



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Eritropoietina (Alfaepoetina®): nova perspectiva terapêutica no tratamento da anemia falciforme

Geiciely Filgueira Alves

João Pessoa-PB
2024



g1

SAÚDE

SUS vai disponibilizar dois novos medicamentos para a doença falciforme

Enfermidade genética é a mais prevalente tanto no Brasil quanto globalmente, com um grande número de casos e mortes entre pessoas pardas e pretas.

Por **Roberto Peixoto**, g1

26/07/2024 03h30 · Atualizado há um mês



SUS vai disponibilizar dois novos medicamentos para a doença falciforme

Oferta dos medicamentos vai garantir qualidade de vida aos pacientes acometidos pela doença. A enfermidade genética tem alta prevalência entre pessoas negras, principalmente em mulheres

Por **Ministério da Saúde** 26/07/2024

- **Anemia falciforme** → doença hereditária fortemente presente entre os afrodescendentes.
- Causada pela alteração estrutural, que leva a hemácia ter meia-vida mais curta (aproximadamente 10-20 dias).
- A deformação das hemácias → baixa oxigenação, com isso acontece um agrupamento das hemácias em vasos sanguíneos, bloqueando o fluxo sanguíneo neste local.
- As manifestações clínicas são variáveis, alternando entre indivíduos assintomáticos e sintomáticos.

1910

Herrick → em um estudante da Universidade das Índias Ocidentais → aspecto anômalo e alongado das hemácias.

1917

Emmel → in vitro → transformação da hemácia na sua forma original, bicôncava, para a forma de foice.

1922

Manson → termo anemia falciforme.

1927

Hanh e Gillepsie descobriram que a falcização dos eritrócitos ocorria como consequência da exposição das células a uma baixa tensão de O₂.

1947

Brasil → Accioly → pela primeira vez havia sugerido que a falciformação ocorria como consequência de uma herança autossômica dominante.

Através dos trabalhos de Neel e Beet, é que se definiu a doença somente em estado de homozigose, sendo os heterozigotos portadores assintomáticos.

1949

Linus Pauling *et al.* demonstraram que havia uma diferente migração eletroforética da hemoglobina de pacientes com anemia falciforme quando em comparação com a hemoglobina de indivíduos normais.

1956

Elucidação da natureza bioquímica desta doença, quando, através de um processo de *fingerprint* (eletroforese bidimensional associada com cromatografia), fracionou a hemoglobina e estudou os seus peptídeos.



Doença genética mais comuns na espécie humana, atingindo 7% da população mundial → prevalente na população negra.



Acomete cerca de 40% da população da África equatorial e acredita-se que essa doença é uma forma de resistência à malária, pois o formato que o eritrócito assume dificultaria a invasão do *Plasmodium sp.*

Programa Nacional de Triagem Neonatal, do Ministério da Saúde, nascem 3.500 crianças por ano com doença falciforme e 200.000 com traço falcêmico.



