



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação da hidroxiureia no tratamento das repercussões renais da anemia falciforme

Erika Patricia Barbosa Correia

Salvador - Bahia
Setembro, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Correia, Erika Patricia Barbosa

C586 Avaliação da hidroxureia no tratamento das repercussões renais da anemia falciforme / Erika Patricia Barbosa Correia. Salvador: 2013.

viii; 26 fls

Orientador: Prof. Dr. Paulo Novis Rocha.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Agentes antineoplásicos. 2. Insuficiência renal. 3. Anemia falciforme. I. Rocha, Paulo Novis. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 615.277.3



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação da hidroxíureia no tratamento das repercussões renais da anemia falciforme

Erika Patricia Barbosa Correia

Professor orientador: **Paulo Novis Rocha**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

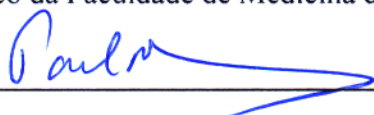
Salvador - Bahia
Setembro, 2013

Monografia: *Avaliação da hidroxiureia no tratamento das repercussões renais da anemia falciforme*, de **Erika Patricia Barbosa Correia**.

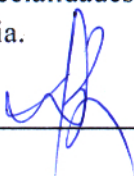
Professor orientador: **Paulo Novis Rocha**

COMISSÃO REVISORA


- **Paulo Novis Rocha** (Presidente), Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

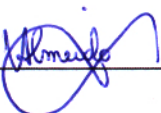
- **Ubirajara de Oliveira Barroso Junior**, Professor Livre-Docente do Departamento de Cirurgia e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

- **Stênio Cerqueira de Ataíde**, Preceptor do Programa de Residência Médica em Nefrologia da Comissão de Residência Médica do Complexo Hospitalar Professor Edgar Santos e Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

- **Valter dos Anjos Almeida**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia V). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2013.

“...E eu espalhe benefícios”

Caetano Veloso em Oração ao Tempo

Aos meus adoráveis irmãos

EQUIPE

- Erika Patricia Barbosa Correia, estudante de graduação em Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Correio-e: erikapatriciakorreia@gmail.com
- Paulo Novis Rocha, Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, que em sua infinita sabedoria e benevolência, deu-me o direito à vida.
- À Faculdade de Medicina, ambiente ímpar de aprendizado e aprimoramento de habilidades da minha futura profissão, mas, principalmente, onde aprendo e cresço como cidadã.
- Ao professor José Tavares Carneiro Neto, coordenador geral do Núcleo de Formação Científica da Faculdade de Medicina da Bahia, pela dedicação, presteza e competência com que conduziu as atividades relacionadas à produção de monografias da turma de Medicina 2009.2.
- Ao meu orientador, professor Paulo Novis Rocha, pelo conhecimento compartilhado, pela solicitude, paciência e compreensão demonstradas em todas as etapas da produção desse trabalho. Mas, agradeço, especialmente, pela dedicação, ética e sabedoria com que conduz todas suas atividades acadêmicas e médicas, tornando-se um exemplo de profissional. E por contribuir sobremaneira para minha formação acadêmica e de tantos outros discentes.
- Aos meus pais, porque sei que sempre estarão torcendo para minha felicidade.
- Aos meus amados irmãos porque sei que eles mudariam o mundo para me fazer feliz.
- À minha família, por acreditar nos meus sonhos.
- À minha cunhada e admirável amiga, Graziela Ferreira, pelo cuidado e carinho de todos os dias.
- Aos meus amigos (os melhores do mundo), por deixarem os dias mais alegres e leves. Pelo companheiro e apoio de todas as horas. Pelos abraços compreensivos e sábios conselhos.
- A todos que acreditaram que seria possível.

SUMÁRIO

ÍNDICES DE QUADRO E ABREVIATURAS E SIGLAS.....	2
I. RESUMO	3
II.OBJETIVO	4
III.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV.METODOLOGIA	9
V.RESULTADOS	13
VI.DISSCUSSÃO	17
VII. CONCLUSÕES	20
VIII.SUMMARY	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro I. Principais estudos.....	16
--	----

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DRT: Doença renal terminal

DTPA: Ácido dietileno triamino pentacético

EPO: Eritropoietina

HbF: Hemoglobina fetal

HbS: Hemoglobina S

HU: Hidroxiureia

IECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina

LDH: Lactato desidrogenase

TGFβ1: Fator transformador de crescimento beta 1

TFG: Taxa de filtração glomerular

TMO: Transplante de medula óssea

I. RESUMO

A anemia falciforme é caracterizada por uma mutação que promove a codificação da hemoglobina S. Essa possui a característica de falcização em ambientes com níveis baixos de oxigênio. Outros fatores estão relacionados com a patogênese da anemia falciforme como a presença de moléculas de adesão e níveis de hemoglobina fetal. Apesar da etiologia molecular simples, a anemia falciforme apresenta inúmeras manifestações clínicas e envolve múltiplos órgãos, incluindo o rim.

O acometimento renal em pacientes falcêmicos pode incluir manifestações renais glomerulares e tubulares. O diagnóstico deve ocorrer precocemente, para permitir intervenções em momento oportuno, a fim de evitar ou retardar a progressão da doença renal. As terapias mais atuais para doença falciforme são transplante de medula óssea e hidroxiureia.

Dessa forma, resolvemos revisar a literatura em busca de trabalhos relacionados ao uso de hidroxiureia como medida terapêutica e profilática para as repercussões renais da anemia falciforme. Para isso, foram selecionados artigos na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, a partir de descritores definidos no *Medical Subject Headings* e através da lógica booleana.

