a anemia ferropriva. Quando a ferritina sérica encontra-se inferior a 12 ng/mL, confirma o diagnóstico anemia ferropriva, valores acima de 200 ng/mL excluem esse diagnóstico, mesmo em pacientes com doença inflamatória ou neoplásica. Nos casos de doença inflamatória ou neoplasia, o limite inferior de normalidade para a ferritina deve

ser próximo de 30 ng/mL, comparado com o valor de corte para anemia ferropênica que é de ferritina menor ou igual a 12 ou 10 ng/mL. Valores de ferritina entre 30 e 100 ng/mL, a determinação da concentração dos receptores da transferrina (RTf) e do índice RTf/Log ferritina são de grande importância para confirmar ou não a existência de deficiência de ferro nesses pacientes. No Quadro 1.6 podemos resumir os testes laboratoriais e seus resultados para essa diferenciação.

Quadro 1.6 | Testes laboratoriais para diferenciar Anemia Ferropriva de ADC

Teste Laboratorial	*ADC*	*Anemia Ferropriva*
Ferro sérico	***diminuído*** ou normal	diminuído
Transferrina sérica	***diminuída*** ou normal	aumentada
Índice de saturação da transferrina	***diminuído*** ou normal	diminuído
Ferritina sérica	normal ou aumentada	diminuída
Receptor da transferrina	normal	aumentada
Receptor da transferrina/ Log ferritina	diminuído (<1)	aumentado (>4)

Nota: A palavra em negrito representa a alteração mais frequente.

Fonte: adaptado de Caçando e Chiattone (2002, p. 129).

Faça valer a pena

1. Os diagnósticos de anemia em pacientes adultos (acima de 18 anos) com Doença Renal Crônica (DRC), independentemente do estágio da doença, deverão obedecer aos critérios diagnósticos recomendados para a população geral. Para homens, o nível de hemoglobina deve ser menor que 13,0 mg/dL e para mulheres e homens acima de 65 anos, o nível de hemoglobina deve ser menor que 12,0 mg/dL.

Considerando as informações e o conhecimento sobre as ADC, marque V para verdadeiro e F pra falso.

I.( ) A anemia da doença renal crônica é normocítica e normocrômica, e atribuída a um déficit relativo de eritropoietina, porém, pode ter como fatores agravantes a deficiência de ferro causada por exames laboratoriais frequentes e perdas na diálise.

II.( ) A presença de fenômeno inflamatório e outras causas não relacionadas à DRC que podem alterar as características hematimétricas da anemia, mas o estágio da DRC mostra-se irrelevante a essas características.

III.( ) Para uma avaliação correta da anemia, é preciso levar em conta o estágio da DRC, a anemia em geral, manifesta-se quando a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) diminui para níveis menores que 70 mL/min/1,73m^2 em homens.

IV.( ) Os pacientes diabéticos constituem um grupo que merece um cuidado maior, visto que desenvolvem uma anemia mais grave e frequente que os pacientes com outras causas de DRC, o que pode determinar um pior prognóstico com relação a anemia.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

a) I-F – II-F – III-V – IV-V.

b) I-V – II-F – III-V – IV-V.

c) I-V – II-F – III-V – IV-F.

d) I-V – II-V – III-V – IV-V.

e) I-V – II-F – III-F – IV-V.

2. Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na insuficiência renal crônica, durante o início da terapia com eritropoetina e quando se aumenta a dose de eritropoetina com o intuito de alcançar níveis mais elevados de Hematócrito/Hemoglobina, deve-se monitorizar mensalmente a saturação de transferrina e o nível sérico de ferritina nos pacientes que não estejam recebendo ferro endovenoso e a cada três meses nos pacientes que estejam recebendo ferro endovenoso, até que os níveis almejados de Hematócrito/Hemoglobina sejam atingidos.

A partir do texto acima, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.

I. O objetivo principal da elaboração destas diretrizes é nortear e não cercear os médicos envolvidos no tratamento da anemia que acompanha os pacientes portadores de insuficiência renal crônica.

PORQUE

II. A medicina é muito complexa e cada caso deve ser analisado individualmente, de modo que condutas padronizadas nem sempre respondem às necessidades de cada situação clínica.

A respeito dessas asserções, assinale a opção correta.

a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II uma justificativa correta da I.

b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.

c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.

d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.

e) A asserção I e II são proposições falsas.

3. A anemia no idoso é descrita como consequência de três grandes diferentes grupos de causalidade. A anemia causada por deficiências nutricionais, corresponde a um terço de todas elas, sendo anemia ferropriva a principal. Anemias das doenças crônicas (anemia da inflamação crônica e/ou anemia da doença renal crônica) e anemias inexplicadas (caracterizada predominantemente pela síndrome mielodisplásica) são outras causas descritas.

Considerando as informações e as características fisiopatológicas das ADC, o tratamento deve:

a) Focar prioritariamente na correção da anemia, pois a mesma deve se tornar mais grave à medida que a doença de base evolui.

b) Analisar uma perspectiva ampla para o tratamento com foco na doença de base e a correção da anemia repondo somente o ferro que foi perdido.

c) Favorecer a estabilização da doença de base, identificar o mecanismo desencadeador da anemia e corrigir a deficiência de folatos.

d) Quando na doença renal crônica, tratar a doença de base, a anemia deve ser corrigida por meio da eritropoietina recombinante (alfaepoetina).

e) Contribuir para normatização da microcitose e hipocromia presentes, restabelecendo os níveis de hemoglobina com a reposição de ferro.

Referências

ABENSUR, Hugo; ALVEZ, Maria Almerinda R. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na insuficiência renal crônica. **Jornal Brasileiro de nefrologia.** São Paulo, v. 22, supl. 5, p. 1-3, 2000. Disponível em: <http://jbn.org.br/export-pdf/1333/v22s5.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2018.

ALVES. Maria Almerinda Ribeiro; GORDAN, Pedro Alejandro. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. São Paulo, v. 36, supl. 1, p. 9-12, 2014. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/24309/1/S0101-28002014000500009.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2018.

AMARANTE, Marla Karine et al. Anemia ferropriva: uma visão atualizada. **Biosaúde,** Londrina, v. 17, n. 1, 2015. Disponível em: <http://www.uel.br/ccb/patologia/portal/pages/arquivos/Biosaude%20v%2017%202015/BS_v_17_2015_n1_DF_34.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2018.

AMMIRATI, Adriano Luiz et al. Variação dos níveis de hemoglobina de pacientes em hemodiálise tratados com eritropoetina: uma experiência brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira.** São Paulo, v. 56, n. 2, p. 209-213, 2010. Disponível em: <http://vml029.epm.br/bitstream/handle/11600/5453/S0104-42302010000200021.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 26 abr. 2018.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**, 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CANÇADO, Rodolfo D.; CHIATTNE, Carlos S. Anemia de doença crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 127-136, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v24n2/a09v24n2>. Acesso em: 9 abr. 2018.

CARVALHO, Miriam Corrêa de; BARACAT, Emílio Carlos Elias; SGARBIERI, Valdemiro Carlos. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. **Segurança Alimentar e Nutricional,** Campinas, v. 13, n, 2, p. 54-63, 2006. Disponível em: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/san/article/view/1832/1885>. Acesso em: 19 fev. 2018.

CONTREIRAS, Marta et al. Pancitopenia num lactente. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 20, n. 2, p. 79-81, jun. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542011000200005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 27 mar. 2018.

FAVERO, Maria Tereza; GRIEP, Rubens; SULZBACHER, Gionei. Incidência de idosos com deficiência de vitamina b12 em serviço geriátrico do município de cascavel-PR - um estudo transversal. **Revista Thêma et Scientia**. Cascavel, v. 5, n. 2, jul/dez. 2015. Disponível em: <http://www.themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/334/350>. Acesso em: 23 mar. 2018.

GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

LOPES, Everton Moraes; CARVALHO, Rumão Batista Nunes de; FREITAS, Rivelilson Mendes de. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. **Einstein**. São Paulo, v. 8, n. 3, p. 298-302, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n3/pt_1679-4508-eins-8-3-0298.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2018.

LORENZI, Therezinha Ferreira. **Manual de Hematologia - Propedêutica e Clínica**, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MARTINS, Mílton Arruda et al. **Clínica Médica, volume 3**: doenças Hematológicas, oncologia, doenças renais, 2. ed. Barueri: Manole, 2016.

MARTINS, Jhonatan Telmo; SILVA, Milena Carvalho; STRECK, Emilio Luiz. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. **Revista Inova Saúde.** Criciúma, v. 6, n. 1, jul. 2017. Disponível em: <http://periodicos.unesc.net/Inovasaude/article/view/3058/3329>. Acesso em: 26 mar. 2018.

MATOS, Januária Fonseca et al. O hemograma nas anemias microcíticas e hipocrômicas: aspectos diferenciais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p. 255-258, ago. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000400004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 mar. 2018.

MCPHERSON, Richard A.; PINCUS, Matthew. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratórios de Henry**, 21. ed. Barueri: Manole, 2012.

MILAGRES, Clarice S. et al. Prevalência e etiologia da anemia em idosos: uma revisão integral. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, Ribeirão Preto, v. 48, n. 1, p. 99-107, fev. 2015. Disponível em: <http://www.periodicos.usp.br/rmrp/article/view/97023/96056>. Acesso em: 13 abr. 2018.

MODOTT, Maria Teresa C. F. et al. Anemia ferropriva na gestação: controvérsias na suplementação de ferro. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**. Ribeirão Preto, v. 48, n. 4, p. 401-407, 2015. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/108158/106474>. Acesso em: 2 mar. 2018.

OLIVEIRA, Ana Carolina Botti de; TEIXEIRA, Débora Montana Vasconcelos; FERRONATTO, Guilherme Figueiró. Síndrome de Plummer-Vinson: relato de caso e revisão da literatura. **Revista do Médico Residente.** Curitiba, v.15, n.2, p.138-142, abr./jun. 2013. Disponível em: <http://www.crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/405/395>. Acesso em: 6 mar. 2018.

OLIVEIRA, Raimundo Antônio Gomes; POLI NETO, Adelino. **Anemias e leucemias:** conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais. São Paulo: Roca, 2004.

OPAS. Organización Panamericana de La Salud. **Plan de acción para el control de la anemia por carência de hierro em las américas**. Washington, DC: OPAS, 1996.

SÁ. Lílian Silva Mateó de. A anemia megaloblástica e seus efeitos fisiopatológicos. **Revista eletrônica Atualiza Saúde.** Salvador, v. 5, n. 5, p. 55-61, jan./jun. 2017.

Disponível em: <http://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2017/01/a-anemia-megalobl%C3%A1stica-e-seus-efeitos-fisiopatol%C3%B3gicos-v-5-n-5.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2018.

SANTANA, Jaqueline Duarte et al. Diagnóstico e exames laboratoriais da anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12 e ácido fólico. **Revista Conexão Eletrônica**. Três Lagoas, v. 13, n. 1, 2016. Disponível em: <https://goo.gl/kPsSLE>. Acesso em: 26 mar. 2018.

SANTOS, Paulo Caleb **Júnior Lima. Hematologia - Métodos e Interpretação - Série Análises Clínicas e Toxicológicas**. São Paulo: Roca, 2012.

SILVA, Juliana Frezza et.al. **Anemia e Diabetes**: possíveis implicações na interpretação do controle glicêmico avaliado pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c). 2009. 56 f. Dissertação (Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/16384/000702059.pdf?sequence=1>. Acesso em: 11 abr. 2018.

VICENTE, André Bortoluci; DECIMONI, Tassia Cristina; QUERO, Adriana Alvares. Análise de custo-minimização da carboximaltose férrica (e.v.) em comparação com sacarato de ferro (e.v.) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar. Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. São Paulo, v. 7, n. 1, p. 28-37, 2015. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/2175-2095/2015/v7n1/a4753.pdf>. Acesso em: 7 mar. 2018.

World Health Organization. **Nutritional anaemias:** tools for effective prevention and control. World Health Organization, 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/9789241513067-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 23 mar. 2018.

YBARRA, Lorena Maria; COSTA, Neuza Maria Brunoro; FERREIRA, Célia Lucia de Luces Fortes. Interação cálcio e ferro: uma revisão. **Nutrire**, São Paulo, v. 22, p. 85-107, dez. 2001. Disponível em: <http://sban.cloudpainel.com.br/files/revistas_publicacoes/28.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2018.

Fisiopatologia e farmacoterapia das anemias por excesso de destruição eritrocítica circulante

Convite ao estudo

Caros alunos, bem-vindos à segunda unidade na qual daremos foco especial às anemias por excesso de destruição dos eritrócitos na circulação ou as anemias conhecidas como anemias hemolíticas.

Existem várias anemias que se enquadram nesta classificação, sendo colocadas em dois grandes grupos, aquelas que ocorrem por defeito corpuscular ou extracorpuscular dos eritrócitos. Veremos, neste contexto, três formas diferentes de anemias hemolíticas: a Hemoglobinúria Paroxística Noturna por deficiência de proteínas da membrana das hemácias; a Glicose-6-fosfatodesidrogenase (G-6PD), uma anemia por defeito enzimático e para finalizar a Anemia Falciforme, considerada uma hemoglobinopatia. Trabalharemos com intuito de conhecer parâmetros clínicos, laboratoriais e a farmacoterapia destas doenças do sistema hematológico, para exercer a assistência e atenção farmacêutica individual e coletiva visando o cuidado em saúde conforme os padrões científicos exigidos, para fornecer serviços farmacêuticos de qualidade e assim poderemos subsidiá-los em atividades como o desenvolvimento de roteiros para orientação farmacêutica, visando adequação da farmacoterapia para pacientes com estas e outras anemias, levando em consideração os dados clínicos e laboratoriais do paciente. Em nosso contexto de

aprendizagem vamos vivenciar as características e situações da rotina de um farmacêutico que atua em dois importantes segmentos da sua profissão, o cenário de um grande laboratório de análises clínicas onde é um analista sênior, responsável pelo setor de hematologia e na atuação farmacêutica em farmácia sem manipulação (drogaria) de uma grande rede do setor, onde é um farmacêutico supervisor. Desta forma, dentro do contexto das anemias que iremos estudar, será que a atuação farmacêutica tem papel importante no manejo de pacientes com tais patologias? Será que no diagnóstico e no tratamento destas doenças o profissional farmacêutico pode ajudar outros profissionais na melhoria da qualidade de vida dos doentes? Para gerar subsídios que lhes ajudem nestas e em outras questões, nas seções desta segunda unidade, para cada tipo de anemia a ser abordada iremos estudar as características conceituais, laboratoriais, clínicas e o tratamento farmacológico.

Seção 2.1

Anemia Hemolítica – Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN)

Diálogo aberto

Cara aluno, algumas doenças por mais raras que sejam, podem fazer parte da nossa rotina, principalmente se você é ou pretende ser um profissional da saúde. A HPN é uma doença rara do sistema hematológico que cursa com crises hemolíticas que determinam as características dessa anemia. Nosso contexto de aprendizagem, nos direciona para a rotina de um farmacêutico que atual em duas grandes frentes da sua profissão, as análises clínicas e rotina farmacêutica em uma farmácia sem manipulação (drogaria).

Para ajudá-lo a compreender a rotina de trabalho, vamos ajudar nosso farmacêutico no seu primeiro turno de trabalho na filial de uma grande rede de drogarias. Neste local, além da rotina de orientação farmacêutica que faz aos pacientes, também desenvolve treinamento de outros farmacêuticos das demais unidades da rede. Em um destes treinamentos o tema era doenças raras que têm tratamento de alto custo, a doença de escolha foi a HPN e seu tratamento. Durante a aula do treinamento e de tudo que havia sido exposto sobre o tema, surgiu uma dúvida, por que o medicamento de escolha para o tratamento da HPN (Eculizumab), – sendo um medicamento muito caro, mesmo assim ele ainda não é encontrado na farmácia de alto custo do governo do estado, – quais seriam os critérios para essa inclusão?

Para ajudar você a saber qual será a resposta do nosso farmacêutico a esse questionamento, vamos estudar os conceitos da HPN, suas características clínicas e diagnóstica e o seu tratamento medicamentoso. Preparados? Vamos lá!

Não pode faltar

Dados conceituais e epidemiológicos da HPN

Para que você possa entender melhor a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), primeiramente vamos entender algumas

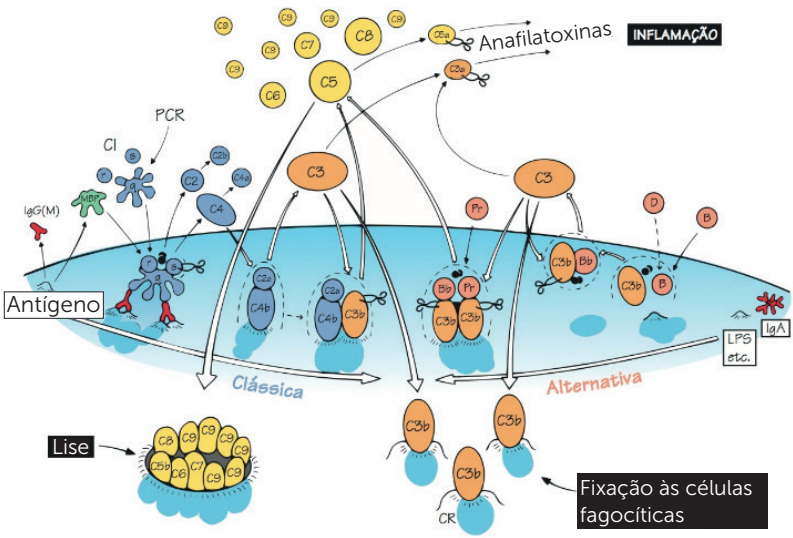
informações a respeito das anemias hemolíticas. Podemos dizer que existe hemólise (lise) aumentada dos eritrócitos quando o tempo de sobrevida destes na circulação está abaixo de 80 dias (normal: 80-120 dias). Nos casos em que a sobrevida eritrocitária é menor, observando-se, então, sintomas de anemia, com icterícia e urina e fezes mais escuras que o habitual. Quando a destruição exagerada dos eritrócitos se torna crônica, aparece a esplenomegalia, pois é no baço que ocorre o sequestro aumentado dessas células alteradas. Sempre que há encurtamento da vida média dos eritrócitos no sangue, a medula óssea procura suprir a perda das células maduras circulantes, trabalhando em ritmo acelerado. O número dos precursores eritroblásticos aumenta muito, chegando a alcançar níveis de 5, 8 ou mais vezes o número normal, com a medula funcionando de maneira harmônica. Quando a hiperprodução medular não consegue mais equilibrar o ritmo de destruição, aparecem os sintomas de anemia. Na tentativa de suprir a perda dos eritrócitos destruídos, a medula óssea pode chegar até mesmo à falência, caracterizando-se a crise aplástica de uma anemia hemolítica. Para compreendermos a fisiopatologia dos vários tipos de anemias hemolíticas, devemos recordar a composição da membrana eritrocitária e sua atividade. A membrana determina o equilíbrio osmótico entre a célula e o plasma, apesar de haver alta concentração de hemoglobina no interior desta e diferente composição catiônica entre ambos, além de ser essencial para a flexibilidade e deformidade do eritrócito. Os eritrócitos maduros são desprovidos de núcleos, sendo, portanto, incapazes de sintetizar proteínas, inclusive as enzimas. Apenas os reticulócitos têm pequena atividade de síntese, podendo formar cadeias de globina e incorporar ferro na hemoglobina. As enzimas eritrocitárias são necessárias para: manter a forma normal da célula; manter o Ferro do heme no estado de ferroso (Fe^{++}); manter o metabolismo celular íntegro. Alterações da membrana eritrocitária, da composição enzimática e da estrutura hemoglobínica dos eritrócitos são causas de excesso de hemólise que se traduzem nos vários tipos de anemias hemolíticas.

Já vimos no geral como as anemias hemolíticas podem ocorrer. Voltamos para a anemia que destacamos para esta seção. A HPN é uma anemia hemolítica adquirida especial causada por defeito intrínseco da membrana eritrocitária, que resulta em marcada sensibilidade desta à ação do sistema complemento. Caracteriza-se

por eliminação de urina escura, em geral pela manhã, uma vez que a hemólise se acentua durante o período do sono.

Você lembra do sistema complemento? O sistema complemento é constituído por componentes séricos. A ativação sequencial e a montagem desse sistema em unidades funcionais levam a três efeitos principais: liberação de peptídeos ativos na inflamação (em cima, à direita da Figura 2.1); deposição de C3b, um poderoso promotor de fixação (ou "opsonina") para fagocitose nas membranas celulares (embaixo, à direita da Figura 2.1); e dano à membrana, com consequente lise (embaixo, à esquerda da Figura 2.1). Juntos, esses efeitos constituem parte importante das defesas do corpo contra os microrganismos.

Figura 2.1 | Representação esquemática das vias do sistema complemento



Fonte: Playfair; Chain (2013, p. 20)

Assimile

Via clássica, durante muitos anos, foi a única via conhecida pela qual o complemento era ativado. Seu principal aspecto consiste na necessidade de uma interação antígeno-anticorpo específica que, por intermédio dos componentes C1, C2 e C4, leva à formação de uma

"convertase", a qual quebra a molécula C3. Quanto a **Via alternativa**, os seus principais aspectos que distinguem a via alternativa da clássica são a falta de dependência de íons de cálcio e a não necessidade da presença de C1, C2 ou C4 e, assim, da interação antígeno-anticorpo específica. Em vez disso, várias moléculas diferentes podem iniciar a conversão de C3, notavelmente os Lipopolissacarídios (LPS) e outros produtos, também incluindo, porém, agregados de alguns tipos de anticorpo, como IgA. Em essência, a via alternativa consiste em um ciclo continuamente em "marcha lenta", regulada por moléculas de controle cujos efeitos são contrapostos por vários fatores iniciadores. **Via lítica**, provavelmente, a menos vital das reações do complemento, inicia-se com a quebra de C5 pela ação de uma de suas duas convertases: C3b-C2a-C4b (via clássica) ou C3b-Bb-Pr (via alternativa). Subsequentemente, os resultados são os mesmos, seja qual for a causa inicial.

A HPN é uma doença rara, cuja prevalência na Europa foi estimada em um a nove casos por milhão de habitantes. Estudo epidemiológico realizado na Inglaterra e aponta para uma incidência de 1,3 casos por cada 1 milhão de habitantes por ano, e para uma prevalência de 15.9 por milhão de habitantes. No Brasil, até o momento não existem estudos consistentes para se determinar a prevalência e a incidência desta doença rara. A HPN pode surgir em qualquer idade e em ambos os sexos, havendo uma maior concentração de diagnósticos durante a terceira década de vida. A distribuição entre gêneros aparenta ser também igualitária, contudo parece ser mais frequente no sexo masculino, particularmente em indivíduos de ascendência asiática.

A HPN pertence ao grupo das anemias intracorpusculares. Sua principal característica é a destruição intravascular dos eritrócitos causada pelo aumento da suscetibilidade ao sistema complemento. Há hemólise quando ocorre ativação intravascular deste sistema, pela formação de imunocomplexos durante as infecções, ou por aumento da ativação espontânea durante o sono.

Patogênese e etiopatogenia da HPN

A HPN é uma doença adquirida, causada por uma síntese deficiente ou ausente do Glicofosfatidilinositol (GPI) decorrente de

mutação somática no gene PIG-A (*phosphatidylinositol glycan-complementation class A*) localizado no braço curto do cromossomo X. Este gene codifica uma proteína que participa na primeira fase da síntese do GPI. Essa molécula, o GPI serve como um fixador (âncora) de várias proteínas da camada bilipídica da membrana celular, dentre elas o DAF (*decay accelerating factor*, ou CD55) e o MIRL (*membrane inhibitor of reactive lisis*, o CD59) que protegem a membrana da célula contra a lise pelo sistema complemento. A lise de eritrócitos anômalos da HPN se dá por ação do complexo lítico de membrana, formado pelas frações do complemento ativado, seja pela via clássica, ou pela via alternativa (complexo C5b-9). Essa ação lítica é bem maior nesses eritrócitos do que em eritrócitos normais não só por deficiência da proteína DAF, como também por anomalias de outros componentes da membrana eritrocitária. Na HPN também é encontrada deficiência da acetilcolinesterase em certa porcentagem de eritrócitos, embora não pareça ser esta a única causa de maior sensibilidade ao efeito lítico do complemento, atualmente, conhece-se melhor a etiopatogenia da doença graças aos estudos de genética molecular. Admite-se que a HPN decorra de um dano medular (adquirido) que lesa a célula precursora (célula-tronco), a qual origina o clone anômalo. As células eritrocitárias que se originam desse precursor podem apresentar deficiências de várias proteínas da membrana que se estendem a outras linhagens celulares como as plaquetas e os leucócitos. Nos casos de HPN, além das deficiências de CD55, CD59 e acetilcolinesterase (Ache) nos eritrócitos, também estão bem caracterizadas as deficiências de proteínas CD67, CD24, CD14, CD55 e CD59 para a linhagem dos polimorfonucleares (Granulócitos); de CD14, CD55, CD58 para monócitos; de CD55, CD58, CD59, CD24, CD16 para linfócitos e de CD55, CD59 para plaquetas.

Exemplificando

Há muito tempo, sabe-se que o clone HPN pode coexistir com outras doenças hematológicas, como as síndromes mieloproliferativas, as mielodisplásicas, as aplasias ou hipoplasias de medula óssea. Os mecanismos que levam um indivíduo a desenvolver HPN são pouco claros. Na literatura médica, há vários relatos que relacionam a HPN a processos neoplásicos (leucemias agudas), pré-neoplásicos (síndromes

mielodisplásicas) e aplásicos (anemia aplástica). Sua transformação em leucemias agudas, sua relação com casos de anemia aplástica, e mielodisplásicas, sugerem que a HPN possa estar intimamente relacionada a aspectos fisiopatológicos destes distúrbios.

Os pacientes podem apresentar três tipos de clones: o clone tipo I (células com expressão normal de GPI), o clone HPN tipo II (células com expressão intermediária de GPI) e o clone HPN tipo III (células sem expressão de GPI). Assim, há uma série de apresentações clínicas variadas.

As análises por citometria de fluxo dos eritrócitos por meio da utilização de anticorpos (anti-CD55 e anti-CD59) demonstram que a deficiência das proteínas ancoradas à GPI em pacientes com HPN é, às vezes, completa (determinando assim o clone HPN tipo III), às vezes parciais (clone HPN tipo II).

Características clínicas e laboratoriais da HPN

A presença de quadro sugestivo de anemia hemolítica com teste de Combs negativo pode indicar uma HPN. A perda de hemossiderina na urina costuma ser mais evidente do que a hemoglobinúria, havendo queixa clássica de eliminação de urina escura pela manhã em menos da metade dos casos. Outras vezes, há quadro de anemia aplástica, com anemia severa, fenômenos hemorrágicos e infecciosos. A tendência maior para tromboses em cérebro e vísceras abdominais é responsável pelos quadros de cefaléias violentas, náuseas, vômitos e dores abdominais.

O quadro clínico é variável, dependendo do tamanho do clone anormal e da intensidade da insuficiência medular. Nos casos em que predomina a anemia hemolítica, existe maior tendência trombótica. Estes casos são associados à presença de grandes populações, em geral >50%, de células anormais (células HPN). A anemia hemolítica é intravascular, embora o quadro típico de hemoglobinúria após o sono, caracterizada pela presença de urina escura pela manhã, ocorra apenas em 25% dos pacientes.

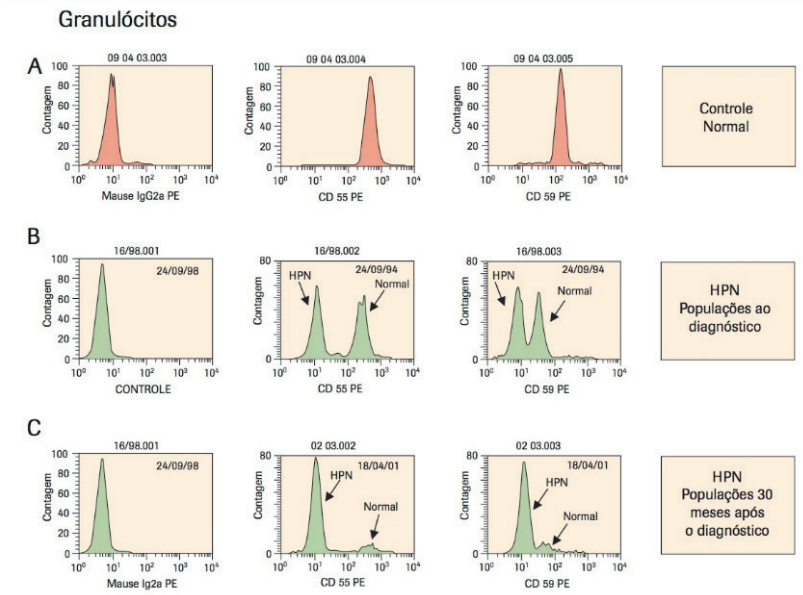
Reflita

Em alguns pacientes podem coexistir os dois tipos de clones. Será que isso pode ser particularmente importante na resposta ao tratamento medicamentoso? Para embasamento da sua resposta, leia o artigo a seguir:

ARRUDA, Martha Mariana de Almeida Santos et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. **Revista da Associação Médica Brasileira.** São Paulo, v. 56, n. 2, p. 214-221, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n2/a22v56n2.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2018.

Em relação ao quadro laboratorial, temos anemia geralmente normocítico-normocrômica; pode ser macrocítica (quadro de hemólise com elevada reticulocitose) ou microcítica (esgotamento dos estoques de ferro por hemoglobinúria); teste de HAM positivo e teste de sacarose positivo; ausência de DAF (CD55) e MIRL (CD59) nos eritrócitos e granulócitos dos pacientes HPN, feita por citometria de fluxo pelo uso de anti-CD55 e anti-CD59. É importante salientar que logo após crises hemolíticas poderá haver uma grande diminuição do clone HPN (eritrócitos anormais), resultando em teste de HAM negativo. Nesses casos merecem a análise por citometria dos granulócitos, ou repetição do teste de HAM algum tempo depois. A Figura 2.2 demostra a análise por citometria de fluxo dos granulócitos de um voluntário normal (A) e de um paciente com HPN (B e C) utilizando anti-CD55 e anti-CD59 como anticorpos. O histograma do controle normal mostra uma população celular uniformemente corada com os dois anticorpos. Em contraste, o paciente com HPN apresenta duas populações de tamanho semelhante (B), sendo uma positiva e uma negativa correspondendo ao clone HPN. Em (C), observa-se, no mesmo paciente, a progressão do clone negativo (HPN) com quase desaparecimento do clone normal.

Figura 2.2 | Resultado de análise dos granulócitos por citometria de fluxo



Fonte: Martins et al. (2016, p. 57)

Tratamento farmacológico da HPN e seus efeitos adversos

Agora iremos conhecer um pouco do tratamento medicamentoso da HPN. Sabe-se que historicamente o tratamento da HPN era direcionado ao suporte e à sintomatologia, com suplementação de ácido fólico e ferro e quando necessário, transfusões sanguíneas. Tanto a morbidade, como a mortalidade eram altas, não havia nenhuma ferramenta terapêutica eficaz para cessar a progressão da doença, a não ser o transplante alogênico de medula óssea. O fármaco Eculizumab mudou esse panorama. O Eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a cascata do complemento, tem ganhado notoriedade no cenário farmacêutico nos últimos 10 anos, especialmente por ser utilizado para evitar anemia hemolítica e episódios trombóticos graves nos pacientes com HPN. O Eculizumab é um anticorpo contra o fator C5, que age através do bloqueio da cascata do complemento no nível de C5, diminuindo ou extinguindo a hemólise intravascular dependente do complemento. A reação adversa mais frequente foi a ocorrência de cefaleias (principalmente na fase inicial), e a

reação adversa mais grave foi a sepse meningocócica. Sendo esse um dos maiores riscos, à suscetibilidade a infecções por *Neisseria meningitides*, preconizando-se, nos doentes que fazem tratamento com Eculizumab, a administração da vacina antimeningocócica tetravalente, que cobre todos os meningococos, exceto os da estirpe B. Existe ainda um risco de septicemia estimado em 0,5 casos por cada 100 doentes por ano, havendo quem recomende também a profilática antibacteriana com penicilina V, 500 mg duas vezes ao dia por via oral, ou eritromicina, 500 mg duas vezes por dia, pela mesma via, nos doentes alérgicos à penicilina.

O regime posológico na HPN para doentes adultos (≥18 anos) consiste numa fase inicial de quatro semanas, seguida por uma fase de manutenção: fase inicial: 600 mg de Eculizumab administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras quatro semanas. A fase de manutenção: 900 mg administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos na quinta semana, seguida de 900 mg administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos, a cada 14 ± 2 dias. Para pacientes HPN pediátricos com peso corporal ≥ 40 kg, são tratados de acordo com as recomendações posológicas para adultos, respectivamente. Nos pacientes pediátricos com HPN e peso corporal inferior a 40 kg, o regime posológico do Eculizumab está descrito no Quadro 2.1.

Quadro 2.1 | Doses recomendadas para pacientes pediátricos com HPN

Peso Corporal do Doente	Fase Inicial	Fase de Manutenção
30 a <40 kg	600 mg por semana x 2	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 a <30 kg	600 mg por semana x 2	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas
10 a <20 kg	600 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 a <10 kg	300 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas

Fonte: Agência Europeia de Medicamentos ([s.d.], p. 3)

O Eculizumab é uma medicação crônica onerosa, introduzida recentemente e ainda sem critérios universais definidos para a sua administração. Assim, o contexto clínico e econômico e a

experiência do médico assistente têm um papel na decisão de início da terapêutica. O medicamento teve recentemente o registro na ANVISA, mas ainda é necessária a contemplação de alguns critérios para que ele seja distribuído pelo SUS, visto que se trata de um medicamento de alto custo que só é distribuído pelo governo aos pacientes com HPN que recebem esse direito por meio de ganho de causas judiciais. No que diz respeito a sua inclusão ao SUS, para que um determinado medicamento seja incorporado, é imprescindível que haja uma avaliação por um órgão técnico e especializado na área, no caso a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a eficácia, efetividade, segurança e o custo efetividade da tecnologia, por meio de um processo administrativo instaurado com essa finalidade, o qual possui prazo de duração de 180 dias, prorrogáveis por mais 90 dias em situações excepcionais.

Em 2017, a ANVISA definiu o valor teto para a venda ao governo. Se as compras realizadas pelo Ministério da Saúde desde 2009, caso o preço-teto estabelecido pela ANVISA já tivesse sido adotado, teria gerado uma economia de quase R$ 300 milhões por ano para o governo, pois antes não havia essa regulamentação e o fabricante, detentor da patente, aplicava o preço que lhe fosse favorável.

Pesquise mais

Conheça um pouco mais sobre as dificuldades de acesso ao medicamento e a luta dos pacientes com HPN para conseguir o tratamento, no vídeo logo a seguir:

TVBRASIL. Pacientes de HPN – doença rara com tratamento de alto custo – alertam sobre a falta do medicamento. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=KGACQI9gP5w>. Acesso em: 22 abr. 2018.

Possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da HPN

Segundo a Agência Europeia de Medicamentos ([s.d.]), em relação ao tratamento com Eculizumab, ainda não foram realizados estudos que possam determinar se existe a possibilidade de interações medicamentosas ao uso concomitante de outros fármacos ou substâncias presentes em alimentos.

Sem medo de errar

Encontramos nosso farmacêutico na sua rotina na filial de uma grande rede de drogarias no treinamento de novos farmacêuticos da rede. O tema era doenças raras que têm tratamento de alto custo, a doença de escolha foi a HPN e seu tratamento. O questionamento levantado era a respeito do medicamento de escolha para o tratamento da HPN (Eculizumab), mesmo sendo um medicamento de alto custo ele ainda não é encontrado na Farmácia de Alto Custo do governo do estado, quais seriam os critérios para essa inclusão?

O processo de incorporação de novas tecnologias no SUS e de elaboração ou alteração de protocolos clínicos e de diretrizes terapêuticas, estão regulados pela Lei nº 8.080/90, com redação (modificação) acrescida pela Lei n° 12.401/2011, assim esta norma preconiza para que um novo fármaco venha a ser incorporado ao SUS, deve atender as seguintes determinações, segundo a norma:

> Art. 19Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.
> §1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina.
> §2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:
> I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;
> II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.
> Art. 19R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19Q serão efetuadas mediante a instauração

> de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. (LEI nº 12.401, 2011, [s.p.])

Avançando na prática

Confirmação de diagnóstico duvidoso para HPN

Descrição da situação-problema

Um analista farmacêutico de um laboratório de análises clínicas, estava diante de um hemograma de um paciente do sexo masculino de 55 anos, que demostrava na extensão sanguínea macrócitos e eritrócitos policromáticos, os leucócitos com número diminuído com neutropenia evidente. Foi realizado o teste da fosfatase alcalina nos neutrófilos, e a mesma se mostrou ausente nestas células e as plaquetas estavam reduzidas. Diante destas evidências, havia suspeita de HPN, e por ser uma doença rara, e como não houve nenhum indicativo sintomático relatado pelo paciente na anamnese para a coleta, o farmacêutico deveria relatar esta possibilidade no laudo. Foi realizado o exame de dosagem da acetilcolinesterase, e foi constatada a sua diminuição, o que ainda não era o suficiente para confirmação a de tal patologia. Como poderia ser realizada esta confirmação, pois não havia no laboratório a disponibilidade de um citrômetro de fluxo para o exame confirmatório?

Resolução da situação-problema

Diante dos testes já realizados e as condições laboratoriais, poderia ser feito o Teste do Açúcar, que se baseia na hemólise dos eritrócitos da HPN, quando incubados numa solução isotônica de baixa força iônica (sacarose), desde que haja uma pequena quantidade de soro normal fresco na mistura. Não se trata de um teste específico para a HPN, mas pode ser somado aos demais achados. Também poderia ser feito o Teste HAM, feito com eritrócitos do paciente e soro normal compatível acidificado a um pH aproximado de 6,2. Coloca-

se essa mistura para incubar e depois observa-se se houve hemólise. É um teste mais específico do que o anterior para o diagnóstico de HPN. A positividade maior ou menor do teste depende do número de células derivadas dos clones anômalos e resulta da ativação da via alternada do complemento (properdina), que provoca a lise celular. Mesmo com esses exames deveria ser feito a observação da necessidade de exclusão de outras patologias fazendo a realização da confirmação da ausência de CD55 e CD59 nos eritrócitos e granulócitos a partir da realização de citometria de fluxo utilizando anti-CD55 e anti-CD59 ou ainda a utilização da aerolisina (toxina bacteriana) que se liga especificamente às âncoras GPI, provocando hemólise. O FLAER (*fluorescein-labeled proaerolysin*) é uma aerolisina mutante (pró-aerolisina), age ligando-se às âncoras GPI sem provocar hemólise, conjugada com um fluorocromo, e podendo utilizar-se para detecção de clones HPN, também por citometria de fluxo. Em condições otimizadas, tem grande sensibilidade e especificidade na detecção de clones HPN de granulócitos e monócitos (mesmo na ordem dos 0,01% para estas células).