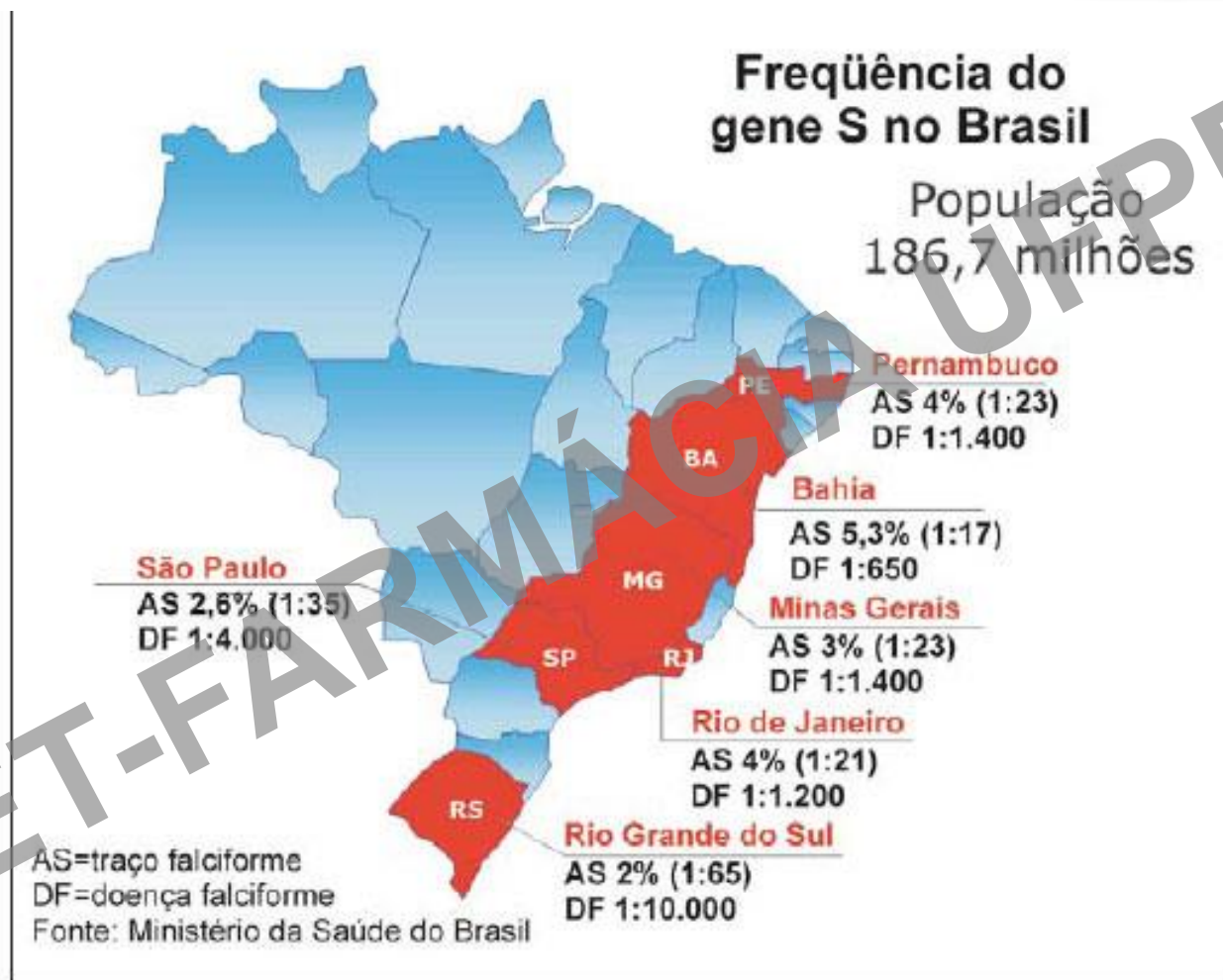


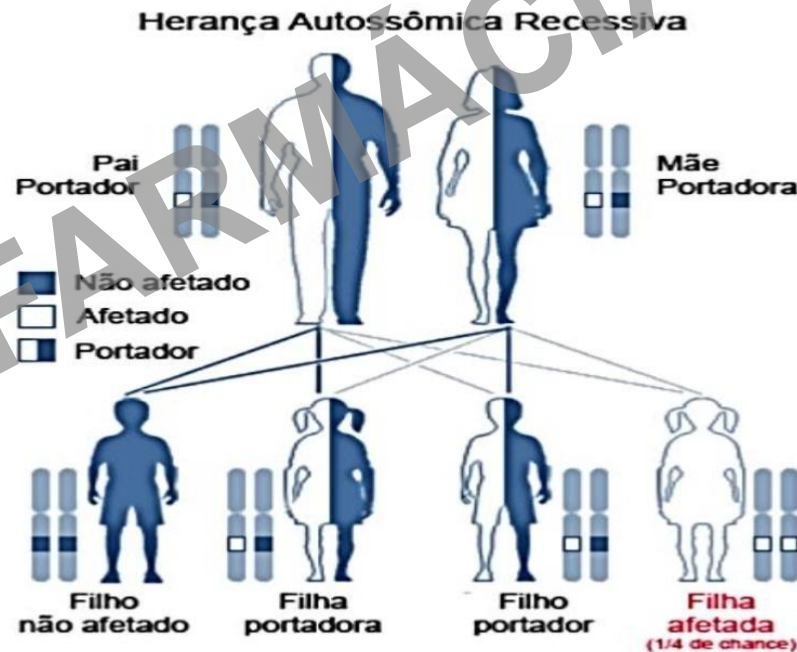
Figura 1. Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil

A anemia falciforme é uma doença genética.