Foram encontrados 32 artigos, sendo 7 de avaliação da hidroxiureia como medida terapêutica ou profilática das repercussões renais na anemia falciforme. Os estudos encontrados, em grande maioria, apontaram para efeito benéfico da hidroxiuréia. O estudo HUSTLE indicou redução da taxa de hiperfiltração glomerular em crianças falcêmicas em uso de HU. Já o BABY HUG concluiu que não houve diferença em relação a TFG nas crianças menores de 3 anos com ou sem tratamento de HU.

A hidroxiureia mostra-se como potencial medida terapêutica e profilática de valor. Mas estudos randomizados precisam ser realizados para que a conduta do paciente falcêmico e potencialmente nefropata seja pautada em evidências de qualidade.

II. OBJETIVO

Avaliação da hidroxiuréia como medida terapêutica e profilática das repercussões renais da anemia falciforme.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A hemoglobina é uma proteína de estrutura globular e quaternária composta por cadeias de globina (duas do tipo alfa e duas, beta) ligadas a um grupo prostético (grupo heme). As combinações entre as diferentes globinas determinam os seis tipos de hemoglobinas produzidas em diferentes fases do desenvolvimento humano. A função e a capacidade dos eritrócitos de transportar oxigênio devem-se à presença da hemoglobina e sua afinidade pelo oxigênio. Alterações nas estruturas de hemoglobina promovem deficiência no transporte de oxigênio e consequente hipóxia tecidual.

Alterações estruturais na hemoglobina decorrem de inúmeros fatores: substituição de um aminoácido por outro, substituição dos resíduos de histidina, fusão entre duas cadeias de globinas diferentes, adição de um ou mais aminoácidos ao aminoácido terminal. Embora promovam alterações estruturais, poucos desses eventos resultam em alterações hematológicas e manifestações clínicas.

Dentre as alterações, uma resulta na doença falciforme. A alteração é caracterizada por substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para GTG, resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da globina beta. A mutação dá origem a hemoglobina S (HbS) e é responsável pelas manifestações clínicas da doença falcêmica. A presença da HbS faz com que as hemácias adquiram forma de foice. Apesar de uma etiologia molecular aparentemente simples, a anemia falciforme apresenta diferentes manifestações clínicas e envolve múltiplos órgãos (1).

Nas duas últimas décadas houve grande avanço na melhoria da qualidade e expectativa de vida de pacientes falcêmicos. Infelizmente, o aumento da sobrevida torna mais evidente as complicações a longo prazo (23).

A desoxigenação induz a polimerização da HbS, com consequente afoiçamento das hemácias e aumento da viscosidade sanguínea. Na doença falciforme, há rigidez de células vermelhas, o que

provoca circulação sanguínea inadequada com consequente isquemia tecidual e infarto (2). Esse é um dos processos que provocam os desfechos patológicos nos indivíduos com anemia falciforme. A falcização não está apenas relacionada ao grau de desoxigenação, mas também com a concentração intracelular de hemoglobina e a presença de hemoglobina fetal (HbF). Estudos prévios documentaram que a gravidade clínica da anemia falciforme está relacionada com as concentrações de HbF. E os seus níveis variam em diferentes indivíduos. Tais variações são determinadas por fatores genéticos, dentre eles a persistência hereditária de HbF (13, 22). Além disso, estudos indicam que moléculas de adesão localizadas nas superfícies de eritrócitos, leucócitos e plaquetas estão relacionadas a processos oclusivos vasculares, contribuindo, assim, para crises vaso-oclusivas (13, 19, 21). Esse fatores reunidos provocam fenômenos vaso-oclusivos por deformar e enrijecer a membrana celular e por predispor a adesão ao endotélio vascular pelos eritrócitos falcêmicos.

A patogênese da anemia falciforme é múltipla e os inúmeros fatores imbricam-se gerando complexas consequências. Assim, as explicações das alterações não estão relacionadas apenas à ocorrência ou não de falcização, mas também às situações que provocam os fenômenos falcêmicos e os desfechos desencadeados por esse processo.

A evolução da doença falcêmica apresenta diversas complicações clínicas, que atingem a maioria dos órgãos, inclusive os rins (54). Pacientes com doença falciforme apresentam alterações renais caracterizadas por disfunções glomerulares e tubulares (40, 41). Alterações glomerulares apresentam-se por microalbuminúria e proteinúria (3, 4). O dano tubular renal é caracterizado por dificuldade de concentração da urina (hipostenúria), necrose de papila renal e hematuria (5, 6).

Além das anormalidades renais estruturais glomerulares e tubulares, a doença falciforme caracteriza-se por alterações hemodinâmicas e da síntese de eritropoetina, renina e prostaglandinas (42). O ambiente medular renal é hipertônico, ácido e com baixa oxigenação, o que favorece o afoijamento das células levando a vaso-oclusão, isquemia e infarto da vasa recta medular. Esse