Faça valer a pena

1. Na Hemoglobinúria Paroxística Noturna ocorre um clone de células eritrocitárias anormais que apresentam sensibilidade aumentada ao efeito lítico do complemento. As células das linhagens eritrocitária, granulocitária e megacariocitária formam um clone anômalo a partir de uma mesma célula pluripotente ou indiferenciada anormal. Estas linhagens celulares apresentam deficiência de várias moléculas de membrana já bem caracterizadas. Associe o tipo celular, relacionado na coluna da esquerda, com o tipo de molécula deficiente, relacionado na coluna da direita.

Tipo Celular	Molécula Deficiente
I. ERITRÓCITOS	1.CD55, CD59, CD67, CD24, CD16
II. GRANULÓCITOS	2.CD55, CD58, CD14
III. PLAQUETAS	3.CD55, CD58, CD59, CD24, CD16
IV. MONÓCITOS	4.CD55, CD59
V. LINFÓCITOS	5.CD55, CD59, ACHE

Assinale a alternativa que contém a sequência correta da associação.

a) I-5; II-1; III-4; IV-2; V-3.
b) I-4; II-1; III-5; IV-2; V-3.

c) I-5; II-3; III-4; IV-1; V-2.
d) I-3; II-1; III-4; IV-2; V-5.
e) I-2; II-4; III-1; IV-5; V-3.

2. Sob o aspecto clínico a HPN é uma desordem hematológica, cujas principais manifestações incluem episódios recorrentes de hemólise, infecções e trombose. É uma doença adquirida, causada por uma síntese deficiente ou ausente do Glicofosfatidilinositol (GPI). Ela pode afetar ambos os sexos. Em geral é diagnosticada em adultos e jovens, mas pode ocorrer em crianças e adolescentes, e a sua frequência é de aproximadamente de 1 a 9 por 1.000.000 da população. Considerando o contexto apresentado, avalie as seguintes asserções e a relação proposta entre elas.

I. Os problemas de infecções e tromboses, ocorrem devido a doença não afetar somente os eritrócitos, mas também outras linhagens.

PORQUE

II. Isto decorre de mutação somática no gene PIG-A (*phosphatidylinositol glycan-complementation cass A*), localizado no braço curto do cromossomo X que afeta apenas eritrócitos sensíveis ao sistema complemento.

A respeito dessas asserções, assinale a opção CORRETA:

a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II uma justificativa correta da I.
b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.
c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.
d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.
e) A asserção I e II são proposições falsas.

3. Em relação ao tratamento da HPN, este sempre foi mais sintomático que curativo. Quando em anemia acentuada, recomenda-se transfusão de hemácias, que devem ser sempre lavadas para evitar aparecimento de anticorpos que piorem o quadro. O tratamento curativo da HPN seria aquele que elimina o clone celular anômalo, via transplante de medula que vem sendo pouco empregado. Mas com a introdução do fármaco Eculizumab este cenário tem sido modificado.
Considerando este contexto, avalie as afirmativas baseado no conhecimento do fármaco no tratamento da HPN.
I. O Eculizumab é um anticorpo contra o fator C5, que age através do bloqueio da cascata do complemento no nível de C5, diminuindo ou extinguindo a hemólise intravascular dependente do complemento.

II. A reação adversa mais frequente foi cefaleias, que ocorrem na fase terminal do tratamento e a reação adversa mais grave foi a sepse meningocócica.
III. O Eculizumab é uma medicação crônica onerosa, introduzida recentemente e ainda sem critérios universais definidos para a sua administração. Assim, o contexto clínico e econômico e a experiência do médico assistente têm um importante papel na decisão de início da terapêutica.

É correto o que se afirma em:

a) I, apenas
b) II, apenas.
c) I e II, apenas.
d) I e III, apenas.
e) I, II e III.

Seção 2.2

Anemia hemolítica enzimopáticas - Glicose-6-fosfatodesidrogenase (G-6PD)

Diálogo aberto

Prezado aluno, retomando nossa rotina de estudos, agora nos direcionaremos para um tipo de anemia hemolítica causada por anormalidades na via das pentoses, anemia conhecida por deficiência nos níveis da Glicose-6-fosfatodesidrogenase (G-6PD), primeira enzima do ciclo das pentoses e que tem importante função redutora. Nosso farmacêutico, na rotina da matriz da rede de drogarias na qual trabalha, se depara com uma situação não tão comum: um cliente da drogaria, adulto, afrodescendente, retornou ao estabelecimento três dias após iniciar tratamento com um antibiótico, que na composição contém sulfametoxazol+trimetoprima. O cliente reclamou de urina escura, certa fraqueza e cansaço com pequenas atividades físicas, sendo que tudo isso teve início após o terceiro dia do antibiótico. Diante disso, quais orientações o farmacêutico deveria dar ao paciente? O que poderia estar acontecendo para o aparecimento de tais sintomas adversos? Para ajudá-lo a responder esses questionamentos, vamos estudar nesta seção, os conceitos, as características clínicas e laboratoriais e o tratamento da deficiência de G-6PD, e você notará que ocorre uma relação direta com a situação apresentada. Adeque seu tempo e os seus horários para os estudos, e não deixe de se dedicar cada vez mais.

Não pode faltar

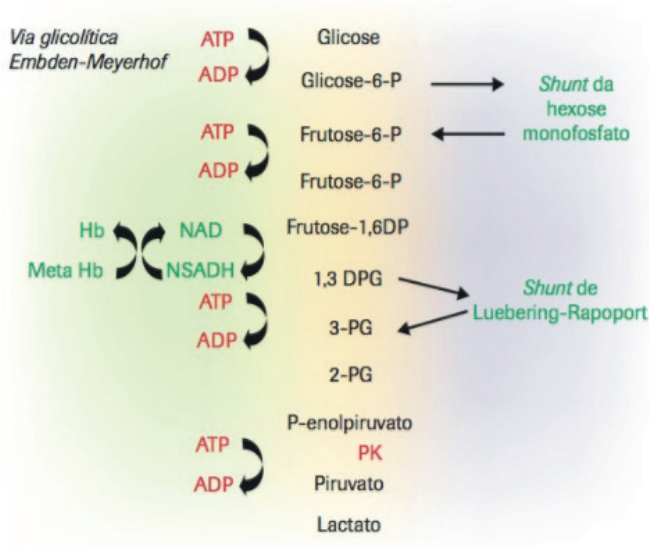
Dados conceituais e epidemiológicos da G-6PD

Temos destacados nesta unidade as anemias que cursam com excesso de destruição eritrocítica também chamadas de anemias hemolíticas, para que você compreenda melhor esses tipos de anemias, iremos abordar nesta seção uma representante das anemias hemolíticas hereditárias, a anemia por deficiência de Glicose-6-

fosfatodesidrogenase (G-6PD), que é uma das eritroenzimopatias. Vamos saber um pouco mais sobre as eritroenzimopatias.

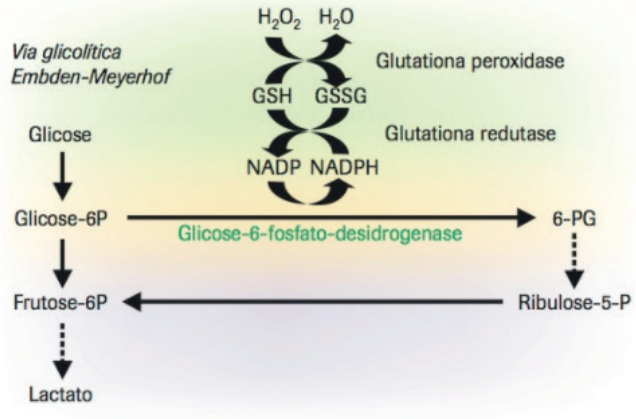
As eritroenzimopatias são anemias causadas por alterações em genes que codificam quaisquer das enzimas do ciclo metabólico do eritrócito, sejam da via glicolítica principal, do ciclo das pentoses, do ciclo da glutationa de modo a comprometer o rendimento energético do eritrócito e sua capacidade para manutenção da bomba de sódio-potássio, sua capacidade redutora para evitar agressões oxidativas e para a manutenção da hemoglobina em seu estado de funcionamento para o transporte de oxigênio. Como o eritrócito maduro é uma célula anucleada, ela necessita de mecanismos que gerem energia e que a protejam de danos oxidativos. Para isso, conta com um arsenal de enzimas que geram energia a partir da glicólise (ciclo de Embden-Meyerhof) e que tem ação antioxidante (ciclo das pentoses ou via da hexose monofosfato). Estas vias estão representadas nas Figuras 2.3 e 2.4.

Figura 2.3 | Via de Embden-Meyerhof que gera energia a partir da glicólise anaeróbica no eritrócito



Fonte: Martins et al. (2016, p. 76)

Figura 2.4 | Via da hexose monofosfato ou *shunt* das pentoses, em que a glutationa deve ser mantida em estado reduzido para proteger a célula contra a ação de substâncias oxidantes



Fonte: Martins et al. (2016, p.76).

Deficiências nas enzimas integrantes desses ciclos podem resultar em encurtamento da vida média eritrocitária.

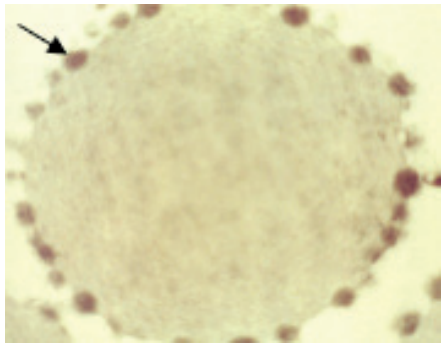
A G-6PD é uma enzima integrante do chamado *shunt* das pentoses ou via da hexose monofosfato. É importante na manutenção dos níveis de glutationa reduzida, que protege a hemácia de danos oxidativos. A enzima G-6PD age sobre o substrato glicose-6-fosfato, gerando NADPH, que age como cofator da glutationa-redutase na geração de glutationa reduzida. A glutationa reduzida detoxifica peróxido de hidrogênio, mantendo o eritrócito protegido (Figura 2.5). Na deficiência de G-6PD, por bloqueio desse mecanismo protetor, a hemoglobina pode se tornar oxidada, se desnaturar e formar corpúsculos de Heinz; estes lesam a membrana eritrocitária levando à retirada das hemácias da circulação pelo baço.

Assimile

Corpúsculo de Heinz ou simplesmente corpos de Heinz, são precipitados de hemoglobina desnaturada, que caracteristicamente se fixam à membrana do eritrócito. Os corpos de Heinz não podem ser habitualmente detectados nas extensões coradas pelos métodos

usuais de rotina (Panótico). Utiliza-se violeta de metila 0,5 g ou violeta de cristal 2 g, dissolvida em solução a 9% de cloreto de sódio.

Figura 2.5 | Imagem de microscopia eletrônica de eritrócito com corpos de Heinz na membrana (seta)



Fonte: adaptada de <http://www.hemoglobinopatias.com.br/hb-normais/img10.jpg>. Acesso em: 18 jul. 2018.

A anemia por G-6PD é uma doença herdada ligada ao cromossomo X, havendo mais de 400 mutações descritas. As enzimas mutantes apresentam diferentes graus de atividade, e o quadro clínico depende disso. Quanto menor a atividade enzimática, maior a intensidade do quadro clínico. A deficiência de G6PD é a doença metabólica eritrocitária mais comum, afetando cerca de 400 milhões de pessoas pelo mundo. Embora sua distribuição seja universal, predomina em determinados grupos étnicos. No Brasil, acomete 8% dos afrodescendentes, a deficiência de G-6PD está amplamente distribuída nas áreas tropicais e subtropicais do mundo (África, sul da Europa, Oriente Médio, sudeste Asiático e Oceania) e para onde quer que pessoas dessas áreas tenham migrado. Em várias dessas áreas, a frequência de uma deficiência do gene da G-6PD pode ser tão alta como 20% ou mais.

Entre as várias eritroenzimopatias, as mais comuns e importantes são a deficiência de G-6PD, de piruvato quinase e de glutationa redutase. De modo geral manifestam-se clinicamente após histórico de ingestão de drogas oxidativas.

Etiopatogenia da G-6PD

O gene responsável pela presença da G-6PD está contido no cromossomo X, daí ser esta doença hemolítica ligada ao sexo masculino (XY) quase que exclusivamente (Xq 28). Nas mulheres (XX), um dos cromossomos X é sempre inativado, podendo ser este deficiente em G-6PD ou normal. Quando uma mulher é heterozigótica, um dos cromossomos X é deficiente e um é normal. Portanto, existem células eritrocitárias deficientes e outras normais em G-6PD. Nos indivíduos XY, a doença se manifesta na forma mais completa. Foram descritas numerosas mutações no gene da G-6PD responsáveis por deficiência enzimática (mais de 400 variantes enzimáticas). Esta deficiência parece proteger os indivíduos que vivem em áreas em que a malária pelo P. falciparum é endêmica das crises hemolíticas. Acredita-se que este fato se deve à presença de variantes polimórficas do gene nessas populações, havendo diferenças que se relacionam com o sexo do indivíduo infectado pela malária.

Muitas mutações têm sido descritas, caracterizando-se vários tipos de doenças. São as variantes classes I, II e III. Variantes classe I: ocorrem em indivíduos brancos, na forma de anemia hemolítica não esferocítica congênita. Há níveis muito baixos da enzima nos eritrócitos (< 5% do normal), com taxas reduzidas de GSH. Variantes classe II: ocorrem episódios de hemólise menos frequentes, embora a deficiência de G-6PD também seja severa (< 10% do normal). Quando tais indivíduos ingerem um tipo de feijão (*Vicia faba*), desencadeia-se a hemólise intravascular, com cefaleias, tonturas, icterícia, hemoglobinúria, corpúsculos de Heinz nos eritrócitos do sangue. Variantes classe III: são frequentes na raça negra. A deficiência enzimática é menor (10-60% do normal), e os episódios de hemólise são limitados a certo período de tempo, após a ingestão de drogas oxidantes por portadores desse defeito (após a ingestão de primaquina para tratamento de malária).

A incidência de determinadas mutações varia de acordo com a população estudada. Assim, a mutação denominada G-6PD A, é frequente na África e naquelas regiões do continente americano que receberam tráfico de escravos africanos. Entre os judeus é alta a incidência da mutação G-6PD Mediterrânea.

Quadro 2.2 | Algumas drogas que são relacionadas ao desencadeamento de hemólise em deficientes de G-6PD

Acetanilida	Fenacetina	Ácido Acetilsalicílico	Tiazolsulfona	Nitrofurazona
Sulfadiazina	Clorafenicol	Sulfametoxipiridazina	Menadiona	Furazolidona
Sulfapiridina	Sulfametoxazol	Dimercaprol	Pamaquina	Pentaquina
Nitrofurantoína	Quinidina	Primaquina	Nitratos	Ácido para-aminossalicílico
Furaltadona	Quinocida	Sulfanilamida	Sulfacetamida	acetilfenilidrazina
Azul de metileno	Acetil-fenil-hidrazina	Chumbo	Cloroquina	Naftaleno

Fonte: adaptado de Oliveira; Poli-neto (2004, p. 60)

Características clínicas e laboratoriais da G-6PD

Na anemia por G-6PD, o quadro clínico, geralmente de início súbito, inclui palidez, icterícia e urina escura. Pode ser acompanhado por dor abdominal ou dorsal. A deficiência de G-6PD causa, mais frequentemente, quadro de anemia hemolítica ocasional, episódica, aguda, relacionada aos fatores precipitantes, tais como infecções, cetoacidose diabética ou ingestão de substâncias oxidantes. Mais raramente, pode provocar quadro de anemia hemolítica crônica. O quadro clínico dependerá do tipo de mutação no gene da G-6PD.

A grande maioria de pessoas com deficiência de G-6PD permanece clinicamente assintomática por toda a vida; entretanto, todas correm alto risco de ter Icterícia Neonatal (INN) e anemia hemolítica aguda quando expostas a diversos agentes oxidativos. Muito raramente, a INN relacionada com deficiência de G-6PD está presente ao nascimento. A incidência máxima de início clínico é entre o segundo e o terceiro dias de vida, e na maioria dos casos a anemia não é grave. Todavia, a INN pode ser muito grave em alguns bebês com deficiência de G-6PD, especialmente associada à prematuridade, infecção e/ou exposição a fatores ambientais (como bolas de naftalina canforada usadas na cama ou nas roupas de bebês).

Segundo Oliveira et al. (2000, p. 238), o favismo é uma síndrome hemolítica aguda que ocorre em indivíduos com deficiência de G-6PD, após ingestão de favas (é a denominação de um ou mais espécies de plantas da família das *Fabaceae*, em especial da espécie *Vicia faba*). Apesar de também estarem descritos alguns casos de hemólise após inalação de pólen das favas, tal relação não está comprovada. O fato de alguns dos doentes com déficit de G-6PD

não serem sensíveis à *Vicia faba*, sugere que outro mecanismo adicional, ainda não esclarecido, genético ou ambiental, esteja envolvido. A vicina e a convicina são duas substâncias existentes nas favas, que em grandes quantidades, desempenham um papel importante no desencadeamento da hemólise. Apesar da maior parte dos estudos parecer indicar que a maioria dos casos de favismo ocorre em indivíduos com deficiências graves de G-6PD, o favismo pode ocorrer em variantes menos graves. Esse quadro, denominado favismo, tem sido descrito com frequência em gregos, italianos e judeus sefarditas (variante mediterrânea).

Exemplificando

Anemia hemolítica não esferocítica congênita é uma forma mais rara da deficiência de G-6-PD, relacionada às variantes do gene da G-6PD com atividade enzimática muito baixa; não requer fator precipitante, ou seja, exposição a substâncias oxidantes, cursando com hemólise constante e anemia. Nos casos graves de ocorrência neonatal, muitas vezes é necessária exsanguíneotransfusão (procedimento médico pelo qual o sangue do bebê é removido e substituído por outro, de um doador compatível). Transfusões de sangue podem ser necessárias ao longo da vida do indivíduo. Suplementação com ácido fólico é indicada. Esplenectomia (retirada do baço) pode ser de utilidade, quando existe grande necessidade transfusional.

O diagnóstico da deficiência de G-6PD é efetuado pela medida de atividade enzimática. Em pacientes masculinos, os níveis de atividade enzimática são bem definidos, porém, em mulheres, o diagnóstico pode ser mais difícil, sendo eventualmente necessário o uso de testes citoquímicos para o diagnóstico. Após hemólise aguda, reticulócitos podem complicar o diagnóstico, pela atividade intrínseca de G-6PD ser mais elevada. Após crises hemolíticas e, principalmente em mulheres, o estudo da atividade enzimática deve ser feito tardiamente, após recuperação dos níveis de hemoglobina e normalização dos reticulócitos.

Saiba mais

Um exemplo de teste qualitativo para atividade da G-6PD é o teste de Brewer, que se baseia no princípio que indivíduos com deficiência de G-6PD não conseguem reduzir a metemoglobina (pigmento alterado da hemoglobina com ferro na sua forma férrica). Quando positivo, o teste indica baixa atividade da G-6PD.

A identificação do tipo de mutação sofrida pelo gene da G-6PD é o método ideal para definir a deficiência de um caso em estudo. Ela tem sido feita pelas técnicas que utilizam a reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction–PCR*). Esse método permite a amplificação de um segmento do DNA escolhido para o estudo do gene em questão. Por meio dele foram descritas as várias mutações correspondentes aos tipos de deficiência da enzima G-6PD.

Em geral, o hemograma durante as crises hemolíticas mostra anemia do tipo normocítica-normocrômica com policromasia e reticulocitose em graus variados; bilirrubina indireta elevada; em casos de hemólise desencadeada por infecções bacteriana ou acidose diabética (geralmente há leucocitose característica).

Reflita

Ao contrário das doenças da membrana, em que a morfologia eritrocitária, muitas vezes, é a chave diagnóstica, na deficiência de G-6PD isso não ocorre. O achado de eritrócitos "mordidos" (*bited cells*) pode sugerir o diagnóstico, mas é de pouco valor prático. Por qual motivo uma inclusão eritrocitária, como os corpos de Heinz, podem trazer evidências para o diagnóstico da anemia por deficiência de G-6PD, principalmente em pacientes que passaram por esplenectomia?

Tratamento farmacológico da G-6PD e seus efeitos adversos

A anemia hemolítica aguda da deficiência de G-6PD é passível de prevenção em grande parte evitando-se a exposição a fatores desencadeantes nos indivíduos submetidos à triagem previa. O favismo é completamente evitável em indivíduos com deficiência de G-6PD, não se comendo favas. A hemólise induzida por fármacos

pode ser evitada ao pesquisar a deficiência de G-6PD antes de sua prescrição; na maioria dos casos, podem-se utilizar fármacos alternativos. Quando a anemia hemolítica se desenvolve e assim que a sua causa é descoberta, na maioria dos casos não há necessidade de nenhum tratamento específico.

Assim, evitar a ingestão de drogas (primaquina, pentaquina, sulfametoxazol, sulfanilamida, nitro- furantoína, etc.) e o contato com produtos químicos oxidantes (naftalina, nitratos e nitritos, fenilidrazina, azul-de-toluidina, etc.), ou seja, a prevenção neste tipo de anemia é sempre a melhor conduta.

Possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da G-6PD

Em relação a interações medicamentosas para fármacos específicos para o tratamento da anemia por G-6PD, estas não serão relatadas por se tratar de uma doença genética que ainda não tem fármacos específicos para esta finalidade. No entanto, se a anemia for grave, pode ser uma emergência clínica, em especial em crianças, exigindo ação imediata, que inclui transfusão.

Pesquise mais

Para você se inteirar ainda mais sobre tudo que discutimos a respeito da anemia por deficiência de G-6PD, leia a matéria a seguir:

FREITAS, P. F. V. B; SEGRE, C. A. M. Deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase. **Revista Brasileira de Medicina.** São Paulo. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2482&fase=imprime>. Acesso em: 4 mai. 2018.

Sem medo de errar

Em nossa situação-problema, o farmacêutico, na rotina da matriz da rede de drogarias na qual trabalha, tinha o atendimento de um cliente, adulto, afrodescendente, retornou à drogaria três dias após iniciar tratamento com um antibiótico sulfametoxazol+trimetoprima. O cliente reclamou de urina escura, certa fraqueza e cansaço com pequenas atividades físicas, sendo que tudo isso teve início após o

terceiro dia do antibiótico. Assim teríamos que ajudar o farmacêutico com algumas orientações a serem passadas ao paciente e encontrar respostas sobre o que poderia estar acontecendo para o aparecimento de tais sintomas adversos.

Mediante tal situação e as características do paciente, afrodescendente do sexo masculino, que foi exposto a uma substância como o sulfametoxazol, este pode ser um caso típico de anemia hemolítica desenvolvida após a exposição a uma droga oxidante. Este paciente deve ser orientado a procurar imediatamente ajuda médica em um hospital, suspender a medicação atual até ser feito o diagnóstico para que se tenha certeza que ele desenvolveu estes sintomas devido à deficiência da enzima G-6PD. A crise hemolítica após contato com o fármaco é uma consequência dessa exposição, pois os sinais são característicos (urina escura), necessita da confirmação diagnóstica que pode ser feita de maneira mais efetiva a partir do teste de Reação da Cadeia da Polimerase (PCR) que indicará a possível alteração no gene codificante desta proteína enzimática.

Avançando na prática

Quando o diagnóstico diferencial faz todo sentido!

Descrição da situação-problema

Em um laboratório de análises clínicas, um farmacêutico estava diante de um treinamento para alguns estagiários no setor de hematologia. Para isso, usou o caso de um paciente que realizou um hemograma e mais alguns outros exames, pois o mesmo tinha suspeita de anemia por deficiência de Glicose 6-fosfatodesidrogenase. Este paciente fez os exames no período de crise hemolítica e apresentou os seguintes resultados: hemograma com hemoglobina de 6 g/dL; reticulocitose; células fragmentadas; microesferócitos e células "mordidas" (*bite cells*); bilirrubina indireta elevada. Durante o treinamento, o farmacêutico perguntou aos estagiários, qual a conduta para os exames e quais deles ajudariam a fazer o diagnóstico definitivo para este caso.

Resolução da situação-problema

Um dos seus alunos prontamente respondeu. Neste caso, uma conduta laboratorial sugerida para se fazer o diagnóstico diferencial, seria: teste de Brewer, em caso de positivo, indicaria a deficiência e a confirmação da baixa atividade enzimática da G-6PD nos eritrócitos deste paciente. Entretanto, em decorrência do grande aumento de reticulócitos (com maior atividade enzimática) durante os quadros de hemólise, é preferível dosar a atividade da enzima fora da fase hemolítica. Estudos enzimáticos em familiares também podem ser úteis por se tratar de uma doença genética passível de existir em outros membros da família.

Faça valer a pena

1. No caso da G-6PD, a triagem diagnóstica é de extrema importância para os recém-nascidos, pois podem apresentar icterícia em torno de um a seis dias de vida caso apresentem a deficiência da enzima G-6PD. A intensidade pode variar da forma leve – que se assemelha à icterícia fisiológica no período neonatal – até uma forma mais grave com altos graus de bilirrubina indireta (*Kernicterus*) com dano neurológico permanente. Também nestes casos mais graves, pode ocorrer o aparecimento de eritrócitos com alterações morfológicas, hemólise intravascular e corpúsculos de Heinz.
A partir do texto, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.
I. A deficiência de G-6PD causa, mais frequentemente, quadro de anemia hemolítica ocasional, episódica, aguda, relacionada aos fatores precipitantes, tais como infecções, cetoacidose diabética ou ingestão de substâncias oxidantes.

PORQUE

II. A hemólise após a ingestão do feijão de fava (*Vicia faba*), provavelmente pela presença de substâncias oxidantes nessa leguminosa.

A respeito dessas asserções, assinale a opção correta.
a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II uma justificativa correta da I.
b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.
c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.
d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.
e) A asserção I e II são proposições falsas.

2. A icterícia neonatal é a manifestação mais grave da deficiência de G-6PD, por ser potencialmente associado ao kernicterus (toxicidade da bilirrubina às células cerebrais). Apesar de associada à deficiência de G-6PD, não é exclusivamente em razão da hemólise, mas da inabilidade do fígado do recém-nascido em conjugar a bilirrubina indireta. Considerando o contexto apresentado, avalie as afirmativas, marque (V) para verdadeiro e (F) para falso.

I. ( ) Pode ser feito o diagnóstico pela medida da atividade enzimática das hemácias. Este teste pode ser realizado até mesmo por meio de amostras de sangue em papel filtro, sendo isto o que ocorre no conhecido "teste do pezinho", que é a triagem neonatal.

II. ( ) Nos casos graves de ocorrência neonatal, muitas vezes é necessária exsanguíneo-transfusão. Transfusões de sangue podem ser necessárias ao longo da vida do indivíduo. Suplementação com ácido fólico é indicada.

III. ( ) A coexistência de gene para a deficiência de G-6PD e para a anemia falciforme mostra relação entre as duas patologias, o que agrava mais o quadro do paciente deste o nascimento.

IV. ( ) Anemia hemolítica não esferocítica congênita é uma forma mais prevalente da deficiência de G-6PD, relacionada a variantes com atividade enzimática normal e que necessita de fator precipitante, cursando com hemólise esporádica e anemia.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

a) I-V – II-V – III-F – IV-V.
b) I-F – II-V – III-F – IV-F.
c) I-V – II-V – III-F – IV-F.
d) I-V – II-V – III-V – IV-V.
e) I-V – II-F – III-V – IV-F.

3. Anormalidades da via glicolítica, como no decorrer de sua diferenciação os eritrócitos sacrificaram não apenas seus núcleos e ribossomos como também suas mitocôndrias, dependem exclusivamente da parte anaeróbia da via glicolítica para produzir energia na forma de ATP. A maioria do ATP é usada para o transporte de cátions no eritrócito contra um gradiente de concentração através da membrana. Se isso falhar, devido a um defeito em alguma das enzimas da via glicolítica, o resultado será doença hemolítica. A respeito das informações, análise as proposições a seguir:

I. Ocorrem episódios de hemólise menos frequentes, embora a deficiência de G-6PD também seja severa (< 10% do normal). Quando tais indivíduos ingerem um tipo de feijão (*Vicia faba*), desencadeia-se a

hemólise intravascular, com cefaleia, tonturas, icterícia, hemoglobinúria, corpúsculos de Heinz nos eritrócitos do sangue.
II. Onde 10% da glicose é metabolizada, e onde atua a G-6PD, que em níveis normais induz à formação de Nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato reduzido (NADPH) que, por sua vez, mantém um potencial redutor, impedindo a oxidação da hemoglobina, mantém a integridade do eritrócito e a função carreadora de oxigênio.
III. Ocorrem em indivíduos brancos, na forma de anemia hemolítica não-esferocítica congênita. Há níveis muito baixos da enzima nos eritrócitos (< 5% do normal), com taxas reduzidas de GSH.
Em relação às proposições I, II, e III foi feita a seguinte asserção:
A proposição I descreve uma variante genética para a deficiência de G-6PD, a _____, enquanto a proposição II descreve o mecanismo _____ e a proposição III descreve as características da _____da G-6PD.

Qual das alternativas traz a correta ordem de preenchimento das lacunas.

a) variante tipo II – via glicolítica – variante tipo III.
b) variante tipo I – ciclo de Embden-Meyerhof – variante tipo II.
c) variante tipo III – ciclo de Krebs – variante tipo I.
d) variante tipo II – ciclo das pentoses – variante tipo I.
e) variante tipo III – *shunt* das pentoses – variante tipo I.

Seção 2.3

Hemoglobinopatias hemolíticas – Anemia Falciforme Homozigótica (HbSS)

Diálogo aberto

Caro aluno, para finalizarmos a segunda unidade, iremos trabalhar no contexto de uma das anemias hemolíticas mais importantes, a Anemia Falciforme Homozigótica (HbSS), uma anemia hemolítica crônica grave, decorrente mutação genética hereditária que cursa com encurtamento da vida do eritrócito. Retomamos a rotina do nosso farmacêutico, mas agora no laboratório de análises clínicas onde é analista sênior. Em uma das rotinas, no setor de hematologia, o profissional se deparou com um hemograma de um paciente de 18 anos, sexo masculino, que apresentou um exame com anemia normocrômica-normocítica, com elevado grau de poiquilocitose, Hemoglobina de 9 e RDW (*Red Cell Distribution Width*) muito elevado. A morfologia eritrocitária apresentava drepanócitos (+++). Será que com essas características do hemograma já podemos dizer que se trata de um paciente com anemia falciforme? Será que o hemograma é capaz de diferenciar a anemia (SS) das demais doenças falciformes como (SC, Stal, SD, etc)? Como você poderá ajudar nosso farmacêutico a colocar as observações corretas no laudo final deste paciente? Para lhe ajudar neste sentido vamos estudar nesta seção, os principais dados conceituais, clínicos, laboratoriais e o tratamento da anemia falciforme homozigótica (HbSS ou simplesmente SS). Preparado? Vamos lá!

Não pode faltar

Para que você possa entender melhor a anemia que iremos discutir nesta seção, primeiramente vamos conhecer um panorama geral das Hemoglobinopatias. As anemias hereditárias decorrentes de alterações na molécula da hemoglobina são as mais comuns dentre as doenças geneticamente determinadas e compreendem um grupo de condições de considerável complexidade. Alguns tipos

de anemias hereditárias são raros e pouco importantes do ponto de vista de saúde pública; entretanto, dois grupos se destacam: as doenças hereditárias por alterações da hemoglobina e a deficiência da enzima eritrocitária glicose 6-fosfatodesidrogenase (G-6PD). Aproximadamente 12 a 15% da população mundial são portadores assintomáticos de uma ou mais formas de anemias hereditárias, notadamente de Hemoglobinopatias, talassemias e deficiência de G-6PD. Estima-se que essas três alterações juntas causem a morte de cerca de três a quatro crianças em cada mil recém-nascidos em todo o mundo, induzindo também significativa morbidade crônica.

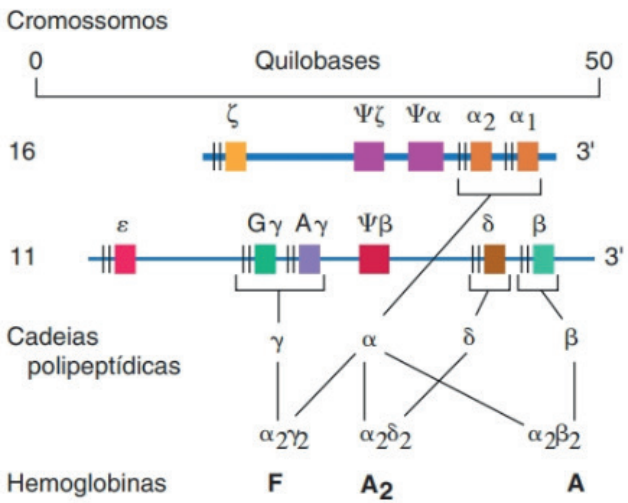
Hemoglobinopatias são anemias hereditárias causadas por distúrbios na intensidade de síntese (alterações em genes reguladores) ou na estrutura (troca de aminoácidos – alterações de genes estruturais) das cadeias polipeptídicas da hemoglobina, principal proteína intraeritrocitárias. Estas alterações são basicamente divididas em: alterações quantitativas – as talassemias, que se caracterizam pela diminuição ou ausência de síntese em uma ou mais cadeias polipeptídicas de globina; alterações qualitativas – as hemoglobinas variantes, que aparecem como resultado de mutações estruturais nos genes α, β, γ e δ que acarretam a substituição de aminoácidos nas respectivas cadeias polipeptídicas. As globinas são a parte proteica da hemoglobina, constituída por quatro cadeias polipeptídicas, denominadas alfa (α), beta (β), gama (γ) e delta (δ), que se associam duas a duas para formar os vários tipos de hemoglobina.

Durante a vida embrionária, fetal e adulta, são produzidas diferentes hemoglobinas, cada uma consistindo em um tetrâmero de cadeias polipeptídicas de globina: um par de cadeias tipo α constituídas por 141 aminoácidos e um par de cadeias tipo β com 146 aminoácidos. A principal hemoglobina do adulto, HbA, tem a estrutura $\alpha 2 \beta 2$. A HbF ($\alpha 2 \gamma 2$) predomina durante a maior parte da gestação, e a HbA2 ($\alpha 2 \delta 2$) é uma hemoglobina do adulto de menor importância. As hemoglobinas embrionárias não são consideradas aqui. Cada cadeia de globina engloba um único grupo heme, que consiste em um anel de protoporfirina IX em complexo com um único átomo de ferro no estado ferroso. Cada grupo heme pode ligar-se a uma única molécula de oxigênio; por conseguinte, cada molécula de hemoglobina tem a capacidade de transportar até quatro moléculas de oxigênio.

Assimile

Os genes da globina. Os genes do tipo α (α, ζ) são codificados no cromossomo 16; os genes do tipo β(β, γ, δ e ε) são codificados no cromossomo 11. Os genes α e ζ codificam globinas embrionárias.

Figura 2.6 | Representação esquemática dos genes que produzem diferentes hemoglobinas em seus respectivos cromossomos



Fonte: Longo (2015, p. 66)

A organização do gene da globina humana tem sido extensivamente estudada, da mesma forma como se conhece a relação entre a estrutura gênica, a sua função e o produto final e a distribuição nas diferentes populações, resultando em centenas de variantes, envolvendo todos os genes da globina, cerca de 400 diferentes modificações nos genes podem originar talassemias, o que fornece dados importantes sobre o papel da seleção natural, miscigenação racial e migrações humanas. O Brasil, país de proporções continentais, caracteriza-se por significativa miscigenação, na qual o processo de colonização teve grande influência na dispersão de genes, notadamente dos que provocam as Hemoglobinopatias e as talassemias. Assim, a distribuição das hemoglobinas anormais, provenientes de formas variantes e

talassemias, está intimamente relacionada às etnias que compõem nossa população. Análises realizadas em indígenas brasileiros não miscigenados revelaram ausência de hemoglobinas anormais entre diversas tribos de diferentes regiões.

Existem mais de 700 variantes de hemoglobinas já caraterizadas no mundo, e em sua maior parte a substituição de aminoácidos ocorre na cadeia beta, seguida da alfa. Entretanto, a grande maioria dessas mutações não origina anemias hemolíticas.

Além das talassemias alfa e beta, as variantes de importância clínica, por causarem estados hemolíticos, são as hemoglobinas S, C, D e E em homozigose ou em dupla heterozigose, bem como suas interações com as talassemias.

Saiba mais

Aos genes que ocupam o mesmo lugar (locus) em cromossomos homólogos damos o nome de alelos. Na genética, os seres homozigotos possuem pares de genes alelos idênticos, enquanto que os heterozigotos caracterizam os indivíduos que possuem dois genes alelos distintos. Quando dizemos que um indivíduo é homozigoto para determinada característica, estamos dizendo que ele possui dois alelos iguais para aquele caráter. Como cada célula possui dois alelos iguais, todos os gametas de um indivíduo homozigoto são iguais. Quando falamos que um indivíduo é heterozigoto, estamos dizendo que os alelos para determinada característica são diferentes. Heterozigose dupla é aquele portador de dois distúrbios autossômicos recessivos, mas não é afetado por nenhum dos dois.

Dados conceituais da HbSS

A Hb SS é uma anemia hemolítica crônica grave decorrente de uma mutação genética que evolui com diminuição da meia vida do eritrócito. A presença de Hb S em homozigose (Hb SS) induz os eritrócitos a se transformarem em células em forma de foice, que são prontamente destruídas pelo sistema monocítico-macrofágico.

As Hemoglobinopatias de maior importância no meio médico, pela frequência e morbidade, são as doenças falciformes. As duas hemoglobinas variantes mais frequentes na população brasileira, Hb S e Hb C, ambas de origem africana, mostram a intensa participação

do negro africano na composição populacional brasileira, fato esse que é bem caracterizado nos estudos de prevalência de Hemoglobinopatias realizado em diferentes regiões do Brasil.

Hemoglobinopatia S – Anemia Falciforme ou Drepanocítica – HbSS (Homozigótica), são denominações usadas para essa anemia, que é a mais frequente das hemoglobinopatias, e clinicamente a mais importante. Tem distribuição geográfica preferencial: África Tropical (Central e Ocidental). Casos raros são encontrados em países do mediterrâneo. No nosso meio, é encontrada de modo preferencial em indivíduos negros e mulatos, nas formas homozigótica e heterozigótica.

Você já deve ter ouvido o termo "estado falciforme", estes são entidades caracterizadas pela presença de hemoglobina S no interior dos eritrócitos, independentemente da sua quantidade ou da sua herança genética, seja em heterozigose simples, em dupla heterozigose ou homozigose. Este são classificados em:

- Traço falciforme: Hb AS [Hb S em homozigose simples $(\beta^A\beta^S)$]; com 30 a 45% de Hb S. não há anemia, é o portador assintomático.
- Doenças falciformes:

- Anemia falciforme: Hb SS [Hb S em homozigose: $(\beta^S\beta^S)$]; com mais de 80% de Hb S. Anemia hemolítica grave.

