



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

MATHEUS ALMEIDA CARDOSO DA SILVA

**Uso de Hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme acompanhados no
Hospital Universitário de Sergipe**

ARACAJU

2019

MATHEUS ALMEIDA CARDOSO DA SILVA

**Uso de Hidroxiuréia em pacientes com anemia falciforme acompanhados no
Hospital Universitário de Sergipe**

Monografia apresentada à Universidade Federal
de Sergipe como um dos pré-requisitos para a
conclusão do curso de Medicina

Orientador: Dr. Osvaldo Alves de Menezes Neto

Aracaju 2019

MATHEUS ALMEIDA CARDOSO DA SILVA



**Uso de Hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme acompanhados no
Hospital Universitário de Sergipe**

Autor: Matheus Almeida Cardoso da Silva

Orientador: Osvaldo Alves de Menezes Neto

Uso de Hidroxiuréia em pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hospital
Universitário de Sergipe

Monografia apresentada ao departamento de Medicina como requisito parcial à conclusão do curso graduação de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha mãe Simone, sem qual seu incentivo, carinho, afeto não estaria completando mais essa etapa.

Também agradeço a meu pai Antônio, um exemplo a ser seguido que sempre me mostrou o melhor caminho.

Agradeço a minhas irmãs Nathalia e Maria Eduarda e a meu sobrinho Joaquim pelo apoio e amor incondicional os quais sem eles não estaria aqui.

Agradeço a meus professores pelos ensinamentos, em especial ao meu orientador Professor Osvaldo, sem sua sabedoria, paciência e companheirismo este trabalho não seria realizado.

Por último, mas não menos importante agradeço a meus amigos, os quais eu não nomeio para não me esquecer de algum, pela força e amizade nos momentos fáceis e difíceis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência estimada do gene S no Brasil.....	9
Figura 2 - Freqüência do gene S nas diferentes regiões do Brasil.....	10
Figura 3 - Alteração genética no códon 6, nos casos de anemia falciforme.....	10
Figura 4 - Fisiopatologia da oclusão vascular.....	13
Figura 5 - Eritrograma com presença de drepanócitos.....	17
Figura 6 - Os múltiplos mecanismos da Hidroxiuréia na doença falciforme.....	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais alterações moleculares das hemácias em consequência do fenômeno de falcização.....	11
Quadro 2 - Medidas gerais na doença falciforme.....	19
Quadro 3 - Esquema de imunização recomendadas para o paciente de anemia falciforme.....	20
Quadro 4: Dosagem de penicilina V oral de acordo com peso e idade.....	20

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

α – Alfa

ξ – Zeta

β – Beta

δ – Delta

γ – Gama

ϵ – Épsilon

AVE – Acidente vascular encefálico

STA – Síndrome torácica aguda

HbS – Hemoglobina S

HbF – Hemoglobina fetal

PO₂ – Pressão de oxigênio

VCAM-1 - Vascular-cell adhesion molecule 1

ICAM-1 - intercellular adhesion molecule 1

SUMÁRIO

I.	Fundamentação teórica.....	9
•	Definição.....	9
•	Epidemiologia.....	9
•	Fisiopatologia.....	10
•	Manifestações Clínicas.....	11
•	Oclusão Vascular.....	12
•	Síndrome Tóracica Aguda.....	13
•	Infecções.....	13
•	Hipertensão Pulmonar.....	14
•	Sequestro Esplênico.....	15
•	Outras manifestações.....	15
•	Diagnóstico.....	16
•	Hemograma.....	17
•	Diagnóstico Pre-Natal pelo DNA(PCR).....	17
•	Testes de falcização e solubilidade.....	17
•	Eletroforese de hemoglobinas.....	18
•	Cromatografia líquida de alta performance.....	18
•	Tratamento.....	18
•	Medidas Gerais.....	18
•	Imunização.....	19
•	Profilaxia de infecções.....	20
•	Hidroxiuréia(HU).....	21
II.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
III.	NORMAS DE PUBLICAÇÃO	29
IV.	ARTIGO CIENTÍFICO	34
•	Resumo	35
•	Abstract.....	36
•	Introdução.....	37
•	Pacientes e métodos	37

- Resultados..... 38
- Discussão 40
- Conclusão..... 41
- Referência Bibliográficas 43

I. Fundamentação teórica

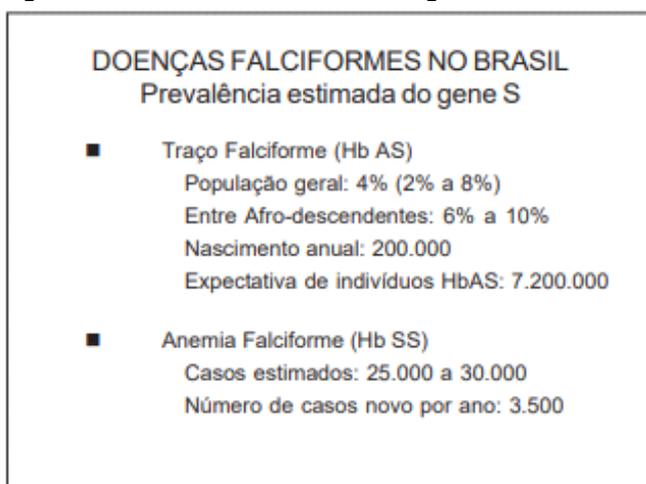
- Definição

A anemia falciforme é caracterizada como uma doença hematológica hereditária relacionada com o gene β da globina onde se substitui ácido glutâmico pela valina. Tal substituição cria a Hemoglobina S a qual sofre fisiologicamente um processo de falcização ficando no formato de meia lua ou foice (NUZZO 2004). Foi descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick ao observar o sangue de um anêmico de origem africana. No Brasil foi descrita pela primeira vez por Castro em 1933 (CANÇADO 2007).