processo provoca liberação de substâncias como prostaglandinas e óxido nítrico (7, 8). Tais substâncias provocam aumento da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) (9). Estudos indicam que há relação entre a TFG e o nível de prostaglandinas em adultos com doença falciforme (7). Embora não existam estudos em humanos que comprovem a relação de aumento dos níveis de óxido nítrico e alteração da TFG, alguns estudos em animais sugerem que o óxido nítrico induz apoptose de células tubulares em condições de hipóxia, sendo, por isso, um potencial fator contribuinte na patogênese da nefropatia falciforme, mas não por um processo de hiperfiltração (24, 28, 29). A TFG aumentada em pacientes falcêmicos é responsável pelas apresentações de microalbuminúria e posterior proteinúria (33,34). Hiperfiltração glomerular e microalbuminúria são manifestações precoces da nefropatia falciforme (10, 35, 36, 60). Dos pacientes adultos falcêmicos, 40% desenvolverão microalbuminúria e 20-30% apresentarão proteinúria, que é vaticínio de insuficiência renal (11, 41). E 4-18% dos pacientes com doença falciforme desenvolverão doença renal terminal (DRT) (12, 25). A dificuldade de concentrar a urina é a primeira manifestação de comprometimento renal na anemia falciforme (26, 27). Essa característica geralmente manifesta-se no primeiro ano de vida (12). Indivíduos que apresentam níveis elevados de hemoglobina fetal são capazes de concentrar melhor a urina (13).

A ocorrência precoce de alterações renais e o desfecho adverso dessas, corroboram a necessidade de diagnóstico precoce e realização de manejo terapêutico adequado para promover a redução do índice de morbimortalidade em pacientes falcêmicos.

Atualmente, as opções terapêuticas mais eficazes para tratamento da hemoglobinopatia falciforme são transplante de medula óssea (TMO) e hidroxiuréia (HU). O TMO necessita de doador compatível e, embora seja uma medida curativa, é considerado de alto risco por apresentar grande índice de complicações e mortalidade.(13, 14, 15).

A HU é uma droga usada no tratamento de doenças mieloproliferativas. É um agente citotóxico, mutagênico e antineoplásico. Sua ação ocorre na fase S do ciclo celular, impedindo a divisão celular (16, 17, 18). Estudos têm demonstrado que o uso de HU promove melhora clínica e hematológica, com redução de episódios vaso-oclusivos em pacientes falcêmicos. A HU tem

diferentes efeitos na linhagem eritrocitária e é capaz de aumentar em 60% o nível de HbF e reduzir o número de reticulócitos (19, 20) e, por isso, é capaz de diminuir a frequência de eventos vaso-oclusivos. A hidroxiureia pode prevenir a disfunção renal se usada precocemente, pois é capaz de reduzir a falcização de eritrócitos e aumentar a hemoglobina fetal (30, 31, 37). A droga é indicada para pacientes, até mesmo crianças, com três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas e 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.

Os efeitos da terapia com hidroxiureia sobre as manifestações renais da anemia falciforme ainda não são totalmente esclarecidos (10).

IV. METODOLOGIA

A primeira etapa desta revisão bibliográfica foi realizada a partir da busca de descritores no MESH – Medical Subject Headings da U. S. National Library of Medicine (NLM), disponível no endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. A NLM faz indexação da literatura médica e biomédica. O MESH foi utilizado para fornecer descritores adequados para pesquisas posteriores em um sistema de pesquisa bibliográfica denominado PUBMED.

A segunda etapa constituiu-se na busca de artigos científicos, através de pesquisa na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE™), através do endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. A MEDLINE™ é a principal base de dados da National Library of Medicine (NLM). Além dessa fonte, realizou-se também busca ativa nas referências bibliográficas de alguns dos artigos encontrados.

A busca foi realizada a partir de palavras encontradas nos títulos e resumos dos artigos. Com o objetivo de refinar os resultados, os seguintes critérios de inclusão foram utilizados:

- a) o idioma estabelecido foi o inglês;
- b) os estudos deveriam ser realizados em humanos.

As buscas foram realizadas no período de novembro de 2012 a agosto de 2013. A seleção de artigos foi feita conforme o assunto proposto, sendo descartados aqueles que não foram relevantes para o tema em estudo, embora constassem nos resultados de busca.

Foi critério de exclusão para a presente pesquisa:

a) estudos não disponibilizados pela base de dados, mesmo quando solicitados via VPN/UFBA (Virtual Private Network – ferramenta de acesso a periódicos e bases de dados do portal de periódico CAPES).

- PERGUNTA PARA BUSCA E DESCRITORES UTILIZADOS:

A presente revisão bibliográfica foi orientada a partir da seguinte pergunta:

- ✓ **Quais os resultados do uso de hidroxiureia no tratamento das repercussões renais da anemia falciforme?**

A partir disso, buscou-se os descritores no dicionário MESHTM. Os termos de busca sugeridos foram os seguintes:

- **Anemia falciforme:**

1: *“Anemias, Sickle Cell” OR “Sickle Cell Anemias” OR “Sickle Cell Disorders” OR “Cell Disorder, Sickle” OR “Cell Disorders, Sickle” OR “Sickle Cell Disorder” OR “Sickle Cell Anemia” OR “Sickle Cell Disease” OR “Cell Disease, Sickle” OR “Cell Diseases, Sickle” OR “Sickle Cell Diseases” OR “Sickling Disorder Due to Hemoglobin S” OR “Hemoglobin S Disease” OR “Disease, Hemoglobin S” OR “Hemoglobin S Diseases”*

- **Insuficiência Renal:**

#2: *“Renal Insufficiencies” OR “Kidney Insufficiency” OR “Insufficiency, Kidney” OR “Kidney Insufficiencies” OR “Kidney Failure” OR “Failure, Kidney” OR “Failures, Kidney” OR “Kidney Failures” OR “Renal Failure” OR “Failure, Renal” OR “Failures, Renal” OR “Renal Failures”*