- Doença SC: Hb SC [dupla heterozigose: $(\beta^S\beta^C)$]; valores equivalentes, aproximadamente 50% de HbS e Hb C. Há anemia hemolítica moderada;

- Doença SD ou SE: similares à SC, porém mais rara.

- Microdrepanocitose: Hb S/talassemias (dupla heterozigose); 50% ou mais de Hb S. Há anemia hemolítica de moderada a grave.

- Doenças S/PHHF: dupla heterozigose do gene Hb S com gene da persistência hereditária de hemoglobina fetal (PHHF); 50% ou mais de Hb S. Há anemia hemolítica leve.

Dados epidemiológicos da HbSS

As Hemoglobinopatias são particularmente comuns em áreas onde a malária é endêmica. Acredita-se que esse agrupamento de Hemoglobinopatias reflita uma vantagem de sobrevida seletiva para os eritrócitos anormais, que presumivelmente oferecem

um ambiente menos favorável durante os estágios eritrocitários obrigatórios do ciclo evolutivo do parasita.

A HbSS é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil, ocorrendo predominantemente entre afrodescendentes. A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo de composição negróide ou caucasóide da população. Assim, a prevalência de heterozigotos para a Hb S é maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%).

O Traço Falciforme na população geral tem variação em torno de 4% a 8%, em afrodescendentes de 6% a 10%. A expectativa de indivíduos Hb AS é de 7 para cada 200.000 nascimentos. Para a anemia falciforme Hb SS estima-se 25.000 a 30.000 casos no Brasil, com cerca de 3.500 casos novos por ano.

Quadro 2.3 | Incidência da doença falciforme em alguns estados do Brasil que realizam a triagem neonatal no serviço público

ESTADOS	INCIDÊNCIA
Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1.300
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais, Goiás	1:1.400
Espírito Santo	1:1.800
São Paulo	1:4.000
Rio Grande do Sul	1:11.000
Santa Catarina e Paraná	1:13.500

Fonte: Brasil (2012, p. 9)

Quadro 2.4 | Incidência do traço falciforme em alguns estados do Brasil que realizam a triagem neonatal no serviço público

ESTADOS	INCIDÊNCIA
Bahia	1:17
Rio de Janeiro	1:20
Pernambuco, Maranhão	1:23
Goiás	1:25
Espírito Santo	1:28
Minas Gerais	1:30
São Paulo	1:35
Rio Grande do Sul, Paraná e Santa Catarina	1:65

Fonte: Brasil (2012, p. 9)

Patogênese e etiopatogenia da HbSS

A causa da alteração da hemoglobina na anemia Hb SS é a substituição do aminoácido ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia polipeptídica beta. A hemoglobina S (Hb SS) é formada por duas cadeias alfa e duas cadeias beta — α 2 β 2 —, cujos genes alfas são normais (α α), mas os genes betas são de tipo β^S ($\beta^S\beta^S$). A modificação que dá origem à Hb SS faz com que, as baixas tensões de O_2, presentes nos pequenos vasos capilares dessa hemoglobina se polimerizem, formando estruturas filamentosas, os polímeros de desoxihemoglobina (desoxi-HbS: hemoglobina S não oxigenada). As baixas temperaturas e a queda do pH aumentam a formação da desoxihemoglobina.

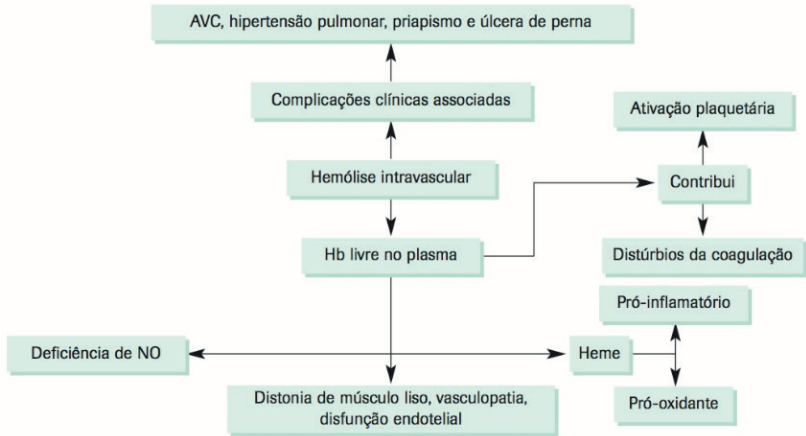
A substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da hemoglobina diminui a solubilidade da HbS no estado desoxigenado, fazendo as moléculas de desoxi-HbS se polimerizarem. A polimerização é o evento primário e indispensável na patogênese molecular da anemia falciforme. O polímero é uma estrutura helicoidal, que se dispõe no eixo longitudinal do eritrócito, distorcendo a célula a qual assume o formato de foice ou crescente. Com a reoxigenação, os polímeros se desfazem e a célula reassume seu formato original. Os diversos ciclos de falcização e desfalcização

levam a alterações permanentes da membrana eritrocitária, tornando a célula irreversivelmente falcizada, independentemente da tensão de oxigênio. A polimerização da desoxi-HbS é influenciada por numerosos fatores, sendo particularmente importantes à concentração intracelular de HbS, a hipóxia, a acidose e a quantidade de HbF (hemoglobina fetal). A HbF inibe a polimerização da HbS, e sua proporção varia não só de paciente para paciente, mas também entre os eritrócitos do mesmo paciente, dando origem a uma população celular heterogênea.

A homeostase (equilíbrio) de cátions também está prejudicada nas células falciformes, devido a redução da capacidade de manter o gradiente normal de potássio pela ativação dos canais de potássio e cloreto da membrana do eritrócito. Como resultado, os eritrócitos falciformes variam em densidade e deformabilidade. Os indivíduos com maiores quantidades de eritrócitos irreversivelmente falcizados e de células densas têm mais hemólise e mais anemia, mas não tem, necessariamente, maior incidência de eventos vaso-oclusivos.

A hemólise nas Hb SS é principalmente extra vascular, decorrente da fagocitose, pelas células reticuloendoteliais, dos eritrócitos danificados. Uma proporção dos eritrócitos lesados é destruída no intravascular, com liberação excessiva de hemoglobina na circulação, superando a capacidade de ligação da haptoglobina (proteína plasmática que transporta hemoglobina livre em direção ao fígado). A hemoglobina livre no plasma inativa o oxido nítrico (NO), processo que promove vasoconstrição e inflamação, deflagrando as complicações vaso-oclusivas. Certas complicações, como Acidente Vascular Cerebral (AVC), hipertensão pulmonar, priapismo (condição médica geralmente dolorosa e potencialmente danosa na qual o pênis ereto não retorna ao seu estado flácido, apesar da ausência de estimulação física e psicológica) e úlcera de perna, estão intimamente relacionadas à intensidade da hemólise, enquanto outras, como crises dolorosas, síndrome torácica aguda (STA) e osteonecrose, estão ligadas à viscosidade sanguínea elevada e às interações entre as células falciformes, leucócitos e endotélio.

Figura 2.7 | Papel da hemólise intravascular na anemia falciforme



Fonte: Martins et al. (2016, p. 83)

Características clínicas e laboratoriais da HbSS

As características clínicas da anemia falciforme são marcadas por grande variabilidade entre seus portadores, principalmente relacionadas ao grau de anemia, à quantidade e composição de Hb F, entre outras características hematológicas. Fatores ambientais estão envolvidos na variabilidade clínica e não devem ser desprezados na análise global. Entretanto, a grande maioria das diferenças clínicas e hematológicas deve¬-se aos fatores genéticos relacionados aos outros genes que podem ou não estar ligados ao gene da Hb S e que são capazes de modificar a expressão da doença.

Os eventos agudos que requerem tratamento de urgência nesses pacientes são: crises dolorosas, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, episódios de anemia aguda (crise aplástica, sequestro esplênico) e priapismo. As principais complicações crônicas são úlceras de perna, acometimento renal de várias naturezas podendo culminar com insuficiência renal dialítica, hipertensão pulmonar, necrose isquêmica de cabeça de fêmur, retinopatia proliferativa, sobrecarga de ferro nos pacientes politransfundidos, insuficiência cardíaca congestiva e osteomielite.

Atenção

O traço falciforme pode estar associado, ocasionalmente, às condições clínicas graves que incluem hipostenúria, hematúria e aumento no risco às infecções do trato urinário durante a gravidez e retardo constitucional da puberdade. Os portadores de Hb AS, quando iniciam quadro de hipóxia, raramente desenvolvem sintomas relacionados à vaso-oclusão. No entanto, existem relatos de morte súbita e complicações clínicas em portadores de HbAS expostos às condições de baixa tensão de oxigênio, como anestesias prolongadas, esforços físicos extenuantes e trabalho sob condições adversas. Mutações em sítios de regulação dos genes gamaglobina podem conferir fenótipo mais grave ao portador de Hb AS. Casos em que a anemia leve é persistente devem ser investigados quanto ao perfil do ferro e a possível ocorrência de variantes similares à Hb S.

Um problema adicional e menos reconhecido nas pessoas com síndromes falciformes, principalmente na HbSS é a vida sob condições de estresse psicossocial. Esses indivíduos possuem não somente o estresse advindo do fato de serem portadores de doença crônica, mas também, convivem com o problema da natureza de sua doença, cuja repetição das crises afeta sua atuação, tanto na escola quanto no trabalho, e reduz potencialmente seu senso de autoestima.

O diagnóstico baseia-se principalmente em técnicas eletroforéticas, hemogramas e dosagem de Hb fetal e detecção da mutação específica; a associação de metodologias de diagnóstico é decisiva. Há casos em que o padrão eletroforético da anemia falciforme é similar aos de associações entre Hb S/betatalassemia, Hb S/deltabetatalassemia e Hb S/PHHF (persistência hereditária de hemoglobina fetal). Nessas situações, as análises laboratoriais devem ser precisas, já que o quadro clínico do paciente pouco difere em cada uma delas. Por exemplo, os sintomas dos pacientes com Hb S/betatalassemia zero são parecidos aos dos pacientes com Hb SS, enquanto aqueles que apresentam Hb S/deltabetatalassemia possuem poucos sintomas e os portadores de Hb S/PHHF são assintomáticos, apesar da similaridade no padrão eletroforético de todos eles. Quantificações de Hb A2 e Hb F podem ajudar a distinguir essas alterações. Em geral, a Hb A2 está aumentada (acima

de 3,5%), nos casos de associações com betatalassemia zero, e baixa em pacientes com Hb S/deltabetatalassemias e Hb S/PHHF. A Hb F está mais alta em portadores de Hb S/betatalassemia do que em pacientes com Hb SS. Entretanto, os valores dos índices de VCM são fundamentais no direcionamento dos resultados. Nos casos em que se suspeita de Hb S/PHHF, a pesquisa de distribuição intraeritrocitárias de Hb F nos pais deverá ser realizada. A análise molecular complementará os achados laboratoriais clássicos e, em conjunto com a clínica, possibilitará a conclusão diagnóstica.

Exemplificando

As técnicas laboratoriais básicas destinadas ao diagnóstico das principais Hemoglobinopatias, são divididos em dois grupos:

1. Testes gerais: eritrograma e morfologia eritrocítica (presença de drepanócitos: hemácias em forma de foice para Hb SS); contagem de reticulócitos; resistência globular em NaCl a 0,36%; eletroforese alcalina em acetato de celulose pH 8,6.

2. Testes específicos: eletroforese ácida em gel de ágar pH 6,2; teste de solubilidade e/ou falcização; determinação espectrofotométrica de Hb A2 por eluição; determinação espectrofotométrica de Hb Fetal por desnaturação alcalina; pesquisa intraeritrocitárias de Hb H, corpos de Heinz e Hb F, teste de instabilidade ao calor ou precipitação pelo isopropanolol; determinação espectrofotométrica da metemoglobina.

Tratamento Farmacológico da HbSS, seus efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da HbSS

Os pacientes com síndromes falciformes necessitam de assistência contínua. A familiaridade com o padrão dos sintomas proporciona a melhor defesa contra o uso excessivo do pronto-socorro, de internação e dependência de narcóticos.

O controle das crises álgicas agudas inclui hidratação vigorosa, avaliação completa das causas subjacentes (como infecção) e analgesia agressiva administrada com prescrição permanente e/ou bomba de analgesia controlada pelo paciente (ACP). A morfina (0,1-0,15 mg/kg a cada 3-4 h) deve ser usada para controlar a dor

intensa. A dor óssea também pode responder ao cetorolaco (dose inicial de 30-60 mg; a seguir, 15-30 mg a cada 6-8 h). A inalação de oxido nitroso pode proporcionar o alívio da dor a curto prazo, mas é preciso ter muita cautela para evitar a hipóxia e depressão respiratória. O oxido nitroso também aumenta a afinidade pelo O_2, reduzindo o transporte de O_2 para os tecidos. Seu uso só deve ser efetuado por especialistas. Muitas crises podem ser controladas no lar com hidratação e analgesia oral.

O avanço mais significativo no tratamento da anemia falciforme foi a introdução da hidroxiureia como base da terapia para os pacientes com sintomas graves. A hidroxiureia (10-30 mg/kg/ dia) aumenta a hemoglobina fetal e pode exercer efeitos benéficos sobre a hidratação dos eritrócitos, aderência à parede vascular e supressão das contagens dos granulócitos e reticulócitos.

Na década de 1990, a hidroxiureia foi utilizada pela primeira vez para tratar anemia falciforme. Esse agente citostático que bloqueia a divisão celular por inibição da ribonucleotídio redutase havia sido previamente empregado no tratamento de distúrbios hematológicos clonais, como leucemia mielóide crônica e policitemia vera. Com base nessa experiência, sabia-se que a hidroxiureia era relativamente segura para administração por longo prazo, mesmo em crianças; a supressão de leucócitos e produção de plaquetas ficou conhecida como seu principal efeito adverso. A indução da HbF pela hidroxiureia é mais lenta que a da azacitidina este agente antitumoral 5-azacitidina foi o primeiro que demonstrou elevar a HbF. Nunca alcançou uso disseminado devido à preocupação quanto à sua toxicidade aguda e carcinogênese. Contudo, a administração de baixas doses do agente relacionado, a 5-desoxiazacitidina (decitabina), pode elevar os níveis de HbF com toxicidade mais aceitável.

A hidroxiureia mostrou-se efetiva em cerca de 60% dos pacientes com anemia falciforme. Nestes ela aumenta os níveis de HbF em 20% ou mais, diminui a frequência de crises dolorosas em 50% (de 4,5 a 2,5 por ano, em média) e reduz o número de transfusões necessárias para pacientes que apresentam três ou mais crises por ano. Entretanto, não impede lesão de órgãos-alvo, nem acidente vascular cerebral. Em 1998, a hidroxiureia foi aprovada pela FDA para uso no tratamento da anemia falciforme. A despeito de sua longa história de uso, o mecanismo de ação da hidroxiureia na

anemia falciforme permanece incerto. A hipótese atual é a de que esse agente bloqueia a divisão dos precursores eritróides que expressam a HbS, o que desencadeia, de algum modo, a reversão de padrão fetal de expressão da hemoglobina, na tentativa de manter a produção de hemácias. É interessante assinalar que o mecanismo pelo qual a hidroxiureia aumenta a expressão da HbF e não depende da inibição da ribonucleotídio redutase.

Seus principais efeitos adversos estão ligados à mielossupressão, leucemia secundária com uso a longo toxicidade gastrointestinal e úlceras na pele. É contraindicado na depressão grave da medula óssea, bem como na gravidez e lactação.

Em relação às interações medicamentosas da hidroxiureia, não há estudos adequados sobre interação entre essa e outros medicamentos. Portanto, o uso concomitante de outros fármacos, principalmente os que também possam produzir depressão da medula óssea, como os imunossupressores, deve ser cuidadosamente monitorizado.

Butiratos (p. ex., butirato de arginina, fenilbutirato) são ácidos graxos de cadeia curta que inibem histona desacetilases, enzimas que modificam o DNA, tornando-o inacessível aos fatores de transcrição. Em ensaios clínicos preliminares, constatou-se que butiratos aumentam os níveis de HbF de 2% para mais de 20%, embora aparentemente não sejam efetivos em pacientes com níveis basais de HbF inferiores a 1%. Em animais de laboratório, butiratos impedem a mudança de HbF para HbS, e crianças nascidas de mães diabéticas (cujo sangue contém níveis elevados de butiratos) apresentam níveis de HbF mais altos do que o normal. Acredita-se que tais fármacos atuem sobre certos fatores de transcrição, propiciando manutenção ou recuperação de sua atividade. Embora esse mecanismo possa explicar a produção aumentada de HbF em resposta a butiratos, não explica a seletividade destes para a produção de HbF em relação à expressão da HbS em pacientes com anemia falciforme.

O Transplante de Medula Óssea (TMO) seria a medida curativa a ser usada, pois substitui a linhagem vermelha anormal. Ele tem sido realizado em vários centros, mas a decisão de se adotar um método radical como este nem sempre é fácil, devido aos riscos inerentes ao tratamento (grande porcentagem de mortalidade e de

complicações). Vários fatores estão envolvidos na recomendação de um transplante, seja de células medulares, seja de células-tronco periféricas ou de cordão umbilical.

Pesquise mais

Saiba mais sobre o uso da hidroxiureia na anemia falciforme no artigo a seguir.

CANÇADO, Rodolfo D. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** São Paulo, v. 31, n. 5, p. 361-6, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2009nahead/aop7709.pdf>. Acesso em: 12 maio 2018.

E de maneira muito didática, reforce alguns conceitos, assistindo ao vídeo.

ACADEMIA DE CIÊNCIA. **Anemia Falciforme**. Academia de Ciência e Tecnologia. São José do Rio Preto, 2011. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=FBXcJN1ETa4&t=27s>. Acesso em: 12 maio 2018

Sem medo de errar

Nosso farmacêutico, no laboratório de análises clínicas em uma rotina analítica, no setor de hematologia, tinha pela frente um hemograma de um paciente de 18 anos, sexo masculino, que apresentou anemia normocrômica-normocítica, com elevado grau de poiquilocitose, Hb de 9 mg/dL e RDW bastante elevado. A morfologia eritrocitária apresentava drepanócitos (+++). Com essas características do hemograma, será que se trata de um paciente com anemia falciforme? Será que o hemograma é capaz de diferenciar a anemia (SS) das demais doenças falciformes como SC, Stal, SD, etc? Como o farmacêutico poderia colocar as observações corretas no laudo final deste paciente?

O diagnóstico da anemia falciforme pode iniciar-se a partir de um bom hemograma, que revela uma anemia grave, acompanhado da análise da morfologia eritrocitária na extensão sanguínea

corada, geralmente com presença de drepanócitos (hemácias em forma de foice). A contagem de reticulócitos é elevada, uma característica comum nos processos hemolíticos, juntamente com a elevação da bilirrubina indireta e da Lactoto Desidrogenase (LDL). Entretanto, isoladamente um hemograma, mesmo com a presença de drepanócitos, não diferencia a anemia (SS) das demais doenças falciformes (SC, S/tal, SD, etc.), que, apesar de em menor proporção, também podem apresentar células falciformes na extensão sanguínea. Deste modo, há necessidade de testes diferenciais mais específicos. Poderia ser utilizado o teste de falcização e solubilidade, mas ambos também podem não ajudar na diferenciação das demais entidades patológicas falciformes. O diagnóstico definitivo para anemia falciforme (SS) é feito pela eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose (mancha única na posição S), confirmado pela eletroforese em ágar ácido (que revela mancha única na posição S e certa elevação de hemoglobina fetal). Uma vez feito estes testes, nosso farmacêutico teria todas as condições para colocar as informações corretas no laudo laboratorial do paciente em discussão.

Avançando na prática

Terapias para aumentar a hemoglobina fetal em pacientes pediátricos

Descrição da situação-problema

Um farmacêutico clínico que atua em um hospital pediátrico, estava diante de um estudo para contribuir na escolha de terapia para uma criança que irá completar três anos de idade com diagnóstico de anemia falciforme (SS). A anemia falciforme caracteriza-se por crises agudas de dor, suscetibilidade aumentada a infecções e anemia hemolítica profunda. Hemácias que contêm hemoglobina falciforme (HbSS) constituem a causa raiz dessas manifestações clínicas da doença, que começa na infância, quando se inicia a produção da HbSS. Recém-nascidos e lactentes com anemia falciforme são assintomáticos, visto que a expressão do gene da globina fetal persiste por muitos meses após o nascimento, mantendo níveis elevados de Hemoglobina fetal (HbF). Assim, quais terapias farmacológicas podem ser usadas para o aumento da HbF, e quais recomendações o farmacêutico deveria apontar na discussão desse caso?

Resolução da situação-problema

Em pacientes com anemia falciforme, os níveis típicos de HbF correspondem a 15% da hemoglobina total aos dois anos de idade, e a 1 a 5% da hemoglobina total nos adultos. Em concordância com essa observação, adultos nos quais persiste a expressão da HbF em altos níveis apresentam crises de dor menos frequentes e anemia mais leve do que aqueles com baixa expressão. Com base nessas observações, o aumento dos níveis de HbF tornou-se meta terapêutica a ser alcançada. Em princípio, para aumentar a expressão de HbF no adulto, pode ser conseguida pelo uso da 5-azacitidina e hidroxiureia. Os butiratos, classe de fármacos ainda em fase de estudos clínicos, pode estimular a expressão de HbF em adultos e impedir a mudança de sua expressão para a hemoglobina HbSS em crianças. Estudos preliminares sugerem que 5-azacitidina e hidroxiureia podem ser sinérgicas com butiratos. Porém, todos devem ser profundamente estudados antes da escolha final para o tratamento em crianças, baseado em seus riscos e benefícios. No caso da hidroxiureia, pacientes pediátricos são uma situação especial e o fármaco só deve ser indicado para crianças com menos de três anos de idade que tenham apresentado os seguintes fatores: dactilite (inflamação nos dedos dos pés ou das mãos) antes do primeiro ano de vida; concentração de Hb persistentemente menor que 7 g/dL e contagem de leucócitos maior que $20x10^9$/L.

Faça valer a pena

1. O traço falcêmico é habitualmente assintomático. A anemia e as crises álgicas são raras. Um sintoma incomum, porém altamente distinto, é a hematúria indolor, que ocorre frequentemente em adolescentes do sexo masculino, talvez em consequência de necrose papilar.
Considerando o texto apresentado, avalie as afirmativas e marque V para as verdadeiras e F para as falsas.
I. ( ) O traço falciforme caracteriza o portador assintomático, heterozigoto da Hb S, sendo representado por Hb AS; não padece de doença e nem possui alterações no número de hemácias.
II. ( ) Nessa condição heterozigota, ocorre a herança de um gene beta S e outro beta A, resultando na produção de cadeias beta normais (Hb A) e beta S (Hb S), sempre com predomínio de Hb A.

III. ( ) O diagnóstico laboratorial é feito por técnicas eletroforéticas; indivíduos que manifestam mais Hb S do que Hb A devem ser mais bem investigados, pois podem ser portadores de Hb S/beta mais talassemia.
IV. ( ) Mutações em sítios de regulação dos genes gamaglobina podem conferir fenótipo mais grave ao portador de Hb AS, conforme relatado na literatura. Casos em que a anemia leve é persistente devem ser investigados quanto ao perfil do ferro e a possível ocorrência de variantes similares à Hb S.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA.

a) I-V – II-V – III-V – IV-V.
b) I-F – II-V – III-V – IV-F.
c) I-V – II-F – III-F – IV-V.
d) I-V – II-V – III-V – IV-F.
e) I-F – II-V – III-V – IV-V.

2. A polimerização da Hb S deforma o glóbulo vermelho, fazendo com que a célula perca seu aspecto discoide, tornando-se alongada e com filamentos nas suas extremidades. Essas mudanças alteram a estabilidade da bomba de sódio e potássio, com consequente perda de potássio e água, além do aumento da concentração de Hb S, fato que favorece a polimerização. Há também elevação da concentração intracelular de cálcio, pela falência da bomba de cálcio/ATPase, e da permeabilidade da membrana a esse íon.
A partir do texto, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.

I. As alterações de membrana, resultantes da polimerização, podem ser revertidas, com a reoxigenação celular. Quando o processo de falcização é repetitivo, as alterações funcionais aumentam e a célula torna-se irreversivelmente falcizada.

PORQUE

II. O tempo para a ocorrência do processo de falcização varia de 2 a 4 min, enquanto o tempo que as hemácias permanecem na circulação venosa é de 10 a 15 segundos. Dessa forma, em áreas de estase, a vulnerabilidade à falcização é maior.

A respeito dessas asserções, assinale a opção CORRETA:

a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II uma justificativa correta da I.

b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.
c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.
d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.
e) A asserção I e II são proposições falsas.

3. A grande maioria das variantes de hemoglobina origina-se por substituição de um único aminoácido da cadeia polipeptídica. Poucas se encontram associadas às manifestações clínicas e/ou hematológicas que, quando presentes, têm seu grau de expressão intimamente relacionado ao local e à extensão da mutação. Assim, as hemoglobinas variantes podem ser classificadas segundo suas características funcionais, em grupos destinos, mas que têm diagnóstico laboratorial semelhantes em alguns aspectos.

Considerando as informações apresentadas, avalie as afirmativas a seguir:
I. O diagnóstico diferencial entre as hemoglobinopatias variantes tem teste de falcização negativo (síndromes falcêmicas ou falciformes). Baseia-se na morfologia dos eritrócitos circulantes, e o mesmo é positivo apenas na Hb SS.
II. Eritrócitos alongados e células em alvo são frequentes na forma homozigótica HbSS. Na associação HbS/tal chama a atenção o grande número de hemácias em alvo e a hipocromia acentuada destas.
III. A eletroforese de hemoglobina, feita rotineiramente em pH alcalino, mostra a variante HbS, com mobilidade diferente da hemoglobina A. Outras hemoglobinas anormais podem ter migração eletroforética semelhante à da HbS, sendo necessária a realização do teste em condições técnicas diferentes, para se obter a diferenciação.
IV. Na Hb SS, há alterações qualitativas dos eritrócitos, como policromasia ia, poiquilocitose, anisocitose, pontuação basófila, corpúsculos de Howell-Jolly, eritroblastos circulantes e hemácias em alvo. É frequente o achado de hemácias alongadas, lembrando formas em foice.

É correto o que se afirma em:

a) I, apenas.
b) I e II, apenas.
c) II e III, apenas
d) II, III e IV, apenas.
e) I, II, III e IV.

Referências

ACADEMIA DE CIÊNCIA. **Anemia Falciforme.** Academia de Ciência e Tecnologia. São José do Rio Preto, 2011. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=FBXcJN1ETa4&t=27s>. Acesso em: 12 maio 2018. (Vídeo do YouTube)

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS. Eculizumab – Resumo das características do medicamento. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135986/anx_135986_pt.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2018.

ARRUDA, M. M. de A. S. et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. **Revista da Associação Médica Brasileira.** São Paulo, v. 56, n. 2, p. 214-221, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n2/a22v56n2.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme:** condutas básicas para tratamento/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2018.

CANÇADO, R. D. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** São Paulo, v. 31, n. 5, p. 361-6, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2009nahead/aop7709.pdf>. Acesso em: 12 maio 2018.

CANCADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia.** São Paulo, v. 29, n. 3, p. 204-206, set. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 maio 2018.

FREITAS, C. D. F. L. de. **Hemoglobinúria paroxística noturna:** revisão de literatura. 2016. 42 f. Dissertação (Mestrado Integrado a Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/86814/2/165942.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2018.

FREITAS, P. F. V. B.; SEGRE, C. A. M. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Matéria de revista. **Revista Brasileira de Medicina.** São Paulo. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2482&fase=imprime>. Acesso em: 4 maio 2018.

FREITAS, Patrícia Fernanda V. B; SEGRE, Conceição A. M. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Matéria de revista. **Revista Brasileira de Medicina.** São Paulo. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2482&fase=imprime>. Acesso em 04 mai. 2018.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia:** a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia:** a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

LONGO, D. L. **Hematologia e Oncologia de Harrison.** 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

LONGO, Dan L. **Hematologia e Oncologia de Harrison.** 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia:** propedêutica e clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LORENZI, Therezinha Ferreira. **Manual de Hematologia:** propedêutica e clínica, 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MACIEL, L. M. P. **Efeitos do eculizumab na terapia da hemoglobinúria paroxística noturna:** revisão sistemática. 2016. 52 f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), Universidade Federal da Bahia, Salvador. Disponível em: <http://www.fameb.ufba.br/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=3276&tmpl=component&format=raw&Itemid=62>. Acesso em: 22 abr. 2018.

MARTINS, M. A. et al. **Clínica Médica, Volume 3:** doenças hematológicas, oncologia, doenças renais, 2. ed. Barueri: Manole, 2016.

MARTINS, Mílton Arruda et al. **Clínica Médica, Volume 3:** doenças hematológicas, oncologia, doenças renais. 2. ed. Baruerí: Manole, 2016.

OLIVEIRA, R. A. G.; POLI NETO, A. **Anemias e leucemias:** conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais. São Paulo: Roca, 2004.

OLIVEIRA, Raimundo Antônio Gomes; POLI NETO, Adelino. **Anemias e leucemias:** conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais. São Paulo: Roca, 2004.

OLIVEIRA, S. et al. Favismo: caso clínico. **Acta Portuguesa.** Lisboa - Hospital de Santo António dos Capuchos, v. 13, n. 4, p. 237-240, 2000. Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1782/1359>. Acesso em: 18 jul. 2018.

OLIVEIRA, S. et al. Favismo: caso clínico. **Acta Portuguesa.** Lisboa - Hospital de Santo António dos Capuchos, v. 13, n. 4, p. 237-240, 2000. Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1782/1359>. Acesso em: 18 jul. 2018.

PLAYFAIR, J. L.; CHAIN, B. M. **Imunologia Básica:** guia ilustrado de conceitos fundamentais. 9. ed. Barueri: Manole, 2013.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. **Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011.** Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Brasília, 2011. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm>. Acesso em: 22 abr. 2018.

SANTOS, P. C. J. L. **Hematologia - Métodos e Interpretação** - Série Análises Clínicas e Toxicológicas. São Paulo: Roca, 2012.

SANTOS, Paulo Caleb Júnior Lima. **Hematologia - Métodos e Interpretação - Série Análises Clínicas e Toxicológicas.** São Paulo: Roca, 2012.

SANTOS, V. S. dos. Homozigoto e heterozigoto. **Brasil Escola.** Disponível em <https://brasilescola.uol.com.br/biologia/homozigoto-heterozigoto.htm>. Acesso em: 12 maio de 2018.

TV BRASIL. **Pacientes de HPN - doença rara com tratamento de alto custo - alertam sobre a falta do medicamento.** Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=KGACQI9gP5w>. Acesso em: 22 abr. 2018.

Fisiopatologia e farmacoterapia das doenças proliferativas de linhagem mieloide

Convite ao estudo

Caro aluno, iniciamos agora a Unidade 3, na qual abordaremos algumas doenças mieloproliferativas, dentre elas a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) doença neoplásica que surge a partir das células progenitoras mieloides, resultando no aumento de mieloblastos e outras células imaturas da linhagem mieloide, na medula óssea e/ou no sangue periférico.

Também abordaremos duas síndromes proliferativas crônicas medulares. A leucemia mieloide crônica (LMC), doença mieloproliferativa de célula-mãe pluripotente que mantém sua capacidade de diferenciação e amadurecimento e resulta em grande aumento de granulócitos circulantes.

Para finalizarmos a unidade, estudaremos uma doença proliferativa dos eritrócitos, a policitemia vera. Assim, continuaremos a subsidiá-lo em sua busca de conhecer os parâmetros clínicos, laboratoriais e a farmacoterapia das principais doenças do sistema hematológico. Dessa forma, você poderá exercer a assistência e atenção farmacêutica visando ao cuidado em saúde para que futuramente possa atuar com excelentes padrões de qualidade. Entre suas possíveis ações está o desenvolvimento de roteiros de orientação farmacêutica a fim de adequar a farmacoterapia para pacientes com doenças do sistema hematológico.

O contexto de aprendizagem desta unidade está centrado na rotina de um farmacêutico clínico de um grande hospital oncológico, um centro de referência. Esse profissional atua:

no laboratório clínico do hospital, na supervisão do setor de hematologia e no manejo de pacientes com doenças hematológicas, no acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes do âmbito hospitalar. Como ele poderá colaborar com outros profissionais dentro desse contexto? Em relação ao diagnóstico, os exames citoquímicos contribuem para a identificação e diferenciação dessas doenças mieloproliferativas? Como deve ser a farmacoterapia de tais pacientes? Ela deve ser planejada? Qual procedimento adotar no acompanhamento dessas pessoas?

Assim, a fim de gerarmos condições adequadas para respondermos a essas e a outras questões, nas seções desta unidade abordaremos os dados conceituais, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais e a farmacoterapia das doenças que citamos. Vamos lá!

Seção 3.1

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Diálogo aberto

Prezado aluno, nesta seção estudaremos a leucemia mieloide aguda (LMA). Conheceremos os principais subtipos dessa doença, as diferenças que levam ao diagnóstico de cada entidade, suas características conceituais, clínicas e o tratamento farmacológico.

Você já deve ter ouvido falar em câncer no sangue, que são as neoplasias hematológicas. Elas são distúrbios clonais (monoclonais) originados a partir de uma célula da linhagem hematopoiética a qual sofreu alterações genéticas em uma determinada fase ao longo de sua vida de diferenciação. A LMA está contemplada nas neoplasias hematológicas que ocorrem como consequência de anormalidades em genes controladores dos mecanismos naturais de proliferação (multiplicação – mitoses) e/ou diferenciação/maturação e/ou de morte celular programada (apoptose).

Nesta seção nos deparamos com a rotina de um farmacêutico clínico, o qual trabalha em um grande hospital oncológico, um centro de referência. Esse profissional é supervisor da hematologia e está responsável pelo caso de um paciente que ainda não tem diagnóstico laboratorial definitivo de LMA, mas apresenta aspectos clínicos bastante relevantes. Nessa situação, a solicitação médica dos exames laboratoriais é de suma importância para a confirmação diagnóstica. Já foram confeccionados alguns exames e a suspeita é de uma LMA do tipo M0: leucemia mieloide aguda minimamente diferenciada, segundo a classificação *French-American-Bristish* (FAB) para LMA. Diante dessa suspeita, quais parâmetros morfológicos e citoquímicos o farmacêutico deve utilizar para identificação e diferenciação de células blásticas que determinem o diagnóstico da LMA-M0? Como você poderia ajudar o farmacêutico a solucionar esses problemas e resolver essa demanda?

Para respondermos a essas e a outras questões, estudaremos nesta seção os dados conceituais e epidemiológicos da LMA, a etiopatogenia, suas características clínicas e laboratoriais, o tratamento

farmacológico e seus efeitos adversos, bem como as possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da LMA.

Não pode faltar

Para que você possa entender melhor as doenças que trataremos nesta unidade, vamos fazer uma breve contextualização das oncogêneses, em particular, das que afetam o sistema hematológico.

Segundo Silva (2015), o número normal de cromossomos de uma célula da espécie humana (cariótipo) é 46 (diploidia). Situações em que o número de cromossomos é anormal são denominadas aneuploidias, sendo hipoploidia uma diminuição e hiperploidia um aumento nesse número. As alterações cromossômicas podem ainda ser classificadas em numéricas ou estruturais. As alterações numéricas são representadas pela perda ou ganho no número de cromossomos. Por exemplo, uma linhagem celular com uma perda de um cromossomo 8 terá um cariótipo 45, XY, -8, ou seja, uma monossomia desse cromossomo e, no caso de um ganho, caracterizará uma trissomia, determinando um cariótipo do tipo 47, XY, +8. Pode ocorrer monossomia ou trissomia em mais de um tipo de cromossomo. As alterações estruturais são representadas pela perda de parte de um cromossomo (deleção (del)), pela troca de segmentos entre dois cromossomos (translocação (t)) ou pelo ganho de um segmento cromossômico ((adição)).

Exemplificando

Exemplificando, essas alterações são assim representadas: **del(8q)** – deleção no braço longo do cromossomo 8; **del(5)(q13a33)** – deleção no braço longo do cromossomo 5, entre as regiões 13 e 33; **t(9;22)(q34;q11)** – translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, nas posições 34 e 11; **14q+** – aumento do braço longo do cromossomo 14. Os efeitos resultantes dessas alterações são entendidos, atualmente, como ativação de oncogêneses nas translocações, aumento de material genético nas adições e diminuição nas deleções.

Nas últimas décadas, grandes avanços têm sido alcançados no entendimento das neoplasias, sendo estas compreendidas como um processo de múltiplas etapas, em que uma sucessão de eventos

ordenados é necessária, determinando assim três fases de evolução, denominadas **iniciação**, **promoção** e **progressão**. Esse processo envolve diretamente, de forma geral, alterações mutagênicas, principalmente em genes com funções de estímulo e de controle dos mecanismos fisiológicos de proliferação, maturação e diferenciação celular, denominados proto-oncogenes e genes supressores de neoplasias, respectivamente. Como consequência, há perda do controle ou estímulos proliferativos anormais, características que estarão presentes nas células mutadas e serão responsáveis pelo desenvolvimento da neoplasia.

Saiba que em todo processo neoplásico, inclusive de células hematológicas, a iniciação é compreendida como o primeiro passo para o desenvolvimento neoplásico. Nessa fase ocorre a mutação gênica de forma irreversível, não no sentido de evolução para as fases seguintes, pois esse fato poderá ou não ocorrer, mas no sentido de que uma célula mutada permanecerá sempre como tal. A fase da promoção é dependente de agentes promotores envolvidos no processo de proliferação clonal. Geralmente, esses agentes não possuem capacidade de iniciação, embora isso seja possível e, quando isso ocorre, são denominados carcinógenos completos. Muitos agentes promotores são os próprios elementos biológicos, entre os quais fatores de crescimento, hormônios e citocinas. A fase da progressão está associada ao desenvolvimento do tecido neoplásico propriamente dito, incluindo a presença de novas mutações e consequentes subclones neoplásicos.

Dados conceituais e epidemiológicos da LMA

Para facilitar sua compreensão a respeito da LMA e seus subtipos, saiba que as neoplasias hematológicas são distúrbios clonais originados a partir de uma célula da linhagem hematológica que sofreu alterações genéticas em uma determinada fase ao longo de sua vida de diferenciação. Ocorrem como consequência de anormalidades em genes que controlam os mecanismos naturais de proliferação (multiplicação – mitoses) e/ou diferenciação/maturação e/ou, ainda, de morte celular programada (apoptose).

As leucemias são um grupo de doenças neoplásicas caracterizadas por proliferação clonal de células hematopoiéticas mieloides ou linfoides, as quais sofreram anormalidades genéticas.

São doenças bastante heterogêneas quanto à patogenia (mecanismo leucemogênico), etiologia, prognóstico e resposta ao tratamento. Desse modo, devem ser separadas em entidades biológicas distintas.