- Epidemiologia

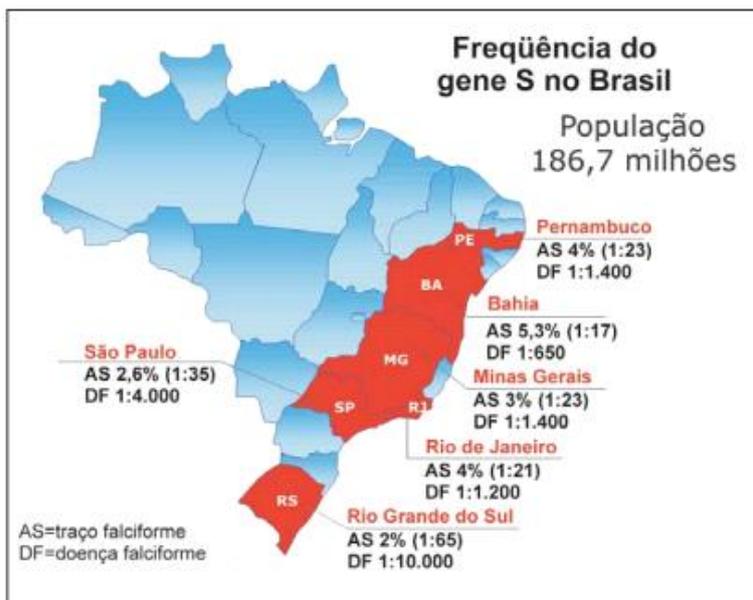
A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum. Sua prevalência é alta na África Subsaariana, Sul da Ásia, Oriente Médio e região mediterrânea sendo comum na população negroide. No Brasil, a distribuição do gene S é bastante heterogênea, devido à composição étnica da população. Dessa forma, a prevalência de heterozigotos para a HbS é maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (Cançado 2009).

Figura 1 - Prevalência estimada do gene S no Brasil



Fonte: (CANÇADO 2007) modificado

Figura 2 - Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil



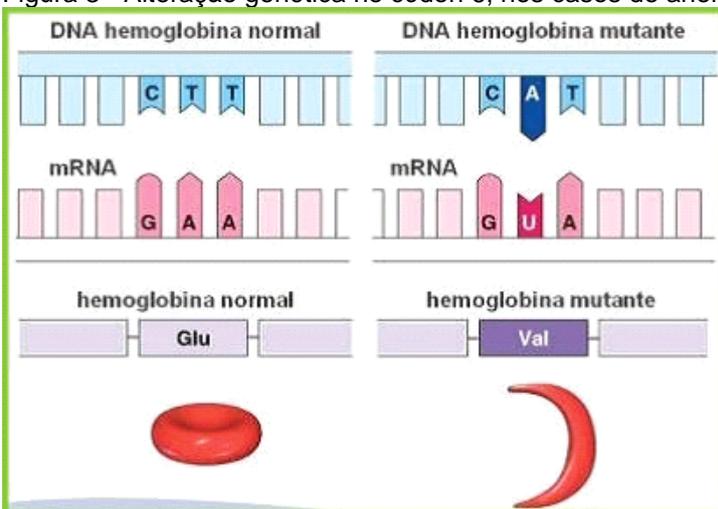
Fonte: (CANÇADO 2007) modificado

- Fisiopatologia

Segundo Zago (2014), a alteração primária da anemia falciforme se refere à substituição de uma única base no códon 6 do gene da globina beta, uma Timina (T) é substituída por uma Adenina (A) (CTT→CAT) como demonstrado em (FIGURA 3).

Tal mutação resulta na substituição do resíduo glutamílica na posição beta 6 por um resíduo valil ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$). Isso implica na falcização e polimerização da Hemoglobina S quando desoxigenada (REIS 2010).

Figura 3 - Alteração genética no códon 6, nos casos de anemia falciforme.



Fonte: (REIS 2010)

Como referenciado por Zago (2007), a polimerização de HbS dentro das hemácias causa múltiplas alterações da célula (Tabela 1), as mais importantes das quais são o efluxo de potássio, o aumento do cálcio intracelular e da membrana, a formação de polímeros da Hb com proteínas da membrana, a exposição de moléculas da membrana celular como fosfatidil-serina (PS) e CD36.

Dessa forma, a membrana é o principal espelho onde se refletem alterações moleculares que estão ocorrendo no interior da célula.

Quadro 1: Principais alterações moleculares das hemácias em consequência do fenômeno de falcização

Aumento do Ca ⁺⁺ intracelular e de membrana
Perda de íons monovalentes, especialmente K ⁺ .
Perda de água (desidratação celular)
Aumento da densidade dos eritrócitos
Redução da deformabilidade, fragilidade e vesiculação dos eritrócitos.
Oxidação da Hb: formação de metemoglobina e superóxidos
Desnaturação da Hb: formação de hemicromos, heme livre e ferro livre.
Anormalidades das proteínas de membrana: anquirina, banda 3, espectrina
Exposição de fosfatidil-serina na membrana celular
Aumento da adesão ao endotélio mediada por moléculas plasmáticas, da membrana e do endotélio.

Fonte: Zago 2007 modificado

Tais modificações têm consequências que as amplificam, levando às manifestações como: aumento da adesão de hemácias ao endotélio, desencadeando fenômenos inflamatórios que influenciam também os granulócitos e plaquetas; enrijecimento da membrana e toda a hemácia, encurtando sua sobrevivência em circulação; lesões microvasculares; depleção de NO que contribui para vasoconstrição e ativação da inflamação e ativação da coagulação. (ZAGO 2014).

- Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de um paciente com anemia falciforme variam de assintomáticos para uma grande gama de apresentações e resultam principalmente da oclusão vascular e da hemólise. Pacientes são assintomáticos durante os primeiros 6 meses de vida devido a presença da hemoglobina fetal a qual vai decaindo com o tempo, ocorrendo predominância do HbS (SEDRAK 2018). As manifestações clínicas são variáveis e algumas serão descritas abaixo.

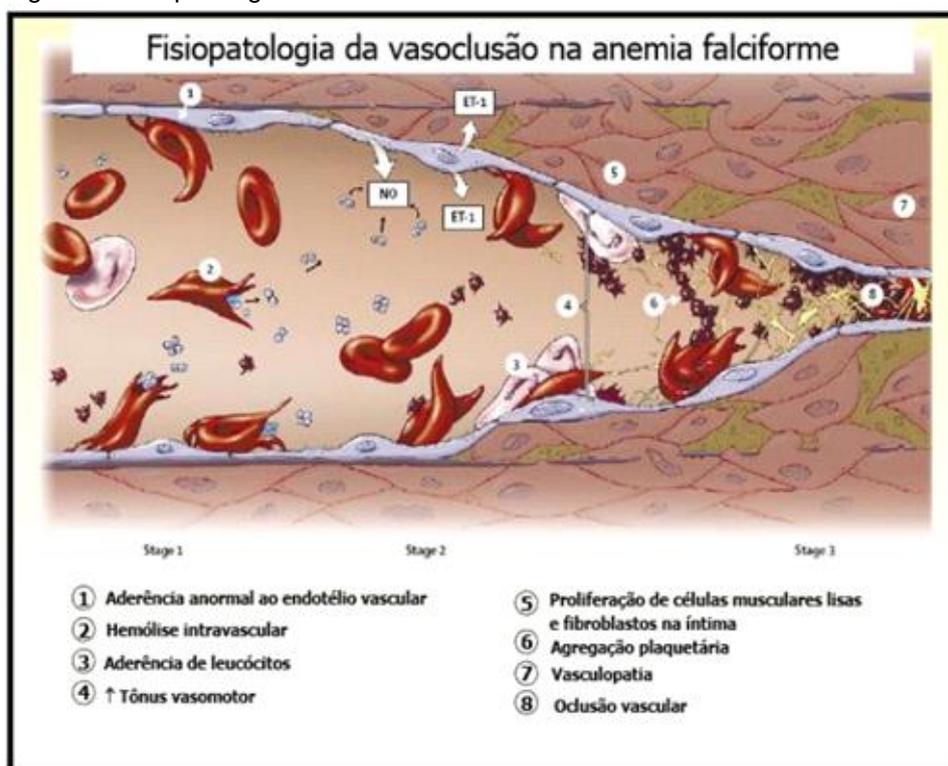
- Oclusão vascular

A oclusão vascular é a manifestação mais comum da anemia falciforme. Essas oclusões microvasculares, como mostrado em (Figura 4), são causadas pela maior expressão de moléculas de adesão do HbS. Estas, por sua vez, ativam anormalmente as células endoteliais e neutrófilos que, ativados, expressam moléculas como *vascular-cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)*, *intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)*, moléculas de adesão leucócito-endotélio (L-selectinas) e leucócito-plaquetas (P-selectinas). Essas moléculas favorecem a adesão ao endotélio, recrutam plaquetas e neutrófilos para o sítio de inflamação e produzem H₂O₂ (agressor do endotélio vascular). (OKPALA 2004).

O endotélio lesado expõe fator tecidual, o qual desencadeia a cascata da coagulação em um complexo processo de retroalimentação de polimerização da HbS, ativação da coagulação, fenômenos inflamatórios, e alteração do tônus vascular. Além de produzir NO, as células endoteliais liberam endotelina-1, um peptídeo pró-inflamatório e potente vasoconstritor de grandes e pequenas artérias e veias. Tal peptídeo aumenta as concentrações de VCAM-1 e ICAM-1 solúveis e também estimula monócitos a secretarem citosinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , GC-SF e substâncias que aumentam a produção de superóxidos pelos neutrófilos (TEIXEIRA 2016).

As oclusões microvasculares levam a isquemia e hipóxia, seguido de dano vascular e secreção de mediadores inflamatórios, os quais ativam os nociorreceptores resultando em uma intensa dor. Tipicamente pacientes reclamam de dor severa e debilitante em grandes ossos, costas, pélvis, peito e abdômen. Sintomas podem começar aos 6 meses de vida com dor e inchaço em pé e mãos. Na maioria dos casos, não há sinais e teste confiáveis para indicar a presença ou ausência de dor relacionada à oclusão vascular. (SEDRAK 2018).

Figura 4: Fisiopatologia da oclusão vascular



Fonte: (SWITZER 2006) modificado

- Síndrome Torácica Aguda

Define-se Síndrome Torácica Aguda (STA) como uma doença aguda caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios acompanhados de um novo infiltrado pulmonar por radiografia de tórax. Hipóxia severa é um importante fator preditivo de gravidade dessa doença. (HOWARD 2015). É a segunda causa de admissão hospitalar a partir dos 2 anos de idade, a principal causa de hospitalização em UTI e a causa mais comum de morte entre os pacientes com anemia falciforme. Está intimamente associada com crises de dor aguda, especialmente em adultos. (GILL 1995; VICHINSKY et al 2000)

Discute-se se o STA é resultante de hipóxia aliado a um aumento de adesão da microvasculatura pulmonar para células falciformes através de mediadores inflamatórios. Esse processo é reunido com a redução de óxido nítrico (NO) o qual, normalmente agiria contra tal efeito. (SEDRAK 2018)

- Infecções

Infecções contribuem significativamente na morbimortalidade da anemia falciforme. Ela confere um aumento de sucessibilidade à infecção, especialmente a certos patógenos bacterianos e uma cascada de mudanças fisiopatológicas específicas a essa doença (BOOTH 2009).