- **Doença Renal Crônica**

#3: *“Chronic Renal Insufficiencies” OR “Renal Insufficiencies, Chronic” OR “Chronic Renal Insufficiency” OR “Kidney Insufficiency, Chronic” OR “Chronic Kidney Insufficiency” OR “Chronic Kidney Insufficiencies” OR “Kidney Insufficiencies, Chronic” OR “Chronic Kidney Diseases” OR “Chronic Kidney Disease” OR “Disease, Chronic Kidney” OR “Diseases, Chronic Kidney” OR “Kidney Disease, Chronic” OR “Kidney Diseases, Chronic” OR “Chronic Renal Diseases” OR “Chronic Renal Disease” OR “Disease, Chronic Renal” OR “Diseases, Chronic Renal” OR “Renal Disease, Chronic” OR “Renal Diseases, Chronic”*

- **Necrose papilar renal:**

#4: *“Necrosis, Kidney Papillary” OR “Papillary Necrosis, Kidney” OR “Renal Papillitis, Necrotizing” OR “Necrotizing Renal Papillitides” OR “Necrotizing Renal Papillitis” OR “Papillitides, Necrotizing Renal” OR “Renal Papillitides, Necrotizing” OR “Renal Medullary Necrosis” OR “Necrosis, Renal Medullary”*

- **Proteinúria**

#5: *“Proteinuria” OR “Proteinurias”*

- **Albuminúria**

#6: *“Albuminuria” OR “Albuminurias”*

- **Glomeruloesclerose Segmentar e Focal**

#7: *“Segmental Glomerulosclerosis, Focal” OR “Glomerulosclerosis, Focal” OR “Focal Glomerulosclerosis” OR “Focal Segmental Glomerulosclerosis” OR “Glomerulonephritis, Focal Sclerosing” OR “Focal Sclerosing Glomerulonephritides” OR “Focal Sclerosing Glomerulonephritis” OR “Glomerulonephritides, Focal Sclerosing” OR “Sclerosing Glomerulonephritides, Focal” OR “Sclerosing Glomerulonephritis, Focal” OR “Hyalinosis, Segmental Glomerular” OR “Glomerular Hyalinosis, Segmental” OR “Segmental Glomerular Hyalinosis” OR “Hyalinosis, Segmental” OR “Segmental Hyalinosis”*

- **Hidroxiureia:**

#8: “Hydroxyurea” OR “Hydroxycarbamid” OR “Oncocarbide” OR “Hydrea”

- **COMBINAÇÃO DE DESCRITORES ATRAVÉS DE OPERADORES BOLEANOS:**

Os descritores oferecidos pelo MESH foram combinados através da Lógica Booleana, com a utilização de operadores booleanos – OR e AND. O termo OR foi utilizado para combinar sinônimos de um mesmo conceito, enquanto que o termo “AND” foi utilizado para combinar descritores de conceitos diferentes. Assim, as combinações construídas foram as seguintes:

Combinação dos descritores	Número de artigos encontrados
#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	#9: 221.535
#1 AND #9 AND #8	#10: 37

Após resultado da combinação de descritores, foram usados os seguintes filtros: Humans (em Espécies) e English (em linguagem), sendo encontrados **32** artigos.

V. RESULTADOS

No estudo prospectivo HUSTLE, 23 crianças com anemia falciforme foram acompanhadas com o uso de hidroxiureia por três anos. Nesse estudo, não houve grupo controle. Das 23 crianças, 15 eram do sexo masculino e as outras 8, feminino. Diversos parâmetros foram analisados antes e após o período de intervenção terapêutica, tais como: idade, peso, altura, pressão arterial, hemoglobina, hemoglobina fetal, volume corpuscular médio, bilirrubina total, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular, microalbuminúria e lactato desidrogenase. A faixa etária média das crianças foi de $7,4 \pm 3,5$ anos no início do estudo e $10,6 \pm 4,0$ anos ao final desse. O estudo HUSTLE apresentou como resultados o aumento da creatinina sérica ($0,29 \pm 0,04$ mg / dl para $0,38 \pm 0,07$ mg / dl); a TFG, embora tenha sofrido decréscimo, ainda apresentou-se elevada (167 ± 46 mL/min/1.73 m² para 145 ± 27 mL/min/1.73 m²), mas a diferença entre os valores da TFG antes e após a hidroxiureia foi significativa (diminuição média: 15, p = 0,016). Apesar do pequeno número da amostra, os indivíduos analisados foram divididos em quatro grupos etários: 1-3 anos, 4-7 anos, 8-11 anos e >12 anos; houve uma redução significativa na taxa de filtração glomerular em indivíduos que começaram a hidroxiureia em 4-7 anos de idade (diminuição média de 29,7, p = 0,03), mas em outras faixas etárias, as alterações não foram significativas. Essa diminuição da taxa de filtração glomerular teve uma associação significativa com a alteração na porcentagem de HbF (r = 0,42, p = 0,042) e LDH (r = 0,46, p = 0,035). Nenhum dos outros parâmetros clínicos ou laboratoriais tiveram associação significativa com a diminuição da TFG. As crianças acompanhadas no estudo HUSTLE não apresentaram proteinúria após três anos de tratamento com hidroxiureia (10).