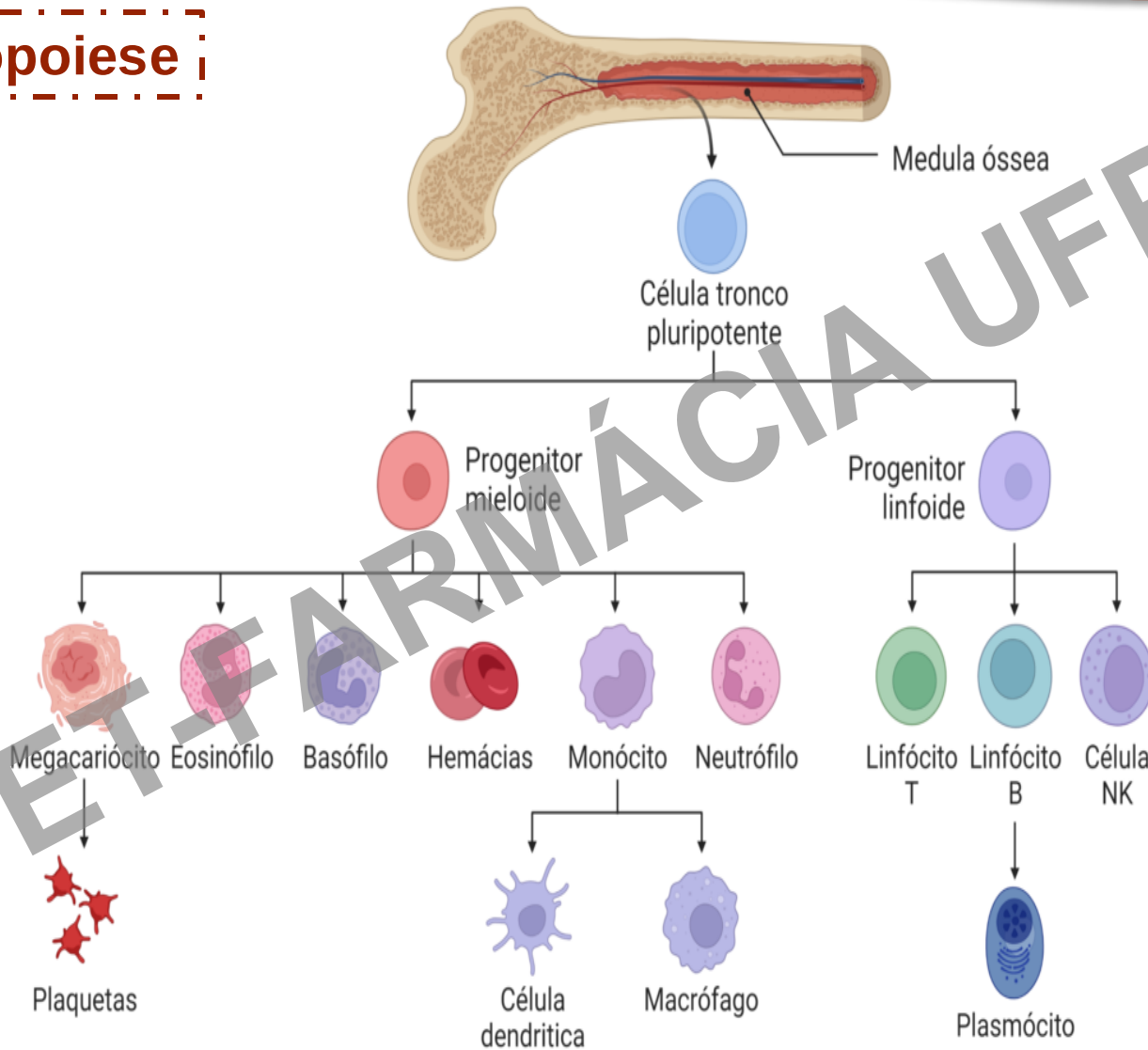
Hemoglobinopatia hereditária.

Causada por uma mutação pontual na **β -globina**.

Deformação no formato das hemácias → forma de foice.



Hematopoiese



<https://cursaeducacao.com.br/blog/o-que-e-hematopoiese/>

Eritropoiese

Formação das hemácias

Proeritroblasto

Eritroblasto
basófilo

Eritroblasto
policromatófilo

Eritroblasto
ortocromático

Reticulócito

Eritrócitos



ERITROPOETINA

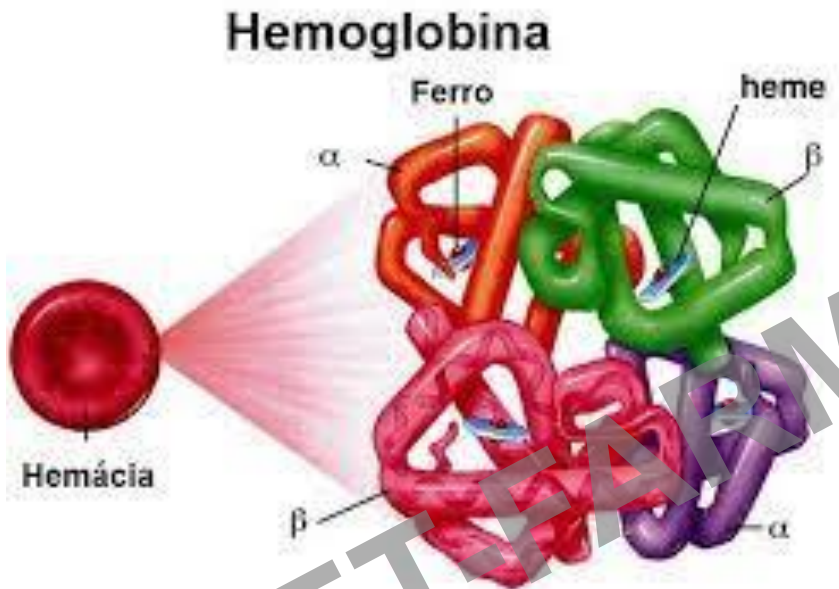
A EPO é sintetizada principalmente nos rins dos adultos;

Estimula a produção de glóbulos vermelhos na medula óssea;

Estímulo para a síntese e liberação da EPO é a hipóxia, baixos níveis de oxigênio nos tecidos;

A hipóxia estimula a produção de um fator de transcrição, chamado de fator induzível por hipóxia 1 (HIF-1), que ativa o gene EPO para aumentar a síntese de EPO.

Hemoglobina



Composta por quatro subunidades que formam um tetrâmero.

Grupo heme é constituído por um anel porfirínico ligado a um átomo de ferro.