Entre estas mudanças temos a diminuição de função esplênica, pois, devido ao ambiente ácido e alta demanda de oxigênio no baço há um aumento da falcização das HbS, causando obstrução e conseqüente perda de função esplênica o que facilita a infecção por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Outro fator é a ativação defeituosa do sistema de complementos, esse sistema envolve uma grande quantidade de proteínas plasmáticas que geram fragmentos ativos os quais podem matar patógenos diretamente ao fazer poros em sua membrana, com a anemia falciforme diminuindo a produção desses fragmentos ativos (BOHNSACK 1986).

- Hipertensão pulmonar

Machado (2007) define hipertensão pulmonar como um distúrbio caracterizado por elevações da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar. Esta doença vem sendo reconhecida, com maior frequência, em pacientes com anemia falciforme com sua prevalência variando de 20 a 30% em pacientes avaliados em centros de referência e diagnosticados por ecocardiografia.

O diagnóstico de hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme é mais difícil devido aos seus principais sintomas e diagnósticos diferenciais serem comuns em pacientes anêmicos ou também ocorrerem com frequência em portadores de anemia falciforme. Pacientes com hipertensão pulmonar tendem a ter idade mais avançada, pressão arterial sistêmica mais elevada, anemia hemolítica mais severa, saturação de oxigênio por oximetria mais baixa, funções renais e hepáticas piores e um número de transfusões de hemácias mais elevado do que pacientes com anemia falciforme e pressões pulmonares normais (GLADWIN 2004).

Deve-se enfatizar que a hipertensão pulmonar em pacientes com hemoglobinopatias como a anemia falciforme é um distúrbio bastante diferente da hipertensão arterial pulmonar clássica devido à presença de anemia crônica, o qual ocasiona um estado de débito cardíaco elevado (geralmente ao redor de 10 l/min) que busca compensar a diminuição na capacidade carreadora de oxigênio resultante dos baixos níveis de hemoglobina. Devido a esse fenômeno, é bastante provável

que, nesses pacientes com anemia severa, qualquer grau de hipertensão pulmonar seja mal tolerado, o que resulta em morbidade e possivelmente mortalidade significativa (MACHADO 2007).

- Sequestro Esplênico

Define-se sequestro esplênico como uma diminuição da concentração sanguínea de hemoglobina maior ou igual a 2 g/dl comparada ao valor basal do paciente, acompanhada de sinais sugestivos do aumento da atividade eritropoética e aumento súbito das dimensões do baço. Tal doença tem incidência maior entre os 3 meses e 5 anos com a taxa de mortalidade no primeiro episódio chegando a 12% dos casos e 6,6% dos óbitos de pacientes de anemia falciforme são devidos à episódios agudos dessa doença (BRUNIERA 2007).

Sua manifestação clínica caracteriza-se por súbito mal-estar, piora progressiva da palidez e dor abdominal acompanhados de sudorese, taquicardia e taquipnéia. Ao exame físico observa-se palidez intensa, grande aumento das dimensões do baço e sinais de choque hipovolêmico (SEDRAK 2018).

- Outras manifestações

A anemia falciforme pode ter outras manifestações além das citadas anteriormente entre elas destacam-se: complicações renais, neurológicas, oculares, crise aplásica e priapismo.

Como apresentado por Sedrak (2018), complicações renais são extremamente comuns em portadores de anemia falciforme com 30% destes doentes com insuficiência renal crônica. Isto se deve ao baixo pO_2 , baixo pH e alta osmolaridade da medula renal que contribuem para a desidratação de eritrócitos e vaso-oclusão. Microalbuminúria e proteinúria são achados comuns.

As manifestações oculares na anemia falciforme são representadas por alterações orbitárias, conjuntivais, uveais, papilares e retinianas. As alterações retinianas são as mais importantes para a morbidade ocular nas doenças falciformes. O evento inicial na patogênese da retinopatia da anemia falciforme é a vaso-oclusão que ocorre, geralmente, na região periférica da retina; esta resulta em vários fenômenos fisiopatológicos como pequenas hemorragias intra-retinianas, possivelmente por necrose isquêmica da parede do vaso (salmon patches) seguida por lesões hiperpigmentadas nas hemorragias mais profundas ou sub-retinianas

(Black sunbursts). Tais lesões, se não tratadas podem levar à cegueira embora isso seja raro. (GONÇALVES 1990)

Entre as complicações neurológicas temos o acidente vascular encefálico (AVC) o qual pode ocorrer em qualquer faixa etária. Em crianças a isquemia cerebral está relacionada à falcização da vasa vasorum com estreitamento arterial subsequente (BUCHANAN 2004). Após o estudo STOP foi demonstrado que o uso de transfusão crônica para manter o HbS < 30% levou a uma diminuição de 90% dos AVC na infância. O AVC hemorrágico é mais comum em adultos devido a aneurismas arteriais e a síndrome de Moya-Moya, caracterizada pela presença de neovascularização cerebral, com fragilidade e conseqüente aumento do risco de ruptura vascular. Apesar de não haver evidências do benefício da diminuição da HbS nestes casos, pode-se tentar transfusão de troca como medida adjuvante (ADAMS 2001).

O priapismo ocorre devido ao aprisionamento de hemácias falcizadas no corpo cavernoso, tem incidência alta nos pacientes do sexo masculino. Pode ser intermitente, definido por episódios com duração de 30 minutos a 4 horas, ou prolongado, quando se mantém por mais de 4 horas, podendo levar a fibrose e impotência (LOTTENBERG 2005).