Assim, saiba que abrangem as leucemias agudas (leucemias mieloides, linfoides, bifenotípicas ou indiferenciadas), síndromes mieloproliferativas (incluindo tradicionalmente a leucemia mieloide crônica, policitemia vera, mielofibrose com metaplasia mieloide e trombocitemia essencial) e linfoproliferações (linfomas). As síndromes mielodisplásicas são pré-neoplasias mieloides com alta taxa de evolução para LMA. Eram inicialmente conhecidas como pré-leucemias.

Nas leucemias agudas, a célula que origina o clone neoplásico é um precursor cuja alteração mutacional causa perda da capacidade maturativa com consequente acúmulo na medula óssea e no sangue periférico de células imaturas denominadas blastos. Nas leucemias crônicas, a biologia da célula iniciadora do processo leucemogênico mantém a capacidade de diferenciação/maturação, havendo um característico aumento de células maduras na medula óssea e no sangue periférico.

Assimile

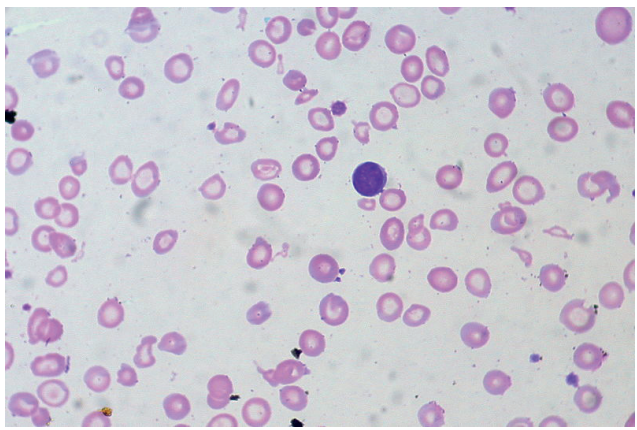
O termo clonal diz respeito à origem em uma única célula. Em geral refere-se aos processos neoplásicos, relacionados à expansão monoclonal. Quando um tecido responde apropriadamente a um estímulo exógeno com aumento na produção de células, usualmente resulta em uma expansão policlonal. Isso acontece por conta do estímulo que age em várias células (vários clones), como ocorre naturalmente no aumento de granulócitos e linfócitos em resposta a infecções. Na prática esses casos são ditos reacionais (reação leucemoide), não sendo referidos como clonais com características leucêmicas.

Você já deve ter notado que a transformação leucêmica poderá ocorrer em um percursor mieloide ou linfoide ou em uma célula progenitora com capacidade pluripotente (*stem cell* pluripotente (CFU-S – unidade formadora de colônias esplênicas ou célula-mãe pluripotente com capacidade de auto renovação)) e capacidade de diferenciação tanto para a linhagem mieloide quanto linfoide.

Particularmente, as leucemias mieloide agudas podem surgir em uma célula de linhagem única como: CFU-E – unidade formadora

de colônias eritroides; CFU-Meg – unidade formadora de colônias megacariocíticas; CFU-G – unidade formadora de colônias granulocítica; CFU-M – unidade formadora de colônias monocíticas em uma unidade bipotencial (CFU-GM – unidade formadora de colônias granulocítica/monocítica) ou numa célula mieloide multipotencial (CFU-GEMM – unidade formadora de colônias granulocíticas/eritrocíticas/megacariocíticas/monocíticas), também conhecida como uma *stem cell* mieloide, com capacidade de se transformar em qualquer célula mieloide.

Figura 3.1 | Subtipos de leucemias agudas a partir da diferenciação mieloide e linfoide das células da medula óssea, de acordo com a classificação Franco-Americano-Britânica (FAB)



Fonte: Santos (2012, p. 324).

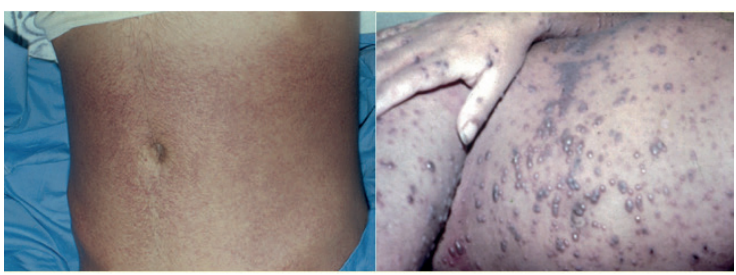
Como as leucemias agudas apresentam características morfológicas, clínicas, imunológicas e moleculares distintas, sua classificação precisa é primordial para o tratamento adequado e para o seu prognóstico. Inicialmente, em 1976, um grupo cooperativo franco-americano-britânico publicou a classificação denominada FAB, que era essencialmente morfológica. Essa classificação foi revisada no ano de 1985 e tornou-se referência no estudo das leucemias agudas. No que diz respeito à LMA, pela classificação FAB, inicialmente foram definidos os tipos M1 (sem maturação), M2 (com maturação), M3 (promielocítica), M4 (mielomonocítica), M5 (monocítica), M6 (eritroleucemia) e M7 (megacarioblástica). Posteriormente, foi acrescido o subtipo M0 (mínima diferenciação). Atualmente, sabe-se que a análise morfológica, mesmo utilizando colorações citoquímica, torna-se muitas vezes insuficiente para determinar com exatidão a linhagem

celular. Dessa forma, outros métodos, como imunofenotipagem e a citogenética, foram agregados.

Em 2001, a Organização Mundial da Saúde (OMS) manteve os critérios morfológicos e citoquímicos adotados pela classificação FAB, contudo, passou a considerar a porcentagem mínima de blastos detectáveis na medula óssea ou no sangue periférico em 20%, ante os 30% considerados pela classificação FAB, e passou a valorizar as alterações citogenéticas para o diagnóstico, resposta ao tratamento e sobrevida. Em 2008, a OMS atualizou essa classificação, adicionando novas informações clínicas e científicas, como os algoritmos diagnósticos para policitemia vera (PV), mielofibrose primária (MFP) e trombocitose essencial (TE), que foram modificados incluindo o status mutacional do gene JAK2 e de outros genes correlatos. Achados histológicos da medula óssea, particularmente dos megacariócitos, foram reforçados como critérios diagnósticos. Tudo isso serviu para refinar os critérios de diagnóstico das neoplasias hematológicas previamente descritas e introduzir o reconhecimento de novas entidades clínicas, sendo essa a classificação mais aceita para as leucemias mieloides agudas, atualmente.

A LMA é uma doença heterogênea caracterizada por proliferação clonal de precursores mieloides incapazes de se diferenciar em elementos celulares maduros. Consequentemente, há um acúmulo de formas imaturas (blastos mieloides) na medula óssea, sangue periférico ou em outros tecidos (infiltração em linfonodos, baço, fígado, pele). Essa infiltração na medula óssea leva à redução na produção de elementos sanguíneos (hemácias, plaquetas e granulócitos), causando anemia, sangramento e aumento no risco de infecções.

Figura 3.2 | Consequências da LMA: infiltração cutânea (A); varicela hemorrágica (B)



(A) (B)

Fonte: Lorenzi (2005, p. 346).

Segundo Longo (2015, p. 130), a incidência da LMA é de 3,5 por 100.000 pessoas por ano, e a incidência ajustada para a idade é mais alta nos homens do que nas mulheres (4,3 *versus* 2,9). A incidência da LMA aumenta com a idade; é de 1,7 nos indivíduos com menos de 65 anos de idade e de 15,9 naqueles com mais de 65 anos. A idade mediana por ocasião do diagnóstico é de 67 anos.

Etiopatogenia da LMA

A hereditariedade, a radiação, as substâncias químicas e outras exposições ocupacionais, assim como os fármacos, foram implicados no desenvolvimento da LMA. Nenhuma evidência direta sugere etiologia viral.

Assimile

Em relação à herança genética, as alterações cromossômicas do tipo translocações podem resultar em uma proliferação leucêmica em decorrência de alteração dos chamados fatores de transcrição. As LMAs ainda podem resultar de mutação presente em genes supressores do crescimento celular. O WT-1, ou gene supressor de Wilms, é expresso em células-tronco CD34+ e normalmente está associado à diferenciação celular. Sua expressão aumentada é encontrada na LMA e traduz diminuição da diferenciação na proliferação dos precursores. O gene p53 é considerado supressor e associado à incidência de câncer e de leucemia, quando sofre mutação. Está relacionado com prognóstico pior e alto risco da doença. Na síndrome de Down, caracterizada pela trissomia do cromossomo 21(+21), e na anemia de Fanconi, há grande risco de desenvolvimento de LMA.

A radiação em alta dose, como aquela sofrida pelos sobreviventes das bombas atômicas no Japão, ou os acidentes com reatores nucleares, aumentam o risco de leucemias mieloides, que alcançam um pico dentro de 5 a 7 anos após a exposição. A radioterapia isoladamente parece aumentar pouco o risco de LMA, mas pode elevar o risco em indivíduos também expostos a agentes alquilantes.

Os fármacos anticâncer são as principais causas da LMA associada à terapia. As leucemias associadas a agentes alquilantes ocorrem, em média, de 4 a 6 anos após a exposição, e os indivíduos acometidos apresentam aberrações nos cromossomos. As

leucemias associadas aos inibidores da topoisomerase II ocorrem de 1 a 3 anos após a exposição, e os indivíduos acometidos frequentemente apresentam aberrações do cromossomo 11q23. O cloranfenicol, a fenilbutazona bem como, com menor frequência, a cloroquina e o metoxipsoraleno, podem resultar em insuficiência da medula óssea, que pode evoluir para a LMA.

Características clínicas e laboratoriais da LMA

Os principais sintomas e sinais são decorrentes da pancitopenia, ou seja, diminuição de vários subtipos celulares sanguíneos (hemácias, leucócitos e plaquetas no sangue periférico). Assim, pacientes com consequente anemia em função da LMA podem apresentar dispneia, fraqueza, palidez cutânea e de mucosas. Podem estar presentes petéquias, equimoses, sangramento gengival, epistaxe e menorragia decorrente da plaquetopenia (falta de plaquetas, essenciais para coagulação) e, por fim, aumento de suscetibilidade a infecções, principalmente vias aéreas superiores, pulmonares, gastrintestinais e cutâneas por conta da neutropenia (falta de neutrófilos, primeira linha de defesa contra bactérias). A febre, quando presente, geralmente é um indicador de infecção e deve ser investigada com pesquisa de focos infecciosos e início imediato de antibioticoterapia de largo espectro, sobretudo em neutropênicos (< 1.000 neutrófilos/mm^3). Pacientes neutropênicos de longa data têm aumento de suscetibilidade a infecções fúngicas, especialmente por *Aspergillus* sp.

Em relação ao diagnóstico laboratorial das LMAs, por muito tempo, o diagnóstico das leucemias foi feito apenas pela observação das células do sangue periférico (hemograma) e da medula óssea (mielograma). O problema do hemograma e do mielograma é o fato de que a morfologia, como um único parâmetro, não é suficiente para determinar todos os tipos de leucemias existentes atualmente. Ainda assim, atualmente, o hemograma continua sendo uma ferramenta muito importante na identificação primária dessas doenças e, na maioria das vezes, é o primeiro instrumento a detectar os quadros leucêmicos, podendo informar, inclusive, a característica crônica ou aguda da doença. No primeiro caso (leucemias crônicas), também é possível determinar o tipo celular envolvido, mieloide ou linfoide. Muitas vezes, o diagnóstico é ao acaso, identificado em exames de rotina e sem qualquer sintomatologia ou percepção inicial da doença.

O exame da medula óssea, por aspirado (mielograma) ou biópsia, possui caráter decisivo no diagnóstico definitivo, pois, além das informações próprias de cada uma dessas modalidades de exame, permite a avaliação citoquímica, citogenética e imunofenotípica das células neoplásicas.

As provas **citoquímicas** surgiram como os primeiros exames complementares para auxiliar na identificação de linhagem celular e, portanto, na classificação das leucemias, principalmente as agudas. As provas mais utilizadas e padronizadas para esse fim foram a Mieloperoxidase (MPO), Sudan Black (SB), Ácido Periódico de Schiff (PAS, do inglês – *Periodic Acid-Schiff*), esterases específicas e não específicas (EE/ENE).

Quadro 3.1 | Resultado das provas de MPO e SB nas LMAs, segundo a classificação FAB

CLASSIFICAÇÃO FAB	RESULTADO MPO E SB
M0	Menos de 3% dos blastos são positivos[1]
M1	Entre 3-100% dos blastos são positivos[1]
M2	Entre 3-100% dos blastos são positivos[1]
M3	Positividade intensa[1]
M4	Entre 3-100% dos blastos são positivos, com padrão de coloração localizado, padrão disseminado nos monoblastos e monócitos[1]
M5	Podem ser negativas nos blastos e monócitos[1]
M6	Alguns blastos mieloides são positivos[1]
M7	Os blastos mieloides podem ser positivos[1]

Nota: ([1]) Weinberg (2008).

Fonte: Silva (2015, p. 269).

Pesquise mais

Saiba um pouco mais sobre as características de cada subtipo das LMAs segundo a classificação das leucemias agudas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Franco-Americano-Britânica (FAB), lendo o material a seguir:

SANTOS, P. C. J. L. **Hematologia**: métodos e interpretação. São Paulo: Roca, 2012. p. 329-331. (Série Análises Clínicas e Toxicológicas).

A **citogenética** tem como objetivo o estudo das alterações cromossômicas nas células transformadas, contribuindo, principalmente, para o prognóstico da neoplasia, a classificação e, de forma contundente, a verificação de remissão completa ou parcial e de doença residual mínima (DRM) nos pacientes em tratamento. O melhor material biológico para esse fim é o aspirado de medula óssea, podendo, no entanto, ser utilizado também o sangue periférico, desde que o número de blastos circulantes seja adequado (superior a pelo menos 10% das células).

Assimile

Em termos citogenéticos, um clone é definido quando pelo menos duas metáfases analisadas apresentam a mesma alteração estrutural ou hiperploidia ou quando pelo menos três metáfases apresentam a mesma hipoploidia. As alterações cromossômicas podem ainda ser classificadas em primárias ou secundárias. As primárias são aquelas que dão origem ou estão frequentemente associadas às hemopatias malignas, como na t(9q;22q), na leucemia mieloide crônica. Por outro lado, as alterações secundárias estão correlacionadas normalmente com o prognóstico, por exemplo, resposta a um tratamento instituído, quanto à remissão (completa, parcial ou sem remissão), resposta a um transplante de medula óssea ou ainda evolução da neoplasia para uma fase mais avançada.

Com o advento da biologia molecular, a citogenética tomou novos rumos, melhorando de forma indiscutível a detecção de anomalias cromossômicas com base na utilização de sondas moleculares. Essas sondas são sequências conhecidas de ácidos nucleicos que têm como objetivo identificar a sequência complementar nos cromossomos em estudo, tanto em cromossomos em metáfase, quanto na interfase. A reação é revelada pela utilização de fluorocromos ligados a essas sondas e observada por microscopia de fluorescência, técnica conhecida como FISH (*Fluorescence in situ hibridization*, ou Hibridização fluorescente in situ).

Quanto à utilização de técnicas imunológicas, a **imunofenotipagem** caracteriza-se pela identificação de antígenos celulares específicos associados à linhagem e ao grau de maturação e diferenciação das células sanguíneas. Para esse fim, são utilizados anticorpos monoclonais conjugados com agentes fluorescentes (fluorocromos), em que a reação é medida em citômetro de fluxo.

Quadro 3.2 | Marcadores de imunofenotipagem em leucemia mieloide aguda

Precursores	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Marcadores granulocíticos	CD13, CD15, CD33, CD65, mieloperoxidase
Marcadores de maturação	CD15, CD11b
Marcadores monocíticos	CD14, CD 64, CD11b
Marcadores eritroides	CD235a (glicoforina A)
Marcadores megacariocíticos	CD41, CD61+, CD42

Fonte: Martins et al. (2016, p. 178).

Saiba mais

A imunofenotipagem teve um avanço muito rápido com a epidemia causada pelo vírus HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), devido à grande necessidade de se identificar e quantificar linfócitos CD4+ e CD8+ no sangue periférico desses pacientes. A partir desse fato, a transferência e aplicação desses conhecimentos na diferenciação e caracterização de neoplasias hematológicas foi um grande avanço, pois permitiu o reconhecimento, de uma maneira muito sensível e específica, dos vários tipos e subtipos dessas doenças (incluindo a relação do imunofenótipo com a causa citogenética). Possibilitou também uma readequação da classificação FAB para as LMAs, incluindo, a partir de então, os tipos M0 (leucemia mieloide aguda com pouca diferenciação) e M7 (megacariocítica).

Quadro 3.3 | Correlação entre imunofenotipagem e citogenética

CITOGENÉTICA	IMUNOFENOTIPAGEM	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
t(9;22)	CD19+,CD10+,CD34++, CD38-/+,CD13+	100%	>90%
t(12;21)	CD19+, CD10++, CD20-/+, CD34+, CD45-/+, HLA-DR++	86%	100%
11q23	CD19-, CD10-, CD20-, CD34+, CD15+, CD65+, 7.1+	95%	85%

Fonte: Silva (2015, p. 273).

Tratamento farmacológico da LMA e seus efeitos adversos

O tratamento do paciente portador de LMA com diagnóstico recente é habitualmente dividido em duas fases: indução e manejo após a remissão. A meta inicial é induzir rapidamente uma remissão clínica (RC). Uma vez obtida a RC, deve-se utilizar uma terapia adicional

para prolongar a sobrevida e obter a cura. O tratamento de indução inicial e a terapia subsequente após a remissão são frequentemente escolhidos com base na idade do paciente. A intensificação da terapia com agentes quimioterápicos tradicionais, como **citarabina** (um análogo de citidina metabolizada, que compete pela DNA polimerase, e a sua incorporação ao DNA resulta em término da cadeia e morte celular) e **antraciclinas** (doxorrubicina e epirrubicina são os fármacos mais conhecidos dessa classe), em pacientes mais jovens (< 60 anos) parece aumentar a taxa de cura da LMA. Em pacientes idosos, o benefício da terapia intensiva é controverso e novas terapias têm sido pesquisadas. **Antraciclinas** são antibióticos antitumorais naturais isolados de uma espécie de bactéria *Streptomyces* e estão entre os agentes quimioterápicos citotóxicos de maior utilidade clínica contra o câncer. Embora diversos mecanismos pareçam estar envolvidos em sua atividade, a capacidade das antraciclinas de provocar lesão em DNA resulta provavelmente da intercalação da molécula do fármaco no DNA. Essa intercalação interfere com a ação de topoisomerase II, resultando em lesões de DNA, como cisão das fitas e, por fim, em morte celular.

Como muitos outros agentes antineoplásicos, antraciclinas causam mielossupressão e alopecia. Antraciclinas são excretadas na bile, e sua dose precisa ser reduzida em pacientes com disfunção hepática. Esses agentes são importantes componentes de esquemas de quimioterapia para uma variedade de neoplasias malignas, particularmente cânceres hematológicos.

Medidas de suporte visam à melhora das condições gerais dos pacientes, diminuindo o risco de complicações, e incluem: hidratação oral; transfusões de hemácias e/ou plaquetas; desinfecção de pele e orifícios naturais, descontaminação de possíveis focos infecciosos e, eventualmente, antibioticoterapia preventiva contra bactérias e outros microrganismos; evitar a ingestão de verduras e frutas cruas; isolamento ou semi-isolamento; evitar a hiperuricemia que aparece por lise celular (medicamentosa).

Na terapia de indução da remissão, é importante saber que o objetivo primário dessa etapa é diminuir a massa tumoral e restituir a hematopoiese normal. Há várias décadas, a terapia padrão para indução de todos os tipos de LMA, salvo a leucemia promielocítica aguda (LMA-M3), consiste no uso de antraciclina associada à

citarabina, como o protocolo D3A7 (daunorrubicina durante 3 dias e citarabina por 7 dias, por via intravenosa). Esse ciclo pode ser repetido de 14 a 28 dias após o início, se não for obtida uma remissão completa caracterizada pela ausência de blastos, contagem de neutrófilos > 1.000/mm^3 e de plaquetas acima de 100.000/mm^3 no sangue periférico e menos de 5% de blastos na medula. Deve-se atentar para efeitos adversos decorrentes da quimioterapia, sendo importante avaliar a função cardíaca, por causa do antracíclico, uso de colírio de dexametasona ou metilcelulose para evitar conjuntivite química da citarabina e monitorar os possíveis efeitos da toxicidade cerebelar desta, avaliando a coordenação motora do paciente de forma periódica. É importante também monitorar as funções renais e hepáticas e sinais de infecção.

Na terapia após a remissão, o objetivo é eliminar a doença e evitar a recidiva. Após ter alcançado a remissão completa, pode-se realizar uma terapia de consolidação com citarabina em altas doses ou transplante de células-tronco hematopoiéticas. Para os portadores de anomalias cariotípicas de bom prognóstico, de 3 a 4 ciclos mensais de quimioterapia com citarabina em altas doses é o tratamento de consolidação preconizado. Em pacientes com LMA não promielocítica, o tratamento de manutenção não mostrou benefício, não sendo indicado.

Reflita

O transplante de células-tronco hematopoiéticas, alogênico (infusão de células-tronco hematopoiéticas de um doador que pode ser aparentado ou não), trata-se de um procedimento complexo que deve ser realizado em um centro especializado e tem taxas de morbidade e mortalidade significativas. Para quais tipos de pacientes este tipo de tratamento seria mais indicado?

Devemos destacar que no tratamento da leucemia promielocítica aguda (LPA (LMA-M3 e LMA-M3v)), a **tretinoína (ou ácido todo-trans-retinóico)** é um fármaco oral que induz à diferenciação das células leucêmicas as quais apresentam a t(15;17). A LMA-M3 e M3v respondem à citarabina e daunorrubicina, porém cerca de 10% dos pacientes tratados com esses fármacos morrem devido à CIVD (coagulação intravascular disseminada, atualmente definida como

uma síndrome adquirida, caracterizada pela ativação difusa da coagulação intravascular, levando à formação e deposição de fibrina na microvasculatura), induzida pela liberação de componentes granulares pelas células tumorais mortas. A tretinoína não produz CIVD, mas provoca outra complicação, denominada síndrome de diferenciação da LPA. Essa síndrome, que ocorre nas primeiras três semanas de tratamento, caracteriza-se por febre, retenção de líquido, dispneia, dor torácica, infiltrado pulmonar, derrame pleural e pericárdico e hipóxia. A síndrome está relacionada à adesão de células neoplásicas diferenciadas ao endotélio da vasculatura pulmonar. Os glicocorticoides, a quimioterapia e/ou as medidas de apoio podem ser eficazes para o tratamento da síndrome de diferenciação da LPA. É necessária a suspensão temporária da tretinoína nos casos de síndrome de diferenciação da LPA grave (isto é, em pacientes que desenvolvem insuficiência renal ou que exigem internação na unidade de terapia intensiva devido à insuficiência respiratória). A taxa de mortalidade dessa síndrome é de cerca de 10%.

Possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da LMA

Em associação com digoxina (digitálico usado com cardiotônico), a citarabina apresenta decréscimos reversíveis nas concentrações plasmáticas de digoxina no estado de equilíbrio. Portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos de digoxina em pacientes recebendo esquemas quimioterápicos que contenham citarabina. A utilização de digitoxina por tais pacientes pode ser uma alternativa. Quando se associa gentamicina à citarabina, pode haver antagonismo farmacológico com perda da ação da gentamicina. Em relação à citarabina associada à fluorocitosina, evidências clínicas mostraram uma possível inibição da eficácia da terapia com fluorocitosina pela citarabina. Isto possivelmente ocorre devido à potencial inibição competitiva de sua captação. Citarabina administrada via intravenosa concomitantemente com metotrexato via intratecal pode aumentar o risco de reações adversas neurológicas graves, como dor de cabeça, paralisia, coma e episódios semelhantes ao AVC (acidente vascular cerebral).

Segundo informações do Medicinanet (2018), a combinação de antraciclinas, como a **doxorrubicina,** podem ser associadas

a outros fármacos antineoplásicos. Ao utilizá-la como parte de esquemas quimioterápicos que combinem fármacos de efeitos farmacológicos semelhantes (por exemplo, citotoxicidade), é provável que ocorra toxicidade aditiva. Essa toxicidade deve ser levada em consideração, especialmente em relação à medula óssea e a efeitos gastrintestinais. O uso concomitante de **doxorrubicina** com outros fármacos considerados cardiotóxicos (por exemplo, fluoruracila e/ou ciclofosfamida), bem com o uso concomitante de outros componentes cardioativos (por exemplo, bloqueadores do canal de cálcio), necessitam atenção particularmente rígida sobre a função cardíaca durante a terapia. A **doxorrubicina** é amplamente metabolizada pelo fígado, assim, qualquer medicamento concomitante que possa afetar a função hepática também pode afetar o metabolismo, a farmacocinética, a eficácia e/ou a toxicidade da **doxorrubicina**.

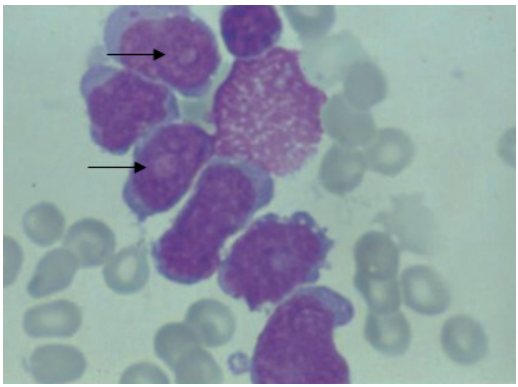
Sem medo de errar

Nesta seção nos deparamos com a rotina de um farmacêutico clínico de um grande hospital oncológico, um centro de referência. Esse profissional está cuidando de um caso de um paciente que ainda não tem diagnóstico laboratorial definitivo de LMA, mas apresenta aspectos clínicos bastante relevantes. Já foram realizados alguns exames e a suspeita é de uma LMA do tipo M0: leucemia mieloide aguda minimamente diferenciada, segundo a classificação FAB para LMAs. Diante dessa suspeita, teríamos de ajudar o profissional a determinar quais parâmetros morfológicos e citoquímicos ele deveria utilizar para a identificação e diferenciação das células blásticas que determinem o diagnóstico da LMA-M0.

Para tanto, precisamos observar na LMA-M0 que os blastos da medula óssea demostram alguma evidência de diferenciação granulocítica, revelada apenas por critérios imunofenotípicos. Não é possível evidenciar diferenciação mieloide por meio de critérios morfológicos e citoquímicos (MPO e SB negativos, menos de 3% blastos positivos para essas reações enzimáticas; esterases e PAS negativo). Quanto à sua morfologia, os blastos são do tamanho pleomórfico, geralmente de moderado a grande, sem grânulos, com alta relação núcleo-citoplasmática (N/C), cromatina delicada e

com nucléolos visíveis. Algumas vezes se apresentam com menor relação N/C e cromatina menos delicada, assemelhando-se aos linfoblastos de L2 (leucemia linfoide aguda tipo 2- L2). Mais raramente se apresentam como células pequenas, sem nucléolos aparentes, lembrando os linfoblastos de L1 (leucemia linfoide aguda tipo 1- L1).

Figura 3.3 | Blastos na LMA-M0 com nucléolos evidentes (setas)



Fonte: Lorenzi (2005, p. 353).

Os critérios diagnósticos da LMA-M0 são: 20% de blastos ou mais do Total de Células Nucleadas contadas (TCN) na medula óssea; menos de 3% de blastos positivos para MPO ou SB; negatividade de expressão de marcadores monoclonais das linhagens B e T; expressão de antígenos mieloides reconhecidos por no mínimo um dos anticorpos monoclonais: MPO, CD13, CD33, CD11b, CD15, demonstrados por imunocitoquímica em microscopia de luz ou por citometria de fluxo.

Avançando na prática

Sutis diferenças, mas que são decisivas

Descrição da situação-problema

Em um laboratório clínico, um analista farmacêutico depara-se com um caso interessante, ele teria de realizar o exame de um paciente que apresentou blastos com características bem marcantes (promielócitos anômalos), com clara evidência de diferenciação

granulocítica no aspirado de medula óssea. Nessa situação, provas citoquímicas foram realizadas e apresentaram padrão de intensa positividade para mieloperoxidase (MPO) e *Sudan Black* (SB), o que direcionava para diagnóstico de LMA-M3. Mas, será que esse padrão também não poderia aparecer em um outro tipo de LMA, a LMA-M3v? Como tirar essa dúvida tendo como base apenas os padrões morfológicos? Como o farmacêutico deve chegar a esse diagnóstico laboratorial?

Resolução da situação-problema

Na situação apresentada, uma pequena diferença se torna decisiva para diferenciar morfologicamente as LMAs M3 (leucemia promielocítica aguda hipergranular) e M3v (leucemia promielocítica aguda variante hipogranular): em ambas o padrão para MPO e SB são intensamente positivos "em borrão", confirmando claramente esses subtipos de LMA. A M3v diferencia-se das M3 apenas pelo padrão promielocítico, sendo que na M3v, em sua maioria, os blastos são hipogranular. Em razão da ausência de grânulos azurófilos, podem gerar dúvidas em relação a células de monoblásticas de LMA-M5 ou M4, mas com a experiência do analista e as evidências morfológicas dos monoblastos e dos blastos (promielócitos), essa dúvida pode ser sanada.

Faça valer a pena

1. Conforme indicado na literatura, a média de idade em que a LMA se apresenta é de 65 anos. Pacientes idosos apresentam maior taxa de complicações relacionadas à quimioterapia e menor sobrevida quando comparados aos pacientes mais jovens, não sendo rara a presença de infecções, insuficiência cardíaca e insuficiência renal, bem como maior resistência ao tratamento, seja pelos achados citogenéticos desfavoráveis ou pela maior associação com síndromes mielodisplásicas e mieloproliferativas.

Considerando as informações e o manejo de pacientes idosos, avalie as afirmativas a seguir:

I. Não se deve levar em conta somente a idade para a conduta nesses casos, já que diversos estudos mostram que a quimioterapia de indução está ligada à maior sobrevida global com melhor qualidade de vida em relação àqueles que receberam somente tratamento de suporte.

II. A decisão de tratamento deve ser tomada de forma individualizada, considerando a idade e a performance status do paciente, bem como a presença de comorbidades e fatores de risco adversos.
III. Pacientes idosos com bom prognóstico e poucas comorbidades beneficiam-se de tratamento de indução quimioterápica de modo semelhante aos jovens, com antracíclico e citarabina, sendo a tretinoína o fármaco de primeira escolha para qualquer LMA.
IV. Embora a sobrevida dos pacientes tenha aumentado nas últimas décadas, devido, principalmente, ao uso da quimioterapia intensiva e aos transplantes, os resultados finais continuam precários devido à pequena tolerância dos idosos aos quimioterápicos e à alta incidência de mielodisplasia, que acompanha a patologia leucêmica.

Está correto o que se afirma em:
a) I, apenas.
b) I e II, apenas.
c) II e III, apenas.
d) I, II e IV, apenas.
e) I, II, III e IV.

2. A LMA-M7 foi acrescentada à classificação FAB, em 1985, após a confirmação de que certas leucemias apresentavam características imunofenotípicas da linhagem megacarioblástica. Em alguns casos, os blastos exibem brotamentos citoplasmáticos de plaquetas. O diagnóstico citológico é suspeitado quando há células indiferenciadas (> 30%), pequenas, semelhantes a linfoblastos no sangue. Para firmar o diagnóstico, deve-se realizar o exame histopatológico da medula óssea.
A partir do texto apresentado, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.
O estudo imunofenotípico é importante para diferenciar a LMA-M7 da LMA-M0, visto que marcadores de linhagem mieloide CD13 e CD33 geralmente estão presentes em ambos os subtipos.

PORQUE

Os blastos da LMA-M7 apresentam positividade para CD13, CD33, MPO com ou sem os antígenos associados às células precursoras, como o HLA-DR. As células eritroblástica mais diferenciadas expressam glicoforina.

A respeito dessas asserções, assinale a opção correta.
a) As asserções I e II são verdadeiras, e a II é uma justificativa correta da I.
b) As asserções I e II são verdadeiras, mas a II não é uma justificativa correta da I.

c) A asserção I é verdadeira e a II é falsa.
d) A asserção I é falsa e a II é verdadeira.
e) As asserções I e II são falsas.

3. A imunofenotipagem pode ser realizada pela análise de aspirado medular (preferencial), do sangue periférico, de linfonodos ou de outros tecidos. A citometria de fluxo aplica uma combinação de anticorpos monoclonais dirigidos a antígenos conhecidos como CD (*clusters of differentiation*). A imunofenotipagem dos blastos por meio da citometria de fluxo é um exame essencial na avaliação de leucemias agudas, com a presença de certos marcadores ou antígenos de membrana e intracitoplasmáticos. Considerando o contexto apresentado, avalie as afirmativas, marque (V) para verdadeiro e (F) para falso.

( ) Na leucemia eritroide aguda (LMA-M6), os blastos apresentam positividade para CD13, CD33, MPO, CD235a com ou sem os antígenos associados às células precursoras, como o HLA-DR. As células eritroblásticas mais diferenciadas expressam glicoforina.

( ) Na leucemia megacariocítica aguda (LMA-M7), o diagnóstico é confirmado pela positividade para os antígenos de linhagem megacariocítica: CD41 (complexo glicoproteico IIb/IIa), CD42 (glicoproteína Ib) ou CD61 (glicoproteína IIIa).

( ) Na leucemia mieloide aguda sem maturação (LMA-M1), a imunofenotipagem é geralmente positiva para MPO, CD13, CD33 ou CD117. Os antígenos HLA-DR e CD11b podem estar presentes, mas sem especificidade para a linhagem mieloide.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA de verdadeiro e falso:

a) F, F, V.
b) V, V, V.
c) V, F, V.
d) F, F, F.
e) F, V, V.

Seção 3.2

Leucemia mieloide crônica (LMC)

Diálogo aberto

Caro aluno, nesta seção estudaremos a leucemia mieloide crônica (LMC), uma doença neoplásica clonal que afeta as células-tronco hematopoiéticas, caracterizada pelo excesso de produção de células mieloides em todos os estágios de maturação. Durante a crise blástica (fase de grande proliferação de células jovens pouco diferenciadas), há a transformação de doença crônica em aguda. Nessa doença, o fenótipo mieloide (granulócitos e outras células) está presente em 75% dos casos e um fenótipo linfoide (linfócitos) é detectado em 25% dos casos, indicando prognóstico mais reservado.

Desta vez encontraremos nosso profissional farmacêutico em uma discussão clínica no hospital oncológico, onde a equipe se reuniu para discutir o manejo do caso de um paciente com LMC. Eles tentavam decidir uma possível farmacoterapia para esse paciente recém-diagnosticado e colocou-se em discussão a utilização do fármaco imatinibe. Assim, o farmacêutico logo refletiu sobre as seguintes questões: quais serão as vantagens desse fármaco em relação aos demais tratamentos disponíveis para a LMC? Qual opinião técnica ele deverá dar à equipe multiprofissional? Você poderia ajudá-lo a opinar a esse respeito?

Para auxiliá-lo nessa tarefa, nesta seção estudaremos o contexto etiológico, fisiopatológico, laboratorial, clínico e o tratamento medicamentoso da LMC.

Não pode faltar

Dados conceituais e epidemiológicos da LMC

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa de células-mãe pluripotentes que mantêm sua capacidade de diferenciação e amadurecimento, o que resulta em grande aumento de granulócitos circulantes. É uma desordem

clonal que, após uma fase mieloproliferativa crônica, evolui para uma transformação blástica (agudização) terminal. O clone anômalo originado dessa célula se expande e infiltra o parênquima medular, de modo lento, mas progressivo, reduzindo a proliferação das células normais na medula óssea.

Essa hiperplasia do setor mieloide na medula óssea leva a achados típicos no hemograma, como leucocitose, desvio à esquerda, basofilia e plaquetose.

Assimile

Você já ouviu falar em "desvio à esquerda"? Para entendê-lo melhor, saiba que tradicionalmente a literatura posiciona as células hematológicas mieloides mais jovens à esquerda, de maneira que a direção da maturação ocorre da esquerda para direita. O desvio à esquerda, também chamado de desvio maturativo, é um termo muito utilizado na rotina clínica laboratorial para apontar a presença de maior quantidade de bastonetes e/ou células mais jovens da linhagem granulocítica, como metamielócitos, mielócitos e, mais raramente, promielócitos e mieloblastos. Quando o hemograma apresenta mais de 7% de bastonetes com presença de alguma dessas células mais jovens, está caraterizado o desvio à esquerda, uma situação reacional que acontece normalmente na presença de infecção bacteriana. Essa seria uma situação normal para esse quadro, mas na LMC isso ocorre devido à proliferação exacerbada de células mieloides clonais.

Entre todos os tipos de doenças oncológicas e onco-hematológicas, a LMC foi a primeira a ser associada a uma anormalidade genética específica, conhecida como cromossomo Filadélfia (Ph). O cromossomo Ph resulta da troca de material genético de forma recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. Nessa anomalia genética acontece uma translocação, ou seja, material genético de um cromossomo é passado para um outro, surgindo assim uma fusão desse material genético, identificada como ABL (vírus da leucemia murina de Abelson) localizado no cromossomo 9, com a porção identificada como BCR (*breakpoint cluster region*) no cromossomo 22.

Figura 3.4 | Representação esquemática da translocação entre o cromossomo 9 e o cromossomo 22; t(9,22) (q34, q11) – cromossomo Ph

Fonte: Santos (2012, p. 336).

Os genes ABL e BCR residem nos braços longos dos cromossomos 9 e 22, respectivamente. Como resultado da translocação, um gene híbrido BCR-ABL é formado no cromossomo 9 e um gene BCR-ABL é derivado do cromossomo 22. A parte do braço longo do cromossomo 22 perdida para o cromossomo 9 é grande e a parte recebida deste é pequena, fazendo com que o cromossomo 22 fique menor, caracterizando, desse modo, o cromossomo Philadelphia.

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa que apresenta sintomas ou achados laboratoriais semelhantes a outras síndromes mieloproliferativas, como policitemia vera, mielofibrose primária ou trombocitemia essencial.

A formação desse gene híbrido (BCR-ABL) codifica uma proteína que interfere no ciclo celular, de modo que o processo de proliferação e apoptose das células leucêmicas torne-se descontrolado. É dessa forma que as células aumentam a proliferação e diminuem o processo de morte celular programada.

A t(9;22) não é exclusiva da LMC, pode ser vista em casos de leucemias agudas (cerca de 20% dos casos de leucemias linfoides agudas – LLA) ou até mesmo em casos de leucemias bifenotípicas.

Exemplificando

Os pontos de quebra na t(9;22) ocorrem sempre dentro dessas regiões gênicas. Porém, isso nem sempre ocorre no mesmo local dentro do gene, levando à formação de diferentes transcritos (RNA mensageiro), os quais podem codificar diferentes proteínas com diferentes frações de pesos moleculares, medidas em Kilos Dalton (Kda). Como exemplos dessas proteínas formadas, temos: 190 Kda (p190), 210 Kda (p210) e 230 Kda (p230); e cada uma delas está associada com diferentes subtipos leucêmicos: a p190 está relacionada com a leucemia linfoblástica aguda (LLA), a p210, com a LMC, e a p230, com a leucemia neutrofílica crônica (LNC).