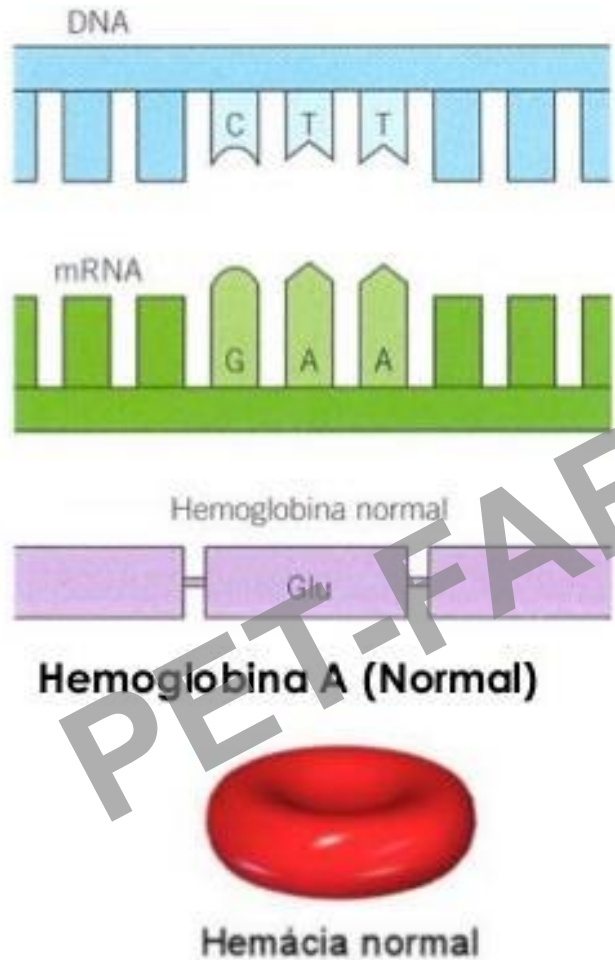
Transporta oxigênio dos pulmões para os tecidos e remove o dióxido de carbono dos tecidos de volta para os pulmões.

Hemoglobina A (HbA)

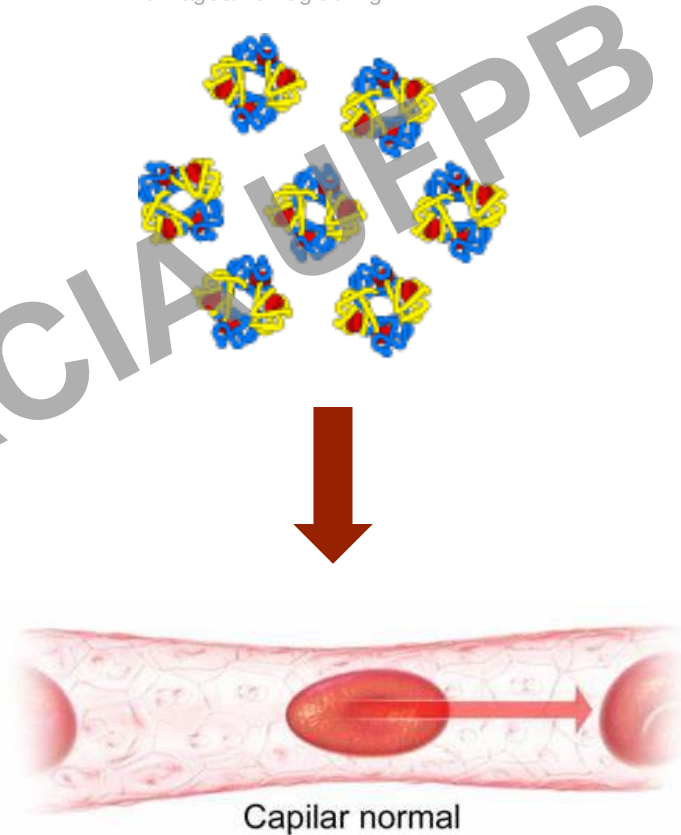
Hemoglobina F (HbF)

Hemoglobina A2 (HbA2)