A crise aplásica é caracterizada por diminuição da eritropoese, levando a rápidas reduções na concentração de hemoglobina, e com a reticulocitopenia sendo a principal característica desta complicação. Ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes falciformes. É causada principalmente pelo parvo vírus (B19) que é um vírus não encapsulado que parasita e destrói os pró-eritroblastos. Ocorre anemia intensa devido à necessidade da hiperproliferação medular em quadros hemolíticos para manter níveis adequados de hemoglobina. A infecção por esse vírus ocorre em até 60% dos portadores de doença falciforme até os 15 anos, sendo rara após esta idade (VICHISKY 2009).

- Diagnóstico

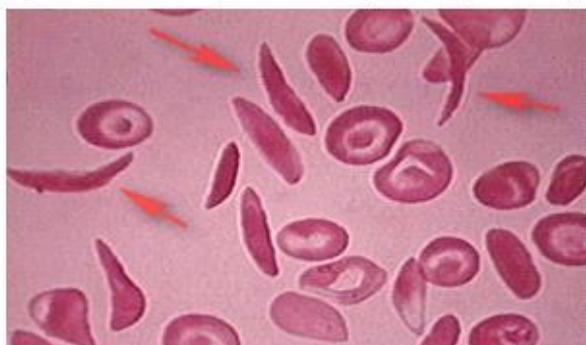
O diagnóstico da anemia falciforme é primariamente laboratorial e consiste na comprovação da Hemoglobina S(HbS). Entre os testes para tal comprovação, são utilizados: Eletroforese de hemoglobinas por gel ou por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (NOGUEIRA *ET AL*; 2013). A triagem neonatal (teste do

pezinho) é feita em todos os recém-nascidos para detecção de, entre outras doenças, anemia falciforme (VILELA 2017).

- Hemograma

A triagem feita por hemograma tem como intuito o descobrimento de drepanócitos característicos do HbS como visto na Figura 5

Figura 5 – Eritrograma com presença de drepanócitos



Fonte: Vilela (2017).

- Diagnóstico Pré-natal pelo DNA (PCR)

Este método é realizado através da coleta de amostras de vilosidades coriônicas ou células do líquido amniótico. Estas amostras são então submetidas à reação em cadeia polimerase (PCR) onde alterações nas bases A-T são detectadas (TEIXEIRA 2016).

- Testes de falcização e solubilidade

O teste de falcização consiste em colocar a hemácia a ser pesquisada, sob baixa concentração de oxigênio, tomando forma característica de foice, por meio da solução de metabissulfito de sódio a 2%. Após essa adição, ocorre uma vedação entre a lâmina e a lamínula por meio de esmalte, onde os eritrócitos que contém a hemoglobina S irão se deformar após algumas horas. É um teste menos indicado, por não caracterizar os genótipos e devido ao tempo de até 24 horas que são necessários para obtenção do resultado (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

O teste de solubilidade se baseia na insolubilidade da desoxihemoglobina S, já que hemoglobinas normais são solúveis. É utilizado com frequência como triagem em emergências ou como teste confirmatório para HbS, entretanto não tem boa sensibilidade no diagnóstico em recém-nascidos prematuros, pois os seus eritrócitos

ainda não são HbF (hemoglobina fetal) para hemoglobina adulta podendo apresentar um resultado falso positivo (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

- Eletroforese de hemoglobinas

Segundo Ferreira (2015), a Eletroforese da Hemoglobina se baseia na migração de íons de acordo com o campo elétrico, as proteínas são carregadas negativamente e migram por atração eletrostática para o polo positivo. A eletroforese de acetado de celulose é o método muito utilizado pelos laboratórios, por ser um método barato de rápida execução e análise, sendo utilizado como procedimento inicial de triagem principalmente nos primeiros meses de vida.

- Cromatografia líquida de alta performance

A técnica de HPLC utiliza colunas e bombas para atuar na alta pressão. A análise de hemoglobina pela HPLC tem a vantagem de conseguir analisar hemoglobinas variantes, sendo um teste de excelente qualidade para a análise das hemoglobinopatias e as talassemias (ZANATTA; MANFREDINI, 2009).

- Tratamento

O tratamento de a anemia falciforme poder dividido em 2 categorias: manutenção de saúde e gerenciamento de complicações (SEDRAK 2018). O objetivo da manutenção de saúde é exibir e identificar fatores de riscos e complicações precoces enquanto o gerenciamento de complicações é específico para cada uma delas.

- Medidas Gerais

Entre as formas encontradas para a manutenção de saúde na anemia falciforme estão as medidas gerais presentes na tabela 2 que incluem a orientação de familiares e o acompanhamento médico contínuo a partir dos 2 meses de idade com retorno bimestral até os 3 anos.

Quadro 2 – Medidas gerais na doença falciforme

Educação dos familiares e do paciente sobre os principais aspectos da doenças
Orientação sobre nutrição, hidratação, uso de roupas adequadas à temperatura, exercícios
Orientação sobre a importância do acompanhamento regular
Imunização adequada
Orientação para manutenção da profilaxia e realização do esquema vacinal
Ensinar a palpar o baço e medir a temperatura
Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento
Suplementação com ácido fólico
Realização de exames periódicos para detectar precocemente alterações
Aconselhamento genético e detecção de outros portadores na família (oferecido)

Fonte: (BRAGA 2007)

- Imunização

A criança com doença falciforme precisa de vacinas adicionais além das preconizadas no calendário de vacinação. Como demonstrado na tabela 3, as principais vacinas adicionais são a para pneumococo-C, Influenza e Meningite. O pneumococo é o principal causador de sepse em crianças falcêmicas, dessa forma sua profilaxia é um dos principais redutores de mortalidade dessa doença. A influenza causa prejuízos o portador de anemia falciforme seja de forma direta (pneumonias) ou indireta (otite, sinusite e pneumonia pneumocócica), tornando o uso da vacinação importante para a melhora de qualidade de vida dos doentes e impedindo infecções graves (BRAGA 2007).

