

# PRÓS E CONTRAS NO USO DA HIDROXIURÉIA NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

**Amanda Grangeiro Martins de Souza** – biomédica e aluna do curso de Pós-Graduação Lato-Sensu da Academia de Ciência e Tecnologia e Instituto Naoum de Hematologia.

*Email: agmsbiomed@gmail.com*

**RESUMO:** Anemia Falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária que apresenta uma grande quantidade de eritrócitos com hemoglobina S (HbS). Os efeitos dessa falcização representa o evento primário na doença, pois causa alterações na estrutura e flexibilidade dos eritrócitos, promove desidratação celular, estresse físico e oxidativo, o que pode acarretar em uma hemólise das hemácias (anemia hemolítica crônica), eventos de vaso-oclusão, episódios de dor e lesão crônica e progressiva de órgãos, resultando em piora da qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade. O objetivo do presente artigo é auxiliar médicos e demais profissionais da saúde quanto ao uso do medicamento Hidroxiuréia na anemia falciforme, enfatizando seus benefícios e reações adversas. A Hidroxiuréia (HU) é um medicamento de administração oral cuja maior finalidade no tratamento de pacientes com AF é o aumento na síntese de HbF. A HU é o tratamento de primeira escolha, mas dependendo da dose, pode causar mielotoxicidade. São necessários mais estudos afim de introduzirem um novo fármaco com os mesmos benefícios da HU sem sua toxicidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** hidroxiuréia, anemia falciforme, hemoglobina fetal.

**ABSTRACT:** Sickle cell anemia (FA) is a hereditary hemoglobinopathy that presents a large amount of erythrocytes with hemoglobin S (HbS). The effects of this falcization represent the primary event in the disease, because it causes changes in the structure and flexibility of erythrocytes, promotes cellular dehydration, physical and oxidative stress, which can lead to hemolysis of the red blood cells (chronic hemolytic anemia), vaso-occlusion events, episodes of chronic and progressive pain and organ damage, resulting in worsening of quality of life and increased mortality rate. The aim of this article is to assist physicians and other health professionals about the use of the drug Hydroxyurea in sickle cell anemia, emphasizing its benefits and adverse reactions. Hydroxyurea (HU) is an oral medication whose major purpose in the treatment of patients with FA is the

increase in HbF synthesis. HU is the first-choice treatment, but depending on the dose, it may cause myelotoxicity. More studies are needed to introduce a new drug with the same benefits of HU without its toxicity.

