

Artigo / Article

Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal**Fetal hemoglobin inducing factors**

Maria Stella Figueiredo

Anemia falciforme é uma doença heterogênea caracterizada por uma grande variabilidade clínica. Desde as primeiras observações desta doença, foi visto que aumento no nível de hemoglobina fetal (HbF) estava associado com manifestações clínicas mais brandas, já que a HbF interfere na polimerização da HbS. A hidroxiuréia é um agente citotóxico que causa vários efeitos nos pacientes com anemia falciforme, tais como: aumento da produção de HbF, aumento do volume corpuscular médio, aumento da hidratação do glóbulo vermelho, melhora da hemoglobina, mielossupressão, produção de óxido nítrico e diminuição de moléculas de adesão. Até o momento, ela é considerada a terapia de maior sucesso para a anemia falciforme e seu uso nesta doença é descrito neste artigo. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):313-315.

Palavras-chave: Anemia falciforme; hidroxiuréia; síntese de HbF; tratamento.

Introdução

Embora relatos do final da década de 70 tenham evidenciado que pacientes com anemia falciforme (AF) da Arábia Saudita apresentavam maiores níveis de hemoglobina fetal (HbF) e manifestações clínicas mais brandas,^{1,2} a idéia de que o aumento da HbF teria um efeito protetor sobre as conseqüências adversas da AF foi sugerido em 1989 por Powars e cols.,³ sendo mais tarde confirmado por estudos bioquímicos e clínicos.^{4,5}

A HbF é produzida pelos genes da globina γ e está restrita a um pequeno contingente de eritrócitos, as células F, cujo número é determinado geneticamente.⁶⁻⁷ Nos pacientes com AF, as células F contêm cerca de 20% de HbF e 80% de HbS, enquanto os outros eritrócitos contêm somente HbS.⁷ Sabe-se hoje que a presença de HbF pode alterar os sítios de contato entre as moléculas de HbS de tal maneira que a formação do polímero fica prejudicada, com conseqüente redução no processo de falcização.⁵

A idéia de uma terapêutica estimuladora da síntese de HbF começou a ser pesquisada por DeSimone e cols.⁸ em primatas. Inicialmente estudada, a 5-azacitidina mostrou efeito positivo na estimulação da síntese das cadeias γ . Essa ação foi creditada à capacidade de demetilação desta droga,

já que a demetilação tem papel importante no controle da expressão gênica.⁸ Entretanto, devido à sua toxicidade, outros quimioterápicos com ação específica na fase S do ciclo celular, como a da 5-azacitidina, foram pesquisados.⁹

Dentre estes, a hidroxiuréia (HU), por ser administrada por via oral e por não ter relatos de efeitos cancerígenos associados ao seu uso, foi a mais promissora.¹⁰ A maneira pela qual os agentes citotóxicos estimulam a expressão dos genes γ não está ainda esclarecida, sendo a hipótese mais aceita a de que esses medicamentos poderiam levar a uma eritropose acelerada acompanhada de reticulocitose às custas de células F.¹¹

Hidroxiuréia

Em 1994 foi iniciado, nos Estados Unidos e Canadá, estudo multicêntrico, duplo cego, na tentativa de analisar a eficácia da HU como agente terapêutico na AF. Charache e cols., em 1995, publicaram resultados preliminares deste estudo, concluindo que a HU não só diminuiu a freqüência das crises de falcização com também elevou os níveis de hemoglobina, hematócrito e HbF.¹² Nesta ocasião, entretanto, não foi observada relação evidente entre redução no número de crises e aumento da HbF. A citorredução, particularmente a

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia – Unifesp/ EPM.

Correspondência: Maria Stella Figueiredo
Rua Botucatu, 740 – 3º andar – Vila Clementino
04023-900 – São Paulo-SP – Brasil
Tel.: (11)5579-1550 – Fax: (11)5571-8806
E-mail: stella@hemato.epm.br

diminuição do número de neutrófilos, a diferenciação alterada dos GV, além de fatores biológicos e ambientais foram, provavelmente, os responsáveis pelos efeitos clínicos observados.¹³

Desde os relatos iniciais, outros efeitos da HU foram observados e considerados como possivelmente associados à melhora clínica, como: aumento do volume corpuscular médio, melhora da hidratação celular, reticulocitopenia, redução na expressão de moléculas de adesão na membrana eritrocitária, aumento na produção de óxido nítrico, aumento da eritropoetina e do fator de necrose tumoral alfa.¹⁴

