

Tratamento com a haptoglobina reverte o priapismo em camundongos transgênicos para anemia falciforme

Pamela da Silva Pereira¹, Fabiano Beraldi Calmasini, Ph.D² Fernando Ferreira Costa, M.D., Ph.D¹. Fábio Henrique Silva, Ph.D^{1,3}.

¹*Centro de Hematologia e Hemoterapia, ²Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil; ³Laboratório de pesquisa multidisciplinar, Universidade de São Francisco (USF), Bragança Paulista, Brasil.*

Introdução: Na anemia falciforme, a hemólise intravascular acarreta a liberação de hemoglobina para o plasma. Em condições fisiológicas, a haptoglobina é a proteína plasmática responsável na defesa do organismo contra o acúmulo de hemoglobina livre. No plasma, a haptoglobina se liga à hemoglobina livre e este complexo é metabolizado pelos macrófagos no sistema reticuloendotelial. No entanto, na anemia falciforme, elevadas concentrações de hemoglobina são liberadas no plasma, saturando a haptoglobina, e assim acumulando hemoglobina livre no plasma. A hemoglobina no plasma ou no espaço intersticial reage com o óxido nítrico (NO), gerando nitrato (NO⁺³) e metahemoglobina. A redução da biodisponibilidade de NO no pênis tem sido apontada como uma das principais causas para desencadear o priapismo em homens e camundongos transgênicos para anemia falciforme. Estudo experimental realizado pelo nosso grupo mostrou que a hemólise intravascular induzida pela fenilidrazina em camundongos C57BL/6 promove alterações nos corpos cavernosos similares as encontradas na anemia falciforme, como aumento no relaxamento de corpos cavernosos induzidos por agentes que estimulam a via NO-GMPc. No presente estudo, levantamos a hipótese que o tratamento com a haptoglobina pode reverter o priapismo em camundongos com anemia falciforme. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito farmacológico do tratamento com a haptoglobina em camundongos transgênicos para anemia falciforme. **Material e Métodos:** Os camundongos transgênicos para anemia falciforme Berkeley (SCD) foram tratados com o veículo ou com a haptoglobina (400 mg/kg, 3 vezes na semana por 1 mês, via subcutânea). Comitê de ética CEUA-UNICAMP (5405-1/2019). **Resultados:** O relaxamento dependente de endotélio foi avaliado através da construção de curvas concentração- resposta à acetilcolina (ACh, 1 nM – 10 µM) em corpos cavernosos de camundongos pré-contraídos com fenilefrina. A resposta máxima (E_{max}) da ACh foi maior (P<0.05) nos corpos cavernosos dos camundongos SCD em comparação com os camundongos controles. O tratamento com a haptoglobina reduziu (P<0,05) a E_{max} da ACh nos corpos cavernosos do grupo SCD. O relaxamento induzido pelo doador de NO nitroprussiato de sódio também foi avaliado. A potência (pEC₅₀) e a E_{max} do SNP foram maiores (P<0.05) nos corpos cavernosos dos camundongos SCD em comparação com os camundongos controles. Os valores de E_{max} para o SNP no grupo SCD tratado com a haptoglobina não foram diferentes em comparação com o grupo controle. Os relaxamentos nitrérgicos foram maiores (P<0.05) nos corpos cavernosos do grupo SCD em todas as frequências estudadas em comparação com o grupo controle. Não houve diferença entre os relaxamentos nitrérgicos entre o grupo controle e o grupo falciforme tratado com a haptoglobina.

Conclusão: O tratamento com a haptoglobina reduziu o aumento do relaxamento induzido pela estimulação da via NO-cGMP nos corpos cavernosos de camundongos transgênicos para anemia falciforme. Evidenciando que de fato a hemoglobina no plasma contribui para o desenvolvimento do priapismo na anemia falciforme. **Apoio financeiro:** Fapesp (19/17030-6).