O BABY HUG, um estudo multicêntrico e randomizado, que avaliou a resposta do uso de hidroxiureia por 9 a 18 meses, em 193 pacientes. A idade média dos pacientes era de 13,8 meses, no início do estudo. Do total da amostra, 93% completaram pelo menos 18 meses de tratamento e 86%, dois anos. Os lactentes apresentavam a função renal normal no início do estudo, tendo sido essa avaliada segundo a creatinina sérica e a cistatina C. 22% da amostra apresentava hipostenúria no

início do estudo. Após 24 meses de intervenção, as crianças que receberam hidroxiureia tiveram maior osmolaridade urinária após a privação de água do que as crianças que receberam placebo ($p = 0,007$), indicando uma melhor capacidade de concentração da urina. Quarenta e dois por cento (71/168) das crianças tinham osmolaridade urinária > 500 mOsm / kg H₂O; a porcentagem de crianças com osmolaridade urinária > 500 foi maior no grupo tratado com hidroxiureia ($p = 0,03$). A TFG foi avaliada a partir da depuração de DTPA e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos; a TFG no grupo da hidroxiureia foi 146 ± 44 ml/min/1.73 m² e de 146 ± 48 ml/min/1.73 m² no grupo placebo. O estudo mostrou ainda que a idade no início do tratamento, os níveis de hemoglobina total e HbF não influenciaram na TFG. O BABY HUG também mostrou que os exames de ultra-som de indivíduos que receberam hidroxiuréia mostraram volumes renais menores (menor hipertrofia) do que os ultra-sons daqueles que receberam placebo ($p = 0,007$) (38).

Lebensburg et al., em um estudo retrospectivo, avaliaram a resposta do uso de hidroxiureia em 147 pacientes através de revisão de prontuários. Dos pacientes analisados, 31 receberam hidroxiureia por pelo menos 3 meses; desses, 13% (4 pacientes) apresentaram microalbuminúria e 87% não a apresentaram ($p = 0,41$). Não foram detectadas diferenças significativas nos níveis de hemoglobina, HbF e LDH entre pacientes que receberam HU com e sem microalbuminúria nesse estudo (39).

Meier et al., realizaram estudo prospectivo com grupo placebo com 128 pacientes falcêmicos, 94 pacientes tratados com medidas gerais (44 com menos de quatro anos e 50 a partir de 4 anos), 17 pacientes tratados com hidroxiureia e 17, com TMO. Os pacientes tratados com HU tinham sido tratados por um tempo comparável (média de 35,1 meses, $p = 0,77$). A dose média de HU foi de 23,6 mg / kg / dia. O estudo mostrou que houve redução significativa dos níveis de hemoglobina fetal no primeiro ano de vida. Os níveis de HbF média reduziram 44,3 % no primeiro ano de vida (intervalo 17,2-95,6 %). A diminuição nos níveis de HbF continuou após o primeiro ano de vida,

embora de forma mais gradual. O estudo demonstrou que os níveis de HbF não foram significativamente reduzidos no grupo de crianças a partir de 4 anos em uso de HU ($p = 0,051$) (59).

Mohtat et al., realizaram estudo prospectivo com 51 pacientes entre 2 e 21 anos de idade. Desses, 17 estavam em uso de HU. Os resultados obtidos demonstraram que a excreção urinária de TGF- β 1 foi 26.4 ± 1.5 pg/mgCr nos pacientes tratados com HU e 15.0 ± 2.4 pg/mgCr naqueles sem tratamento ($p < 0.00001$). O estudo demonstrou ainda que não houve correlação entre TGF- β 1 urinário e microalbuminúria (43).

Um estudo saudit, descritivo e retrospectivo, analisou informações de prontuários de 67 pacientes com anemia falciforme. A média de idade do grupo foi de 23,8 ($\pm 7,2$) anos. Quinze dos 27 pacientes (55,5%), com proteinúria e 21 dos 40 pacientes (52,5%), sem proteinúria estavam realizando tratamento com HU por mais de um ano no momento da avaliação. Não houve diferença significativa entre os parâmetros nos dois grupos que receberam hidroxiureia, indicando que não há benefício deste composto ($p = 0,23$). Quando os doentes com proteinúria foram analisados separadamente, não houve diferença no grau de proteinúria em pacientes que fizeram uso da hidroxiureia em comparação com os que não usaram tal medicação (44).

Marsenic et al., realizaram estudo prospectivo sem grupo placebo. 32 pacientes falcêmicos (15 meninos e 17 meninas, de idade $9,57 \pm 5,45$ anos, 8 meses a 19 anos) foram investigados. Dez dos trinta e dois pacientes receberam tratamento com HU e 60% (6/10) não apresentaram proteinúria. Ainda nesse estudo, foram encontradas correlações positivas elevadas entre a excreção de IgG e tratamento com hidroxiureia ($r = 1,000$) (45).

Quadro I. Principais estudos.