**KEY WORDS:** hydroxyurea, sickle cell anemia, fetal hemoglobin.

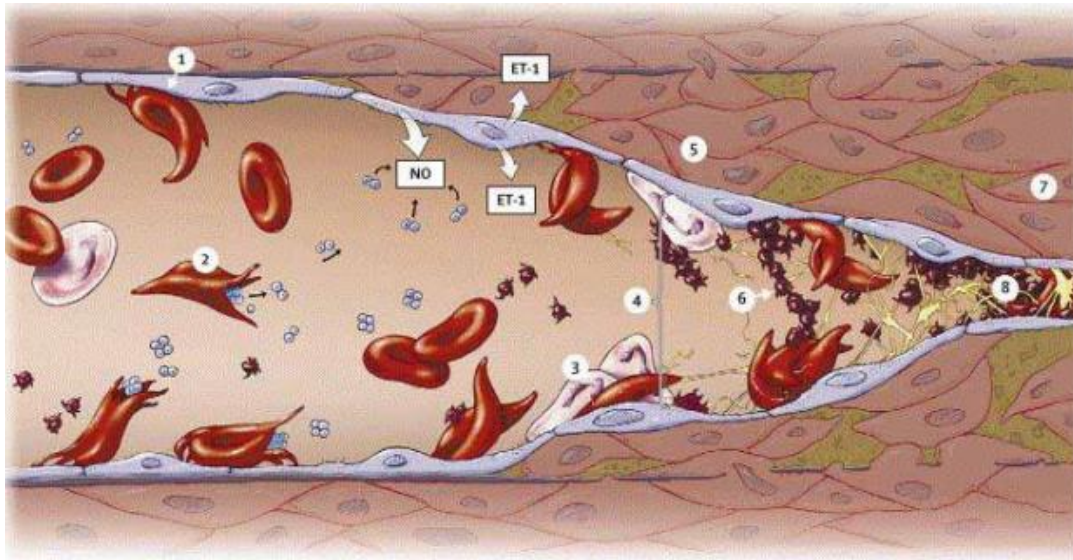
## INTRODUÇÃO

Anemia Falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária que apresenta uma grande quantidade de eritrócitos com hemoglobina S (HbS). Quando ocorre, o indivíduo pode ser homozigoto (SS) ou heterozigoto (AS), sendo este último assintomático por apresentar apenas o traço falciforme. No Brasil calcula-se que nasçam, por ano, em torno de 3.500 crianças com doença falciforme e 200.000 portadores de traço falciforme (Colombo, Kohler, 2012; Melo, 2014).

O gene da hemoglobina S pode associar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, as chamadas doenças falciformes, que podem ser a associação com a hemoglobina C ou com a Beta Talassemia (Colombo, Kohler, 2012).

O evento fisiopatológico da AF é a mutação gênica. Há a substituição do nucleotídeo Adenina por Timina (GTG por GAG), codificando o aminoácido valina em vez do ácido glutâmico no gene da globina beta da hemoglobina (Hb), originando a formação da HbS. A substituição do glutamato por uma valina tem consequências profundas na estrutura tridimensional da hemoglobina, pois o ácido glutâmico é carregado negativamente e a valina é um aminoácido neutro, o que permite a aproximação das moléculas de hemoglobina e, conseqüentemente, a polimerização, quando desoxigenada, falcizando as hemácias (Cançado *et al.*, 2009; Silveira, 2011).

Os efeitos dessa falcização representa o evento primário na doença, pois causa alterações na estrutura e flexibilidade dos eritrócitos, promove desidratação celular, estresse físico e oxidativo, o que pode acarretar em uma hemólise das hemácias (anemia hemolítica crônica), eventos de vaso-oclusão, episódios de dor e lesão crônica e progressiva de órgãos, resultando em piora da qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade (Cançado *et al.*, 2009; Melo, 2014).



**Figura 1. Processos fisiopatológicos na doença falciforme.** Os eritrócitos falciformes são os principais responsáveis no desenvolvimento de vasculopatias como resultado da adesão anormal ao endotélio vascular (1) e hemólise (2). Esses fatores desencadeiam um estado pró-inflamatório que se manifesta, em parte, pela adesão de leucócitos (3) e agregação de plaquetas (6). O aumento da secreção de endotelina 1 (ET-1) e sequestro do óxido nítrico (NO) por dímeros de hemoglobina livre resulta no aumento do tônus vascular (4). O estreitamento do lúmen ocorre após a proliferação de células de músculo liso e fibroblastos no interior da camada da íntima (5). O resultado final é a vasculopatia (7) e a vaso-oclusão (8). (modificado de (SWITZER et al., 2006)

Fonte: (Júnior, 2014)

Segundo Melo, 2014, o aumento da HbF, tem sido um alvo muito explorado em pacientes portadores da doença, pois os altos níveis da mesma estão relacionados com a diminuição da polimerização da HbS, o que contribui com a redução da severidade da doença.

A hemoglobina fetal (HbF) é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias gama e possui uma maior afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina adulta ou hemoglobina A (HbA). Em adultos normais, sua produção chega a menos de 1% do total de hemoglobina. Doenças que causam um estresse da eritropoiese, em particular as anemias hemolíticas, tendem a manter os níveis de HbF um pouco mais elevados (Gambero, 2006).

Estudos para anemia falciforme têm mostrado que os níveis aumentados de hemoglobina fetal diminuem significativamente a polimerização de HbS e falcização da hemácia. Indivíduos com baixas concentrações de HbF apresentam uma clínica mais grave quando comparados com indivíduos com altos níveis de HbF (Gambero, 2006).