Segundo Longo (2015), estima-se que a LMC seja responsável por 20% das leucemias em adultos e menos de 2% das leucemias na faixa pediátrica, com incidência anual de 1 a 2 casos a cada 100 mil indivíduos. Há discreta predominância no sexo masculino e, embora possa ocorrer em qualquer idade, tem pico de incidência na quinta e na sexta década de vida. Não há fatores etiológicos predisponentes bem definidos.

Etiopatogenia da LMC

Não foi encontrada qualquer correlação clara dessa doença com a exposição a fármacos citotóxicos, e não existe evidência direta que sugira uma etiologia viral. Na época anterior ao imatinibe, o tabagismo acelerava a progressão para crise blástica e, por isso, afetava a sobrevida na LMC de maneira adversa. Os sobreviventes da bomba atômica apresentaram um aumento da incidência; não foi encontrado aumento na incidência da LMC nos sobreviventes do acidente de Chernobyl, sugerindo que apenas doses altas de radiação induzem à LMC.

Atualmente, por meio de métodos mais modernos e da biologia molecular, sabe-se que o ponto exato de quebra dos cromossomos 9 e 22 é na região 34 (9q34), no primeiro, e na região 11, no segundo (22q11). Os pontos de quebra na t(9;22) ocorrem sempre dentro dessas regiões gênicas, onde estão localizados os proto-oncogenes ABL (vírus da leucemia murina de Abelson) no cromossomo 9, e BCR (*breakpoint cluster region*) e SIS (vírus do sarcoma símio) no

cromossomo 22. Porém, isso nem sempre ocorre no mesmo local dentro do gene, levando à formação de diferentes transcritos (RNAm), os quais podem codificar diferentes proteínas, 190 Kda (p190), 210 Kda (p210) e 230 Kda (p230); cada uma delas está associada com diferentes subtipos leucêmicos: a p190 está relacionada com a leucemia linfoblástica aguda (LLA), a p210, com a LMC, e a p230, com a leucemia neutrofílica crônica (LNC).

Características clínicas e laboratoriais da LMC

As queixas mais frequentes no momento do diagnóstico, geralmente realizado na fase crônica da doença, são cansaço, perda da sensação de bem-estar, diminuição da tolerância ao exercício, anorexia, desconforto abdominal, saciedade precoce (relacionada ao aumento do baço), perda de peso e sudorese. Os sintomas mais incomuns são hemorragia, hipermetabolismo (sudorese noturna, intolerância ao calor, perda de peso), dores articulares relacionadas à hiperuricemia, zumbido ou estupor, relacionados à leucocitose elevada e fenômenos trombóticos decorrentes da plaquetose instalada. Em alguns casos, podem ser observadas lesões de pele acompanhadas de febre e raramente necrose digital.

Em proporção crescente de pacientes, a doença é descoberta por acaso, em exame de rotina, muitas vezes quando a leucocitose e a anemia são discretas. Atualmente, as estimativas indicam que de 10% a 30% dos pacientes são diagnosticados antes do aparecimento dos sintomas. Cerca de 10% dos pacientes são diagnosticados na fase acelerada e outros 10% na crise blástica.

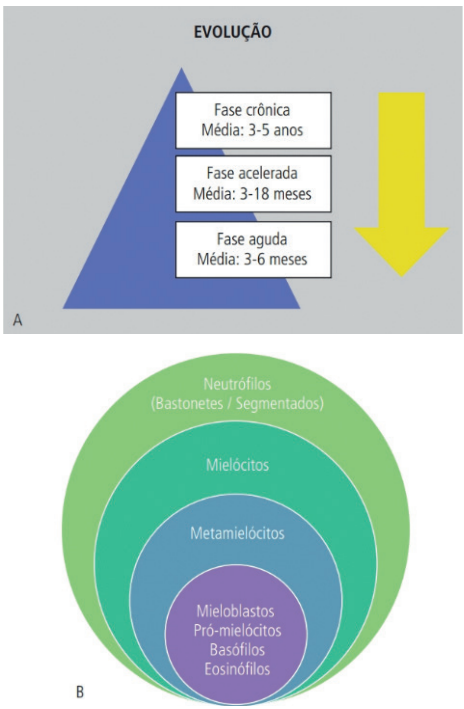
Os achados laboratoriais do hemograma são habitualmente proeminentes, exuberantes e típicos, quando a doença já se encontra instalada, resultantes da hiperplasia mieloide da medula óssea. Eles são constituídos, no sangue periférico, principalmente de leucocitose (muitas vezes extrema), neutrofilia com desvio à esquerda não escalonado dos neutrófilos (presença maior de precursores mais jovens como mielócitos e metamielócitos do que bastonetes, não obedecendo à ordem normal de liberação dessas células pela medula óssea), basofilia, trombocitose e anemia.

Atenção

É de suma importância salientar que, na fase muito inicial dessa doença, o diagnóstico pode ocorrer ao acaso, quando da realização de hemograma de rotina. Isso acontece pois os sinais e sintomas clínicos podem estar ausentes, bem como os achados laboratoriais ainda serem mínimos, como uma discreta leucocitose com desvio à esquerda não escalonado, ausência de anemia e de trombocitose.

O curso da LMC transcorre com base em sintomas clínicos e achados laboratoriais em três fases. Normalmente, inicia-se com fase crônica, progredindo para fase acelerada e, por fim, para a fase terminal, denominada crise blástica. Os motivos de diferenciação entre essas três fases são derivados dos tipos celulares encontrados tanto na medula óssea quanto no sangue periférico

Figura 3.5 | Fases de evolução da LMC associadas ao período de duração de cada fase (A). Diagrama demonstrando predomínio celular na fase crônica LMC (B)



Fonte: Silva et al. (2015, p. 281).

Na **fase crônica**, a intensidade dos sintomas e dos achados laboratoriais é dependente do grau de comprometimento da medula óssea. Ainda assim, os achados no sangue periférico caracterizam-se por uma leucometria, geralmente acima de 25.000/μL, porém, progressiva, atingindo com facilidade valores entre 100.000 e 300.000 leucócitos/μL, podendo, mais raramente, ser superior a 400.000 leucócitos/μL. A contagem diferencial dos leucócitos demonstra hiperplasia da série mieloide, constituída principalmente por uma neutrofilia, com a presença de praticamente todas as fases de maturação (mieloblastos, promielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonetes), predominando entre as células mais imaturas promielócitos sobre os mieloblastos (geralmente, a quantidade de blastos e promielócitos é inferior a 10%) e a de mielócitos maior ainda nessa fase.

A série vermelha mostra uma anemia normocítica e normocrômica, variando o seu grau proporcionalmente ao aumento do número de leucócitos. Em situações de extrema celularidade (leucocitose), pode haver um consumo excessivo de folato, derivando para uma anemia macrocítica do tipo megaloblástica. Outro achado não específico da LMC, mas muito comum, é a reação leucoeritroblástica (presença de eritroblastos juntamente com precursores mieloides no sangue periférico). Trombocitose é o achado mais frequente, podendo, às vezes, a contagem ser superior a 1.000.000 de plaquetas/μL.

Quadro 3.4 | Características do hemograma do sangue periférico na LMC – fase crônica

ERITRÓCITOS	LEUCÓCITOS	PLAQUETAS
Anemia normocítica ou normocrômica discreta (eventural podem ser macrocítica)	Geralmente > 25.000/μL Com frequência > 100.000/μL Raramente > 400.000/μL	Trombocitose (mais frequente)
Anisocitose discreta	Granulócitos em todos os graus de maturação {(MB, PM - 10%), (MI, MT, BT, PMN)} DNNE não escalonado	Eleva-se na fase crônica > 500.000/ μL (podendo ser > 1.000.000/μL
Reação leucoeritroblástica	Basofilia/eosinofilia	Normal
Contagem de reticulócitos N/E	FAL diminuída ou ausente	Trombocitopenia (rara, < 10% dos casos)

Nota: N: normal; E: elevado; MB: mieloblastos; PM: promielócitos; MI: mielócitos; MT: metamielócitos; BT: bastonetes; PMN: polimorfonucleares; DNNE: desvio nuclear dos neutrófilos à esquerda; FAL: fosfatase alcalina leucocitária.

Fonte: Silva (2015, p. 282).

Você já percebeu que as características da fase crônica são muito importantes no contexto do diagnóstico da LMC. No entanto, após essa fase, embora a transformação blástica possa ocorrer de forma súbita e imediata na **fase acelerada**, na maioria das vezes ocorrerá uma intensificação da doença, denominada fase intermediária ou acelerada (FA), caracterizada por alterações hematológicas, geralmente perceptíveis nos achados laboratoriais. O sangue periférico pode demonstrar, entre os diversos achados, leucocitose refratária ao tratamento, aumento da basofilia e da presença de células blásticas e/ou promielócitos, anemia progressiva associada à trombocitopenia ou trombocitose proeminente e anomalia de Pelger-Huët adquirida. O exame da medula óssea pode apresentar displasia, fibrose e anormalidades citogenéticas adicionais, além do cromossomo Philadelphia.

Pesquise mais

A anomalia de Pelger-Huët é um defeito genético benigno caracterizado pela diminuição da segmentação do núcleo dos neutrófilos. Saiba mais sobre essa anomalia hematológica na revisão de Xavier (2016), indicada a seguir:

XAVIER, J. L. P. Anomalia de Pelger-Huët: revisão da literatura. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 16, n. 3, abr. 2016. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/44140/27879>. Acesso em: 10 ago. 2018.

A **fase avançada** ou **crise blástica** caracteriza-se pela perda da maturação e diferenciação granulocítica e substituição dessas células por células sem maturação (blastos) na medula óssea e no sangue periférico, com o número de células blásticas superior a 20%. A transformação blástica pode comprometer tanto a linhagem mieloide (65% dos casos) quanto a linfoide (35% dos casos) ou mesmo ocorrer em ambas (bifenotípica), porém essa última, em menos de 5% dos casos. Na crise blástica, os tipos de leucemias agudas instaladas, quando mieloides, podem ter características morfológicas desde LMA-M0 a M7(estudadas na Seção 3.1) e, quando linfoides, geralmente se assemelham aos subtipos LLA-L1 e L2, podendo, muito raramente, ser do subtipo LLA-L3 (estudaremos LLAs na próxima seção). Quanto ao tipo de linfócito envolvido, podem acometer linfócitos B e T, sendo mais comum, no entanto, o primeiro. Dessa forma, fica clara a

necessidade de realização da imunofenotipagem para caracterização da linhagem envolvida, tendo em vista a diferença de comportamento e resposta ao tratamento entre elas.

Além dos achados tradicionais empregando avaliações hematológicas no sangue periférico (hemograma) e na medula óssea (biopsia e mielograma). O diagnóstico diferencial e conclusivo da LMC é feito pelo cariótipo de medula óssea, que evidencia a translocação (9;22), pela hibridização *in situ* fluorescente (FISH) ou pela detecção da proteína BCR-ABL, realizada por meio de técnicas de biologia molecular em sangue periférico.

Para que você possa ter mais facilidade em perceber as características diagnosticas da LMC em relação às demais síndromes mieloproliferativas, na Tabela 3.1 estão relacionadas as principais características a serem observadas para o diagnóstico diferencial.

Tabela 3.1 | Síndromes mieloproliferativas, principais características para o diagnóstico

LMC — predomínio de proliferação dos precursores granulocíticos	Leucocitose ↑ ↑
PV — predomínio de proliferação dos precursores eritroblásticos	Poliglobulia
TE — predomínio de proliferação dos precursores plaquetários	Plaquetose
MF — predomínio de proliferação fibroblástica	Leucócitos N ou ↓
	Eritrócitos ↓
	Plaquetas N, ↓ ou ↑
Reação da fosfatase alcalina nos Sg neutrófilos (sangue):	
LMC — escore zero ou ↓ ↓	
PV — escore N ou ↑	
TE — escore N ou ↑	
MF — escore N ou ↑	

Nota: N: normal.
Fonte: Lorenzi (2006, p. 338).

A detecção da positividade do BCR-ABL tem significância para o diagnóstico, mas principalmente para avaliação da eficácia do tratamento. O grau de resposta molecular pode ser correlacionado à sobrevida, em pacientes recém diagnosticados e tratados com mesilato de imatinibe.

Reflita

A detecção da positividade do BCR-ABL é importante para manejo do tratamento medicamento da LMC. Qual seria a importância dessa detecção para os pacientes que foram submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas?

Tratamento farmacológico da LMC e seus efeitos adversos

O tratamento farmacológico da LMC baseia-se no emprego de quimioterápicos capazes de promover mielossupressão. Com isso, ocorre redução da leucocitose, da esplenomegalia e da hepatomegalia.

O tratamento inicial dos pacientes com quimioterapia está reservado atualmente para a rápida diminuição da contagem dos leucócitos, redução dos sintomas e reversão da esplenomegalia sintomática. A hidroxiureia, um inibidor da ribonucleotídeo redutase, induz ao rápido controle da doença. A dose inicial é de 1 g/dia a 4 g/dia, devendo ser reduzida pela metade a cada 50% de redução da contagem dos leucócitos. Infelizmente, as remissões citogenéticas (volta da doença) com a hidroxiureia são infrequentes. O bussulfan, agente alquilante que atua nas progenitoras primitivas, apresenta efeitos mais prolongados. No entanto, não recomendamos seu uso devido aos sérios efeitos colaterais que incluem mielossupressão súbita e ocasionalmente fatal em 5% a 10% dos pacientes; fibroses pulmonar, endocárdica e medular.

O transplante autólogo pode curar potencialmente a LMC se as células forem coletadas por ocasião da remissão molecular completa. Entretanto, como os pacientes que alcançam esse grau de resposta não sofrem recidiva, essa modalidade de tratamento foi abandonada pela maioria dos grupos.

Antes do imatinibe, quando o transplante alogênico não era viável, a terapia com IFNalfa era o tratamento de escolha. Apenas um acompanhamento mais longo dos pacientes tratados com imatinibe comprovará se a IFN-alfa ainda terá um papel no tratamento da LMC. Seu(s) modo(s) de ação na LMC ainda é(são) desconhecido(s).

É importante que você saiba que a terapia da LMC estámudando rapidamente, uma vez que temos um tratamento curativo comprovado (transplante), o qual apresenta efeitos tóxicos

significativos, devido à quimioterapia pós transplante, que é inerente a esse tipo de tratamento.

Temos uma nova terapia alvo (imatinibe) com resultados notáveis, baseados em dados de acompanhamento de 8 anos. Recomenda-se iniciar o tratamento com inibidores da tirosina quinase e reservar o transplante alogênico para os pacientes que desenvolvam resistência ao imatinibe. Na atualidade, a terapia da LMC tem por objetivo alcançar uma hematopoiese não clonal não neoplásica, durável e prolongada, que produza a erradicação de quaisquer células residuais contendo a transcrição BCR-ABL, por conseguinte, o objetivo é a remissão molecular completa e a cura.

O mesilato de imatinibe atua por meio da inibição competitiva levando à inibição da fosforilação da tirosina das proteínas envolvidas na transdução de sinais de BCR-ABL. Esse fármaco exibe especificidade para BCR-ABL. O imatinibe induz apoptose nas células que expressam BCR-ABL. Na LMC recém diagnosticada, o imatinibe (400 mg/dia) é mais eficaz do que a IFN-alfa e a citarabina. A taxa de remissão hematológica completa dos pacientes tratados com imatinibe foi de 95%, em comparação com 56% nos pacientes tratados com IFN-alfa e citarabina. De modo semelhante, a taxa de remissão citogenética completa em 18 meses foi de 76% com o imatinibe, em comparação com 15% com IFN-alfa e citarabina.

Na atualidade, o tratamento é recomendado com imatinibe durante toda a vida, a não ser que o paciente seja recrutado em um estudo clínico, com uma questão específica de interrupção do tratamento. A avaliação do efeito da suspensão do imatinibe depois de pelo menos 2 anos de remissão molecular completa revelou a ocorrência de recidiva molecular. É interessante assinalar que pacientes que foram tratados com IFN-alfa antes do imatinibe mantiveram a remissão molecular, enquanto ambos os pacientes que não foram expostos ao IFN-alfa sofreram recidiva. Esses resultados levantaram a hipótese de que a IFN-alfa pode exercer um efeito protetor contra a recidiva, possivelmente por meio da erradicação das células que iniciam a leucemia.

Foram descritos quatro mecanismos de resistência ao imatinibe. São eles: amplificação gênica; mutações no local da quinase; expressão aumentada das proteínas exportadoras de múltiplos fármacos; e vias de sinalização alternativas que compensam

funcionalmente os mecanismos sensíveis ao imatinibe. Todos os quatro mecanismos estão sendo pesquisados em estudos clínicos.

O mesilato de imatinibe foi o primeiro inibidor de alvo molecular de proteinocinases a receber aprovação do FDA (*Food and Drug Administration*). O imatinibe e os compostos correlatos, o dasatinibe e o nilotinibe, induzem remissões clínicas e moleculares em > 90% dos pacientes com LMC na fase crônica da doença. O dasatinibe, um inibidor da BCR-ABL de segunda geração, foi desenvolvido utilizando uma série de 2-(aminopiridil) e 2(aminopirimidinil) tiazol-5-carboxiamidas substituídas. O dasatinibe inibe a SRC quinase e, ao contrário do imatinibe, liga-se a ambas as configurações aberta e fechada da BCR-ABL quinase. O nilotinibe foi desenvolvido para ter maior potência e maior especificidade em comparação com o imatinibe. O nilotinibe supera as mutações que provocam resistência ao imatinibe.

O imatinibe, o dasatinibe e o nilotinibe causam distúrbio gastrointestinal (diarreia, náuseas e vômitos), porém esses sintomas são, em geral, facilmente controlados. Todos os três fármacos promovem retenção de líquido, podendo resultar em edema dependente e edema periorbitário. O dasatinibe pode causar derrames pleurais. O nilotinibe pode prolongar o intervalo QT (um parâmetro eletrocardiográfico que representa a duração da sístole elétrica (contração cardíaca) e deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença cardíaca subjacente ou arritmias, embora não se tenha relatado a ocorrência de arritmias ventriculares. Raramente, ocorre mielossupressão significativa, podendo exigir suporte transfusional, redução da dose ou interrupção do fármaco. Todos os três fármacos dessa classe podem estar associados à hepatotoxicidade. As reações adversas não hematológicas são, em sua maioria, autolimitadas e respondem a um ajuste da dose. Após a resolução das reações adversas, como edema, mielossupressão ou sintomas GI, o fármaco pode ser reiniciado e novamente titulado para doses efetivas.

Possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da LMC

Sendo o imatinibe o fármaco mais utilizado no tratamento da LMC, vamos nos concentrar em falar um pouco sobre as suas principais interações medicamentosas. Deve-se ter extrema atenção

nas possíveis associações de outros medicamentos a esse fármaco. A enzima hepática CYP3A4 constitui a principal enzima responsável pelo metabolismo do imatinibe. Outras enzimas do complexo sistema P450, como as enzimas CYP1A2, 2D6, 2C9 e 2C19, desempenham um papel secundário no metabolismo do fármaco. O médico deve ter cautela na introdução de fármacos capazes de interagir com o imatinibe e a CYP3A4. Uma dose única de cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, aumenta a concentração máxima do imatinibe no plasma e a sua ASC (área sobre a curva) plasmática em 26% e 40%, respectivamente. A coadministração de rifampicina, um indutor da CYP3A4, reduz a ASC plasmática do imatinibe em 70%. De forma semelhante, o imatinibe, por ser um substrato competitivo da CYP3A4, inibe o metabolismo da sinvastatina e aumenta a sua ASC plasmática em 3,5 vezes.

O dasatinibe tem aspectos semelhantes em relação à farmacocinética do imatinibe. A exemplo de outros inibidores da BCR-ABL quinase, a biodisponibilidade do dasatinibe é significativamente reduzida no pH gástrico neutro que resulta do uso de antiácidos e bloqueadores H2, porém não é afetada pela presença de alimento. Já o nilotinibe é administrado duas vezes ao dia, com restrição alimentar antes e depois das doses, visto que os alimentos podem interferir em sua absorção.

Ao longo da seção você deve ter percebido que, a partir dos possíveis tratamentos, podemos até mesmo curar uma LMC, situação impensável em um passado não muito distante. Vimos que, mesmo com os efeitos adversos, os medicamentos vieram para mudar o panorama terapêutico dessa doença hematológica. Seguiremos explorando ainda mais o universo das doenças hematológicas e suas possíveis terapias.

Sem medo de errar

Nesta seção vimos que, apesar de curativo, o transplante medular na LMC ainda é um recurso que deve ser utilizado com muita cautela e com certas restrições, devido às possíveis complicações pós transplante, e que o tratamento farmacológico com o imatinibe e seus correlatos vieram revolucionar a terapia para LMC.

Voltando ao nosso profissional farmacêutico, vimos que ele estava em uma discussão clínica no hospital oncológico, onde a equipe se reuniu para discutir o manejo farmacoterapêutico do caso de um paciente recém diagnosticado com LMC. Foi colocado em discussão a utilização do fármaco imatinibe. Deveríamos ajudar o farmacêutico a direcionar um posicionamento técnico em relação às vantagens desse fármaco comparado aos demais tratamentos disponíveis para a LMC.

Como vimos, o imatinibe tem revolucionado o tratamento da LMC para pacientes recém diagnosticados. O imatinibe 400 mg/dia é mais eficaz do que a IFN-alfa e a citarabina. A taxa de remissão hematológica completa dos pacientes tratados com imatinibe foi de 95%, em comparação com 56% nos pacientes tratados com IFN-alfa e citarabina, mostrando significantes vantagens em relação às terapias já utilizadas. De modo semelhante, a taxa de remissão citogenética completa em 18 meses foi de 76% com o imatinibe e de 15% com IFN-alfa e citarabina. A taxa de resposta em pacientes com doença de baixo risco foi de 89%, em comparação com 82% para os pacientes com doença de risco intermediário e 69% para aqueles com doença de alto risco. Além do imatinibe, seus correlatos desatinibe e nilotinide apresentam vantagem quando aspectos ligados à resistência ao imatinide estão presentes. Esses fármacos apresentam um perfil de efeitos tóxicos, que é semelhante ao do imatinibe, com diferenças pequenas, porém significativas. O dasatinibe causa derrames pleurais em 22% dos pacientes, e 7% desenvolvem toxicidade de grau 3 a 4. O nilotinibe foi associado à morte súbita em 6 de aproximadamente 550 pacientes com LMC e há necessidade de monitoração cardíaca adicional quando se utiliza esse fármaco.

Avançando na prática

Diagnóstico diferencial da LMC e síndromes mieloproliferativas

Descrição da situação-problema

Em um hospital de grande porte, especializado em doenças oncológicas, um paciente apresentava sinais clínicos que

direcionavam o diagnóstico para LMC. Mas como saber se esse caso não se tratava de uma outra síndrome mieloproliferativa? Se você fosse um analista farmacêutico do laboratório clínico desse hospital, quais pontos para o diagnóstico diferencial deveriam ser observados e que permitiriam o diagnóstico mais adequado?

Resolução da situação-problema

As formas típicas da LMC não apresentam dificuldade diagnóstica, em virtude de terem quadros clínico e laboratorial típicos. A LMC deve ser diferenciada de outras doenças também neoplásicas, cujo quadro clínico pode ser muito semelhante, sendo com estas englobadas sob a denominação genérica de síndromes mieloproliferativas (SMP). Fazem parte das SMP, além da LMC, a policitemia vera (PV), a mielofibrose primária ou idiopática (MF) e a trombocitemia essencial (TE). A tabela a seguir demostra os principais pontos a serem observados no diagnóstico diferencial da LMC e outras SMP.

Tabela 3.1 | Síndromes mieloproliferativas, principais características para o diagnóstico

LMC — predomínio de proliferação dos precursores granulocíticos	Leucocitose ↑↑
PV — predomínio de proliferação dos precursores eritroblásticos	Poliglobulia
TE — predomínio de proliferação dos precursores plaquetários	Plaquetose
MF — predomínio de proliferação fibroblástica	Leucócitos N ou ↓
	Eritrócitos ↓
	Plaquetas N, ↓ ou ↑
Reação da fosfatase alcalina nos Sg neutrófilos (sangue):	
LMC — escore zero ou ↓↓	
PV — escore N ou ↑	
TE — escore N ou ↑	
MF — escore N ou ↑	

Nota: N: normal.
Fonte: Lorenzi (2006, p. 338).

Faça valer a pena

1. Texto-base:

> A Leucemia Mieloide Crônica (LMC), cuja incidência é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes por ano, corresponde de 15% a 20% das leucemias. É uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosino quinase. (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008 [s.p.])

Considerando as informações do trecho apresentado e as intervenções para o manejo de pacientes com diagnóstico de LMC, analise as afirmativas a seguir e marque V para verdadeiro e F para falso.

1. ( ) A leucaférese intensiva pode controlar as contagens sanguíneas na LMC na fase crônica; entretanto, é cara e incomoda. Mostra-se útil nas emergências em que complicações relacionadas com leucoestase, como insuficiência pulmonar ou acidentes cerebrovasculares, são prováveis.
2. ( ) A esplenectômica foi usada na LMC no passado devido à sugestão de que a evolução para a fase aguda poderia ocorrer no baço. Entretanto, isso não parece ser o caso, sendo a esplenectomia hoje reservada para o alívio sintomático.
3. ( ) O transplante autológico pode curar potencialmente a LMC se as células forem coletadas por ocasião da remissão molecular completa. Entretanto, como os pacientes que alcançam esse grau de resposta não sofrem recidiva, essa modalidade de tratamento foi abandonada pela maioria dos grupos.
4. ( ) O bussulfan é uma droga que inibe a síntese de desoxinucleotídeos, provocando redução dos leucócitos e das plaquetas, com correção da anemia. A dose inicial é de 1.000-1.500 mg (30 mg/kg de peso) por dia, via oral. O controle dos leucócitos deve ser feito semanalmente, e o ajuste da dose depende dele.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA de verdadeiro (V) e falso (F):
a) F – V – V – F.
b) V – V – V – F.
c) V – F – V – F.
d) V – V – V – V.
e) V – F – F – V.

2. O mesilato de imatinibe foi o primeiro inibidor de alvo molecular de proteinocinases a receber aprovação do FDA. Ele possui como alvo a BCR-ABL tirosinocinase, que está na base da leucemia mielógena crônica (LMC). O imatinibe e os compostos correlatos, o dasatinibe e o nilotinibe, induzem remissões clínicas e moleculares em > 90% dos pacientes com LMC na fase crônica da doença.

A respeito dessas informações, analise as proposições a seguir:
I. Um inibidor da BCR-ABL de segunda geração, desenvolvido utilizando-se uma série de 2-(aminopiridil) e 2-(aminopirimidinil) tiazol-5-carboxiamidas substituídas que inibem a SRC quinase e, ligando-se a ambas as configurações, aberta e fechada da BCR- ABL quinase.
II. O principal composto dessa série, uma 2-fenilaminopirimidina, recebeu a introdução da N-metilpiperazina como cadeia lateral polar, melhorou acentuadamente a hidrossolubilidade e a biodisponibilidade oral, produzindo um inibidor da configuração fechada ou inativa da quinase.
III. Composto desenvolvido para ter maior potência e maior especificidade comparado aos demais usados no tratamento da LMC. Sua estrutura, com base em estudos cristalográficos da BCR-ABL, promove a ligação do hidrogênio a Glu286 e Asp381 e supera as mutações que provocam resistência.

Em relação às proposições I, II, e III, pode-se fazer a seguinte asserção:
A proposição I apresenta as características do _____, usado como alternativa ao tratamento da LMC, enquanto a proposição II refere-se ao _____, que revolucionou a terapia da LMC, e a proposição III descreve o _____, fármaco aprovado pelo FDA em uma dose de 400 mg, duas vezes ao dia, para o tratamento das fases crônica e acelerada da LMC.

Qual das alternativas traz a correta ordem de preenchimento das lacunas?
a) desatinibe – imatinibe – nilotinibe.
b) imatinibe – desatinibe – nilotinibe.
c) desatinibe – nilotinide – imatinibe.

d) imatinibe – nilotinibe – desatinibe.
e) nilotinibe – imatinibe – desatinibe.

3. A progressão da LMC está associada ao agravamento dos sintomas. Febre inexplicável, perda ponderal significativa, crescente necessidade de fármacos para controlar a doença, dor óssea e articular, sangramento, trombose e infecções sugerem transformação para as fases acelerada ou blástica. De 10% a 15% dos pacientes recém diagnosticados se apresentam com doença na fase acelerada ou blástica.

A partir do texto exposto, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.
Na fase crônica, a intensidade dos sintomas e dos achados laboratoriais é dependente do grau de comprometimento da medula óssea. Ainda assim, os achados no sangue periférico caracterizam-se por uma leucometria, geralmente acima de 25.000/µL

PORQUE

A contagem diferencial dos leucócitos demonstra hiperplasia da série linfoide, constituída principalmente por uma linfocitose do tipo B, com a presença de praticamente todas as fases de maturação.

A respeito dessas asserções, assinale a opção correta.
a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II uma justificativa correta da I.
b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.
c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.
d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.
e) A asserção I e II são proposições falsas.

Seção 3.3

Policitemia vera (PV)

Diálogo aberto

Caro aluno, finalizaremos esta unidade abordando uma poliglobulia, a policitemia vera (PV), que é definida como o aumento persistente do número de glóbulos vermelhos circulantes. Uma das principais características dessa doença e critério para o seu diagnóstico, é a presença da mutação adquirida no gene *Janus kinase 2* (JAK2). Os pacientes com PV geralmente apresentam valores de hematócrito superiores a 60%, encontrados nos homens, 56%, nas mulheres, e quase sempre se associam à eritrocitose absoluta. É uma doença mieloproliferativa que incide com maior probabilidade em pessoas idosas, acima de 50 anos de idade, em especial no sexo masculino.

Assim, reencontraremos o nosso profissional farmacêutico, no período em que está com as suas atividades direcionadas à supervisão do setor de hematologia do laboratório clínico, no hospital oncológico de referência em que trabalha. Entre as muitas análises, uma chamou sua atenção: um resultado de eritrograma de um paciente que apresentou aumento considerável da hemoglobina e do hematócrito. Logo, há necessidade de diferenciação da possível etiologia dessa situação, pois, com esse panorama, há a suspeita de PV. Como o farmacêutico fará para elucidar se o aumento desses parâmetros (hemoglobina e hematócrito aumentados) trata-se mesmo de um aumento da massa eritroide ou apenas de uma diminuição do volume plasmático, o qual seria causador desse processo?

Como você responderia a essa questão? Para ajudá-lo nesse desafio, vamos nos aprofundar nas características clínicas da PV, bem como em seu contexto fisiopatológico, laboratorial e farmacoterapêutico.

Bons estudos!

Não pode faltar

Dados conceituais da PV

Antes de discutirmos diretamente a policitemia vera (PV), saiba que a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) das

doenças mieloproliferativas crônicas ou síndromes mieloproliferativas (SMP) inclui sete distúrbios. Alguns deles são raros ou precariamente caracterizados, mas todos partilham a origem em uma célula tronco medular progenitora hematopoiética multipotente (com capacidade de se transformar em várias linhagens celulares sanguíneas), a superprodução de um ou mais elementos do sangue sem displasia (desenvolvimento anormal de decido) importante, uma predileção por hematopoiese extramedular (desenvolvimento de uma linha fora da medula óssea), mielofibrose (forma um tecido cicatricial na medula) e possibilidade de transformação, em taxas variadas, em leucemia aguda.

Nessa ampla classificação, existe uma heterogeneidade fenotípica significativa. Algumas doenças, tais como a leucemia mieloide crônica (LMC), a leucemia neutrofílica crônica (LNC) e a leucemia eosinofílica crônica (LEC), expressam primariamente um fenótipo mieloide, enquanto em outras, como a PV, a mielofibrose primária (MFP) e a trombocitose essencial (TE), predomina a hiperplasia megacariocítica ou eritroide. Esses três últimos distúrbios, ao contrário dos três primeiros, também parecem capazes de se transformar uns nos outros.

A PV, a MFP e a TE são caracterizadas pela expressão de uma mutação da proteína JAK2, V617F (essa é a codificação da proteína), diferindo entre elas o grau de extensão da mutação, que causa ativação dessa tirosino quinase essencial para a função dos receptores da eritropoietina e trombopoietina, mas não do receptor do fator estimulador das colônias de granulócitos. Há sobreposição clínica, ou seja, tem sintomas muito parecidos, sendo esse fator muito importante para tais entidades patológicas, mas seus cursos clínicos (prognóstico e tratamento) são nitidamente diferentes.

Assimile

O grande número de estudos concernentes às SMPs finalmente resultou, entre março e abril de 2005, na descrição de uma única mutação no gene JAK2, recorrente em pacientes com SMPs clássicas, BCR-ABL negativas. A proteína JAK2, pertencente à família das Janus quinases, é também uma tirosino-quinase, fosforilada em resposta à ação de diversas citocinas, ativando assim diferentes vias de sinalização intracelular

> e participando do processo de transdução do sinal. Trata-se de uma mutação pontual, a substituição de uma guanina por timina [...] no éxon 14 do gene JAK2, levando à substituição de um aminoácido valina por fenilalanina [...] na posição 617 da proteína codificada (JAK2 V617F). Esta alteração é somática, adquirida, sendo detectada em células de linhagem eritroide e mieloide, mas não em células T ou células da mucosa bucal. (MONTE-MOR, 2008, p. 242)

Tabela 3.2 | Doenças mieloproliferativas crônicas, segundo classificação da OMS

Leucemia mieloide crônica, BCR-ABL positivo
Leucemia neutrofílica crônica
Leucemia eosinofílica crônica, não especificada
Policitemia vera
Mielofibrose primária
Trombocitose essencial
Mastocitose
Neoplasias mieloproliferativas, não classificável

Fonte: Longo (2015, p. 122).

A PV é um distúrbio clonal que envolve uma célula progenitora hematopoiética multipotente, na qual os eritrócitos, granulócitos e plaquetas fenotipicamente normais (linhagens que não apresentam alterações morfológicas) acumulam-se na ausência de um estímulo fisiológico que justifique sua proliferação e acumulação anormal.

É muito comum o uso da terminologia "poliglobulia" para descrever a PV e outras policitemias (aumento do número de eritrócitos). Saiba que a poliglobulia é definida como o aumento persistente (mais de dois meses consecutivos com o aumento) do número de eritrócitos circulantes. Valores de hematócrito superiores a 60% nos homens e 56% nas mulheres quase sempre se associam à **eritrocitose absoluta**. Em alguns casos de poliglobulias, o paciente apresenta aumento de hematócrito, porém com diminuição do volume plasmático, caracterizando uma **eritrocitose relativa**. O incremento do número de eritrócitos, quando ocorre de forma primária, é por disfunção de células precursoras da medula óssea, caracterizando a PV.

Reflita

Poderia uma poliglobulia ser de origem secundária? Quais poderiam ser as causas de aumento do número de eritrócitos, sem que as células percussoras eritroides apresentem alguma disfunção proliferativa exacerbada?

Dados epidemiológicos da PV

O mais comum dos distúrbios mieloproliferativos crônicos, a PV, ocorre em 2 de cada 100.000 pessoas, não poupando nenhum grupo da faixa etária adulta e aumentando com a idade para taxas de até 18/100.000 indivíduos. A transmissão familiar ocorre, mas não é frequente, e as mulheres são as menos afetadas. A incidência no Brasil é desconhecida. A PV acomete principalmente indivíduos do sexo masculino entre a sexta e a oitava décadas de vida e é mais frequente em pessoas caucasoides do que em pessoas negras.

Patogênese e etiopatogenia da PV

Na PV, uma poliglobulia denominada primária, a produção aumentada de eritrócitos é causada por alterações clonais em uma célula precursora hematopoiética multipotente. Entre as alterações clonais observadas na PV, a principal e mais estudada é a mutação adquirida no gene da *Janus kinase 2* (JAK2). Essa mutação leva à ativação permanente, a qual provoca a fosforilação de tirosinas dos domínios citoplasmáticos do receptor JAK2, iniciando sequências de sinalização intracelular com aumento da taxa de duplicação dos precursores eritroides. As células precursoras transformadas perdem a capacidade de regulação do ciclo celular, mas mantêm a capacidade de diferenciação em células maduras. Desse modo, a PV cursa com o acúmulo de células diferenciadas (eritrócitos maduros) e é causada pela proliferação predominante da linhagem eritroide pelo clone.

É importante salientar que o gene JAK2 está localizado no braço curto do cromossomo 9 e a perda de heterozigosidade no cromossomo 9p, causada pela recombinação mitótica, é a anormalidade citogenética mais comum na PV. O segmento de 9p envolvido contém o lócus da JAK2; a perda da heterozigosidade

nessa região leva à homozigosidade para o mutante JAK2 V617F. Mais de 90% dos pacientes com PV expressam essa mutação, assim como o fazem aproximadamente 50% dos pacientes com MFP e TE. A homozigosidade para a mutação ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com PV e em 60% dos pacientes com MFP; já na TE, a homozigosidade é rara. Com o tempo, alguns heterozigotos JAK2 V617F da PV tornam-se homozigotos devido à recombinação mitótica, mas, em geral, não após 10 anos da doença.

Características clínicas e laboratoriais da PV

Seja qual for o mecanismo patológico responsável por uma poliglobulia, o aumento gradual do número de eritrócitos acarreta alterações na viscosidade sanguínea que causam modificações na microcirculação e aumentam o risco de tromboses venosas e arteriais.

As características clínicas incluem dores de cabeça, letargia, dispneia, retenção de líquidos, sintomas de sangramento, perda de peso, sudoreses noturnas, hipertensão, gota, prurido generalizado, acne rosácea e outras formas não específicas de dermatite. Com exceção do prurido aquagênico (coceiras após o banho quente), nenhum sintoma distingue a PV de outras causas de eritrocitose.

Tanto os pacientes com PV quanto aqueles com poliglobulias secundárias (PS) apresentam quadro clínico similar, que é separado em duas fases distintas.

Durante a fase mais inicial da doença, denominada pré-policitêmica, ocorre o aumento progressivo do número de eritrócitos, não suficiente para acarretar alterações na viscosidade sanguínea. Desse modo, os pacientes são assintomáticos e podem ser diagnosticados apenas por exames de rotina. Deve-se ressaltar, entretanto, que os portadores de PS podem apresentar sintomas clínicos decorrentes da doença de base.

A eritrocitose não controlada causa hiperviscosidade, levando a sintomas neurológicos como vertigem, zumbido, cefaleia, distúrbios visuais e ataques isquêmicos transitórios. A hipertensão sistólica também é uma característica da elevação da massa eritrocitária. Em alguns pacientes, a trombose venosa ou arterial pode ser a manifestação de apresentação de PV. Qualquer vaso pode ser afetado, mas os vasos cerebrais, cardíacos ou mesentéricos são os mais comumente

envolvidos. A trombose venosa intra-abdominal é particularmente comum em mulheres jovens e pode ser catastrófica se ocorrer uma obstrução súbita e completa da veia hepática. Na verdade, deve-se suspeitar de PV em qualquer paciente que desenvolver trombose da veia hepática. A isquemia digital, fácil formação de hematoma, epistaxe, doença acidopéptica ou hemorragia gastrintestinal podem ocorrer devido à estase vascular ou trombocitose.