Estudo ou Autor / Ano	Número da amostra	Desenho de estudo	Intervenção / Análise	Desfecho
HUSTLE / 2012	23	Prospectivo Observacional	Hidroxiureia por 3 anos	Aumento da creatinina; Redução da hiperfiltração glomerular
BABY HUG / 2012	193	Multicêntrico Randomizado	Hidroxiureia por 9 - 18 meses	Maior capacidade de concentração urinária; TFG sem diferença entre os grupos
Lebensburger et al. / 2011	144	Retrospectivo Observacional	Hidroxiureia por pelo menos 3 meses	Microalbuminúria sem diferença entre os grupos; Microalbuminúria apresenta relação com ↓ HbF e ↑ LDH
Meier et al. / 2011	128	Prospectivo Com grupo controle / placebo	Hidroxiureia por tempo médio de 35,1 meses	Não há redução significativa dos níveis de HbF entre os grupos
Mohtat et al. / 2011	51	Prospectivo	Hidroxiureia por 12 meses	Apresentação de níveis menores de TGF-β1
Aleem et al. / 2010	40	Retrospectivo	Hidroxiureia por 1 ano	Não há redução da microalbuminúria entre os grupos
Marsenic et al. / 2008	32	Prospectivo Observacional	Hidroxiureia (sem tempo determinado de uso)	60% não apresentaram proteinúria

VI. DISCUSSÃO

Dos 32 artigos encontrados, apenas 7 eram relevantes para o tema desse estudo (Quadro I). Dos artigos pesquisados, 9 encontravam-se no item a do critério de exclusão. Muitos trabalhos encontrados eram revisões de literatura sobre o uso de hidroxiureia para as repercussões renais da anemia falciforme. Apenas um estudo foi randomizado (BABY HUG) e um foi ensaio clínico com grupo placebo (Meier et al.).

A HU tem inúmeros efeitos no mecanismo fisiopatológico da doença falciforme; atua no aumento da síntese da HbF, reduzindo, assim, a polimerização eritrocitária da HbS em condições de desoxigenação, promove redução da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, diminuição do número de neutrófilos e hidratação eritrocitária, contribuindo, dessa maneira, para a diminuição dos fenômenos inflamatórios e vaso-oclusivos (51). Estudos demonstram que o uso crônico de HU reduz o número de crises vaso-oclusivas, o número de hospitalização, tempo de internação, há menor ocorrência de síndrome torácica aguda e menor necessidade de transfusão de hemácias (52).

Ainda há poucos estudos que tratam do impacto do uso de hidroxiureia para o tratamento de alterações renais em pacientes com anemia falciforme (10). As opções de tratamento da doença falciforme são limitadas e parcialmente eficazes. Existem terapias disponíveis - hidroxiureia, transfusão de sangue, hidratação e analgênicos mas, ainda assim, os pacientes sofrem com as complicações tardias da doença (53).

Eventos vaso-olusivos em pacientes com doença falciforme podem causar inúmeras complicações renais e levar à insuficiência renal. A hidroxiuréia e o inibidor da enzima conversora de angiotensina(IECA) parecem ter efeito protetor da função renal em pacientes com hemoglobinopatia falciforme (54).

O estudo BABY HUG demonstrou que a alteração da TFG na doença falciforme começa ainda na infância, sendo um marcador precoce de disfunção renal (32). O estudo Toddler HUG demonstrou que o tratamento com hidroxiureia impede o aumento da TFG esperado para a idade em crianças com hemoglobinopatia falciforme (54).

Lebensburger et al. apresentaram, em um estudo retrospectivo, que 13% das crianças com anemia falciforme tratadas com hidroxiuréia desenvolveram microalbuminúria contra 24% das que não receberam tratamento (39). Outro estudo retrospectivo demonstrou que das 9 crianças que foram tratadas com hidroxiureia por outras indicações relacionadas a anemia falciforme, tiveram normalização da proteinúria.(53).

Ambos estudos, HUSTLE e BABY HUG demonstraram que não há alteração significativa da TFG em crianças na faixa etária de 1-3 anos que iniciaram o tratamento com hidroxiureia (10, 32). Embora o BABY HUG tenha demonstrado que houve melhora na capacidade da concentração de urina (32). A taxa de hiperfiltração glomerular diminuiu significativamente em crianças de 4-7 anos em tratamento com hidroxiuréia, no estudo HUSTLE. Entretanto, tal informação deve ser cautelosamente analisada, já que o estudo possui pequena amostra (10).

Courtney et al. demonstraram que a introdução de hidroxiureia em pacientes que faziam uso de IECA promoveu redução significativa da proteinúria (56).

Um estudo multicêntrico com uso de hidroxiuréia não mostrou diferença na incidência de insuficiência renal entre o grupo que fez uso da HU e o placebo, 9,2% versus 9,5%, respectivamente (57).

Um estudo retrospectivo e descritivo, analisou dados de prontuários de pacientes adultos falcêmicos internados no pronto socorro ou que foram atendidos ambulatorialmente de 2.000 a 2.009. Concluiu-se que houve aumento da prescrição de hidroxiuréia de 13% para 44% e diminuição nas admissões, readmissões em 30 dias e tempo de internação (58).

A literatura possui opiniões conflitantes e ainda pouco elucidativas quanto ao uso de hidroxiuréia nas alterações renais da anemia falciforme. Há escassez de ensaios clínicos controlados e randomizados para orientar a tomada de decisões. A maioria dos estudos, entretanto, aponta que a HU possui a capacidade de reduzir os danos renais decorrentes dos inúmeros mecanismos patogénéticos da anemia falciforme.

VII. CONCLUSÕES

1. Ainda é conflitante o benefício do uso de hidroxiureia para alterações renais na anemia falciforme.
2. Estudos randomizados futuros são necessários para avaliar os efeitos da hidroxiuréia nas alterações renais da anemia falciforme. E, dessa maneira, orientar a melhor decisão terapêutica para pacientes falcêmicos.

VIII. SUMMARY

Sickle cell anemia is characterized by a mutation that promotes coding hemoglobin S. This has the characteristic sickling in environments with low oxygen levels. Other factors are related to the pathogenesis of sickle cell anemia as the presence of adhesion molecules and levels of fetal hemoglobin. Regardless of the molecular etiology simple sickle-cell anemia presents numerous clinical manifestations and involves multiple organs, including the kidney.