Até o momento, não existe um tratamento específico para anemia falciforme. Os fármacos existentes auxiliam no tratamento dos sintomas, tendo em vista a melhora da qualidade de vida do paciente. Dentre estes fármacos está a hidroxiureia (HU), cuja

finalidade é melhorar o fluxo nos vasos sanguíneos, diminuir a concentração de HbS, aumentar os níveis de HbF e atuar como fonte exógena de óxido nítrico (NO) (Melo, 2014).

O objetivo do presente artigo é auxiliar médicos e demais profissionais da saúde quanto ao uso do medicamento Hidroxiuréia na anemia falciforme, enfatizando seus benefícios e reações adversas.

## **HIDROXIURÉIA**

A Hidroxiuréia (HU) é um medicamento de administração oral cuja maior finalidade no tratamento de pacientes com AF é o aumento na síntese de HbF. O fármaco citado tem despertado interesses científicos e clínicos há mais de 100 anos. É utilizado no tratamento de inúmeras doenças como doenças reumáticas, neoplásicas, HIV e hematológicas. Por ser um medicamento de fácil administração, baixa toxicidade e baixo custo, sua multiplicidade de efeitos asseguram um lugar para a terapia por muitos anos. Somente nos últimos 25 anos a hidroxiureia tem sido utilizada no tratamento de pacientes com anemia falciforme (Júnior, 2014; Melo, 2014; Pallis, 2011).

A HU após metabolização, que ocorre principalmente no fígado, é biotransformada em óxido nítrico (NO), o qual é responsável pelos efeitos benéficos do fármaco como: redução da frequência de episódios vaso-oclusivos, crises de dor e transfusões. Os mecanismos de atuação da HU ainda não são totalmente conhecidos, mas sabe-se que é um agente que atua na fase S do ciclo celular, interrompendo o ciclo pela inibição da atividade da ribonucleotídeo redutase, o que acarreta na redução da síntese de DNA (Júnior, 2014; Melo, 2014).

Sugere-se que aconteçam episódios simultâneos com o uso deste medicamento, incluindo: (I) redução do número de células brancas, plaquetas e contagem de reticulócitos; (II) redução da adesividade falciforme mediada por uma menor expressão de moléculas de adesão superficial; (III) indução de produção de óxido nítrico (NO); e (IV) aumento do volume celular de eritrócitos falciformes. O Volume Corpuscular Médio (VCM) aumenta durante as primeiras quatro a seis semanas de tratamento com HU, e isso está associado à melhora clínica (Júnior, 2014; Melo, 2014; Silva-Pinto *et al.*, 2013).

De acordo com Silva, Shimauti, 2006, inúmeros estudos têm reproduzido a eficácia da HU em portadores de anemia falciforme por acarretar na melhora clínica e hematológica pela redução da incidência de episódios vaso-oclusivos. O medicamento é indicado para pacientes, incluindo crianças, com três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico; uma crise torácica aguda recidivante; um ou mais acidentes vasculares encefálicos; priapismo recorrente e anemia grave e persistente, nos últimos 12 meses.