Eritema, ardência e dor nas extremidades, um complexo de sintomas conhecido como eritromelalgia, é outra complicação da trombocitose da PV devido a um aumento da viscosidade plaquetária. Por causa da grande renovação de células hematopoiéticas, hiperuricemia com gota secundária, cálculos de ácido úrico e sintomas causados por hipermetabolismo também podem complicar o distúrbio.

Quanto ao diagnóstico, quando a PV se apresenta com eritrocitose em combinação com leucocitose, trombocitose, ou ambas, o diagnóstico é aparente e mais fácil de ser realizado. Assim, quando os pacientes se apresentam com hemoglobina ou hematócrito elevado isoladamente, ou apenas com trombocitose, a avaliação diagnóstica é mais complexa devido às muitas possibilidades diagnósticas.

Quadro 3.5 | Critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico da PV

Critérios maiores
1 – Hemoglobina > 18,5 g/dL em homens, > 16,5 g/dL em mulheres ou evidência de aumento da massa eritrocitária
2 – Mutação $JAK2^{V617F}$ ou mutação do éxon 12 JAK2
Critérios menores
1 – Biópsia de medula óssea com hipercelularidade das 3 séries (panmielose)
2 – Nível de eritropoetina baixo ou subnormal
3 – Crescimento de colônias eritroides endógenas *in vitro*
O diagnóstico de PV é firmado quando estão presentes os dois critérios maiores ou o primeiro critério maior + 1 critério menor

Fonte: Martins et al. (2016, p. 193).

Tabela 3.3 | Algumas possíveis causas de eritrocitose relativa e absoluta

Eritrocitose relativa	
Hemoconcentração secundária à desidratação, diuréticos, uso abusivo de etanol, androgênios ou uso abusivo de tabaco	
Eritrocitose absoluta	
Hipoxia	**Tumores**
Intoxicação por monóxido de carbono	Hipernefroma
Hemoglobina de alta afinidade ao oxigênio	Hepatoma
Alta altitude	Hemangioblastoma cerebelar
Doença pulmonar	Mioma uterino
Shunt direita-esquerda ou vascular	Tumores suprarrenais
Síndrome da apneia do sono	Meningioma
Síndrome hepatopulmonar	Feocromocitoma
Doença renal	**Fármacos**
Estenose de artéria renal	Androgênios
Glomerulonefrite esclerosante focal ou membranosa	Eritropoietina recombinante
Após Transplante renal	**Familial (com função normal da hemoglobina)**
Cistos renais	(Mutação no receptor da eritropoietina (policitemia de Chuvash)
Síndrome de Bartter	Mutação de 2,3-BPG
	Policitemia vera

Fonte: Longo (2015, p. 123).

A menos que o nível de hemoglobina seja de 20 g/dL ou mais (hematócrito $\geq$ 60%), não é possível distinguir a verdadeira eritrocitose de distúrbios que causam contração de volume plasmático. Na PV, um volume plasmático expandido pode mascarar a massa eritrocitária elevada; portanto, as determinações da massa eritrocitária e de volume plasmático são obrigatórias para estabelecer a presença de uma eritrocitose absoluta e para distingui-la da eritrocitose relativa causada pela redução do volume plasmático isoladamente (também conhecido como eritrocitose por estresse ou espúria ou síndrome de Gaisböck).

Uma vez estabelecida a eritrocitose absoluta, sua causa tem de ser determinada. Um nível plasmático elevado de eritropoietina sugere uma causa hipóxia para eritrocitose ou produção autônoma de eritropoietina, caso em que a avaliação da função pulmonar

e uma tomografia computadorizada abdominal para avaliar a anatomia renal e a hepática são apropriadas. Um nível normal de eritropoietina não exclui uma causa secundária de PV.

Atualmente, um ensaio para JAK2 V617F substituiu outros exames para estabelecimento do diagnóstico de PV. Obviamente, em pacientes com doença ácido péptica associada, o sangramento gastrintestinal oculto pode levar à apresentação de anemia microcítica hipocrômica, mascarando a presença de PV. Um aspirado de medula óssea e biopsia não fornecem nenhuma informação diagnóstica específica, pois estes podem ser normais ou indistinguíveis da TE ou MFP e, a menos que haja necessidade de excluir algum outro distúrbio, esses procedimentos não precisam ser realizados.

Tratamento farmacológico da PV, seus efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da PV

Não existe terapia curativa disponível para a PV. O tratamento tem como objetivos a melhora dos sintomas e a diminuição do risco de trombose, com o menor risco possível de induzir transformação leucêmica. Pacientes tratados adequadamente apresentam longa sobrevida, com taxas de aproximadamente 80% em 12 anos. Várias modalidades terapêuticas estão disponíveis atualmente; a escolha do tratamento deve ser baseada no risco de trombose de cada paciente. Para pacientes de baixo risco trombótico, a terapia de escolha é a flebotomia seriada, com retirada de no máximo 10% da volemia; deve ser realizada em intervalos periódicos definidos caso a caso, com o intuito de manter o hematócrito abaixo de 45%.

Exemplificando

Flebotomia, também chamada de sangria terapêutica, um exemplo de intervenção para manejo de paciente com PV, é um método paliativo de controle de sintomas, simples e antigo, que se mostra eficaz também a longo prazo, melhorando a expectativa e a qualidade de vida. Pode ser utilizada no controle da hiperviscosidade sanguínea, presente na PV, e para a remoção de produto metabólico ou de depósito, tóxicos ao organismo.

Com a repetição periódica da flebotomia, inicialmente realizada semanalmente, irá se desenvolver uma deficiência de ferro. Essa deficiência controla a proliferação anormal de precursores eritroides, visto que o ferro é um elemento necessário para a eritropoese. A flebotomia seriada tem como desvantagens o desconforto das frequentes visitas ao serviço de saúde e o desenvolvimento de hematomas nos locais de punção; além disso, pode apresentar como complicações plaquetose secundária, ferropenia e alterações hemodinâmicas.

A hidroxiureia (HU) é uma droga que também pode ser utilizada na PV, sendo um fármaco com efeito citostático, inibidor da ribonucleoside difosfatase, cujo mecanismo de ação está centrado na inibição da síntese de DNA das células progenitoras hematopoiéticas, apresentando, portanto, efeito mielossupressor. Está indicada para o tratamento de todos os pacientes de alto risco trombótico. O interferon alfa é um modificador da resposta biológica de mecanismo de ação desconhecido, que apresenta ação mielossupressora. Por não ser um fármaco citostático e, portanto, não apresentar efeitos adversos teratogênicos ou mutagenicidade, pode ser utilizado com segurança em gestantes e pacientes com idade inferior a 45 anos.

Em pacientes de alto risco trombótico, a terapia de escolha é sempre a citorredução medicamentosa, associada ou não à flebotomia. A droga mais utilizada nesses casos é a HU, em doses que variam de 500 mg/dia a 3 g/dia, devendo ser titulada individualmente para manter o hematócrito abaixo de 45% nos homens e 43% nas mulheres. A HU é bastante confortável para os pacientes, devido à formulação permitir que a droga seja ingerida por via oral, apresenta como efeitos adversos a toxicidade hepática, a neuropsiquiátrica e tireoidiana; de 15% a 30% dos pacientes não a toleram em longo prazo. Em pacientes de alto risco que apresentam expectativa de vida menor do que 10 anos, bussulfan ou fósforo radioativo podem ser cautelosamente considerados.

O ruxolitinibe também é uma opção de tratamento para pacientes PV, que são intolerantes ou resistentes à HU ou à terapia citorredutora de primeira linha. Ele age diretamente na proteína *Janus quinase 2* (JAK 2).

O ácido acetilsalicílico em baixas doses (de 100 mg/dia a 200 mg/dia) é indicado para profilaxia trombótica em todos os portadores de

PV. No entanto, deve ser usado com cautela em pacientes com plaquetose, principalmente acima de 1.500.000/mm^3 quando pode ocorrer a doença de Von Willebrand adquirida. Em alguns casos, o ácido acetilsalicílico, duas vezes ao dia, pode ser mais eficaz para controle de sintomas vasomotores.

Pesquise mais

Saiba mais sobre a doença de von Willebrand no material do Ministério da Saúde, indicado a seguir, que trata de seu diagnóstico.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 44 p.: il. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <https://goo.gl/UaW9Lo>. Acesso em: 13 ago. 2018.

Em relação às interações medicamentosas do tratamento da PV, cabe ressaltar que para o ruxotinibe, quando utilizado concomitantemente com potentes inibidores da CYP3A4 ou inibidores duplos moderados das enzimas CYP2C9 e CYP3A4, como o fluconazol, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 50%, visto que esses inibidores prolongam a eliminação do ruxotinibe. O uso concomitante de terapias citorredutoras ou fatores de crescimento hematopoiético não foram estudados e a segurança e eficácia dessas coadministrações são desconhecidas.

Sem medo de errar

Na problematização desta seção, nosso profissional farmacêutico, na supervisão do setor de hematologia do laboratório clínico de um hospital oncológico, estava diante de um resultado de eritrograma que apresentou aumento considerável da hemoglobina e do hematócrito. Havia a necessidade de diferenciação da possível etiologia dessa situação, pois com esse panorama havia a suspeita de PV. A dúvida era se o aumento da massa eritroide devia-se a uma PV ou se era apenas uma diminuição do volume plasmático.

Atualmente, pela disponibilidade de exames médicos periódicos, o diagnóstico de poliglobulia é realizado em pacientes assintomáticos

em 80% das vezes. Os achados de hemoglobina acima de 17,5 g/dL ou hematócrito acima de 51% em homens e hemoglobina acima de 15 g/dL ou hematócrito acima de 48% em mulheres são indicativos da necessidade de investigação com exames complementares. O primeiro passo é confirmar se o aumento de hemoglobina ou hematócrito é real (poliglobulia absoluta) ou apenas falsamente aumentado, por causa da diminuição do volume plasmático (poliglobulia relativa). Para isso, é fundamental obter dados de história sobre o uso ou o abuso de diuréticos. Para a confirmação da poliglobulia absoluta, é necessária a avaliação da massa eritrocitária, por meio de exame de radioisotópico com 51Cr. Na prática, pela baixa disponibilidade desse exame, assume-se que um valor de hemoglobina elevado, 18,5 g/dL para homens e 16,5 g/dL para mulheres, represente aumento absoluto da massa eritrocitária.

Para o diagnóstico de PV, a pesquisa da mutação JAK2V617 é de extrema importância, pois está presente em 95% dos casos. Cerca de 3% dos pacientes apresentam uma mutação mais rara localizada no éxon 12 do JAK2.

Avançando na prática

Poliglobulia eritroide não reativa

Descrição da situação-problema

Durante uma rotina analítica, um farmacêutico, analista de um laboratório clínico, estava diante de um problema. Havia solicitação de vários exames laboratoriais para um paciente, dentre estes, um mielograma, que apresentou medula óssea hipercelular para todos os elementos medulares, substituindo o tecido gorduroso medular, indicando panmielose, porém não havia elevação da porcentagem de blastos. Observava-se aumento no número e no diâmetro dos megacariócitos, os quais se apresentam dispostos ao redor dos sinusoides medulares ou próximo a trabéculas ósseas. Outros achados, que também chamaram sua atenção, foi o número de eritrócitos no sangue periférico, que tinha aumentado, bem como os níveis de hemoglobina e hematócrito. Possivelmente tínhamos um caso de policitemia vera (PV). Nessa situação o doseamento da eritropoietina (EPO) sérica contribuiria

de alguma forma, ou o mielograma apresenta maiores critérios do que a dosagem de EPO no diagnóstico da PV? Como o farmacêutico resolveria essas questões?

Resolução da situação-problema

Para resolver essa situação, o profissional deveria se atentar à classificação da OMS, pois, de acordo com a última revisão de 2008, podem ser usados critérios maiores e menores para o diagnóstico da PV, conforme quadro a seguir:

Quadro 3.6 | Critérios maiores e menores para diagnóstico da PV

Critérios maiores
1. Hemoglobina > 18,5 g/dL (homens) – 16,5 g/dL (mulheres) ou outra evidência qualquer de aumento da série vermelha*
2. Presença de *JAK2 V617F* ou outra mutação associada (mutação éxon 12 *JAK2*)
Critérios menores
1. Biópsia de medula óssea mostrando hipercelularidade proliferativa de todas as linhagens (panmielose)
2. Eritropoietina plasmática inferior ao valor mínimo de referência
3. Formação de colônia eritroide endogênica *in vitro*

Nota: (*) aumento da hemoglobina ou hematócrito superior a 99%, em função do gênero, levando em consideração a idade ou a altitude do local de residência; elevação da hemoglobina igual ou maior do que 17 g/dL (homens) e 15 g/dL (mulheres) associada ao aumento sustentado de pelo menos 2 g/dL, sem evidências de deficiência de ferro ou elevada massa de eritrócitos.

Fonte: Silva et al. (2015, p. 278).

Assim como demonstrado, as observações feitas a partir do mielograma e a dosagem de EPO são critérios que ajudam, mas não são diferenciais, visto que as evidências do eritrograma somadas aos dados genéticos para positividade da mutação do gene *JAK2* serão parâmetros mais fortemente associados ao diagnóstico da PV.

Faça valer a pena

1. Admite-se, atualmente, que a policitemia vera (PV) seja uma doença mieloproliferativa causada por mutação de gene de uma célula jovem (*Stem cell*). Considera-se que a proliferação clonal dessa célula é capaz de provocar plaquetose e aumento de granulócitos, mas seu maior efeito é a produção de eritrocitose. Os precursores eritroblásticos da PV são hipersensíveis in vitro à ação da EPO, assim como à ação do IGF-1, isto é, o fator de crescimento I semelhante à insulina. Considerando as informações e os mecanismos fisiopatológicos das poliglobulias, marque V para verdadeiro ou F para falso:

( ) A principal e mais estudada mutação adquirida na PV é a do no gene da *Janus kinase 2* (JAK2), que leva à ativação permanente, a qual provoca a fosforilação de tirosinas dos domínios citoplasmáticos do receptor JAK2.

( ) A incidência de poliglobulias secundárias (PS) é muito superior do que a de PV, pois vários processos patológicos frequentes, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), podem cursar com OS.

( ) A produção normal de eritrócitos é controlada de forma estrita no organismo humano. O hormônio eritropoetina (EPO), que apresenta nível sérico regulado pela hipóxia, é o principal estimulador da eritropoese.

( ) A isquemia digital, fácil formação de hematoma, epistaxe, doença acidopéptica ou hemorragia gastrintestinal podem ocorrer devido à estase vascular ou trombocitose.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

a) V – V – V – V.
b) F – V – V – F.
c) V – F – F – V.
d) F – F – V – V.
e) V – V – V – F.

2. A policitemia vera (PV) em geral é um distúrbio indolente, cujo curso clínico é medido em décadas e o tratamento deve refletir seu ritmo. A trombose causada por eritrocitose é a complicação mais significativa e a manutenção do nível de hemoglobina a 14 g/dL ou menos (hematócrito 45%) em homens e 12 g/dL ou menos (hematócrito 42%) em mulheres é obrigatória para evitar complicações trombóticas.

Considerando as possíveis intervenções para estabilização de pacientes com PV, analise as afirmativas a seguir:

I. Flebotomias periódicas servem para manter a massa eritrocitária dentro da faixa normal e para induzir o estado de deficiência de ferro, que evita uma reexpansão acelerada da massa eritrocitária na PV.
II. O prurido generalizado intratável com anti-histamínicos ou antidepressivos, como a doxepina, pode ser um problema importante na PV. Interferon-alfa, psoralenos com terapia utilizando luz ultravioleta na faixa A (PUVA) e hidroxiureia são outros métodos paliativos.
III. O uso de salicilatos contra a trombose nos pacientes com PV é indicado devido a sua comprovada ação anticoagulante, principalmente para induzir a necessidade de flebotomias de maneira mais constante.
IV. A trombocitose assintomática não requer terapia, a menos que a contagem de plaquetas seja suficientemente alta para causar uma forma adquirida de doença de von Willebrand.

É correto o que se afirma em:
a) I, apenas.
b) I e II, apenas.
c) II e III, apenas.
d) I, II e IV, apenas.
e) I, II, III e IV.

3. O diagnóstico da PV é feito mediante achados, como poliglobulia, leucocitose e plaquetose. Há duas fases bem distintas: a proliferativa ou policitêmica, associada ao aumento da massa eritrocitária, e a fase de exaustão, pós-policitêmica ou de fibrose, em que a citopenia é consequente da fibrose medular com hematopoese extramedular e hiperesplenismo. O diagnóstico da policitemia vera é estabelecido por meio de critérios rigorosos, que permitem o descarte das causas secundárias de poliglobulias.

A partir do texto apresentado, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.

I. O hemograma na PV apresenta poliglobulia, leucocitose e plaquetose. Existem relatos, na literatura, dos valores de aumento de eritrócitos em torno de 8 milhões de com concentração de hemoglobina, chegando a mais de 20 g/dl e hematócrito atingindo valores elevados em cerca de 75%.

PORQUE

II. A PV é uma eritrocitose secundária, que aparece em várias doenças, como tumores de rim e outras patologias renais; doença pulmonar crônica; hipoventilação pulmonar, hemoglobinopatias decorrentes de hemoglobinas que apresentam grande afinidade pelo oxigênio; doença cardíaca com cianose.

A respeito dessas asserções, assinale a opção CORRETA:
a) As asserções I e II são proposições verdadeiras e a II é uma justificativa correta da I.
b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é uma justificativa correta da I.
c) A asserção I é uma proposição verdadeira e a II é uma proposição falsa.
d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.
e) As asserções I e II são proposições falsas.

Referências

BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. Leucemia mieloide crônica: história natural e classificação. **Rev. Bras. Hematol Hemoter.**, São Paulo, v. 30, supl. 1, p. 37, abr. 2008. Disponível em: <https://goo.gl/XbkHJk>. Acesso em: 9 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 44 p.: il. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <https://goo.gl/UaW9Lo>. Acesso em: 13 ago. 2018.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman.** 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

GOLAN, D. (Ed.). **Princípios de farmacologia:** a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

JAFFE, E. S. et al. (Ed.) **World Health Organization classification of tumours:** pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.

LONGO, D. L. **Hematologia e oncologia de Harrison.** 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia:** propedêutica e clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

_____. **Atlas de hematologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

MARTINS, M. A. et al. Doenças hematológicas, oncologia, doenças renais. In: _____. **Clínica médica.** 2. ed. Barueri: Manole, 2016. v. 3.

MEDICINANET. **Interações medicamentosas da citarabina.** Disponível em: <https://goo.gl/a3FyL6>. Acesso em: 6 ago. 2018.

_____. **Interações medicamentosas da doxorrubicina.** Disponível em: <https://goo.gl/Qs4iTr>. Acesso em: 6 ago. 2018.

MONTE-MOR, B. C. R.; COSTA, F. F. A mutação JAK2 V617F e as síndromes mieloproliferativas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.,** São José do Rio Preto, v. 30, n. 3, p. 241-248, 2008. Disponível em: <https://goo.gl/xUpaVN>. Acesso em: 13 ago. 2018.

OLIVEIRA, R. A. G.; POLI NETO, A. **Anemias e leucemias:** conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais. São Paulo: Roca, 2004.

SANTOS, P. C. J. L. **Hematologia:** métodos e interpretação. São Paulo: Roca, 2012. (Série Análises Clínicas e Toxicológicas).

SILVA, P. da et al. **Hematologia laboratorial.** São Paulo: Artmed, 2015.

SWERDLOW, S. H. et al. (Ed.). **World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.** Lyon: IARC Press, 2008.

TEFFERI, A. et al. Propostas e justificativa para a revisão dos critérios diagnósticos da Organização Mundial da Saúde para policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária: recomendações de um painel internacional de especialistas [ad hoc]. **Blood, Sociedade Americana de Hematologia.,** Washington, D. C., EUA, v. 110, n. 4, p. 1092-1097, ago. 2007. Disponível em:

<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/110/4/1092.full.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2018.
WEINBERG, R. A. **A biologia do câncer.** Porto Alegre: Artmed, 2008.
XAVIER, J. L. P. Pelger-Huët anomaly: literature review. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 16, n. 3, abr. 2016. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/44140/27879>. Acesso em: 9 ago. 2018.

Fisiopatologia e farmacoterapia das doenças proliferativas de linhagem linfoide

Convite ao estudo

Cara aluno, nesta última unidade trabalharemos as doenças linfoproliferativas e sob esta denominação estão enquadradas as Leucemias Linfoides Agudas (LLA), caracterizada pela proliferação clonal de precursores linfoides B e T e a Leucemia Linfoide Crônica (LLC) definida como uma doença maligna dos linfócitos B maduros com acúmulo de células clonais no sangue periférico, medula óssea e tecidos linfoides, e também por importante heterogeneidade nas manifestações clínicas e biológicas. Finalizaremos este livro abordando alguns aspectos e algumas características gerais de novas terapias direcionadas às doenças do sistema hematológico, como alguns fármacos antimetabólitos e antibióticos citotóxicos.

Esperamos que ao final dessas quatro unidades, tenhamos discutidos uma gama de temas que poderão subsidiá-los na busca do conhecimento dos parâmetros clínicos, laboratoriais e a farmacoterapia das principais doenças do sistema hematológico, para que você em um breve futuro, possa exercer a assistência e atenção farmacêutica, visando o cuidado em saúde e atuando com excelentes padrões de qualidade, como no desenvolvimento de um roteiro de orientação farmacêutica visando adequação da farmacoterapia para pacientes com anemia megaloblástica levando em consideração os dados clínicos e laboratoriais do paciente.

No contexto de aprendizagem desta unidade final, continuaremos acompanhando a rotina de um farmacêutico

clínico de um grande hospital oncológico de referência. Este farmacêutico atua: no laboratório clínico do hospital, na supervisão do setor de hematologia e no manejo de pacientes com doenças hematológicas, realizando acompanhamento farmacoterapêutico destes pacientes em âmbito hospitalar. Neste contexto, temos um profissional envolvido em duas grandes frentes, mas como será que os pacientes enxergam este profissional? Que benefícios este pode trazer aos pacientes com doenças linfocíticas? Será que existe uma maior complexidade farmacoterapêutica das doenças linfoproliferativas em relação a outros tipos de doenças do sistema hematológico? Teremos alguma nova opção terapêutica farmacológica para tratar estas doenças?

Responderemos estes e outros questionamentos estudando nas duas primeiras seções as características fisiopatológicas, diagnósticas, clínicas e os possíveis tratamentos das leucemias linfoides agudas e crônicas, e na última seção veremos as novas possibilidades terapêuticas do voltadas ao sistema hematológico, com ênfase para as classes dos antimetabólitos e antibióticos, seus mecanismos de ação e possíveis efeitos tóxicos.

Vamos lá!

Seção 4.1

Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

Diálogo aberto

Caro aluno, você já percebeu, a partir das doenças hematológicas que estudamos até aqui, que existe uma grande variedade de patologias que podem levar a sérias complicações orgânicas. Dando sequência a esse contexto com as Leucemias Linfoides Agudas (LLA), também denominada de Leucemias Linfoblásticas Agudas. Estas são resultantes da proliferação anormal de células linfoides imaturas que perderam sua capacidade maturativa, os linfoblastos. As LLAs são as doenças neoplásicas mais comuns na infância.

A partir do nosso contexto de aprendizagem, acompanharemos nosso profissional farmacêutico em mais um desafio frente à rotina do setor de hematologia do laboratório clínico do hospital oncológico. Agora o foco é um paciente de 10 anos de idade com suspeita diagnóstica de LLA, que revelou hemograma com blastos tão indiferenciados que surgiu também a possibilidade de Leucemia Mieloide Aguda(LMA). Quais seriam as ferramentas diagnósticas que ajudarão o farmacêutico a elucidar esse caso e fornecer um laudo correto que ajudará no futuro tratamento e até certo ponto, determinará o prognóstico? Como vamos ajudá-lo nessa demanda?

Para ajudarmos neste problema, estudaremos os dados conceituais e epidemiológicos, a etiopatogenia, as características clínicas e laboratoriais, bem como o tratamento farmacológico das Leucemias Linfoides Agudas.

Bons estudos!

Não pode faltar

Dados conceituais e epidemiológicos da LLA

Os distúrbios das células linfoides incluem desde as mais indolentes até as mais agressivas neoplasias malignas humanas. Originam-se de células do sistema imune em diferentes estágios de diferenciação, resultando em uma ampla variedade de achados

morfológicos, imunológicos e clínicos. Novas evidências sobre o sistema imune normal permitiram uma melhor compreensão destes distúrbios algumas vezes confusos. Algumas neoplasias malignas de células linfoides quase sempre se apresentam na forma de leucemia (isto é, acometimento primário da medula óssea e do sangue), enquanto outras geralmente ocorrem como linfomas (isto é, tumores sólidos do sistema imune, que não serão abordados em nosso livro). Além disso, o padrão clínico pode mudar durante a evolução da doença. Essa mudança é observada mais frequentemente em um paciente que parece ter um linfoma e logo após apresenta as manifestações de leucemia durante a evolução da doença.

A Leucemia Linfoide Aguda (LLA) é caracterizada pela proliferação clonal de precursores linfoides B e T. A proliferação e o acúmulo das células blásticas na medula óssea levam à supressão da hematopoese e ao consequente desenvolvimento de anemia, plaquetopenia e neurogenia. As leucemias foram descritas pela primeira vez em 1827, mas só foram reconhecidas como entidade clínica fatal em 1845.

Com a introdução dos primeiros quimioterápicos na metade do século XX ocorreu uma melhora transitória da leucemia e as primeiras remissões foram alcançadas com a associação de novas drogas.

Na década de 1980, a LLA era uma doença raramente curável, com sobrevida inferior a 10%. A utilização de protocolos agressivos de tratamento baseada na experiência da LLA em criança, melhorou a taxa de sobrevida em adultos para cerca de 30 a 40%. Com o aprimoramento do diagnóstico e as novas modalidades terapêuticas, a resposta completa chega a 84% e a sobrevida global a 35% na LLA de adultos.

Segundo Martins e colaboradores (2016) a LLA é a neoplasia mais frequente na infância, com pico de incidência entre 1 e 4 anos. No adulto, a incidência é menor, aumentando após os 40 anos de idade, com segundo pico de incidência após os 50 anos. Representa menos de 1% de todas as neoplasias e menos de 20% das leucemias em adultos. É mais frequente no sexo masculino, com relação de 1,2 homens para cada mulher acometida. Nos Estados Unidos, são diagnosticados cerca de 3,4 casos novos para cada 100.000 habitantes ao ano. No Brasil, não existem dados isolados para LLA, porém, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA),

de 2014, para as leucemias agudas (mieloide e linfoide), foi de 9,4 novos casos para cada 100.000 habitantes.

Reflita

Quais seriam os grandes problemas para se realizar tratamentos de maneira adequadas para LLA, levando em consideração que esta doença é muito prevalente em crianças?

Etiopatogenia da LLA

Para Martins (2016), a etiologia da LLA está relacionada com mutações de genes secundárias a uma virose ou à ação de agentes físicos ou químicos. Entretanto, nem todas as pessoas que estão em contato com certos agentes reconhecidamente mutagênicos acabam apresentando leucemia ou linfoma. Acredita-se que o fator individual de maior tendência para essas doenças deva estar presente. É interessante lembrar que nas doenças como anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e síndrome de Down, há maior incidência de leucemias do que o esperado numa população geral. Nessas patologias estão presentes os denominados sítios frágeis, em alguns cromossomos. Esses locais representam zonas de fácil quebra, dando origem à instabilidade cromossômica. Eles representam locais de difícil reparo do DNA após a exposição do indivíduo a agentes mutagênicos ambientais.

Muitos esforços têm sido feitos para identificar lesões cromossômicas que contribuam para o entendimento da leucemogênese. O estudo citogenético aliado a novas técnicas de sequenciamento de DNA (*Next generation sequencing*) têm auxiliado na detecção de alterações genéticas somáticas e germinativas.

Assimile

As mutações **somáticas** são aquelas que ocorrem durante a replicação do DNA que precedem uma divisão mitótica. Todas as células descendentes são afetadas, mas podem localizar-se apenas numa pequena parte do corpo e essas mutações não são transmitidas para os descendentes. Já as mutações **germinativas** ocorrem durante a replicação do DNA que precede a uma meiose. A mutação afeta os gametas e todas as células que deles descendem após a fecundação, e

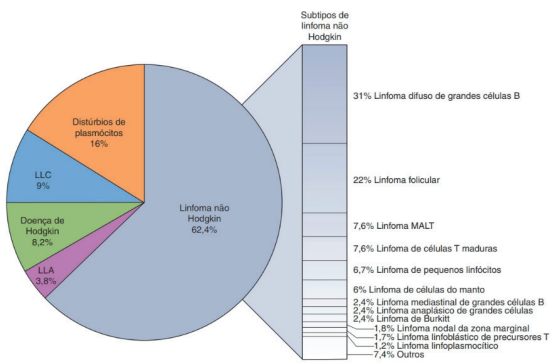
são transmitidas à descendência. Um outro termo usado em genética é a aneuploidia, usado para identificar quando existem um número de cromossomos diferentes do normal.

A maioria dos subtipos de LLA é caracterizada por alterações genéticas que modificam a regulação transcricional do desenvolvimento linfoide. Rearranjos cromossômicos e aneuploidias parecem ser eventos precoces na leucemogênese, enquanto mutações gênicas e alteração no número de cópias do DNA, são eventos adquiridos posteriormente.

Na leucemia linfoide aguda de células B, genes associados com o desenvolvimento linfoide em estádios precoces (PAX5, IKZF1 e EBF1) estão frequentemente mutados. Com frequência são observadas anormalidades (deleção, amplificação, mutação ou rearranjo cromossômico) afetando genes supressores tumorais e de regulação de ciclo celular (TP53, RB1 e CDKN2A); receptores de citocinas, tirosina quinases e vias de sinalização do RAS (CRLF2, EPOR, IL7R, ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB, JAK2, NRAS, KRAS e NF1), sinalização linfoide (BTLA e CD200) e genes associados a mecanismos epigenéticos (EZH2, CREBBP, SETD2, MLL2).

A LLA – T é caracterizada por translocações que desregulam a transcrição por rearranjo do lócus do receptor de células T e também genes associados à sinalização e genes supressores tumorais (NOTCH1, FBXW7, PTEN, RB1).

Figura 4.1 | Frequência relativa das neoplasias linfoides



Fonte: Longo (2015, p. 145).

Características clínicas e laboratoriais da LLA

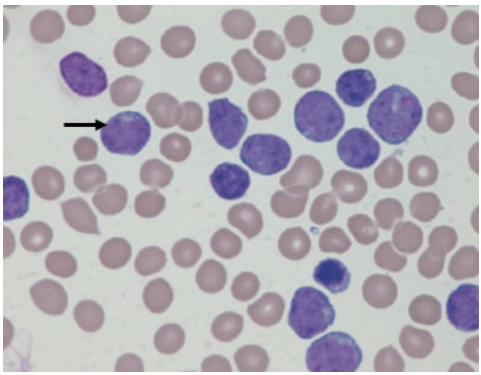
Segundo Longo (2015), os sintomas estão relacionados com o grau de infiltração da medula óssea e a diminuição na produção dos precursores normais das séries eritrocítica, granulocítica e megacariocítica, assim como pela intensidade com que as células anômalas infiltram outros órgãos. O quadro clínico se caracteriza por palidez cutânea nas mucosas, fadiga, cansaço, palpitações, dispneia de acordo com o grau de anemia; febre e quadros infecciosos (dos tratos urinário e respiratório) devido à diminuição do número absoluto de neutrófilos; aparecimento de petequeias, equimoses espontâneas, gengivorragia e epistaxe em consequência da diminuição do número de plaquetas. Ao exame físico, os pacientes podem apresentar adeno, hepato e esplenomegalia. Infiltração do Sistema Nervoso Central (SNC) pode ser observada ao diagnóstico ou em razão da iatrogênica após acidente de punção liquórica em pacientes com leucocitoses acentuadas ao diagnóstico. Nesse caso, os pacientes podem apresentar cefaleia, parestesias ou paralisia de pares cranianos (VII, III, VI) e sintomas de hipertensão intracraniana. Também pode ser vista infiltração testicular. A infiltração desses dois sítios, considerados santuários, confere pior prognóstico à doença e são locais de recidiva frequente.

Pacientes com LLA-T podem apresentar sintomas relacionados à massa mediastinal volumosa (uma massa tumoral que pode se localizar numa região da caixa torácica onde estão contidos os pulmões e outros órgãos), como tosse seca, dispneia e sintomas de compressão de veia cava superior. Apesar de infrequente na LLA, podem ocorrer sintomas de leucostase como tonturas, visão turva, zumbidos e cefaleia na presença de leucocitose superior a 100.000/mm^3. A infiltração maciça da medula óssea pode provocar dores ósseas intensas espontâneas e à compressão do osso esterno. Em crianças, são frequentes dores articulares com sinais cardinais (artrite) devido à infiltração óssea das epífises, próximo à cartilagem de crescimento.

É importante que você saiba, em relação aos critérios diagnósticos, que a classificação FAB, considerando os aspectos morfológicos, determina três grupos para as LLAs: leucemia linfoblástica aguda do tipo L1 (LLA-L1), leucemia linfoblástica aguda do tipo L2 (LLA-L2) e leucemia linfoblástica aguda do tipo L3 (LLA-L3).

A LLA-L1 caracteriza-se morfologicamente por blastos de pequenos (variando entre uma e duas vezes o tamanho de um linfócito pequeno), citoplasma escasso e com basofilia discreta ou moderada. O núcleo é arredondado, ocupando praticamente todo o citoplasma (elevada relação núcleo/citoplasma), podendo apresentar endentações, porém, com nucléolo geralmente não visível.

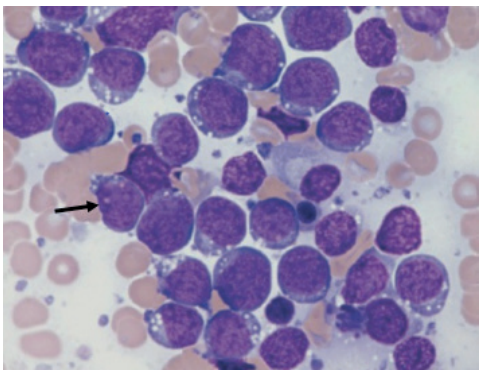
Figura 4.2 | Blastos (seta) da LLA-L1



Fonte: Martins et al. (2016, p. 327).

A LLA-L2, os blastos do tipo L2 se apresentam com maior tamanho, citoplasma mais abundante e com basofilia discreta a moderada. O núcleo possui forma irregular, podendo ser clivado, com nucléolo aparente, geralmente único ou em número de dois.

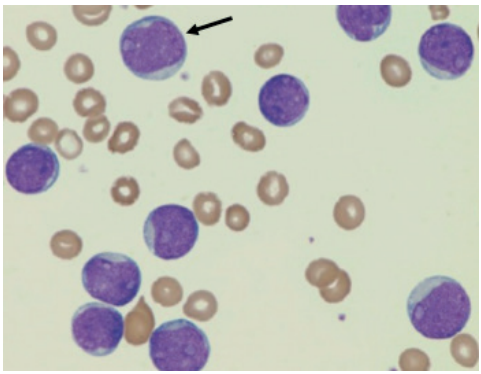
Figura 4.3 | Blastos (seta) da LLA-L2



Fonte: Martins et al. (2016, p. 327).

Na LLA-L3, a morfologia é caracterizada por células grandes, com citoplasma de moderado a abundante, porém, marcado com intensa basofilia e vacuolização. O núcleo ocupa grande parte do citoplasma (elevada relação núcleo/citoplasma) com nucléolo proeminente

Figura 4.4 | Blastos (seta) da LLA-L3



Fonte: Martins et al. (2016, p. 327).

Embora os aspectos morfológicos ainda determinem a primeira constatação desse grupo de neoplasias pela presença de blastos (linfoblastos) no sangue periférico e na medula óssea, após o aparecimento e a utilização da citogenética e da imunofenotipagem, a classificação morfológica (FAB) vem sendo abandonada.

As classificações da OMS, principalmente a de 2008, contribuíram de forma direta para que isso ocorresse, pois foram fundamentadas essencialmente nos achados citogenéticos e imunofenotípicos. Essa mudança permitiu maior entendimento e compreensão do comportamento clínico, tratamento e prognóstico que caracterizam os diferentes subgrupos das neoplasias linfoides. A classificação da OMS, revisão de 2008 para as neoplasias linfoides, determina uma estratificação em dois grandes grupos: leucemia linfoblástica/linfomas de células-B e leucemia linfoblástica/linfomas de células-T, sendo que o primeiro grupo é ainda subdividido em subgrupos.

Quadro 4.1 | Classificação das neoplasias linfoides

1) Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B

- Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B NOS
- Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B com anormalidades genéticas recorrentes
- Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B com t(9;22) (q34;q11.2) – *BCR-ABL 1*
- Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B com t(v;11q23) – rearranjo *MLL*
- Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B com t(12;21) (p13;q22) *TEL-AML 1 (ETV6-RUNX1)*
- Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B com hiperploidia
- Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B com hipoploidia
- Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B com t(5;14) (q31;q32) *IL3-IGH*
- Leucemia linfoblástica/linfoma de células-B com t(1;19) (q23;p13.3) – *TCF3-PBX1*

2) Leucemia linfoblástica/linfoma de células-T

Fonte: Silva et al. (2015, p. 300).

Atualmente, o diagnóstico e a classificação da LLA integram dados morfológicos, imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares. A avaliação laboratoratorial inicial inclui hemograma e a extensão de sangue periférico. Alteração no hemograma é encontrada em cerca de 90% dos pacientes com diagnóstico de LLA. Anemia normocítica e normocrômica, com reticulocitopenia é a alteração mais frequente em mais de 75% dos pacientes apresentam hemoglobina abaixo de 9 g/dL. Plaquetopenia é frequente com aproximadamente 70% dos casos com contagem plaquetária inferior a 100.000/mm^3. A neurogenia está quase sempre presente. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam contagem de leucócitos iniciais de menos de 10.000/mm^3, outros 40% com contagem entre 10.000 e 100.000/mm^3, e somente 10% com leucócitos acima de 100.000/mm^3. A contagem de blastos em sangue periférico é variável, podendo apresentar-se desde indetectável até em alta porcentagem.

Além do hemograma, outros exames gerais são importantes ao diagnóstico e visam analisar a função de outros órgãos e detectar comorbidades:

Exames bioquímicos: ureia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio, bilirrubinas totais e frações, transaminases, desidrogenase

lática, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, cálcio, fósforo e magnésio. Exames imunológicos para hepatites A, B, C, HIV, HTLV, Chagas, toxoplasmose, citomegalovírus (CMV). Coagulograma. Urina I. Radiografia simples de tórax de frente e perfil. Avaliação de função cardíaca (ecocardiograma ou gated). Ultrassom de abdômen e pelve. Estudo do líquor com pesquisa de células neoplásicas.