Quadro 3 - Esquema de imunização recomendadas para o paciente de anemia falciforme

Vacina	1ª dose	2ª dose	3ª dose	Reforço
Hepatite B*	Ao nascer	2 meses	6 meses	-
Hemófilus**	2 meses	4 meses	6 meses	15-18 meses
Pneumocócica conjugada 7-valente	2 meses	4 meses	6 meses	15 meses
Pneumocócica conjugada 23-valente	> 2anos de idade			Após 3-5anos da 1ª dose
Meningococo C	2 ou 3 doses se < 1ano, 1 dose se > 1ano			
Vírus Influenza	6 meses	7 meses	8 meses	anual

* Hepatite: a vacinação pode ser iniciada em qualquer idade . Deve ser administrada em três doses. Em adultos, deve ser administrada apenas naqueles com sorologia negativa para hepatite B.

**Hemófilus: se o esquema da vacina se iniciar a partir de:

• 7-12meses deve-se administrar duas doses com intervalos de dois meses, seguidas de reforço aos 15 meses.

• >1 ano de idade e < 19 anos de idade deve-se administrar apenas uma dose com reforço após cinco anos.

Fonte: (BRAGA 2007) adaptado

- Profilaxia de infecções

Segundo Lane (1996), os portadores de anemia falciforme são susceptíveis às infecções, sobretudo por germes encapsulados, uma vez que a função esplênica é perdida devido ao progressivo infarto do baço. Graças ao diagnóstico precoce realizado através da Triagem Neonatal, é possível introduzir precocemente a profilaxia com a penicilina sendo esta a mais importante intervenção no manejo da criança com doença falciforme para prevenção da infecção pneumocócica.

A penicilina V oral ou a penicilina G benzatina a cada 21 dias são os principais antibióticos empregados na profilaxia. Recomenda-se que esta seja iniciada nas crianças diagnosticadas na triagem neonatal a partir dos 2 meses até no máximo 4 meses de idade como demonstrado na tabela 4.

Quadro 4: Dosagem de penicilina V oral de acordo com peso e idade

Via e dose/peso da criança	0-15 kg (6-15 kg se IM)	15-25 kg	>25 kg
Oral 125mg	2x dia até 3 anos	Não aplicar	Não aplicar
Oral 250 mg	Não aplicar	2x dia entre 3 e 6 anos	Não aplicar
Oral 500mg	Não aplicar	Não aplicar	2x dia ou penicilina bezantina 1x a cada 21 dias (50.000U/kg)

Fonte: (BRAGA 2007) adaptado

No caso da penicilina bezantina é utilizado: 300.000 Us para crianças com peso superior a 6 kg e inferior a 10 kg, via IM (intramuscular); 600.000 Us para crianças com peso entre 10-25 kg via IM (intramuscular) e 1.200.000U para > 25 kg de peso, via IM (intramuscular). Em caso de alergia à penicilina utilizar a eritromicina: 20 mg/kg, via oral, duas vezes ao dia.

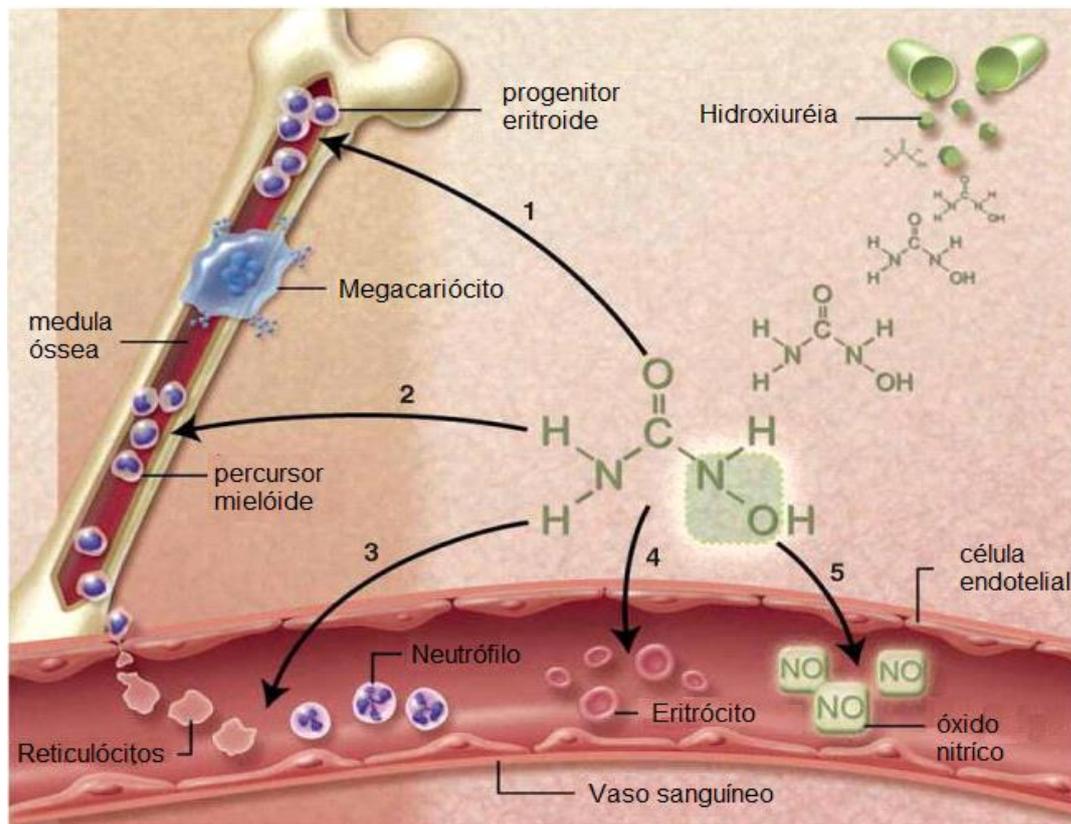
É extremamente importante enfatizar a cada consulta a importância da profilaxia. Embora o risco de septicemia pneumocócica diminua após a idade de 5 anos, muitos pacientes podem desenvolver infecções pneumocócicas graves mais tarde na vida, não havendo ainda um consenso mundial sobre qual a melhor idade para descontinuar a profilaxia. Uma vez que a função esplênica encontra-se ausente nos pacientes maiores de 5 anos, deve ser dado aos pais ou responsáveis a opção de continuar com a penicilina se assim o desejarem, levando em consideração os episódios infecciosos pregressos (NIH 2002).