Dados mais recentes deste mesmo Grupo Multicêntrico de Estudo da Hidroxiuréia na Anemia Falciforme, analisando nove anos de uso da HU em pacientes com AF, estimaram que a mortalidade foi reduzida em 40% nestes pacientes.¹⁵ Foi observado, também, que a HU esteve associada ao aumento da HbF e redução na incidência de episódios de síndrome torácica aguda e de crises algicas. Embora na análise inicial sobre o uso de HU¹² a diminuição na contagem leucocitária apresentasse relação direta com manifestações vaso-oclusivas, nesta segunda avaliação a leucopenia não pareceu ser um mecanismo importante de ação da HU.¹⁵

O uso de HU em crianças tem mostrado resultados semelhantes aos do adulto e, aparentemente, o crescimento e o desenvolvimento não se encontram afetados.¹⁴

Protocolo terapêutico

As principais indicações de uso da HU em anemia falciforme são: pacientes com três ou mais admissões hospitalares por crises vaso-oclusivas nos últimos 12 meses, adultos ou crianças com um ou mais episódios de síndrome torácica aguda nos últimos 24 meses e pacientes com disfunções orgânicas graves.¹⁶⁻¹⁸

O uso de HU como alternativa ao suporte transfusional em crianças com acidente vascular cerebral é controverso. Não há evidências de que seu uso previna o aparecimento de úlceras de membros inferiores, priaprismo, osteonecrose, seqüestro esplênico ou hepático. Também não existem dados concretos da eficácia da HU em pacientes com S- β talassemia ou com hemoglobinopatia SC.¹⁶⁻¹⁸

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. O objetivo final 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.^{14,18}

São considerados sinais de supressão medular: contagem de neutrófilos $< 2 \times 10^9/L$, hemoglobina $< 4,5$ g/dL, reticulócitos $< 80 \times 10^9/L$ e plaquetas $< 80 \times 10^9/L$. Nos casos onde é identificada supressão medular, a medicação deve ser interrompida e, após recuperação hematológica, a HU deve ser reiniciada em uma dose 2,5 mg/kg menor que a dose que o paciente utilizava quando apresentou a intercorrência.^{14,18}

Hemograma completo, contagem de reticulócitos, dosagem de HbF, função renal e hepática devem ser colhidos antes de iniciar o tratamento. No início do tratamento, hemograma e reticulócitos devem ser realizados a cada duas semanas. Uma vez estabelecida a DMT, a avaliação poderá ser mensal. Funções hepática e renal devem ser reavaliadas mensalmente.¹⁸ A HU causa macrocitose, e esta avaliação pode ser útil na análise de aderência do paciente ao tratamento.¹⁶

Pacientes de ambos os sexos devem ser orientados a tomar medidas anticoncepcionais, já que os efeitos teratogênicos da HU não estão bem estabelecidos.^{14,17,18}

Efeitos colaterais

Mielossupressão é o efeito colateral mais freqüente e conhecido. Dentre os efeitos cutâneos, foram observados: hiperpigmentação de unhas, palmas e planta dos pés, além de desenvolvimento de úlceras em membros inferiores em pacientes com síndromes mieloproliferativas. Náuseas e sintomas gastrointestinais têm sido associados ao uso de HU. Deve-se ter em mente que, por apresentar excreção renal, há necessidade de redução de dose em pacientes com insuficiência renal. Até o momento, os estudos têm mostrado baixo risco de desenvolvimento de neoplasia associada ao uso de HU.¹⁴

Outros indutores da HbF

Cerca de 25% dos pacientes não respondem à terapia com HU e, nestes pacientes, a associação de eritropoetina parece melhorar a resposta hematológica da HU. Entretanto, esta combinação ainda está em fase de investigação.¹⁶

Os butiratos, ácidos graxos de cadeia curta, levam ao aumento na eficiência da tradução do RNA mensageiro da globina gama, causando aumento na produção de reticulócitos e de cadeias de globina gama.^{16,20} Administração de butirato de arginina em pulso (infusão de 9-12 hs por cinco dias), uma ou duas vezes ao mês leva ao aumento sustentável da HbF, entretanto seu uso ainda é experimental.^{20,21}