The renal involvement in patients with sickle cell disease manifestations may include renal glomerular and tubular. The diagnosis must occur early to allow timely interventions in order to prevent or slow the progression of kidney disease. The most current therapies for sickle cell disease is bone marrow transplantation or hydroxyurea.

Thus, we decided to review the literature in search of work related to the use of hydroxyurea as a therapeutic and prophylactic measure for the renal effects of sickle cell anemia. For this, we selected articles in the database Medical Literature Analysis and Retrieval System Online from descriptors defined in the Medical Subject Headings and through Boolean logic.

Found 32 items, 7 assessment hydroxyurea as a therapeutic or prophylactic effects of kidney in sickle cell anemia. Studies have found, for the most part, pointed to the beneficial effect of hydroxyurea. The study HUSTLE indicated reduction of glomerular hyperfiltration in anemic children in the use of HU. BABY HUG already concluded that there was no difference in GFR in children younger than 3 years with or without HU treatment.

Hydroxyurea shows up as a potential prophylactic and therapeutic measure of value. But randomized trials need to be conducted so that the conduct of the patient and potentially sickle cell nephropathy is grounded in quality evidence.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharpe CC, Thein SL. Sick cell nephropathy – a practical approach. *Br J Haematol* 2011 Nov;155 (3):287-97.
2. Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol* 2009 setembro;84(9):618-25.
3. Eckert DE, Jonutis AJ, Davidson AJ. The incidence and manifestations of urographic papillary abnormalities in patients with S hemoglobinopathies. *Radiology* 1974;113:59–63.
4. Aluoch JR. Renal and electrolyte profile in steady state sickle cell disease: Observations in patients with sickle cell disease in The Netherlands. *Trop Geogr Med* 1989;41:128–132.
5. Alvarez O, Lopez-Mitnik G, Zilleruelo G. Short-term follow-up of patients with sickle cell disease and albuminuria. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1236–1239.
6. Alvarez O, Montane B, Lopez G, et al. Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:71–76.
7. Allon M, Lawson L, Eckman JR, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988;34:500–506
8. Bank N, Aynedjian HS, Qiu J, et al. Renal nitric oxide synthases in transgenic sickle cell mice. *Kidney Int* 1996;50:184–189.
9. Zins GR. Renal prostaglandins. *Am J Med* 1975;58:14–24.
10. Aygun B., Mortier NA, Smeltzer MP, Shulkin BL, Hankins JS, Ware RE. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2013;88:116–119.
11. Wesson DE. The initiation and progression of sickle cell nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61:2277–2286.
12. Itano HA, Keitel HG, Thompson D. Hyposthenuria in sickle cell anemia: a reversible renal defect. *J Clin Invest* 1956;35:998–1007.
13. Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle Cell Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;1:35-47.
14. Ferster A, Tahriri P, Vermylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, Devalck C, Dresse MF, Feremans W, Hunninck K, Toppet M, Philippet P, Van Geet C, Sariban E. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001;97(11):3.628-3.632.
15. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. Sickle cell disease; a general overview. *The Journal of Medicine* 2004;62(10):364-374.

16. Galli A, Schiestl RH. Hydroxyurea induces recombination in dividing but not in G1 or G2 cell cycle arrested yeast cells. *Mutat Res* 1996; 354(1):69-75.
17. de Lima PD, Cardoso PC, Khayat AS, Bahia Mde O, Burbano RR. Evaluation of the mutagenic activity of hydroxyurea on the G1-S-G2 phases of the cell cycle: an in vitro study. *Genetics and Molecular Research* 2003;2(3):328-333.
18. Scott JP, Hillery CA, Brown ER, Misiewicz V, Labotka RJ. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *Journal of Pediatrics* 1996;128(6): 820-828.
19. Covas DT, de Lucena Angulo I, Vianna Bonini Palma P, Zago MA. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. *Haematologica* 2004;89(3):273-280.
20. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, Vichinsky E, Redding-Lallinger R, Gee B, Platt OS, Ware RE. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: Results of the HUG - KIDS Study, a Phase I/II Trial. *Blood* 1999;94(5):1.550-1.554.
21. Brun M, Bourdoulous S, Couraud PO, Elion J, Krishnamoorthy R, Lapoumeroulie C. Hydroxyurea downregulates endothelin-1 gene expression and upregulates ICAM-1 gene expression cultured human endothelial cells. *Pharmacogenomics J* 2003;3(4):215-226.
22. Vicari P, Barretto de Mello A, Figueiredo MS. Effects of hydroxyurea in a population of Brazilian patients with sickle cell anemia. *American Journal of Hematology* 2005;78(3): 243-244.
23. Becker AM. Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(12):2099-109.
24. Scheinman JI. Sickle cell disease and the kidney. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5:78–88.
25. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2000;63:205–211.
26. McCrory WW, Goren N, Gornfeld D. Demonstration of impairment of urinary concentration ability, or pitressin-resistance, in children with sickle-cell anemia. *AMA Am J Dis Child* 1953;86:512–515.
27. Kunz HW, Pratt EL, Mellin GW, Cheung MW. Impairment of urinary concentration in sickle cell anemia. *Pediatrics* 1954;13:352–356.
28. Bank N, Kiroycheva M, Ahmed F, Anthony GM, Fabry ME, Nagel RL, Singhal PC. Peroxynitrite formation and apoptosis in transgenic sickle cell mouse kidneys. *Kidney Int* 1998;54:1520–1528.
29. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1990;150:501–504.
30. Jayabose S, Tugal O, Sandoval C, et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1996;129:559–565.