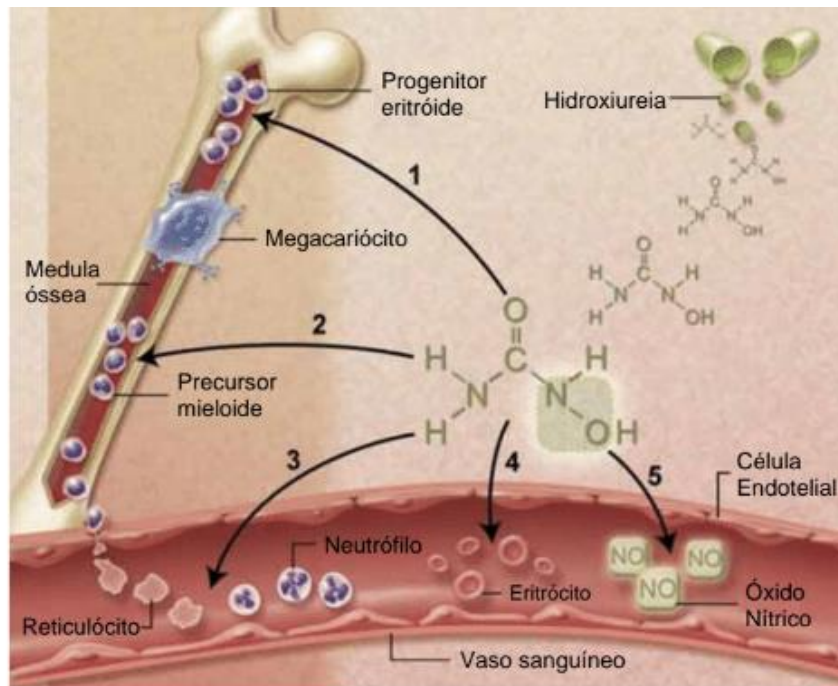
A dose inicial preconizada é de 15 mg/kg/dia, uma vez ao dia. A cada 12 semanas, esta dose deve ser aumentada em 5 mg/kg na ausência de sinais de supressão medular. A finalidade é atingir a dose máxima tolerada (DMT), isto é, a maior dose que causa melhora na manifestação clínica sem mielossupressão e que deve ser menor que 35 mg/kg/dia (Figueiredo, 2007).

Muitos pacientes têm demonstrado melhora clínica antes do aumento significativo da Hb F, sugerindo que o efeito benéfico da hidroxiuréia não se limita somente na indução da elevação de Hb F. (Silva, Shimauti, 2006).

## **BENEFÍCIOS E REAÇÕES ADVERSAS DA HIDROXIURÉIA NA ANEMIA FALCIFORME**

As pessoas em uso da HU têm aproximadamente metade das crises do que antes do uso da droga, verificando diminuição na necessidade de transfusões de sangue. Ao diminuir a frequência das crises, necessitam de menos internações, melhorando a qualidade de vida e diminuindo o custo global do tratamento (Ministério da Saúde, 2014).

Segundo Silva-Pinto *et al.*, 2013, estudos relatam o efeito da administração prolongada de HU sobre morbidade e mortalidade em pacientes adultos com AF após 17 anos de continuidade da droga. Tal estudo sugeriu que a administração de HU por um longo período do tempo reduziu significativamente a incidência de complicações agudas e crônicas e conferiu uma melhora clínica e de expectativa de vida dos pacientes.



**Figura 3. Múltiplos efeitos benéficos da hidroxiureia na doença falciforme.** (1) Indução da Hb fetal por meio da ativação da guanilato ciclase alterando a cinética dos precursores eritróides; (2) baixos valores de neutrófilos e reticulócitos por inibição da ribonucleotídeo redutase e citotoxicidade da medula; (3) diminuição da adesividade e melhora da reologia dos neutrófilos e reticulócitos circulantes; (4) redução da hemólise pela melhor hidratação dos eritrócitos, macrocitose, e redução da falcização; (5) o óxido nítrico (NO) é liberado e como potente vasodilatador local, melhora a resposta vascular (modificado de (WARE, 2010)

Fonte: (Júnior, 2014)

A HU também promove redução no número de neutrófilos, expressão reduzida de moléculas de adesão aos eritrócitos e biodisponibilidade do óxido nítrico. Além de aumentar a concentração de HbF, a droga confere benefícios como redução da hemólise, diminuição da adesão de eritrócitos, leucócitos e plaquetas no endotélio vascular e vasodilatação, contribuindo para uma redução de vaso-oclusão e complicações inflamatórias (Elias *et al.*, 2014).