A decitabina é um antimetabólico, derivado da citarabina, com potente ação antileucêmica. Estudos preliminares indicam uma ação hipometilante na região promotora do gene da globina gama, com conseqüente aumento da HbF. Em pacientes com anemia falciforme e talassemia, foi observado aumento evidente da HbF, entretanto, não existem ainda dados sobre sua segurança a longo prazo em humanos.^{16,22}

Conclusão

A HU é a única terapia especificamente aprovada para anemia falciforme, estando reservada para pacientes com manifestações consideradas de moderadas a graves. Apesar dos bons resultados obtidos, cerca de 25% dos pacientes

graves não apresentam melhora com este tratamento, o que tem estimulado a pesquisa de novos compostos.

Abstract

Sickle cell anemia is a heterogeneous disorder with variable severity. Initial observations showed that a high level of fetal hemoglobin (HbF) was associated with minor clinical manifestations, as HbF interferes with HbS polymerization. Hydroxyurea, a cytotoxic agent, has several effects on sickle cell patients, such as: increased HbF production, increased mean corpuscular volume, improved red blood cell hydration, improved hemoglobin, myelosuppression, production of nitric oxide and decreases in adhesion molecules. Till now, hydroxyurea is considered the most successful drug therapy for sickle cell anemia and its use is described in this article. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):313-315.

Key words: Sickle cell anemia; hydroxyurea; HbF synthesis; treatment

Referências Bibliográficas

- Perrine RP, Pembrey ME, John P, Perrine S, Shoup F. Natural history of sickle cell anemia in Saudi Arabs. A study of 270 subjects. *Ann Intern Med.* 1978; 88:1-6.
- Wood WG, Pembrey ME, Serjeant GR, Perrine RP, Weatherall DJ. HbF synthesis in sickle cell anaemia: a comparison of Saudi Arab cases with those of African origin. *Br J Haematol.* 1980;45:431-45.
- Powars DR, Chan L, Schroeder WA. The influence of fetal hemoglobin on the clinical expression of sickle cell anemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;565:262-78.
- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330:1639-44.
- Adekile AD, Huisman THJ. Hb F in sickle cell anemia. *Experientia.* 1993;49:16-27.
- Bunn HF, Forget BG. Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects. W.B. Saunders Company, Primeira edição, 1986, 690 p.
- Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, Varnus H. The molecular basis of blood disease. WB Saunders Company. Segunda edição, 1994, 982 p.
- DeSimone J, Heller P, Hall L, Zwiens D. 5-Azacytidine stimulates fetal hemoglobin synthesis in anemic baboons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79:4428-31.
- Schechter AN, Rodgers GP. Sickle cell anemias - basic research reaches the clinic. *N Engl J Med.* 1995;332:1372-4.
- Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, *et al.* Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood.* 1992;79:2555-65.
- Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW. Therapeutic approaches to hemoglobin switching in treatment of hemoglobinopathies. *Ann Rev Med* 1992;43:497-521.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, *et al.* The Investigators of The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1313-22.
- Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, *et al.* The Investigators of The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. *Medicine.* 1995;75:300-26.
- Davies SC, Gilmore A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. *Blood Rev.* 2003;17:99-109.
- Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, *et al.* Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia. Risk and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289:1645-51.
- Aliyu ZY, Tumbli AR, Kato GJ. Current therapy of sickle cell disease. *Haematologica.* 2005;90:7-12.
- Stuart MJ, Nagel R. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2004;364:1343-60.
- Halsey C, Roberts IAG. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2003;120:177-86.
- Weinberg RS, Ji X, Sutton M, Perrine S, Galperin Y, Li Q, *et al.* Butyrate increases the efficiency of translation of gamma-globin mRNA. *Blood* 2005;105:1807-9.
- Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *TRENDS Pharmacol Sci.* 2006;27:204-10.
- Atweh GF, Sutton M, Nassif I, Boosalis V, Dover GJ, Wallenstein S, *et al.* Sustained induction of fetal hemoglobin by pulse butyrate therapy in sickle cell disease. *Blood* 1999;93:1790-7.
- Saunthararajah Y, DeSimone J. Clinical studies with fetal hemoglobin-enhancing agents in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2004;41(4 suppl 6):11-6.

O tema apresentado e o convite ao autor constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Cançado.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 30/05/2007

Aceito: 05/07/2007