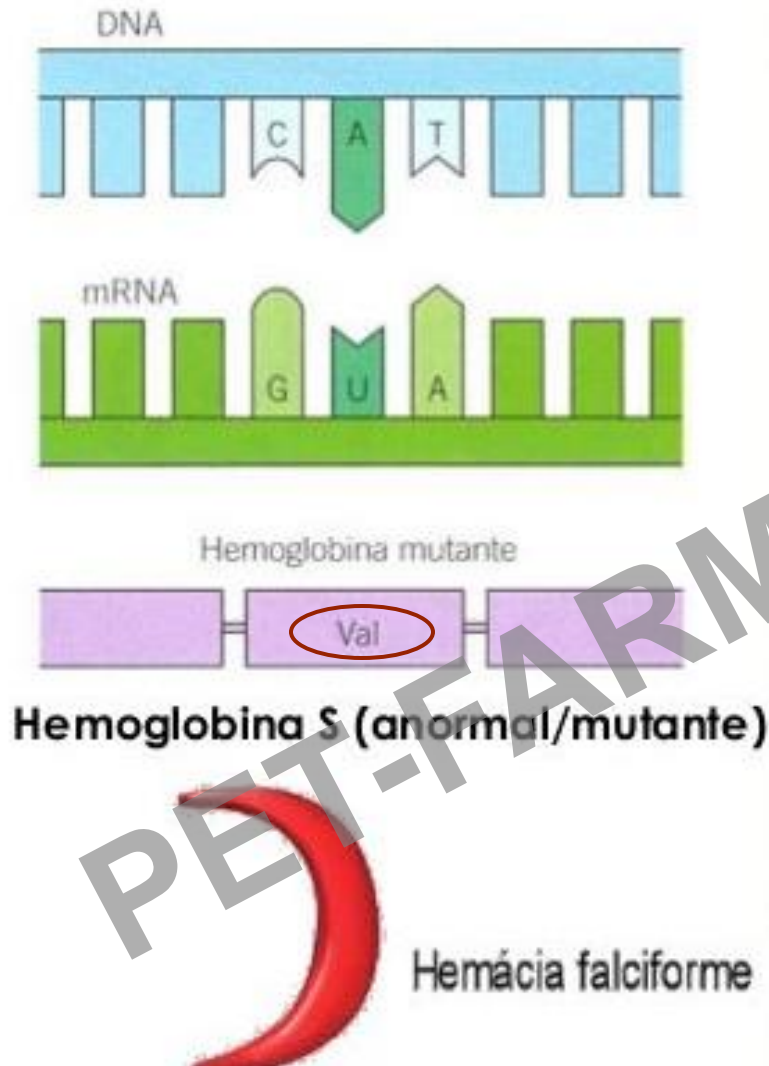
Hemoglobina



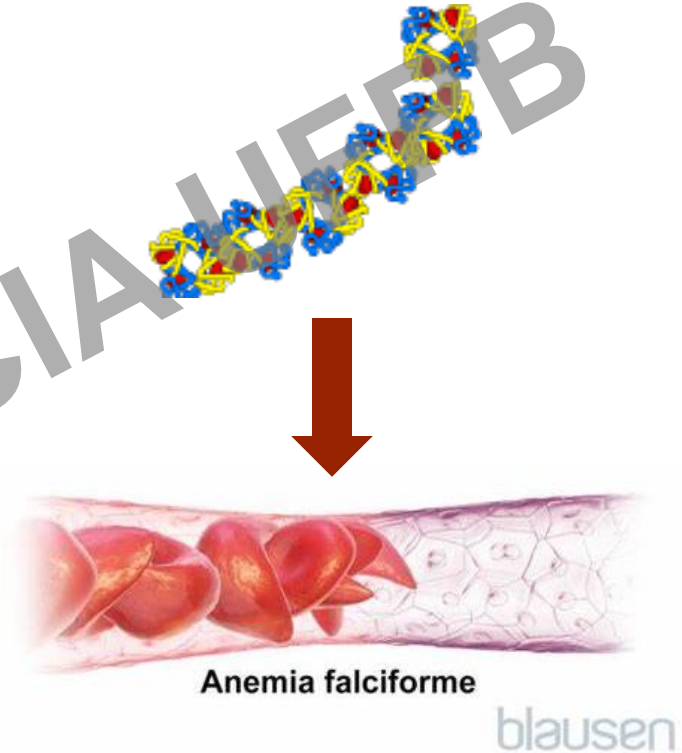
<https://ecologia.ib.usp.br/evosite/evo101/images/hemoglobin.gif>