A citoquímica pode auxiliar muito a diferenciação entre LLA e LMA. As reações do Sudan black e a peroxidase são completamente negativas ou positivas em pequena porcentagem dos blastos leucêmicos (3-5%). A reação da fosfatase ácida é importante para caracterizar a leucemia aguda tipo T. Seu aspecto é o de um ponto único positivo no citoplasma celular, denominado reação unipolar ou dot. Esse mesmo aspecto pode ser observado após coloração das extensões sanguíneas para evidenciar a anaftilacetato esterase em meio ácido (ANAE ácida). A reação do PAS dá resultados variáveis. Pode ser totalmente negativa ou pode revelar granulações positivas homogêneas e pequenas, ou grandes e grosseiras. Não se sabe ao certo o porquê desse comportamento diferente. Alguns autores admitem que a reação positiva no citoplasma de blastos linfoides estaria ligada à presença de imunoglobulinas.

Para a classificação das leucemias é necessário um extenso painel imunofenotípico. A imunofenotipagem realizada pela técnica de citometria de fluxo, avalia marcadores de superfície, citoplasmáticos e nucleares. Também é importante para revelar marcação aberrante nos linfoblastos, alteração utilizada posteriormente para pesquisa de doença residual. Por definição, a LLA-B é caracterizada pela expressão de antígenos de células B (CD 119, CD79a e CD22) e a LLA-T é caracterizada pela expressão do marcador de linhagem T (CD3). Pela imunofenotipagem, as LLA podem ser separadas das formas de LMA, utiliza-se normalmente a citometria de fluxo. As LLA de células blásticas T são também diferenciadas das LLA de células B. Os anticorpos monoclonais anti-MPO (antimieloperoxidase), CD13, CD33, CD65 e CD117 identificam as LMA. Os anticorpos CD19, CD22 (citoplasmático e de membrana). CD79a e CD10 são usados para diagnosticar as LLA-B, e os CD3 (citoplasmático), CD2, CD5 e CD7 separam as LLA-T. Os anticorpos monoclonais anti-TdT e HLA-DR, assim como o CD34, por si só, não fazem a distinção entre as linhagens de blastos proliferantes. As células linfoides leucêmicas costumam revelar padrões relativamente homogêneos, ao contrário

dos blastos da LMA, pela citometria de fluxo. Esta pode colocar em evidência pequenas porcentagens de células leucêmicas, tanto no início da doença como após o tratamento.

As alterações citogenéticas encontradas na LLA variam de acordo com a idade e determinam prognóstico da doença. A mais recente classificação da OMS inclui múltiplos subtipos de LLA-B com alterações citogenéticas recorrentes, resultando em fusões gênicas. Essas alterações estão associadas com fenótipos e prognósticos distintos e as técnicas moleculares também podem ser utilizadas para pesquisa de doença residual.

Tratamento farmacológico da LLA e seus efeitos adversos

O objetivo do tratamento é a erradicação do clone leucêmico e o restabelecimento da hematopoese normal. A quimioterapia deve ser precedida de hidratação adequada (3.000 mL/m^2/dia) para evitar a síndrome de lise tumoral e alopurinol para prevenir a hiperuricemia. Em muitas ocasiões, principalmente quando o paciente apresentar hiperleucocitose, é necessário alcalinizar a urina, podendo também ser indicada leucaférese em pacientes com leucocitose superior a 100.000/mm^3.

A terapia antileucêmica específica na LLA envolve algumas etapas, sendo:

- **Indução da remissão:** dura em média um ou dois meses, é feita com três ou quatro drogas, como vincristina, antracíclicos (daunorrubicina), asparaginase e prednisona.
- **Consolidação:** é realizada habitualmente com altas doses de metotrexato (MTX) ou citarabina (ARA-C). Mais recentemente esquemas de consolidação utilizam altas doses de MTX, associado à L-asparaginase peguilada.
- **Manutenção:** duração média de dois a três anos, feita com MTX e 6-mercaptopurina (6-MP).
- **Profilaxia da infiltração do SNC:** frequentemente, os pacientes com LLA apresentam recidiva no SNC. Uma minoria apresenta infiltração ao diagnóstico.

A profilaxia é feita com MTX e/ou citarabina, associada à dexametasona (MADIT). Alguns protocolos de tratamento incluem radioterapia de crânio com 1.800 a 2.400 centigray (cGy), principalmente em crianças.

Segundo a *American Cancer Society*, com relação aos efeitos adversos do tratamento da LLA, já é bem conhecido que os quimioterápicos não só atacam as células cancerosas, mas também células normais (tratamento sistêmico), o que pode levar a efeitos colaterais. Os efeitos colaterais dependem do tipo de medicamento, da dose administrada e da duração do tratamento, e os comuns à maioria das drogas quimioterápicas podem incluir: perda de cabelo; inflamações na boca; perda de apetite; náuseas e vômitos; diarreia; infecções; hematomas ou hemorragias; fadiga; neuropatia; secura nos olhos; problemas de equilíbrio e coordenação. Estes efeitos são geralmente de curto prazo e tendem a desaparecer ao término do tratamento. No entanto, a equipe de saúde deve ser informada sobre qualquer sintoma, pois a maioria desses efeitos pode ser manejada de forma eficaz. As infecções podem ser muito graves em pacientes em quimioterapia, e muitas vezes precisam ser administrados medicamentos conhecidos como fatores de crescimento para ajudar na recuperação dos glóbulos brancos e reduzir a possibilidade de infecção.

Pesquise mais

O transplante de medula pode contribuir para a vida dos pacientes com LLA, já o transplante alogênico com doador compatível, seja com fonte de medula óssea ou de células-tronco periféricas, é indicado aos pacientes com fatores prognósticos adversos e alto risco para recidiva.

Saiba mais sobre este tema com a leitura de:

LAMEGO, Rosana M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, v. 32, n. 2, p. 108-115, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000200008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 22 jun. 2018.

Possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da LLA

Em relação às possíveis interações medicamentosas do tratamento da LLA, devemos ter uma atenção especial para os agentes quimioterápicos em uso concomitante ao metotrexato,

que é frequentemente utilizado em combinação com outros fármacos citotóxicos. Pode-se esperar uma toxicidade aditiva em esquemas de quimioterapia que combinam fármacos com efeitos farmacológicos similares, devendo ser realizada uma monitoração especial com respeito à depressão da medula óssea, bem como toxicidades renal, gastrintestinal e pulmonar. (MEDICINANET, 2018)

O aumento da nefrotoxicidade pode ser observado quando uma alta dose de metotrexato é administrada em combinação com um agente quimioterápico potencialmente nefrotóxico (por exemplo, cisplatina).

A citarabina em associação ao metotrexato intratecal pode aumentar o risco de eventos adversos graves neurológicos, como cefaleia, paralisia, coma e episódios semelhantes ao AVC. A L-asparaginase pode antagonizar o efeito do metotrexato. Enquanto com a mercaptopurina, o metotrexato aumenta os níveis plasmáticos da mercaptopurina. A combinação de metotrexato e mercaptopurina pode, portanto, exigir ajuste de dose.

Como vimos, sempre há necessidade de atentarmos às diversas alternativas terapêuticas farmacológicas que podem levar a interações significantes e consequentemente, a efeitos indesejáveis. Dessa forma, vamos em frente para a próxima seção.

Sem medo de errar

Em nossa problemática desta seção, acompanharemos nosso profissional farmacêutico no setor de hematologia do laboratório clínico do hospital oncológico em um caso de suspeita diagnóstica de LLA, mas que também poderia ser um caso de Leucemia Mielóide Aguda – LMA. Nosso intuito era apresentar uma solução que ajudasse a fechar o laudo de maneira correta.

Com base na classificação FAB para LLA e os parâmetros morfológicos que esta classificação traz, esses não são suficientes para distinguir os tipos de LLAs. Assim como para as LMAs, o ideal é utilizar uma classificação mais abrangente, que leva em consideração as anomalias citogenéticas, a citoquímica e os marcadores de diferenciação das células envolvidas por meio dos anticorpos monoclonais. A finalidade das classificações até agora usadas é a de separar as leucemias linfoides das mieloides,

principalmente quando os blastos são muito indiferenciados. Essa separação orienta a terapêutica a ser instituída e, até certo ponto, determina o prognóstico. Pela imunofenotipagem, as LLA podem ser separadas das formas de LMA, utiliza-se normalmente a citometria de fluxo. As LLA de células blásticas T são também diferenciadas das LLA de células B. Os anticorpos monoclonais anti-MPO (antimieloperoxidase), CD13, CD33, CD65 e CD117 identificam as LMA. Os anticorpos CD19, CD22 (citoplasmático e de membrana). CD79a e CD10 são usados para diagnosticar as LLA-B, e os CD3 (citoplasmático), CD2, CD5 e CD7 separam as LLA-T. Os anticorpos monoclonais anti-TdT e HLA-DR, assim como o CD34, por si só, não fazem a distinção entre as linhagens de blastos proliferantes. As células linfóides leucêmicas costumam revelar padrões relativamente homogêneos, ao contrário dos blastos da LMA, pela citometria de fluxo. Esta pode colocar em evidência pequenas porcentagens de células leucêmicas, tanto no início da doença como após o tratamento. Com estes recursos imunofenotípicos o farmacêutico poderia realizar um o exame diferencial da LLA em relação à suspeita de LMA.

Avançando na prática

Farmacêutico na oncologia

Descrição da situação-problema

Segundo Cinthya Cavalcante de Andrade (2009), uma farmacêutica do Instituto do Câncer do Ceará, o farmacêutico vem ampliando a sua área de atuação no universo da oncologia, desde a década de 1990, quando o Conselho Federal de Farmácia estabeleceu como função privativa do profissional farmacêutico, a manipulação de medicamentos citotóxicos, por meio de resolução específica. Este foi o primeiro grande passo para que o farmacêutico assumisse o espaço na área. Houve, então, o fortalecimento da classe em virtude da criação da Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (Sobrafo), que veio a dar suporte técnico-científico a estes profissionais.

Imagine uma situação em que um profissional farmacêutico, gestor de uma equipe de farmacêuticos clínicos, com o objetivo de garantir a segurança, a provisão, o acesso e a qualidade dos

medicamentos aos pacientes em terapia oncológica, teria de desenvolver um protocolo para avaliação das prescrições antes do preparo do medicamento a ser seguido pela sua equipe. Na hora de confeccionar tal protocolo, quais critérios ele deveria dar ênfase?

Resolução da situação-problema

Existem muitos serviços oncológicos, públicos e privados em nosso país, assim ao confeccionar tal protocolo de avaliação da prescrição para sua equipe o profissional deve primeiramente buscar possíveis normas legislativas que possam direcioná-lo e levar em consideração as características locais do serviço. Assim, seguindo as orientações de Andrade (2009), para resolver esse problema, ele poderia indicar os seguintes passos:

1. Checagem do nome do paciente, número do prontuário e número do seu atendimento para evitar erros de preparo e de dispensação para outro paciente.

2. Avaliação do protocolo prescrito, verificando se está de acordo com o padronizado. O ideal é que os medicamentos não sejam prescritos por siglas, para que confusões em seu preparo sejam evitadas.

3. Checagem dos diluentes, verificando se há incompatibilidade físico-química com os citostáticos.

4. Verificação de dose, posologia e interação dos medicamentos de suporte (antieméticos, corticóides, estimulantes de crescimento de colônias, hidratação, etc).

5. Checagem do cálculo da dose prescrita, baseado na superfície corporal do paciente e se está de acordo as doses definidas no protocolo do paciente. Os valores de superfície corpórea devem ser sempre os mais recentes, pois permitem o cálculo adequado e conferência correta das doses. 6. Via e velocidade administração dos medicamentos.

7. Esquemas de infusão da quimioterapia e posologia: se estão de acordo com o que é preconizado no protocolo.

8. Verificação da duração dos ciclos, número apropriado das doses e os dias de terapia.

O profissional deve ressaltar que, caso haja alguma não conformidade na avaliação da prescrição pelo farmacêutico, o médico prescritor deve ser contactado para que sejam feitas as devidas correções.

Faça valer a pena

1. Apenas a morfologia e o estudo citoquímico das células linfoides leucêmicas não permitem diagnosticar e classificar a totalidade dos casos de LLA, em especial as leucemias da linhagem T. Há de se recorrer à imunofenotipagem e métodos de genética molecular quando possível. Entretanto, a observação de extensões de sangue periférico ou medula ósseas feita com cuidado é ainda muito útil na detecção de células atípicas presentes nas recidivas, em casos de evolução para as formas bifenotípicas. A partir desse contexto, avalie as afirmativas e marque V para verdadeiro e F para falso.

I) ( ) Pela imunofenotipagem, as LLA podem ser separadas das formas de LMA. Utiliza-se a imunocitoquímica ou a citometria de fluxo. As LLA de células blásticas T são também diferenciadas das LLA de células B.
II) ( ) Certas anomalias citogenéticas são encontradas com maior frequência na LLA. Algumas representam sinal de melhor prognóstico e pequeno risco de falha na terapêutica. A hiperdiploidia (> 50 cromossomos), por exemplo, é considerada fator de bom prognóstico.
III) ( ) A classificação FAB permite distinguir os tipos de LLA, assim como para as LMA, classificações são desnecessárias para identificar os subtipos de LLA, visto que esta usa critérios de diferenciação das células envolvidas por meio dos anticorpos monoclonais.
IV) ( ) Na LLA é mais frequente o crescimento de tecidos linoóides, provocando adenomegalia e esplenomegalia. Fenômenos compressivos decorrentes do crescimento de gânglios linfáticos (mediastino, timo, etc.), embora raros, podem ser encontrados.

Agora determine a sequência correta:

a) I-F – II-V – III-F – IV-V.
b) I-V – II-V – III-F – IV-V.
c) I-F – II-F – III-V – IV-V.
d) I-V – II-V – III-F – IV-F.
e) I-F – II-V – III-V – IV-V.

2. A LLA tem como causa o acúmulo de mutações somáticas em células precursoras da linhagem linfoide B ou T (linfoblastos), levando a um descontrole da proliferação celular, interrupção na diferenciação e resistência à indução apoptótica. A classificação FAB, considerando os aspectos morfológicos, determina três grupos para as LLAs (LLA-1; LLA-2 e LLA-3). A partir desse contexto, associe as características morfológicas dos blastos, relacionados na coluna da esquerda, com o subtipo de LLA, apresentados na coluna da direita.

Características morfológicas dos blastos	Subtipo da LLA
I – Blastos pequenos, homogêneos, alta relação núcleo-citoplasmática, citoplasma escasso e nucléolo pouco evidente.	A – LLA – 2
II – Blastos de tamanho variável, relação núcleo-citoplasmática menor, citoplasma basofílico sem grânulos, núcleo com membrana nuclear irregular e cromatina frouxa com nucléolo proeminente.	B – LLA – 3
III – Blastos caracterizados por células grandes, com citoplasma de moderado a abundante, marcado com intensa basofilia e vacuolização. O núcleo ocupa grande parte do citoplasma com nucléolo proeminente.	C – LLA -1

A seguir, assinale a alternativa que contém a sequência correta da associação.

a) I-C – II-A – III-B.
b) I-B – II-A – III-C.
c) I-A – II-C – III-B.
d) I-B – II-C – III-A.
e) I-A – II-B – III-C.

3. As classificações da OMS, tanto a primeira como a revisão de 2008, foram fundamentadas essencialmente nos achados citogenéticos e imunofenotípicos. Essa mudança permitiu maior entendimento e compreensão do comportamento clínico, tratamento e prognóstico que caracterizam os diferentes subgrupos das neoplasias linfoides. Pela imunofenotipagem, as LLA podem ser separadas também das formas de LMA. Utiliza-se a imunocitoquímica ou a citometria de fluxo. As LLA de células blásticas T são também diferenciadas das LLA de células B. Considerando as informações, associe os perfis imunofenotípicos relacionados na coluna da esquerda, com o tipo de neoplasia, apresentados na coluna da direita.

Perfil Imunofenotípico	Neoplasia Hematológica
1 – Anticorpos CD19, CD22 (citoplasmático e de membrana), CD79a e CD10.	A – LMA
2 – Anticorpos monoclonais anti-MPO (antimieloperoxidase), CD13, CD33, CD65 e CD117.	B – LLA-T
3 – Anticorpos CD3 (citoplasmático), CD2, CD5 e CD7.	C – LLA-B

Assinale a alternativa que contém a sequência correta da associação.

a) 1-B – 2-C – 3-A.
b) 1-C – 2-B – 3-C.
c) 1-A – 2-B – 3-C.
d) 1-B – 2-A – 3-C.
e) 1-C – 2-A – 3-B.

Seção 4.2

Leucemia Linfoide Crônica (LLC)

Diálogo aberto

Caro aluno, nesta penúltima seção deste livro, iremos estudar outra desordem linfoide, a Leucemia Linfoide Crônica também chamada de Leucemia Linfocítica Crônica – LLC. Trata-se de uma doença de proliferação clonal de pequenos linfócitos B, inicialmente presentes na medula óssea e no sangue periférico e que, em estágios posteriores, podem acumular-se no fígado, no baço e nos linfonodos.

O profissional farmacêutico do nosso contexto de aprendizagem, agora está nas suas atividades de farmacêutico clínico em acompanhamento farmacoterapêutico de um paciente adulto com diagnóstico de LLC. Este paciente estava em tratamento com o fármaco clorambucil, mas não apresentava melhora aparente, e frente a essa situação, a equipe multiprofissional irá se reunir para definir a nova conduta terapêutica. Assim foi solicitado ao profissional farmacêutico, para a reunião, um estudo que demonstraria uma relação dos possíveis fármacos para a substituição, levando em consideração os aspectos farmacológicos destes e critérios clínicos envolvidos. Como podemos ajudar o profissional nesta nova situação?

Para tanto, iremos conhecer os dados conceituais e epidemiológicos, a etiopatogenia, as características clínicas e laboratoriais e principalmente o contexto do tratamento farmacológico da LLC. Não vamos deixar o nível de aplicação baixar, é hora de mais um esforço em direção a essa conquista.

Não pode faltar

Dados conceituais e epidemiológicos da LLC

Para que você possa entender essa patologia linfoide, saiba que a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), como também é conhecida a Leucemia Linfoide Crônica, definida como uma doença maligna dos linfócitos B maduros, com acúmulo de células clonais no sangue periférico, medula óssea e tecidos linfoides, e por importante heterogeneidade nas manifestações clínicas e biológicas.

Em uma parte dos casos a doença se manifesta principalmente pela presença de linfadenopatia, sendo denominada linfoma linfocítico de células pequenas. Ambos, a LLC e o linfoma linfocítico de células pequenas, são diferentes manifestações da mesma doença e, consequentemente, são conduzidos da mesma maneira.

Segundo Jaffe e colaboradores (2001), a doença linfoproliferativa é relativamente rara em nosso meio, caracterizando-se por um quadro clínico benigno, evolução lenta e grande leucocitose no sangue. A leucocitose é causada por aumento acentuado de linfócitos de tipo maduro, com raras formas blásticas (linfoblastos) e formas intermediárias (prolinfócitos) circulantes. Alguns casos de LLC são diagnosticados quase que por acaso, após realização de um exame hematológico, sem que haja sintomatologia clínica alguma. Outras vezes, o quadro clínico é severo, ocorrendo anemia grave, icterícia, hepatoesplenomegalia e adenomegalia generalizada. A doença tem caráter lento e progressivo, podendo ser detectada em várias fases de sua evolução natural. A LLC apresenta quadro clínico e características muito próximas do linfoma maligno tipo linfocítico e, em muitos casos, o diagnóstico diferencial entre ambos é difícil de ser estabelecido. Isto se deve ao fato de o linfoma tipo linfocítico costumar evoluir para a fase de disseminação leucêmica. Nesses casos, a conduta terapêutica é semelhante, ficando o diagnóstico diferencial com valor apenas acadêmico.

Entre as leucemias que incidem em adultos, a LLC é a mais prevalente no Ocidente, tendo, porém, baixa incidência em países do extremo Oriente.

Para Martins e colaboradores, a LLC constitui 30% de todos os casos de leucemia do Ocidente, e representa cerca de 7% das neoplasias crônicas de células das linhagens B, T e NK1.

A doença é mais frequente em pessoas entre 67 a 72 anos (mediana de idade ao diagnóstico de 71 anos); 10 a 15% dos pacientes apresentam a doença com menos de 55 anos, mas é rara antes da quarta década. Por causa da realização de exames de rotina com mais frequência, atualmente o diagnóstico tem sido feito em indivíduos mais jovens, em geral assintomáticos, ocorrendo assim o aumento exponencial na incidência com a idade (mais de 30 casos a cada 100 mil ao ano em indivíduos com mais de 80 anos).

Etiopatogenia da LLC

Não existem fatores etiológicos claros na LLC e também não foi identificada associação dessa patologia com exposição à radiação ionizante e substâncias químicas, sendo a única forma de leucemia não associada à explosão da bomba atômica. Um dos principais fatores de riscos associados com LLC é a história familiar, que representa a alteração entre exposição ambiental, comportamento individual e suscetibilidade genética. Atualmente, várias linhas de evidência sugerem um componente genético hereditário para o risco de LLC, sendo o risco familiar um dos maiores comparado a qualquer outro câncer. Cerca de 5 a 10% dos pacientes têm predisposição familiar documentada e estudos iniciais demonstraram que indivíduos com familiares em primeiro grau com LLC apresentam um risco três vezes maior de desenvolver LLC ou outra doença linfoproliferativa que a população geral.

A patogênese da LLC é complexa e, embora alguns passos tenham sido elucidados, a maioria ainda não é conhecida. Houve clara mudança da pesquisa em LLC, que inicialmente era orientada pela clínica e agora é baseada na biologia.

Reflita

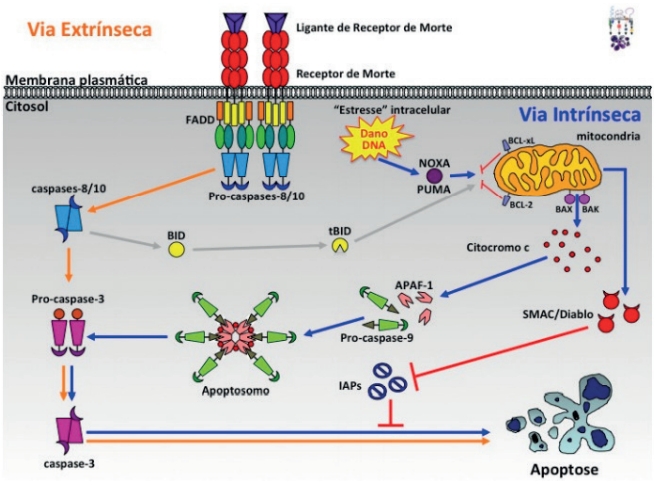
Os pequenos RNAs (microRNAs) possuem nomes diferentes dependendo de sua origem. Os RNAs considerados reguladores são os microRNAs (miRNAs). Estes miRNAs são derivados de RNAs precursores que são codificados por genes expressos em células nas quais estes miRNAs possuem funções reguladoras específicas. Será que estes miRNAs poderiam ter outras funções? Você poderia citar algumas?

A LLC foi primeiramente definida como uma doença resultante do acúmulo de linfócitos B morfologicamente maduros, mas imunologicamente incompetentes. Em seguida, foi proposto que essa doença se caracterizava pelo acúmulo de células com baixa taxa proliferativa e um defeito na morte celular programada ou apoptose; 90% dos casos mostram a expressão aumentada da proteína BCL-2 pela regulação negativa de microRNA, como miR15a e miR16-1, afetando a via intrínseca da apoptose e também pelo acúmulo de células B resistentes à indução da apoptose mediada pelo FAS, na via extrínseca da apoptose.

Assimile

O processo de apoptose pode ocorrer por sinalização da via extrínseca induzida por meio da interação entre receptores de morte celular e seus respectivos ligantes ou pela via intrínseca, ativada por estresses intracelulares. Ambas as vias resultam numa via comum de morte da célula, na qual há ativação da caspase-3, uma protease fundamental baseada em cisteína capaz de clivar outras proteínas de fundamental importância no processo de morte celular programada (apoptose).

Figura 4.5 | Esquema de ativação do processo de morte celular programada



Fonte: Medina (2011, p. 20).

Desde o final dos anos 1990, estudos do sequenciamento do gene da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) evidenciaram que cerca de 50% dos pacientes com LLC apresentam células B com hipermutações somáticas na região variável desse gene (MVHIg), preferencialmente nas regiões VH1, VH3 e VH4.

A outra metade dos casos é caracterizada pela ausência de mutações (NMVHIg). A presença de mutações indica que possivelmente essas células leucêmicas sejam derivadas de células B de memória, isto é, já entraram em contato com um antígeno durante a história natural da doença e são encontradas no centro germinativo, enquanto os casos não mutados se originariam de células B virgens encontradas no centro pré-germinativo. Esses estudos também mostraram que

os pacientes NMVHIg têm o curso clínico da doença mais agressivo e menor sobrevida quando comparados com os pacientes MVHIg. Portanto, a presença de hipermutações somáticas no gene VHIg sugere ter valor prognóstico expressivo.

Atualmente acredita-se que praticamente todos os casos de LLC sejam precedidos por uma MBL (Linfocitose B Monoclonal) que acontece alguns anos antes do diagnóstico e que a progressão para LLC envolve uma resposta anormal à estimulação antigênica, participação de anormalidades citogenéticas, de alterações genéticas adicionais e do microambiente neoplásico medular. Também foram identificados vários genes mutados que são componentes-chaves de quatro importantes vias de sinalização celular envolvidas no controle do ciclo celular e interferência à produção do DNA, sendo: na via de sinalização Notch (NOTCH1, FBXW7), na via inflamatória (MYD88, DDX3X, MAPK1), no dano ao DNA (ATM, TP53) e no processamento e *splicing* do RNA (SF3B1, DDX3X).

Exemplificando

O termo *splicing* consiste na retirada dos íntrons (regiões dos genes que não são codificantes, envolvidos com processos de regulação da expressão génica) de um RNA precursor, de forma a produzir um RNAm (RNA mensageiro) maduro funcional. Até pouco tempo atrás, pensava-se que os genes celulares eram compostos por arranjos contínuos de nucleotídeos. Assim na década de 1970 se descobriu a existência de genes interrompidos, pois quando se olhava o DNA, percebia-se que o gene possuía mais nucleotídeos do que aqueles encontrados no RNA mensageiro (necessários para a produção de proteínas).

Atualmente, se sabe que os transcritos primários de RNA contêm a cópia de toda sequência presente no DNA e que algumas partes dessa sequência são recortadas dessa molécula de forma a produzir o RNA funcional.

Estas sequências que são retiradas do transcrito primário foram chamadas de íntrons e aquelas que permaneceram como parte do RNA funcional, éxons.

A existência do *splicing* de pré-RNAm em células eucarióticas acarreta uma importante vantagem. Os transcritos primários de vários genes eucarióticos podem sofrer *splicing* de diferentes maneiras para

produzir diferentes RNAm, chamados de transcritos variáveis, assim, dependendo do tipo de célula no qual o gene está expresso ou do estágio de desenvolvimento do organismo, diferentes proteínas podem ser produzidas a partir de um mesmo gene, estas proteínas podem ser denominadas de isoformas proteicas, o que caracteriza o processo de *Splicing Alternativo*.

Portanto, a origem das células B clonais na LLC ocorreria em uma célula-tronco hematopoiética e o evento leucêmico seria iniciado por alterações genômicas específicas que causam deleção dos genes microRNA e aumentam a resistência das células B à apoptose e que a transformação para LLC clínica ocorreria por eventos leucêmicos adicionais adquiridos durante o estádio de células B maduras.

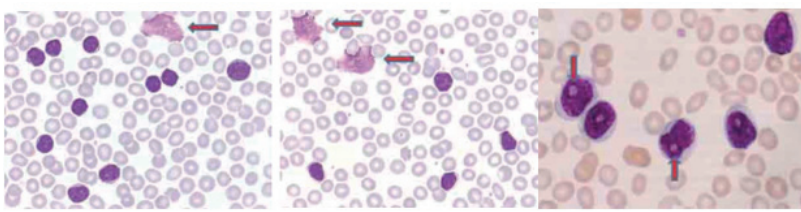
Características clínicas e laboratoriais da LLC

A apresentação clínica da LLC é bastante heterogênea entre os indivíduos acometidos, esses pacientes possuem sobrevida variável de alguns meses a décadas. Ao diagnóstico, aproximadamente dois terços dos pacientes se apresentam assintomáticos, tendo como motivo de diagnóstico inicial o resultado do hemograma realizado ao acaso. Entre os principais sinais e sintomas clínicos da doença estão linfoadenopatias cervicais e inguinais bilaterais, hipertrofia das tonsilas, sinais de anemia, febre (pela imunossupressão – hipogamaglobulinemia, disfunção da imunidade celular e humoral e neutropenia), esplenomegalia (mais comum), hepatomegalia (menos comum) e, mais raramente, manifestações associadas à trombocitopenia. Os pacientes com LLC apresentam risco aumentado para desenvolver uma segunda neoplasia relacionada às alterações imunológicas presentes na doença e como consequência da terapia administrada, sendo a pele, o trato respiratório e o trato gastrintestinal os sítios mais acometidos.

Silva (2015) também enfatiza que, laboratorialmente, se caracteriza a LLC por uma linfocitose crônica relativa (acima de 70% de linfócitos maduros) e absoluta (acima de 5.000 linfócitos/μL) persistente no sangue periférico, predominando na extensão sanguínea a morfologia de linfócitos maduros e pequenos. No entanto, na grande maioria dos

casos, pode haver variação de morfologia, sendo, às vezes, pró-linfócitos (células maiores, com citoplasma mais abundante, núcleo com condensação cromatínica visível, porém, com nucléolo bem aparente, demostrados nas setas vermelhas na Figura 4.6 (C)). A presença de restos nucleares (sombras ou manchas de Gümprecht, demonstrados nas setas vermelhas na Figura 4.6 (A e B)) é um achado bastante comum, resultante da fragilidade dessas células, as quais se arrebentam no momento da confecção da distensão sanguínea em lâmina (efeito que acontece apenas in vitro e não *in vivo*), aumentando sua quantidade na proporção em que o número de linfócitos também se eleva.

Figura 4.6 | Características dos linfócitos encontrados em sangue periférico na LLC

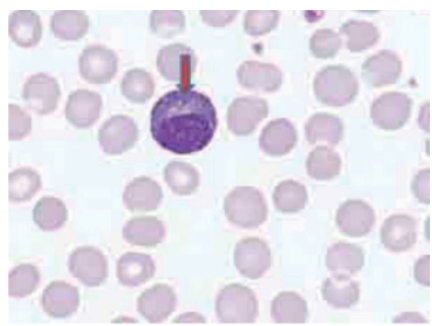


Nota: A e B (setas) sombras ou manchas de Gümprecht; C (setas): prolinfócito com nucléolo aparente.

Fonte: Silva et al. (2015, p. 301).

Também podem ser encontrados linfócitos atípicos (com citoplasma mais abundante e cromatina mais frouxa ou ainda do tipo plasmocitoide, demostrados na seta vermelha na Figura 4.7).

Figura 4.7 | Linfócitos atípicos na LLC



Fonte: Silva et al. (2015, p. 302).

Santos (2012) e Silva (2015) consideram que a leucometria, normalmente encontra-se entre 25.000 e 100.000 leucócitos/µL, podendo, no entanto, chegar a valores superiores a 300.000 leucócitos/µL. A trombocitopenia é o achado mais comum, porém, contagens normais de plaquetas e, mais raramente, trombocitose também podem ser encontradas. Anemia normocítica e normocrômica pode estar presente, no entanto, com comprovado grau de variabilidade. No exame da medula óssea, deve estar evidente uma hiperplasia da linhagem linfoide, com o percentual de linfócitos acima de 30% entre as células nucleadas.

Segundo Silva e colaboradores (2015), a partir dos dados do *National Cancer Institute*, de 1996, e do *International CLL Workshop*, de 1999, podem ser recomendados os critérios morfológicos necessários para o diagnóstico da LLC, como mostra o Quadro 4.2.

Quadro 4.2 | Critérios diagnósticos para a Leucemia Linfocítica Crônica

NATIONAL CANCER INSTITUTE, EM 1996	INTERNATIONAL CLL WORKSHOP, EM 1999
1. Sangue periférico com contagem de linfócitos > 5.000/µL 2. Marcadores de células B (CD19+, CD20+, CD23+) e ser CD5+ 3. Mielograma com mais de 30% de linfócitos maduros	1. Sangue periférico com mais de 10.000 linfócitos/µL 2. Mielograma com mais de 30% de linfócitos maduros 3. Linfócitos CD5+
INTERPRETAÇÃO	
Todos os critérios devem estar presentes	▪ Critérios 1 e 2 presentes ▪ Critério 3 presente ▪ Contagem de linfócitos < 10.000/µL – os critérios 2 e 3 devem estar presentes

Fonte: Silva et al. (2015, p. 302).

A partir de 2008 foram adotados os critérios diagnósticos definidos pelo *International Workshop on CLL (iwCLL)*, que atualizaram os critérios diagnósticos elaborados pelo grupo de trabalho do *National Cancer Institute*, de 1996. Posteriormente,

alguns critérios foram reexaminados pelo grupo de trabalho da *European Society of Medical Oncology* (ESMO).

Com o advento de técnicas de citometria de fluxo de alta sensibilidade, em uma pequena proporção de indivíduos podem ser encontrados menos de $5x10^9$/L de linfócitos B no sangue periférico, porém, com imunofenótipo específico da LLC. Nesses casos, e na ausência de linfadenomegalia ou organomegalia, de citopenias ou sintomas relacionados à doença, o diagnóstico não é de LLC e sim de Linfocitose B Monoclonal (MBL). A MBL com fenótipo de LLC pode ser encontrada em 3,5% dos adultos com hemogramas normais e em 10 a 17% dos indivíduos com dois ou mais familiares de primeiro grau com LLC. Porém, considerando indivíduos acima de 60 anos, a MBL é encontrada em 5 a 8% dos indivíduos com hemogramas normais e em 14% dos indivíduos com aumento absoluto de linfócitos B, destes a maioria sem relação com a progressão para LLC. A taxa de progressão estimada para LLC que requer tratamento nas pessoas com MBL e linfocitose é de 1% ao ano, enquanto os indivíduos com MBL e contagem linfocitária normal têm risco muito baixo de progressão. Semelhante à LLC, a prevalência da MBL aumenta com a idade, há predominância do sexo masculino e presença das mesmas anormalidades genéticas em taxas similares às encontradas nas células da LLC.

Tratamento farmacológico da LLC e seus efeitos adversos

O tratamento de pacientes com LLC evoluiu nos últimos 60 anos por causa dos avanços que ocorreram no conhecimento da doença e pela disponibilidade de novos fármacos e novas terapias biológicas. Desde a metade do século passado e por várias décadas a terapêutica da LLC se resumiu a apenas uma observação clínica e utilização do agente alquilante clorambucil como padrão-ouro quando era necessário tratar o paciente e oferecer medidas de suporte. Em meados dos anos 1980, com a introdução dos análogos da purina pentostatina, cladribina (2-CdA) e fludarabina, houve mudança nesse cenário e foi possível obter melhores respostas globais e de Remissões Completas (RC), bem como houve aumento da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Sobrevida Global (SG). Estudos randômicos iniciais com fludarabina isoladamente mostraram taxas de RC e SG superiores àquelas

obtidas com clorambucil, já os estudos subsequentes mostraram sinergismo entre a associação da fludarabina e do agente alquilante ciclofosfamida com aumento das taxas de RC e SG e aumento na SLP quando comparada à fludarabina isoladamente. Em anos recentes, foi introduzido outro quimioterápico no tratamento dos pacientes com LLC, a bendamustina. Quando comparada com o clorambucil, foi evidenciada melhor taxa de RC e RG, bem como da SLP e um perfil de toxicidade aceitável.

Os tratamentos mais comuns para pacientes com LLC, como já foi mencionado, tem sido clorambucil ou fludarabina, ou os dois agentes combinados. O clorambucil pode ser administrada por via oral, com poucos efeitos colaterais imediatos, enquanto a fludarabina é administrada por via intravenosa, sendo associada ao desenvolvimento de imunossupressão significativa. Entretanto, a fludarabina é, sem dúvida, o agente mais ativo e o único fármaco associado a uma incidência significativa de remissão completa. A combinação de rituximabe (375-500 mg/m^2 no primeiro dia), fludarabina (25 mg/m^2 do segundo ao quarto dias no primeiro ciclo e do primeiro ao terceiro dia nos ciclos subsequentes) e ciclofosfamida (250 mg/m^2 com fludarabina) atinge respostas completas em 69% dos pacientes, e estas respostas estão associadas à remissão molecular em metade dos casos. Metade dos pacientes sofre neutropenia moderada à acentuada. Para pacientes jovens cuja leucemia exige terapia, os esquemas contendo a fludarabina atualmente são o tratamento de escolha. Como a fludarabina é um agente de segunda linha efetivo em pacientes portadores de tumores que não respondem ao clorambucil, este último agente é frequentemente escolhido para pacientes idosos que necessitam de terapia. A bendamustina, um agente alquilante estruturalmente relacionado à mostarda nitrogenada, mostra-se altamente efetiva e é um concorrente da fludarabina como principal tratamento de escolha.

Possíveis interações medicamentosas do tratamento farmacológico da LLC

Estudos clínicos usando fludarabina em combinação com pentostatina (desoxicoformicina) para o tratamento da LLC, constataram incidência inaceitavelmente alta de toxicidade pulmonar fatal. Dessa forma, combinação com pentostatina não é recomendado.

O dipiridamol e outros inibidores de captação de adenosina podem reduzir a eficácia terapêutica da fludarabina. Experimentos in vitro mostraram que o uso da fludarabina em combinação com citarabina pode aumentar a concentração e a exposição intracelular de Ara-CT (metabólito ativo da citarabina) em células leucêmicas. As concentrações plasmáticas e a taxa de eliminação de Ara-CT não foram afetadas.

Em relação ao clorambucil, não é recomendada a vacinação com microrganismos vivos em indivíduos imunodeficientes, visto que esse fármaco pode diminuir a imunidade. Análogos de nucleotídeos de purina (como fludarabina, pentostatina e cladribina) levam a um aumento da citotoxicidade do clorambucil in vitro. Contudo, o significado clínico desses achados é desconhecido e ainda necessitam de estudos adicionais para determinar os possíveis transtornos destas associações.

Pesquise mais

Saiba um pouco mais sobre uma patologia de características linfoide, que apesar de rara, você já deve ter ouvido falar – o Linfoma de Hodgkin (LH), este é uma neoplasia maligna, de aspecto patológico característico. Descrito inicialmente em 1832, como doença invariavelmente fatal, o LH é atualmente considerado uma neoplasia de bom prognóstico em consequência dos avanços científicos que ocorreram nos últimos 30 anos, que permitiram melhor entendimento da patogênese, diagnóstico mais refinado, melhor definição de grupos prognósticos e excelentes resultados terapêuticos. Para se aprofundar neste assunto, leia o livro a seguir:

MARTINS, Mílton Arruda et al. **Clínica Médica, volume 3: doenças Hematológicas, oncologia, doenças renais.** 2. ed. Barueri: Manole, 2016, p. 298-309.