31. Thornburg CD, Nixon N, Burgett S, et al. A pilot study of hydroxyurea to prevent chronic organ damage in young children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;52:609–615.
32. Ware RE, Rees RC, Sarnaik SA, et al; BABY HUG Investigators. Renal function in infants with sickle cell anemia: Baseline data from the BABY HUG trial. *J Pediatr* 2010;156:66–70.
33. Wigfall DR, Ware RE, Burchinal MR, et al. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2000;136:749–753.
34. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, et al. Glomerular hyperfiltration and microalbuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol* 2011;2698:1285–1290.
35. Schmitt F, Martinez F, Brillet G, et al. Early glomerular dysfunction in patients with sickle cell anemia. *Am J Kidney Dis* 1998;32:208–214.
36. Haymann JP, Stankovic K, Levy P, et al. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: A frequent hemolysis associated feature. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:756–761.
37. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: A multicenter, randomized, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 2011;377:1663–1672.
38. Alvarez O, Miller ST, Wang WC, Luo Z, McCarville MB, Schwartz GJ, Thompson B, Howard T, Iyer RV, Rana SR, Rogers ZR, Sarnaik SA, Thornburg CD, Ware RE; BABY HUG Investigators. Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Oct;59(4):668-74. doi: 10.1002/pbc.24100. Epub 2012 Jan 31.
39. Lebensburger J, Johnson SM, Askenazi DJ, Rozario NL, Howard TH, Hilliard LM. Protective role of hemoglobin and fetal hemoglobin in early kidney disease for children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2011 May;86(5):430-2. doi: 10.1002/ajh.21994.
40. McKie KT, Hanevold CD, Hernandez C, et al. Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:140–144.
41. Bakir AA, Hathiwala SC, Ainis H, et al. Prognosis of the nephrotic syndrome in sickle glomerulopathy. A retrospective study. *Am J Nephrol* 1987;7:110–115.
42. Gordon KJ, Blobe GC. Role of transforming growth factorbeta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782:197–228.
43. Mohtat D, Thomas R, Du Z, Boakye Y, Moulton T, Driscoll C, Woroniecki R. Urinary transforming growth factor beta-1 as a marker of renal dysfunction in sickle cell disease. *Pediatr Nephrol*. 2011 Feb;26(2):275-80.
44. Aleem A. Proteinuria in adult Saudi patients with sickle cell disease is not associated with identifiable risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21(5):903-8.

45. Marsenic O, Couloures KG, Wiley JM. Proteinuria in children with sickle cell disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):715-20.
46. Weatherall DJ, Provan AB. Red cells I: inherited anaemias. *Lancet* 2000;355(9210):1169-75.
47. Steinberg MH. Modulation of fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Hemoglobin* 2001;25(2):195-211.
48. Adorno EV, Zanette A, Lyra I, Seixas MO, Reis MG, Gonçalves MS. Clinical and molecular characteristics of sickle cell anemia in the northeast of Brazil. *Genet Mol Biol* 2008;31:621-625.
49. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, Orringer E, Bellevue R, Olivieri N, Eckman J, Varma M, Ramirez G, Adler B, Smith W, Carlos T, Ataga K, DeCastro L, Bigelow C, Sauntharajah Y, Telfer M, Vichinsky E, Claster S, Shurin S, Bridges K, Waclawiw M, Bonds D, Terrin M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289(13):1645-51.
50. Ballas SK, Barton FB, Waclawiw MA, Swerdlow P, Eckman JR, Pegelow CH, Koshy M, Barton BA, Bonds DR. Hydroxyurea and sickle cell anemia: effect on quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:59.
51. Lanaro C, Franco-Penteado CF, Albuquerque DM, Saad ST, Conran N, Costa FF. Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy. *J Leukoc Biol* 2009;85(2):235-42.
52. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, Haywood C, Park H, Witkop C, Wilson RF, Bass EB, Segal JB. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics* 2008;122(6):1332-42.
53. Okam MM, Ebert BL. Novel approaches to the treatment of sickle cell disease: the potential of histone deacetylase inhibitors. *Expert Rev Hematol*. 2012 Jun;5(3):303-11.
54. Stallworth, James R.; Tripathi, Avnish; Jerrell, Jeanette M. Prevalence, Treatment, and Outcomes of Renal Conditions in Pediatric Sickle Cell Disease. *Southern Medical Journal* 2011;104(11):752-756.
55. Thornburg CD, Dixon N, Burgett S, et al. A pilot study of hydroxyurea to prevent chronic organ damage in young children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:609–615.
56. Fitzhugh CD, Wigfall DR, Ware RE. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(7):982-5.
57. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adults sickle cell anemia. Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289:1645–1651.

58. Artz N, Whelan C, Feehan S. Caring for the adult with sickle cell disease: results of a multidisciplinary pilot program. *J Natl Med Assoc* 2010;102(11):1009-16.
59. Meier ER, Byrnes C, Weissman M, Noel P, Luban NL, Miller JL. Expression patterns of fetal hemoglobin in sickle cell erythrocytes are both patient- and treatment-specific during childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(1):103-9.
60. Gurkan S, Scarponi KJ, Hotchkiss H, Savage B, Drachtman R. Lactate dehydrogenase as a predictor of kidney involvement in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol* 2010;25(10):2123-7.