<https://www.msdmanuals.com/ptbr/casa/multimedia/image/anemia-falciforme>



<https://ecologia.ib.usp.br/evosite/evo101/images/hemoglobin.gif>



<https://www.msmanuals.com/ptbr/casa/multimedia/image/anemia-falciforme>

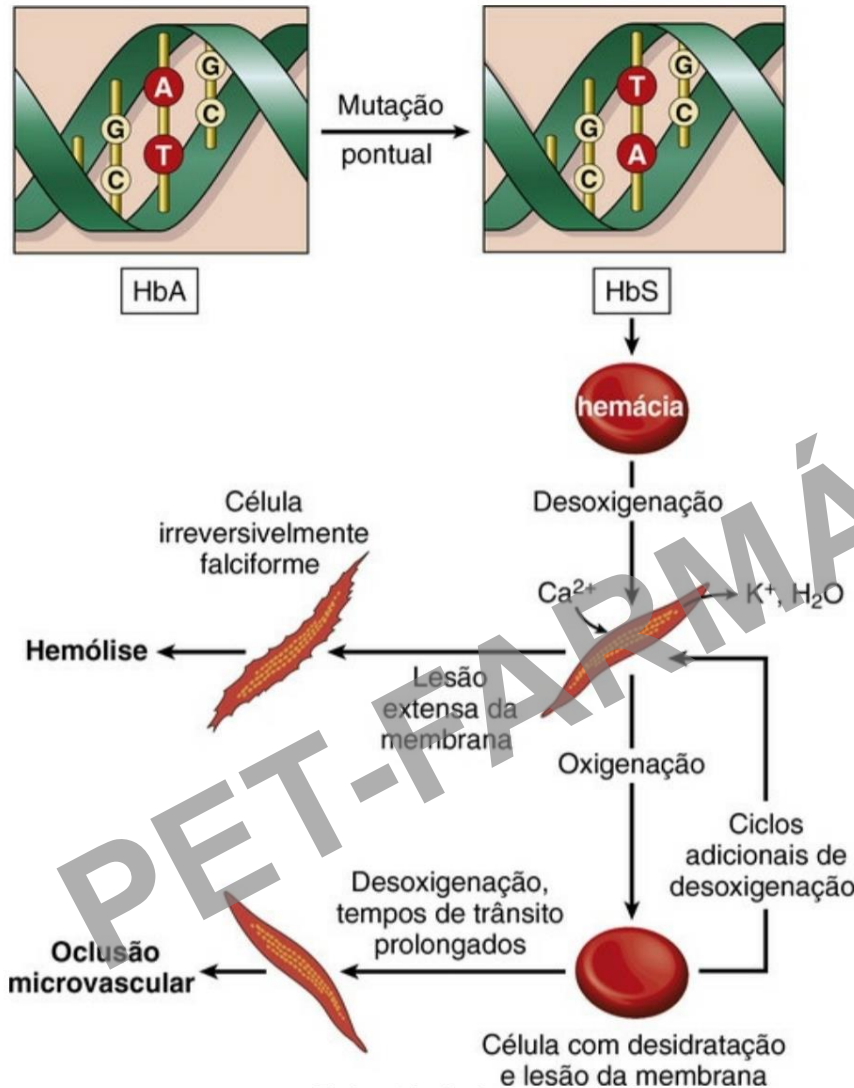


FIGURA 14-7 Fisiopatologia da doença falciforme.

Mutação pontual na β -globina

promove a polimerização de hemoglobina desoxigenada

distorção de hemácias

anemia hemolítica

obstrução microvascular

lesão isquêmica tecidual

Manifestações clínicas

Eritropoietina (Alfaepoetina®): nova perspectiva terapêutica no tratamento da anemia falciforme



Síndrome mão-pé



Icterícia



Complicações renais



AVC



Anemia



Síndrome torácica aguda



Ulcerações de perna



Priapismo



Crises de dor abdome, coluna e membros do corpo

Laboratorial

Triagem neonatal → teste do pezinho

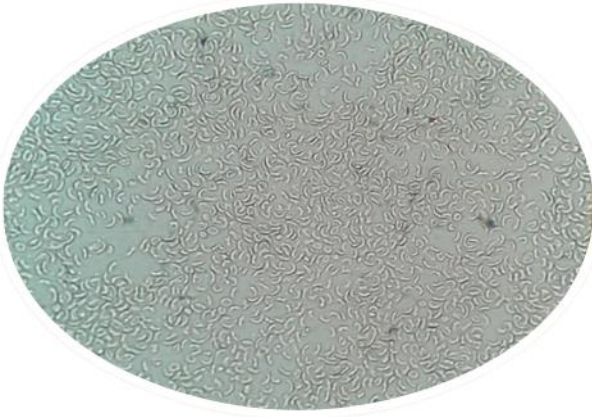


Permitir o tratamento precoce e prevenir complicações graves.



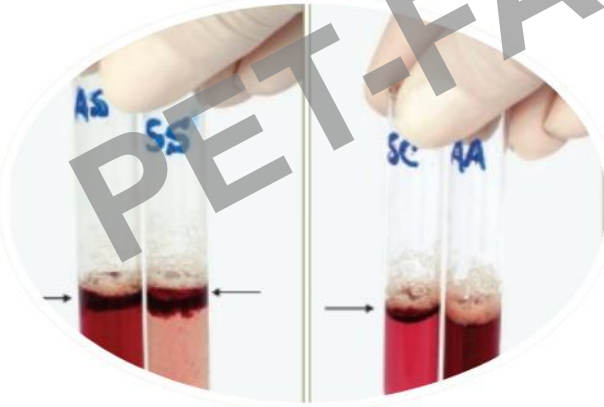
Se o teste indicar alguma anormalidade, os pais serão informados e o bebê será encaminhado para exames adicionais para confirmar ou descartar a condição.

! Teste de falcização !



Hemácias → baixa concentração de oxigênio → característica de foice → solução de metabissulfito de sódio a 2% → os eritrócitos que contêm a **hemoglobina S** irão se deformar após algumas horas

! Teste de solubilidade !