Dessa forma fechamos esta seção, e a partir do que foi estudado até aqui, neste livro como um todo, podemos vislumbrar os aspectos conceituais, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais e do tratamento de uma gama bastante expressivas das doenças que afetam o sistema hematológico.

Sem medo de errar

Nesta penúltima seção, encontramos nosso profissional farmacêutico nas suas atividades clínicas que envolvia um paciente adulto com diagnóstico de LLC. Este paciente estava em tratamento com o fármaco clorambucil, mas não apresentava uma melhora aparente, assim, foi solicitado ao profissional farmacêutico, um estudo que demonstraria uma relação dos possíveis fármacos para a substituição, levando em consideração os aspectos farmacológicos destes e critérios clínicos envolvidos.

Neste caso o fármaco clorambucil poderia ser combinado à fludarabina, podendo correr sinergismo positivos dos efeitos terapêuticos nesta associação. Entretanto, a fludarabina é, sem dúvida, o agente mais ativo e o único fármaco associado a uma incidência significativa de remissão completa. A combinação de rituximabe (375-500 mg/m^2 no primeiro dia), fludarabina (25 mg/m^2 do segundo ao quarto dia no primeiro ciclo e do primeiro ao terceiro dia nos ciclos subsequentes) e ciclofosfamida (250 mg/m^2 com fludarabina), poderia ser esperado uma boa resposta neste sentido, podendo até ser conseguido a remissão molecular do paciente. Visto que a fludarabina é um agente de segunda linha efetivo em pacientes portadores de tumores que não respondem ao clorambucil. Outra opção poderia ser a bendamustina, um agente alquilante estruturalmente relacionado à mostarda nitrogenada, mostra-se altamente efetiva e é um concorrente da fludarabina como principal tratamento de escolha. Em seu estudo, o profissional também poderia sugerir drogas que nos últimos anos foram experimentadas, modalidades terapêuticas, como os anticorpos monoclonais e a terapia gênica. Os anticorpos anti-CD20, ou rituximabe, e o anti-CD52, ou CAMPATH 1-H, têm sido empregados, testando-se o efeito sobre as células do sangue e a toxicidade ou efeitos colaterais na LLC. Assim, a equipe médica poderia melhor tratar os pacientes, a partir das opções indicadas, configurando assim participação ativa que gerou uma grande colaboração ao manejo do paciente trazida pelo estudo do profissional farmacêutico.

Avançando na prática

Problemas para realizar um diagnóstico fina de LLC

Descrição da situação-problema

Em um laboratório clínico especializado em doenças hematológicas, um farmacêutico supervisor do setor de hematologia, acaba de receber um caso que parecia fácil de diagnóstico. A amostra de sangue periférico deste paciente, masculino, de 58 anos que apresentou linfocitose absoluta acima de 24.000 linfócitos/μL em mais de um hemograma, predominando na extensão a morfologia de linfócitos maduros e pequenos e linfócitos atípicos, com plaquetopenia. Assim havia a suspeita de LLC, mas será que só isso já seria o suficiente para um diagnóstico conclusivo? Como o profissional iria resolver esse problema e colocar as informações corretas que ajudassem a fechar o diagnóstico e que critérios deveriam ser observados?

Resolução da situação-problema

Para resolver esse problema, o profissional deve ter em mente que a LLC é mais frequente em pessoas entre 67 a 72 anos (mediana de idade ao diagnóstico de 71 anos) e que 10 a 15% dos pacientes apresentam a doença com menos de 55 anos, mas é rara antes da quarta década. E antes de tudo, deve também considerar que a partir de 2008 foram adotados os critérios diagnósticos definidos pelo *International Workshop on CLL*. Dessa forma, para se ter um diagnóstico de LLC, é imprescindível encontrar: presença no sangue periférico de linfócitos B monoclonal maior ou igual a $5x10^9$/L (5.000/μL), por mais de três meses e com presença de menos de 55% de pró-linfócitos. Os linfócitos leucêmicos são células maduras, morfologicamente pequenas com citoplasma escasso, núcleo denso, cromatina condensada e ausência de nucléolos. Avaliação por citometria de fluxo deve ser realizada, e mostra que esses linfócitos coexpressam o antígeno CD5 e antígenos de superfície da célula B CD19, CD20, CD23 e monoclonalidade para uma das cadeias leves da Ig (kappa ou lâmbda). A densidade antigênica de CD20 e CD79b são caracteristicamente baixas quando comparadas às células B normais.

Faça valer a pena

1. O tratamento da LLC com protocolos de poliquimioterapia costuma levar à remissão completa em alta porcentagem de casos e resulta no controle da anemia e da plaquetopenia, naqueles pacientes com a doença avançada. A sobrevida média desses casos se eleva, embora se admita que a cura da leucemia raramente seja obtida. Em relação a esse contexto, avalie as afirmativas a seguir:

I) O tratamento é prolongado e depende muito da resposta de cada paciente. A manutenção de uma terapêutica menos agressiva é controversa, mas está indicada nos casos de longa evolução, que toleram bem a quimioterapia sem manifestar sinais de intoxicação.
II) A fludarabina é um análogo da adenina relativamente resistente à desaminação pela adenosinadesaminase. É usada por via subcutânea, uma vez a cada quatro semanas.
III) A 2-desoxicoformicina (DCF ou pentostatin) é outro análogo da purina usado com resultado positivo na leucemia de células pilosas (4 mg/m^2, EV, semanal, durante três semanas, e depois a cada duas semanas).
IV) A introdução da imunoterapia no tratamento de doenças linfoproliferativa, com o anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 (rituximabe) e sua associação com os agentes quimioterápicos disponibilizou, novos avanços no tratamento da LLC.

É correto o que se afirma em:

a) I, apenas.
b) I e II, apenas.
c) II e IV, apenas.
d) I, III, IV, apenas.
e) I, II, III e IV.

2. A LLC de células B típica é frequentemente descoberta por acaso quando se faz um hemograma por algum outro motivo. Entretanto, as queixas do paciente que podem levar ao estabelecimento do diagnóstico consistem em fadiga, infecções frequentes e linfadenopatia recente. Deve-se considerar o diagnóstico de LLC de células B típicas em um paciente que apresenta anemia hemolítica autoimune ou trombocitopenia autoimune. A partir do contexto apresentado e as características clínicas da LLC. Análise as afirmativas a seguir e marque V para as verdadeiras e F para as falsas.

I) ( ) Os pacientes que apresentam LLC típica de células B sem manifestação da doença, exceto comprometimento da medula óssea e linfocitose, podem ser acompanhados sem tratamento específico do seu câncer. Esses pacientes têm sobrevida mediana de > 10 anos, e alguns jamais necessitarão de tratamento para o distúrbio.
II) ( ) Manifestações de comprometimento da medula óssea, como anemia ou trombocitopenia, são encontradas ao diagnóstico em aproximadamente 15% dos pacientes. Astenia, sudorese noturna, febre de origem indeterminada e sangramentos nos casos mais avançados são os sintomas mais frequentemente encontrados.
III) ( ) Durante a evolução LLC, não existe relato de transformação desta em uma outra doença linfoide maligna agressiva. Apenas temos com o decorrer da doença alguns dos casos que se caracterizam clinicamente pelo crescimento rápido de linfadenomegalias, hepatoesplenomegalia, febre, perda de peso, anemia e trombocitopenia.
IV) ( ) Os pacientes com LLC geralmente não desenvolvem uma segunda neoplasia relacionada às alterações imunológicas presentes na doença e como consequência da terapia administrada, mesmo locais orgânicos propícios pela grande divisão celular como a pele, o trato respiratório e o trato gastrintestinal.

Agora assinale a sequência correta.

a) I-V – II-V – III-F – IV-F.
b) I-F – II-V – III-F – IV-F.
c) I-V – II-V – III-V – IV-F.
d) I-F – II-V – III-F – IV-V.
e) I-F – II-F – III-V – IV-V.

3. Além do histórico e do exame físico com cuidadosa palpação de todas as áreas linfonodais periféricas, baço e fígado, outros exames devem ser realizados ao diagnóstico: hemograma completo, avaliação das funções hepática e renal, ácido úrico, DHL, eletroforese de proteínas, dosagem de imunoglobulinas, beta-2 microglobulina e pesquisa de anticorpos irregulares. A dosagem de imunoglobulinas pode ser informativa em pacientes que apresentam infecções recorrentes.
A partir do texto acima, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.

I) O aspirado de medula óssea e biópsia medular, não é um requisito para o diagnóstico. A biópsia medular e mielograma devem ser realizados antes de se iniciar o tratamento, e em pacientes

com citopenias, para diagnóstico diferencial entre citopenias imunomediadas ou decorrentes da infiltração da medula.

PORQUE

II) O imunofenótipo da LLC é típico, o que permite diferenciá-la de outras doenças linfoproliferativas crônicas de células B. Com base nesses achados, foi idealizado um sistema de escores que permite a diferenciação da LLC das outras doenças linfoproliferativas crônicas.

A respeito dessas asserções, assinale a opção CORRETA:

a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II uma justificativa correta da I.
b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.
c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.
d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.
e) A asserção I e II são proposições falsas.

Seção 4.3

Novas terapias hematológicas

Diálogo aberto

Caro aluno, nesta última seção, iremos trabalhar algumas novas terapias para as doenças do sistema hematológico, em particular os antimetabólitos, que afetam as células inibindo a biossíntese dos componentes essenciais do DNA e do RNA, impedindo a multiplicação e as funções normais das células, também estudaremos alguns antibióticos que embora interajam com o DNA e inibam a síntese deste ácido ou de proteínas, não atuam especificamente sobre uma determinada fase do ciclo celular, além de discutir alguns aspectos das novas terapias biológicas direcionadas às doenças hematológicas.

Para encerrarmos, encontraremos nosso profissional farmacêutico atuando novamente em suas atividades de farmacêutico clínico no manejo de pacientes oncológicos, no hospital onde trabalha. Agora o desafio é ajudar a equipe médica, a partir de um estudo técnico, na decisão de usar um antibiótico, um antimetabólito ou mesmo um anticorpo monoclonal, disponíveis no hospital, para o tratamento de um paciente de 12 anos com diagnóstico de linfoma não Hodgkin. E agora, como ajudá-lo nesta situação?

Para contemplarmos esta questão iremos estudar nesta seção de encerramento, novas terapias relacionadas aos antimetabólitos, antibióticos e terapias-alvo, explorando seus usos terapêuticos hematológicos, seus mecanismos de ação e possíveis efeitos tóxicos.

Saiba também que por meio de tudo que vimos e discutimos neste material, você terá o suporte necessário para desenvolver um roteiro de orientação farmacêutica visando adequação da farmacoterapia para pacientes com doenças do sistema hematológico, levando em consideração os dados clínicos e laboratoriais do paciente.

Não pode faltar

Antimetabólitos e seus usos terapêuticos hematológicos, mecanismos de ação e toxicidade

O desenvolvimento de fármacos com ações sobre o metabolismo intermediário das células em proliferação tem sido importante tanto do ponto de vista conceitual como do clínico, principalmente quando se fala em doenças hematológicas. Segundo Penildo Silva (2010), embora ainda não se tenha descoberto uma propriedade bioquímica que seja comumente presente em todas às células neoplásicas hematológicas, existem várias diferenças quantitativas ligadas ao metabolismo das células neoplásicas e das células normais, que tornam as células defeituosas mais sensíveis à ação dos antimetabólitos. Muitos desses fármacos foram planejados racionalmente e sintetizados com base no conhecimento dos processos celulares fundamentais envolvidos na biossíntese do DNA.

Quadro 4.3 | Alguns antimetabólitos e seus respectivos espectros clínicos e toxicidades, usados em terapias hematológicas

Fármaco	Mecanismo de ação	Aplicações clínicas	Toxicidade
Metrotexato	Inibe a di-hidrofolato redutase; inibe a timidilato redutase; inibe a síntese original de nucleotídeos de purina	Linfoma de Hodgkin	Diarreia, mielossupressão com neutropenia e trombocitopenia
Gencitabina	Inibe a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeos redutase, com formação reduzida de fosfato de desoxirribonucleotídeo; incorporação do trifosfato de gencitabina no DNA, resultando na inibição de sua síntese e função	Linfoma não Hodgkin	Náuseas, vômito diarreia e mielossupressão
Citarabina	Inibe o alongamento da cadeia de DNA, a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeo redutase, com formação reduzida de fosfato de desoxirribonucleotídeo; incorporação do trifosfato de citarabina no DNA.	LMA, LLA, LMC em crise blástica	Náuseas e vômitos, mielossupressão com neutropenia e trombocitopenia, ataxia cerebelar

6 – Mercaptopurina	Inibe a síntese original de nucleotídeos de purina; incorporação do trifosfato no RNA e no DNA	LMA	Mielossupressão e hepatotoxicidade
6 – Tioguanina	Igual ao anterior	LLA, LMA	Mielossupressão e hepatotoxicidade

Fonte: adaptado de Katzung et al. (2017, p. 928).

Para Penildon Silva (2010), os fármacos que atuam sobre enzimas podem ativar, inibir ou reativar. A ativação de enzimas por fármacos pode fornecer íons inorgânicos e que atuam por mecanismos de ativação de sistemas enzimáticos. Esse processo pode ocorrer de duas maneiras: (a) o íon pode interagir com um inibidor da enzima e assim impedir que este a inative; (b) o íon pode interagir diretamente com a enzima e alterar-lhe a conformação e a carga no sentido de ativá-lá. Outros tipos de fármacos aumentam a atividade enzimática por meio de um mecanismo de adaptação. Esse fenômeno adquire importância especial em determinados sistemas microbianos.

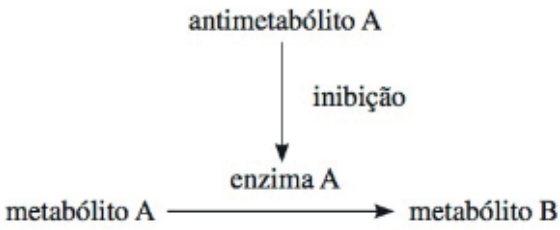
Exemplificando

Exemplo clássico de ativação de processos enzimáticos desencadeada por fármacos é a da betalactamase induzida pelas próprias penicilinas. Outro exemplo é o dos barbitúricos: eles estimulam sua própria oxidação ativando determinadas enzimas.

Quanto à inibição de enzimas, em bioquímica, como aponta Penildon Silva (2010), designa-se como lesão bioquímica o efeito produzido por um inibidor. Refere-se a qualquer deslocamento de metabolismo causado por agentes que atuam diretamente sobre sistemas metabólicos. A inibição produzida por fármacos pode ser reversível ou irreversível. É reversível quando se caracteriza por equilíbrio entre a enzima e o fármaco inibidor e com a retirada do fármaco, a enzima poderá retomar sua atividade normal. É irreversível quando aumenta com a passagem do tempo, contanto que o fármaco inibidor esteja presente em excesso.

O conceito de inibição enzimática por um antimetabólito pode ser representado pelo seguinte esquema, apresentado na Figura 4.8.

Figura 4.8 | Representação esquemática da ação de um antimetabólito



Fonte: Silva (2010, p. 99).

O antimetabólito é composto de estrutura química semelhante à de um dado metabólito necessário para reações em processos bioquímicos normais. Essa característica de complementaridade permite que ele se associe com o centro ativo da enzima, alterando a dissociação do complexo enzima-substrato. Esse mecanismo é válido para as enzimas em geral, com exclusão das enzimas alostéricas, assim denominadas por apresentarem outro local de ligação além do centro ativo.

Cabe destacar, como já vimos na segunda seção da primeira unidade, que o ácido fólico é fator nutricional essencial, que é convertido, por redução enzimática, em uma série de cofatores de tetraidrofolato (FH4), que fornecem grupos metila para a síntese de precursores do DNA (timidilato e purinas) e RNA (purinas). A interferência no metabolismo do FH (folato hidrolisado) reduz a capacidade celular de transferência de grupamentos funcionais e a necessidade das reações de metilação na síntese de ribonucleotídeos de purina e monofosfato de timidina (TMP), inibindo, assim, a replicação do DNA. Neste contexto o metotrexato é um dos fármacos essenciais no tratamento da leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em crianças. O metotrexato em altas doses possui grande valor na indução de remissões e consolidação, bem como na manutenção das remissões nessa doença, vista atualmente como uma doença curável.

Antibióticos e seus usos terapêuticos hematológicos, mecanismos de ação e toxicidade

A triagem de produtos microbianos levou à descoberta de diversos compostos inibidores do crescimento que demonstraram

ser clinicamente úteis na quimioterapia do câncer. Muitos desses antibióticos ligam-se ao DNA por sua intercalação entre bases específicas e bloqueiam a síntese de RNA, DNA ou ambos, produzem clivagem das fitas de DNA e interferem na replicação celular. Grande parte dos antibióticos atualmente utilizados na prática clínica contra o câncer são produtos de várias cepas dos microrganismos do solo. Esses antibióticos incluem as antraciclinas, a bleomicina e a mitomicina.

Os antibióticos citotóxicos representam um grupo de substâncias com estrutura química variada, e, apesar de interagirem com o DNA e inibirem a síntese desse ácido ou de proteínas, não agem sobre uma fase específica do ciclo celular. Apesar de tal variação, possuem em comum anéis insaturados que permitem a incorporação de excesso de elétrons e a produção de radicais livres reativos. Podem também associar novos mecanismos de ação, como alquilação (mitomicina C), inibição enzimática (actinomicina D e mitramicina) ou inibição da função do DNA por intercalação (bleomicina, daunorrubicina, actinomicina D, adriamicina e seus análogos mitoxantrona e epirrubicina).

Como enfatizado por Penildon Silva (2010), destacam-se para uso de doenças hematológicas o sulfato de bleomicina. O exato mecanismo de ação da bleomicina é desconhecido. Evidências parecem indicar que o principal mecanismo de ação é a inibição da síntese de DNA, com algum indício de menor inibição do RNA e síntese de proteínas. Em pesquisas com ratos, altas concentrações de bleomicina são encontradas na pele, nos pulmões, nos rins e no peritônio. Baixas concentrações são encontradas no tecido hematopoiético. Em pacientes com função renal normal, 60-70% da dose administrada é recuperada na urina como bleomicina ativa. O uso da bleomicina é indicado para vários tipos de câncer, e no que diz respeito às doenças hematológicas, destaca-se o uso para linfoma de Hodgkin. A administração da bleomicina pode ser feita por via IM, IV, SC ou intrapleural. Após administração intrapleural, aproximadamente 45% da bleomicina é absorvida sistemicamente. A toxicidade mais grave associada à bleomicina é a fibrose pulmonar e a pneumonite é a mais frequente, progredindo ocasionalmente para fibrose pulmonar. Sua ocorrência é mais comum em pacientes idosos e naqueles que recebem mais de 400 UI (dose total). Medidas preventivas são sugeridas quanto ao uso de oxigenoterapia em

pacientes submetidos à cirurgia, em uso de bleomicina, sob o risco de desenvolver toxicidade pulmonar. Uma reação idiossincrática grave consiste em hipotensão, confusão mental, febre e calafrios, descrita em cerca de 1% dos pacientes com linfomas tratados com bleomicina, a anorexia e perda de peso são comuns.

Assimile

Em comparação aos demais agentes que provocam lesão de DNA, a bleomicina causa menos toxicidade mielossupressiva. Entretanto, dada sua reatividade com oxigênio, pode causar fibrose pulmonar, que constitui sua toxicidade mais problemática e limitante de dose. Os efeitos da bleomicina sobre função pulmonar são cumulativos e irreversíveis. Por conseguinte, seu uso é restrito, em grande parte, a esquemas de quimioterapia de combinação potencialmente curativos para carcinoma testicular e doença de Hodgkin.

Com relação às antraciclinas, a daunorrubicina foi o primeiro fármaco isolado dessa classe e que continua sendo utilizada no tratamento da LMA. Em contrapartida com a doxorrubicina, sua eficácia em tumores sólidos é limitada. A idarrubicina é um análogo de glicosídeo antraciclínico semissintético da daunorrubicina. O fármaco está aprovado para uso em associação com a citarabina na terapia de indução da LMA. Quando associada à citarabina, a idarrubicina parece ser mais ativa do que a daunorrubicina na produção de remissões completas e na melhora de sobrevida em pacientes com LMA.

Terapia-alvo nas doenças hematológicas, mecanismos de ação e toxicidade

Para Golan (2014), as estratégias para a descoberta de fármacos contra o câncer evoluíram acompanhando a explosão de conhecimentos sobre as bases moleculares do câncer. Muitos fármacos novos recentemente aprovados ou que se encontram em estágios finais de avaliação foram planejados para bloquear as mutações fundamentais que causam cânceres específicos: receptores aberrantes de fatores de crescimento, desregulação de vias de sinalização intracelulares, defeitos no reparo do DNA e na apoptose e angiogênese tumoral. Os principais instrumentos para inibir esses novos alvos consistem em anticorpos monoclonais que

atacam receptores de superfície celular e antígenos, ou fármacos que são pequenas moléculas sintéticas que penetram nas células e se ligam a enzimas críticas. Essas duas classes de fármacos possuem propriedades farmacológicas muito diferentes.

A terapia-alvo é uma das mais recentes pesquisas em oncologia. Após Kohler e Milstein descreverem em 1975 a formação do hibridoma, a produção de anticorpos monoclonais específicos e purificados, começou a ser realizada em grande escala. Terapias biológicas que agem sobre antígenos das células tumorais têm sido empregadas no tratamento de vários tipos de câncer, melhorando a sobrevida. Anticorpos humanizados produzidos por engenharia genética aumentaram a eficácia dessa modalidade terapêutica. Muitos antígenos tumorais reconhecidos pelos anticorpos monoclonais não são exclusivos das células tumorais, sendo expressos também em células normais.

Reflita

A terapia biológica com anticorpos humanizados está sujeita à formação de anticorpos do organismo hospedeiro com o próprio medicamento. Quais motivos ligados aos fármacos podem ser responsáveis por tal evento?

Entre as drogas de alvo molecular, o imatinib é, inquestionavelmente, a droga com resultados mais expressivos. Trata-se de um inibidor de tirosina cinase, liberado para o uso em Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em 2001 e em tumores estromais do trato gastrointestinal (GIST) em 2002.

O rituxunabe é um anticorpo monoclonal quimérico (murino/humano) dirigido contra o antígeno CD20, encontrado na membrana de linfócitos B normais e malignos. O anticorpo é composto de duas cadeias pesadas de 451 aminoácidos e de duas cadeias leves de 213 aminoácidos. Podem ser quiméricos ou humanizados. Os anticorpos quiméricos são 60-90% humanos e consistem em uma região murina variável que reconhece o antígeno, ligada à parte constante do anticorpo humano. Os anticorpos humanizados são 95% humanos e resultantes do enxerto de seis sequências murinas chamadas de regiões complementares determinantes da região

hipervariável (que determina a especificidade), que se liga seja à parte constante ou variável do anticorpo humano.

Uma vez administrado, o anticorpo se liga seletivamente a células que expressam CD20 (linfócitos normais e malignos, de baço e timo), e não se observa reação cruzada com outras células ou tecidos normais. A porção Fab do anticorpo se acopla a CD20, e a porção Fc recruta células imunes para efetuar citólise. Em virtude de sua seletividade, os efeitos colaterais registrados estão relacionados à rápida destruição de células malignas, determinando sobrecarga de produtos de degradação celular que podem causar a síndrome de lise tumoral e por fim insuficiência renal. Febre e calafrios, linfopenia, astenia e alteração de níveis pressóricos são efeitos adversos registrados em estudos clínicos. O rituximabe tem indicação ampla no tratamento de linfomas B de subtipos diversos, e ensaios randomizados confirmam benefício em combinação com esquemas de quimioterapia, respaldado em significativo ganho de sobrevida e aumento das taxas de cura. Entretanto, a fludarabina é, sem dúvida, o agente mais ativo e o único fármaco associado a uma incidência significativa de remissão completa.

Quando utilizado na dose de 375 mg/m^2 EV uma vez por semana durante quatro semanas, determinou resposta em 48% dos pacientes com mediana de resposta de um ano. Como primeira linha de tratamento associado ao CHOP [Combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP), quando associado ao rituximabe, a combinação e chamada R-CHOP (seis ciclos R-CHOP)], os pacientes costumam obter 55% de remissão completa e 95% de resposta total.

A combinação de rituximabe (375-500 mg/m^2 no primeiro dia), fludarabina (25 mg/m^2 do segundo ao quarto dia no primeiro ciclo e do primeiro ao terceiro dia nos ciclos subsequentes) e ciclofosfamida (250 mg/m^2 com fludarabina) atinge respostas completas em 69% dos pacientes, e estas respostas estão associadas à remissão molecular em metade dos casos. Metade dos pacientes sofre neutropenia. Para pacientes jovens cuja leucemia exige terapia, os esquemas contendo a fludarabina atualmente são o tratamento de escolha.

Segundo informações da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), a bienalmente a

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) atualiza o rol de procedimentos e eventos em saúde que deve, obrigatoriamente, ser coberto pelas operadoras e seguradoras de saúde suplementar. No mês de março de 2018, o Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde (Cosaúde) – órgão da ANS criado para análise de questões referentes à cobertura assistencial obrigatória, realizou uma reunião para discutir a inclusão de novas drogas orais para tratamento de doenças hematológicas malignas, representantes da ABHH apresentaram evidências científicas de tecnologias indicadas para pacientes com doenças onco-hematológicas. Para doenças Mieloproliferativas Crônicas (não LMC), foi indicado o ruxolitinibe. Para Leucemia Mieloide Crônica (LMC), foi indicado a incorporação do nilotinibe e do dasatinibe. Para LLC e linfoma não Hodgkin (LNH) de células do manto, a incorporação do ibrutinibe e o brentuximabe vedotina para Linfoma de Hodgkin (LH).

Diante de tantas inovações tecnológicas no âmbito da farmacoterapia, vemos perspectivas muito positivas em relação ao tratamento das doenças hematológicas, principalmente as de origem neoplásicas. Muitas novas drogas estão demostrando resultados científicos consistentes, o que permite otimismo para a classe médica e principalmente para os pacientes portadores de doenças hematológicas que até pouco tempo tinham mínimas chances de uma maior sobrevida após a confirmação diagnóstica de certas doenças onco-hematológicas consideradas incuráveis até então.

Pesquise mais

Saiba mais sobre a importância dos tratamentos quimioterápicos sobre a qualidade de vida de pacientes com doenças neoplásicas hematológicas no seguinte artigo:

ANDRADE, Viviane; SAWADA, Namie Okino; BARICHELLO, Elizabeth. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. **Rev. Esc. Enferm. USP.** São Paulo, v. 47, n. 2, p. 355-361, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v47n2/12.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2018.

Sem medo de errar

Nesta seção encontramos nosso profissional com o desafio de ajudar a equipe médica a partir de um estudo técnico na decisão de usar um antibiótico citotóxico, um antimetabólito ou um anticorpo monoclonal, todos disponíveis no hospital, para tratamento de um paciente de 12 anos com diagnóstico de linfoma não Hodgkin.

Levando em consideração as perspectivas de efeitos adversos e a efetividade terapêutica para o paciente em questão. Deverá ser apontado no estudo a possibilidade do uso do rituximabe em combinação com outras drogas. Este tipo de terapia mostra marcada efetividade para o tratamento de linfomas indolentes recidivados ou refratários. O rituximabe foi o primeiro anticorpo monoclonal utilizado na prática clínica. Esse anticorpo reconhece o antígeno CD20 que é expresso nas células B normais (exceto nas células precursoras e nos plasmócitos) e em mais de 90% dos linfócitos B anômalos dos linfomas não Hodgkin de células-B. Quando utilizado na dose de 375 mg/m^2 EV uma vez por semana durante quatro semanas, determinou resposta em 48% dos pacientes com mediana de resposta de um ano. Como primeira linha de tratamento associado ao CHOP [Combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP), quando associado ao rituximabe, a combinação e chamada R-CHOP (seis ciclos R-CHOP)], os pacientes costumam obter 55% de remissão completa e 95% de resposta total. Pacientes recidivados, tratados novamente com rituximabe isolado ou associado à quimioterapia, apresentaram 89% de resposta total com mediana livre de progressão superior ao tratamento inicial (20 meses vs. 12 meses, respectivamente). Sabe-se que após nove anos de seguimento deste tratamento, em pacientes com linfomas indolentes ou com linfoma folicular, tratados com R-CHOP, mostrou remissão completa prolongada de 63%, com mediana de sobrevida livre de doença de 82 meses e remissão molecular com perda da expressão de BCR-2. Com relação aos custos das terapias-alvo com anticorpos monoclonais, mesmo que estes levem vantagens terapêuticas em relação aos antibióticos citotóxicos e aos antimetabólitos, os anticorpos monoclonais continuam tendo custos elevados, sendo um fator limitante ao acesso a este tipo de tratamento.

Para finalizarmos, lembre-se que, você agora tem todas as ferramentas necessárias para desenvolver um roteiro de orientação farmacêutica visando adequação da farmacoterapia para pacientes com doenças do sistema hematológico, levando em consideração os dados clínicos e laboratoriais do paciente.

Avançando na prática

Quando a resposta terapêutica para LLC falha, e agora o que fazer?

Descrição da situação-problema

Um farmacêutico clínico de um hospital de renome, foi solicitado pela equipe médica para dar suporte a uma discussão sobre a inclusão de um novo medicamento para tratamento de um paciente com LLC. Esse vinha sendo tratado inicialmente com o fármaco rituximabe, mas a neoplasia se mostrou resistente, resultando em resposta terapêutica de baixa eficiência a esse tratamento. Assim, a equipe gostaria da perspectiva do profissional, sobre qual alternativa, em relação a anticorpos monoclonais poderiam alcançar uma possível resposta terapêutica favorável para este paciente. Como o profissional farmacêutico poderia contribuir nesta situação?

Resolução da situação-problema

Nesta situação, o profissional deve desenvolver estudo que justifique a possibilidade de utilização de um outro medicamento. Deve-se considerar que rituximabe é um anticorpo anti-CD20 que apresenta atividade clínica documentada nesse contexto da LLC. Esse anticorpo quimérico parece intensificar os efeitos antitumorais da quimioterapia citotóxica, sendo também efetivo em situações nas quais tenha havido desenvolvimento de resistência à quimioterapia com fármacos alquilantes como a clorambucila e ciclofosfamida ou outros como doxorrubicina e vincristina. Assim, a melhor opção neste caso se continuar em uma monoterapia mais eficaz para a LLC, o fármaco ofatumumabe, que se de um anticorpo IgG1 totalmente humano que se liga a um epítopo CD20 diferente do rituximabe, deve ser indicado. Pois convém assinalar que o ofatumumabe mantém a sua atividade nos tumores resistentes ao rituximabe; atualmente, está aprovado para o tratamento da LLC

refratária, ou seja, que não obteve resposta adequada à terapia com fludarabina e alentuzumabe, outros fármacos que também poderia se mostrar eficazes neste caso.

Faça valer a pena

1. A LLC de células B, também denominada de linfoma de pequenos linfócitos constitui a leucemia linfoide mais comum. Quando o processo maligno se manifesta na forma de linfoma, é responsável por cerca de 7% dos linfomas não Hodgkin. Em relação as características clínicas e o tratamento dessa doença, avalie as afirmativas e marque V para as verdadeiras e F para as afirmativas falsas.

I) ( ) A sobrevida mediana desses pacientes é de cerca de sete anos, e a maioria necessita de tratamento nos primeiros anos de acompanhamento.

II) ( ) Na LLC de células B típicas, as manifestações imunológicas são irrelevantes, independentemente da terapia antileucêmica específica.

III) ( ) Deve-se instituir uma terapia com glicocorticoides para as citopenias autoimunes e administrar uma reposição de gamaglobulina para pacientes com hipogamaglobulinemia.

IV) ( ) A combinação de rituximabe (375-500 mg/m^2 no primeiro dia), fludarabina (25 mg/m^2 do segundo ao quarto dia no primeiro ciclo e do primeiro ao terceiro dia nos ciclos subsequentes) e ciclofosfamida (250 mg/m^2 com fludarabina) atinge respostas completas em boa porcentagem dos pacientes.

Agora assinale a sequência correta.

a) I-V – II-F – III-V – IV-V.
b) I-F – II-F – III-V – IV-V.
c) I-F – II-F – III-V – IV-F.
d) I-V – II-V – III-V – IV-F.
e) I-V – II-V – III-F – IV-V.

2. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a principal forma de leucemia na infância e a forma mais comum de câncer em crianças. As crianças com essa doença apresentam um prognóstico particularmente satisfatório. Uma enzima citoplasmática expressa nos timócitos normais, a desoxicitidiltransferase terminal também está expressa em muitos casos de LLA. Levando em consideração o tratamento desta doença, avalie as afirmativas e marque V para as verdadeiras e F para as afirmativas falsas.

a) ( ) Constatou-se que a citarabina, a 6-tioguanina apresentaram resultados favoráveis para tratamento desta doença.
b) ( ) Estudos de fase II tem demonstrado eficácia da associação do Imatinib a esquemas quimioterápicos clássicos de indução na LLA com cromossomo Filadélfia positivo.
c) ( ) O antimetabólito metotrexato é um dos fármacos essenciais no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA). O metotrexato em altas doses possui grande valor na indução de remissões e consolidação, bem como na manutenção das remissões.
d) ( ) O rituximabe tem indicação ampla no tratamento da LLA, e ensaios randomizados confirmam benefícios em combinações com esquemas de quimioterapia, respaldado em significativo ganho de sobrevida e aumento das taxas de cura.

A partir da sua avaliação, assinale a alternativa com a sequência correta.

a) A-F – B-F – C-V – D-V.
b) A-V – B-F – C-V – D-F.
c) A-V – B-V – C-V – D-F.
d) A-F – B-V – C-V – D-F.
e) A-V – B-V – C-F – D-V.

3. A triagem de produtos microbianos levou à descoberta de diversos compostos inibidores do crescimento, que demonstraram ser clinicamente úteis na quimioterapia do câncer. Muitos desses antibióticos ligam-se ao DNA por sua intercalação entre bases específicas e bloqueiam a síntese de RNA, DNA ou ambos, produzem clivagem das fitas de DNA e interferem na replicação celular.
A partir do texto-base, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.

I) Os antibióticos citotóxicos, representam um grupo de substâncias com estrutura química variada, e, apesar de interagirem com o DNA e inibirem a síntese desse ácido ou de proteínas, não agem especificamente sobre uma fase específica do ciclo celular.

PORQUE

II) Antibióticos citotóxicos têm mecanismo de ação que pode inibir a síntese e o reparo do DNA, bem como inibir a ribonucleotídeos redutase, com formação reduzida de fosfato de desoxirribonucleotídeo resultando na inibição de síntese e função deste ácido, vem sendo utilizada em doenças linfoproliferativas, principalmente nos linfomas.

A respeito dessas asserções, assinale a opção CORRETA.

a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II uma justificativa correta da I.
b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.
c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.
d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.
e) A asserção I e II são proposições falsas.

Referências

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Quimioterapia para Leucemia Linfocítica Aguda.** 2016. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/treating/chemotherapy.html>. Acesso em: 21 jun. 2018.

ANDRADE, V.; SAWADA, N. O.; BARICHELLO, E. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. **Rev Esc Enferm USP.** São Paulo, v. 47, n. 2, p. 355-361, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v47n2/12.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2018.

ANDRADE, C. C. de. **Farmacêutico em oncologia:** interfaces administrativas e clínicas. Instituto do Câncer do Ceará. Fortaleza: Pharmacia Brasileira, 2009. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/70/encarte_pb70.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2018.

BARBOSA, J. H. S. et al. Uso de terapia celular com células-tronco nas especialidades médicas no brasil: revisão sistemática. **Revista Uningá**, v. 55, n. 1, p. 85-100, mar. 2018. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2108>. Acesso em: 14 jul. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Vigilância e Análise de Situação. **Estimativa de Câncer no Brasil**, 2017. Rio de Janeiro: INCA, Brasil, 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>. Acesso em: jul. 2018.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. **Como bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman.** Porto Alegre: AMGH, 2012.

GOLAN, D. (ed.). **Princípios de farmacologia** - A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

HALLEK, M. et al. Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica: um relatório do workshop internacional sobre Leucemia Linfocítica Crônica atualizando as diretrizes do *National Cancer Institute – Working Group* 1996. Blood, v. 111, n.12, p. 5446–5456, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2972576/>. Acesso em: 4 jul. 2018.

JAFFE, E. S. et al. (ed.) **World Health Organization classification of tumours:** pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.

KATZUNG, B.; MESTRES, S.; TREVOR, A. **Farmacologia básica e clínica.** 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

LONGO, Dan L. **Hematologia e oncologia de Harrison.** 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia:** propedêutica e clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

_____ . **Atlas Hematologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

MEDICINANET. **Interações medicamentosas do metotrexato.** Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/detalhes/8246/interacoes_medicamentosas_metotrexato_ev.htm>. Acesso em: 22 jun. 2018.

MARTINS, M. A. et al. **Clínica médica, volume 3:** doenças hematológicas, oncologia, doenças renais. 2. ed. Barueri: Manole, 2016.

MEDINA, L. P. **Mediação da morte mediada por FAZ em células Tipo I e II.** 2011. 66 f. Dissertação (Mestre em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

OLIVEIRA, R. A. G.; POLI NETO, A. **Anemias e leucemias:** conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais. São Paulo: Roca, 2004.

SANTOS, P. C. J. L. **Hematologia – Métodos e Interpretação – Série Análises Clínicas e Toxicológicas.** São Paulo: Roca, 2012.

SANTOS, F. P.; CASTRO, C. S. de. **Síntese e processamento do RNA.** Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2000. Disponível em: <http://www2.bioqmed.ufrj.br/prosdocimi/RNA/splicing.htm>. Acesso em: 4 jul. 2018.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SILVA, P. da et al. **Hematologia laboratorial.** São Paulo: Artmed, 2015.

SWERDLOW, S. H et al (ed). **World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.** Lyon: IARC Press, 2008.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Biologia Molecular – Texto 4** – Transcrição e processamento do RNA. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3005345/mod_resource/content/1/BiologiaMolecular_texto04%20%288%29final.pdf>. Acesso em: 4 jul. 2018.

VARDMAN, J. W et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplas-ms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, v. 114, n. 5, p. 937-951, 2009. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/114/5/937.long?sso-checked=true>. Acesso em: 21 jun. 2018.

ZERBINI, M. C. N. et al. Classificação da Organização Mundial da Saúde para os tumores dos tecidos hematopoético e linfoide, 4. ed. 2008: principais modificações introduzidas em relação à 3ª edição, 2001. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo, v. 57, n. 1, p. 6-73, feb. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000100019&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 22 jun. 2018.

ISBN 978-85-522-1123-5