As reações adversas causadas pela HU incluem mielossupressão, perturbação gastrointestinal, erupção cutânea (hiperpigmentação de unhas, palmas e planta dos pés), desenvolvimento de úlceras em membros inferiores em pacientes com síndromes mieloproliferativas, enxaqueca, potencial teratogênico, possível carcinogênese e por apresentar excreção renal, há necessidade de redução da dose em pacientes com insuficiência renal. Concentrando-se na mielotoxicidade como o efeito adverso mais importante da terapia de HU, pode haver uma grave redução nos níveis de hemoglobina (Hb <6.0 g / dl), neutrófilos (NE <2.000 /  $\mu$ l) e plaquetas (Pl <80.000 /  $\mu$ l) que podem



ser fatais. Sempre que estes limites são atingidos, a terapia HU é suspensa e reiniciada uma dose menor (Silva, Shimauti, 2006; Bandeira *et al.*, 2004; Figueiredo, 2007).

## CONCLUSÃO

A hidroxiuréia é o medicamento de primeira escolha em pacientes com manifestações clínicas consideradas de moderadas a graves. Porém, é importante destacar que não há melhora clínica em todos os pacientes que utilizam essa droga. Alguns pacientes tratados com HU necessitam de aumento da dose deste medicamento, aumentando o risco de toxicidade. Para todos os pacientes tratados com HU é necessário estabelecer um protocolo pessoal para efetuar o acompanhamento clínico e laboratorial, antes e durante o uso do medicamento. Este procedimento é fundamental para avaliar se houve melhora clínica e se ocorreu ou não a diminuição de manifestações vaso-oclusivas, principalmente.

## REFERÊNCIAS

BANDEIRA *et al.* Hidroxiuréia Em Pacientes Com Síndromes Falciformes Acompanhados No Hospital Hemope, Recife-PE. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 26(3):189-194. 2004.

CANÇADO *et al.* Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Uso De Hidroxiureia Na Doença Falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2009.

COLOMBO, D. S.; KOHLER, L. M. Utilização Da Hidroxiuréia Em Paciente Com Anemia Falciforme: Estudo De Caso. **Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde.** 5 (1): 72-81. 2012.

ELIAS *et al.* Standardization method for measurement of hydroxyurea by Ultra High Efficiency Liquid Chromatography in plasma of patients with sickle cell disease. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.** vol. 50, n. 3, p. 1-8, jul./sep. 2014.

FIGUEIREDO, M. S. Agentes Indutores Da Síntese De Hemoglobina Fetal. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 29(3):313-315. 2007.

GAMBERO, S. **Efeitos Da Hidroxiureia E De Doadores De Oxido Nítrico Na Expressão E Função Das Moléculas De Adesão Em Células Vermelhas De Pacientes Com Anemia Falciforme.** 2006. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências

Biomédicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

JÚNIOR, É. B. **Determinantes Genéticos, Bioquímicos E Clínicos Na Resposta Ao Uso De Hidroxiureia Na Doença Falciforme.** 2014. 177 f. Tese (Doutor em Genética) - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto, 2014.

MELO, T. R. F. **Síntese E Avaliação Farmacológica De Novos Compostos Híbridos Úteis Para Tratamento Das Complicações Da Anemia Falciforme.** 2014. 201 f. Dissertação (Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2014.

Doença Falciforme – Hidroxiuréia: uso e acesso. **Ministério da Saúde.** 1ª Ed. Brasília. 2014.

PALLIS, F. R. **Avaliação Funcional Dos Eosinófilos Na Anemia Falciforme E O Efeito Do Tratamento Com Hidroxiureia.** 2011. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas – UNICAMP, Campinas, 2011.

SILVA, M. C.; SHIMAUTI, E. L. T. Eficácia E Toxicidade Da Hidroxiuréia Em Crianças Com Anemia Falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 28(2):144-148. 2006.

SILVA-PINTO *et al.* Efeitos Clínicos E Hematológicos Do Tratamento Com Hidroxiureia Em Pacientes Falciformes: Experiência De Um Centro No Brasil. **São Paulo Med.** 131(4):238-43. 2013.

SILVEIRA, N. I. P. **Síntese E Doação De Óxido Nítrico De Novos Compostos Com Atividade Anti-Agregante Plaquetária Úteis No Tratamento De Anemia Falciforme.** 2011. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia-Bioquímica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara. 2011.