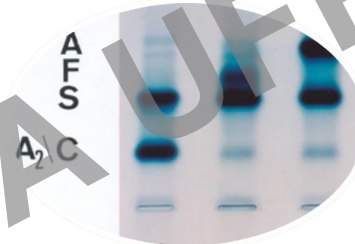
Insolubilidade da desoxihemoglobina S → hemoglobinas normais são solúveis

<https://inml.com.br/anemia-falciforme/>

Eletroforese

- De hemoglobina
- Em pH alcalino
- Em acetado de celulose
- Em pH ácido
- Em gel agar

São técnicas que permitem a **identificação das hemoglobinas** e devem ser usadas em conjuntos para um diagnóstico seguro



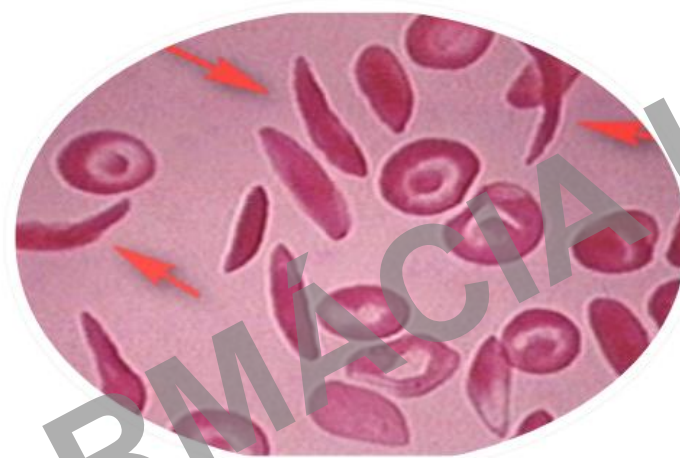
<http://hemoglobinopatias.com.br/d-falciforme/diagnostico.htm>

Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC)

Focalização isoelétrica

Quantifica → Hb A2, Hb F, Hb A, Hb S, Hb C e triagem para **variantes**

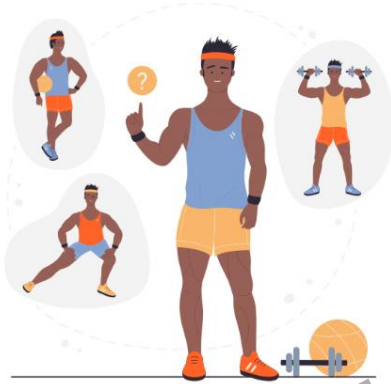
Hemograma



Fonte: Vilela (2017)

Revela a anemia grave, acompanhado de análise da morfologia eritrocitária na extensão sanguínea corada, geralmente com presença de drepanócitos.

Não farmacológico



Redução de atividade físicas



Ingestão de ácido fólico e zinco



Transfusão sanguínea

<https://g1-globo.com/saude/noticia/2024/07/26/sus-va-disponibilizar-dois-novos-medicamentos-para-a-doenca-falciforme-g1html>



Alfaepoetina®

Utilizada como estimulante da eritropoiese, sendo portanto um produto antianêmico.

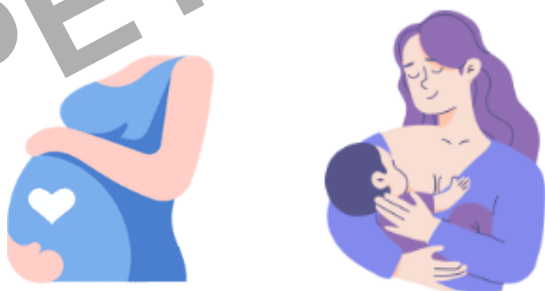
- **Indicação:** anemia → insuficiência renal crônica → dialise → fase pré-díalise.
- **Forma farmacêutica:** solução injetável.
- **Dose:** 2000 UI ou 4000 UI por mL.
- **Via de administração:** intravenosa ou subcutânea.
- **Posologia:** dose inicial → 25-50 U.I./Kg → três vezes por semana → intravenosa ou subcutânea → dose e a frequência devem ser ajustadas de acordo com a resposta e tempo de tratamento.

■ Reações adversas:

- Hipertensão;
- Convulsões;
- Eventos trombóticos;
- Febre;
- Dor óssea;
- Cefaleia.

■ Contra-indicações:

- Não deve ser administrado em casos conhecidos de hipersensibilidade à alfaepoetina, albumina sérica humana ou produtos derivados de células de mamíferos;
- Pressão alta não controlada com medicamento.



Farmacocinética

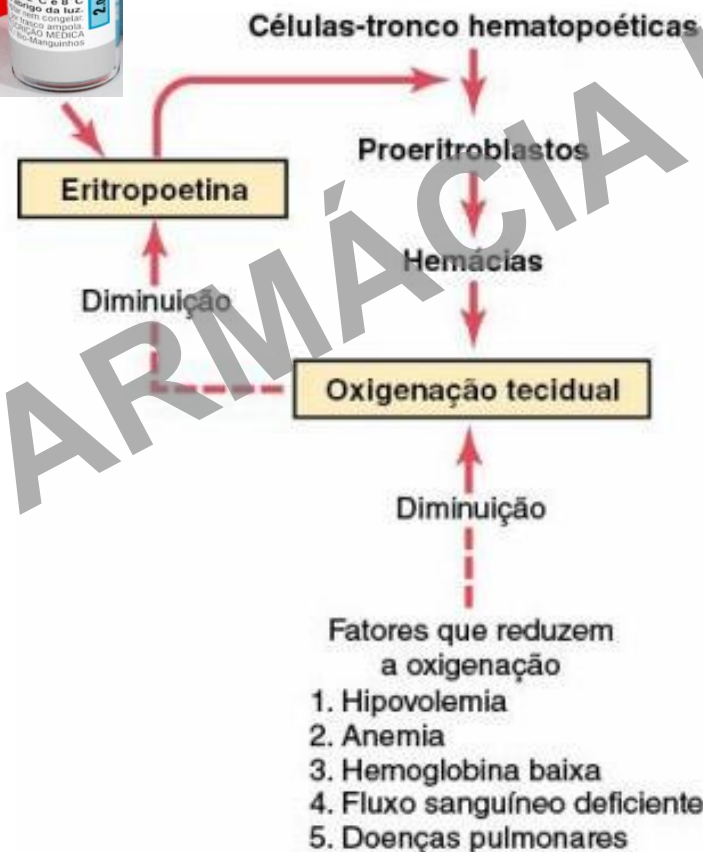
- **Absorção:** pico na concentração plasmática de EPO foi alcançado em 600-720 minutos após administração subcutânea e a concentração declinou exponencialmente após o pico. A biodisponibilidade é de 43,1%.
- **Meia vida:** 16 – 67 horas;
- **Distribuição:** a quantidade de EPO em todos os órgãos testados foi menor que no plasma com exceção na bile, indicando que a afinidade da EPO pelos tecidos é muito baixa.
- **Metabolismo:** a concentração de EPO excretada pela urina em 24 horas foi de 13,6%, 12,5% e 19,4%, nas doses de 1.000, 5.000 e 10.000 U.I./Kg, respectivamente.
- **Eliminação:** a quantidade de EPO excretada na urina por 24 horas foi de 318 ± 225 , 1.500 ± 866 , e 4.590 ± 4.600 U.I. nas doses de 1.000, 5.000 e 10.000 U.I./Kg, respectivamente.

Impacto orçamentário

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com suporte transfusional *	Taxa de difusão	Impacto orçamentário com alfaepoetina ** + Suporte transfusional*	Impacto orçamentário incremental com alfaepoetina ***
2021	5.398	R\$ 52.565.761,45	54%	R\$ 32.166.555,76	- R\$ 20.399.205,69
2022	5.431	R\$ 52.890.771,08	63%	R\$ 28.946.862,60	- R\$ 23.948.134,09
2023	5.468	R\$ 53.253.425,70	72%	R\$ 25.698.668,77	- R\$ 27.554.756,93
2024	5.504	R\$ 53.598.180,66	81%	R\$ 22.398.395,42	- R\$ 31.199.785,24
2025	5.538	R\$ 53.929.255,16	90%	R\$ 19.048.693,54	- R\$ 34.880.561,62
Total – 5 anos		R\$ 266.245.772,52		R\$ 128.259.176,09	- R\$137.986.596,43

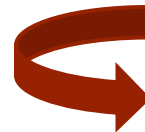
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20211227_relatorio_cp_119_alfaepoetina_smdb.pdf

Mecanismo de ação



Saúde baseada em evidências

- Alfaepoetina foi avaliado em 2 estudos clínicos fase I-II, prospectivo, aberto, com um único grupo submetido ao tratamento durante 16 semanas, incluindo um total de 49 indivíduos;
- Objetivo → efeito terapêutico e da farmacocinética do uso intravenoso e subcutâneo da alfaepoetina no tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica;
- Resultados 1 → 92 % dos pacientes → aumento dos hematócritos e hemoglobinas → sem necessidade de transfusão;
- Resultados 2 → 88,88 % dos pacientes → aumento dos hematócritos e hemoglobinas → a necessidade de transfusão reduziram de 94% para 14%;
- Reações adversas moderadas → controle do aumento da hipertensão arterial preexistente → aumento das doses dos fármacos anti-hipertensivos;
- As características farmacocinéticas deste produto foram similares às reportadas para moléculas comerciais de alfaepoetina.



Educação em saúde



Farmacovigilância → reações adversas



Exames diagnósticos



Atenção farmacêutica → acompanhamento farmacoterapêutico no ambiente hospitalar

- ❖ A doença falciforme é um distúrbio genético do sangue caracterizado pela produção de hemoglobina anormal, conhecida como hemoglobina S.
- ❖ Essa condição faz com que os glóbulos vermelhos assumam uma forma de meia-lua, dificultando a circulação e causando dor, infecções e danos aos órgãos.
- ❖ A alfaepoetina é um medicamento que pode ser utilizado no tratamento da anemia associada à doença falciforme.
- ❖ É uma forma sintética do hormônio eritropoetina, que estimula a produção de glóbulos vermelhos na medula óssea, ajudando a melhorar a contagem de hemácias e a reduzir os sintomas relacionados à anemia.
- ❖ Esse tratamento é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e para prevenir complicações graves associadas à anemia falciforme.



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Eritropoietina (Alfaepoetina®): nova perspectiva terapêutica no tratamento da anemia falciforme

geicielyfilgueiraalves@gmail.com

João Pessoa-PB
2024