- Hidroxiuréia (HU)

Hidroxiuréia é um composto químico que foi sintetizado pela primeira vez em 1869 por Dresler and Stein em uma série de experimentos nos quais tentavam extrair derivados da uréia (Rees 2011). Um século depois, foi introduzida principalmente para tratamentos quimioterápicos de vários tumores e leucemia. Na década seguinte seu uso foi expandido pela eficácia dessa substância no tratamento de melanoma, câncer ovariano, psoríase, policitemia vera e até HIV (McGann 2015). Em 1984 estudos comprovaram que o uso de Hidroxiuréia aumentava o número de HbF na doença falciforme (DF). Desta forma em 1998, com a aprovação na FDA, a HU entrou no arsenal terapêutico para combate da DF e se tornou o primeiro medicamento o qual comprovadamente previne complicações clínicas, melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevivência de pacientes com anemia falciforme (CANÇADO 2009; SEGAL 2008).

Os mecanismos de ação da HU ainda não foram totalmente desvendados. Seu principal benefício para doença falciforme é relacionada com sua habilidade para estimular o aumento de HbF, o qual inibe a polimerização do HbS e previne o processo de falcização dos eritrócitos (LEBENSBURGER 2010). Mas os benefícios da hidroxiuréia não se restringem apenas ao aumento de HbF, como demonstra a Figura 6.

Figura 6: Os múltiplos mecanismos da Hidroxiuréia na doença falciforme



Fonte: (WARE 2010) modificado

Há o bloqueio da síntese de DNA pela inibição da ribonucleotídeo redutase, no qual as células são mantidas em fase S do ciclo celular. Esta parada temporária da hematopoese leva a uma mudança da cinética eritrocitária a qual permite uma maior produção de HbF (FIGUEIREDO 2007; WARE 2010). A mielopoiese também é afetada causando neutropenia. Outros benefícios incluem uma reduzida expressão de moléculas aderentes ao endotélio dos vasos sanguíneos, diminuição da inflamação crônica através da redução de leucócitos e plaquetas além de níveis aumentados de óxido nítrico o qual pode facilitar a dilatação vascular e a indução da produção de HbF. (MCGANN 2015).

Segundo Oliveira (2017) a HU administrada por via oral é rapidamente absorvida e atinge o nível plasmático máximo entre 20-30 minutos (respondedores rápidos) e 60 minutos (respondedores lentos) após sua administração e meia vida plasmática de três a quatro horas, sendo metabolizada no fígado e excretada por via renal (80%). Recomenda-se uma dose inicial de 15 mg/kg/dia, uma única vez ao dia. A contagem do número de leucócitos e plaquetas deve ser monitorada através de

hemograma a cada duas semanas no início do uso. Esta dose inicial pode ser aumentada de 5 mg/kg/ dia a cada oito a doze semanas, sendo que o objetivo é alcançar a dose máxima tolerada, ou seja, a maior dose capaz de promover melhora o mais notável e rápido possível do curso clínico e laboratorial da doença, sem que haja toxicidade hematológica caracterizada pela aumento de reticulócitos e bilirrubina circulante advindos da hemólise, hepática que se define pelo aumento de duas vezes o valor referencial máximo das transaminases, e renal com elevação da ureia e creatinina ou gastrointestinal.

Além da redução do número de crises vaso-oclusivas, em longo prazo o uso da HU teve impacto positivo na qualidade de sobrevivência dos pacientes com AF, com redução do número de hospitalizações, tempo de internação, menor ocorrência de síndrome torácica aguda e menor necessidade de transfusão eritrocitária. Estudos têm indicado que o uso da HU tem impacto na redução da mortalidade de até 40% desses pacientes (BRAWLEY, 2008).

A anemia falciforme é uma doença grave com apenas uma medicação oral liberada no Brasil para melhora clínica dos pacientes. Desta forma, se torna necessário a verificação de seu uso com o intuito de demonstrar o perfil do usuário do medicamento e posteriormente demonstrar todos os seus benefícios clínicos.

II - Referências Bibliográficas

ADAMS RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle Cell and the Brain. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2001: 31- 46

BOHNSACK, JF; BROWN, E.J..The role of the spleen in resistance to infection. Ann Rev Med, 37 (1986), pp. 49-59

BOOTH, C; Inusa B; Obaro S.K. Infection in sickle cell disease: a review. Int J Infect Dis, 14 (2010),pp. e2-e12. Disponível em<
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971209001453>>

BRAGA, Josefina A. P.. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 233-238, set. 2007 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300009&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 25 maio 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300009>.

BRAWLEY, O.W. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. Annals of Internal Medicine. Atlanta, v.148 n.12, p.932-938, Jun. 2008.

BRUNIERA, Paula. Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 259-261, Sept. 2007. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300012&lng=en&nrm=iso>. access on 03 Apr. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300012>.

BUCHANAN GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle Cell Disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004:35-47.

CANÇADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A.. A doença falciforme no Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 204-206, Sept. 2007 .

Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300002&lng=en&nrm=iso>.access

on 03 Apr. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300002>.

CANÇADO, Rodolfo D. et al . Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 31, n. 5, p. 361-366, 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000500015&lng=en&nrm=iso>. access on 09 Feb. 2019. Epub Oct 09, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000076>.

FERREIRA, A.M. et al. Aplicações da biologia molecular no diagnóstico da anemia falciforme. Revista ciência e cultura, v.1, 2015.

FIGUEIREDO, M.S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. São Paulo, v.29, n.3, p.313-315, Jun. 2007.

HOWARD J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;169:492–505. [[PubMed](#)]

GLADWIN MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):886-95.

GILL FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood.* 1995; 86(2):776-83.

GONCALVES JCM, Braga JAP, Nione AS, Simoceli RA, Yamamoto M. Retinopatia falciforme em crianças. *Arq Bras Oftalmol.* 1990; 53:158-61

LANE PA. Sickle cell disease. *Pediatric Clinics of North America*. 1996;43:30:639-64.

Lebensburger JD, Pestina TI, Ware RE, et al. Hydroxyurea Therapy Requires HbF Induction for Clinical Benefit in a Sickle Cell Mouse Model. *Haematologica*. 2010;95(9):1599–603.

LOTEMBERG R, Hassell KL. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 58-65.

MACHADO, Roberto Ferreira Pinto. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 33, n. 5, p. 583-591, Oct. 2007 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000500015&lng=en&nrm=iso>.

McGann, P. T., & Ware, R. E. (2015). Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert opinion on drug safety*, 14(11), 1749-58.

National Institutes of Health - National Heart, Lung and Blood Institute - NIH Publication N° 02-2117. *The Management of sickle cell disease*. 4ª edition. 2002.

NOGUEIRA; K.D.A., SILVA; W.D.L., PAIVA; S.G. Diagnóstico laboratorial da anemia falciforme. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v.6, n.4, Pub.2, out. 2013.

NUZZO, D.V.P.; FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatría*, Rio de Janeiro, v.80, n.5, p.347-54, 2004.

OLIVEIRA, Adriana Fernandes Silva . *Uso da hidroxiureia no tratamento da anemia falciforme*. 2017. 13 f. Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2017.

OKPALA I. The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease – a red cell disorder. *Blood Rev.* 2004; 18:65-73.

Rees DC. The rationale for using hydroxycarbamide in the treatment of sickle cell disease. *Haematologica.* 2011;96(4):488–91

REIS, W. Anemia Falciforme: análises clínicas, 2010. Disponível em: <<https://wagner7.wordpress.com/2010/07/05/anemia-falciforme-2/>>.

SEDRAK A, Kondamudi NP. Sickle Cell Disease. [Updated 2018 Jan 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482384/>>

Segal JB, Strouse JJ, Beach MC, Haywood C, Witkop C, Park H, Wilson RF, Bass EB, Lanzkron S *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008 Mar; (165):1-95

SWITZER JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol.* 2006; 5:501-12.

TEIXEIRA RS. Função endotelial e sua associação com manifestações clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes com anemia falciforme. 2016. Disponível em <http://www7.bahiana.edu.br/jspui/handle/bahiana/253>

VICHINSKY EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000; 342:1855-65

VICHINSKY, EP. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. In: UpToDate, Basow, DS(Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009

VILELA, S. Hemograma completo, um resultado de exame de sangue com muitas informações. *Plugbr.net.* Disponível em: . Acesso em: 25 ago. 2017

Ware RE, Helms RW, SWiTCH Investigators Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH) Blood. 2012;119(17):3925–32.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Tratado de Hematologia. EDITORA Atheneu. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2014 p.205-225

ZAGO M.A, PINTO A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos, 2007, p.207-214.

Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a03>

ZANATTA, T.; MANFREDINI, V. Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de doenças falciformes. News Lab., 2009.

III. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

The **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors. Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or in part, translated into other languages requires prior permission of the editors.

The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

General information

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- Conflict of interest: Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or equipment-producing

companies cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned. Financial assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.

- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);
- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;
- Experimental studies involving animals should be conducted according to the Ethical Principles for Animal Experimentation recommended by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA, http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/363950/E_book_CONCEA.html), Brazilian Law No. 11.794/2008; or equivalent international guidelines. Authors should obtain previous approval from their local Institutional Committee for Ethics in Animal Experimentation or equivalent ethics committee. A statement of protocol approval from an Animal Ethics Committee (CEUA) or equivalent as well permit numbers must be included in the Methods section of the paper.

All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clintrialup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

Technical requirements

1. Article identification: a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d) Name, full

address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).

2. Abstract and keywords: Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine available at: <http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided in the title, abstract, and keywords, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

3. Manuscript content: **a) Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references; **b) Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance; **c) Review Articles:** narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references; **d) Update in the Specialty:** on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles; **e) Case Report:** should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. Case reports are not published with abstracts or keywords. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references; **f) Letters to the Editor:** a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations; **g) Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, two images, three authors and three references; **h) Scientific comments:** will only be accepted by invitation of the editors.

4. Acknowledgements: Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

5. References: should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

Examples of references: Printed documents

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
- **Books:** Chalmers J. Clinician’s manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997.249 p.
- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin`s Lymphomas. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak Prevalência de testes sorológicos relacionados á hepatitis B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 190 Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 260 Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.
- **Theses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p. **Electronic documents**
- **Articles in Periodicals:** Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfuss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras

hematopoéticas do sangue periférico. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>

- **Books:** Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>

- **Illustrations and photos:** Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.

- **Tables:** should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

SUBMISSION

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemotherapy) www.rbhh.org. Templates of copyright transfer, conflict of interest and animal rights forms are available on the site of the RBHH. All must be completed and uploaded to the submission site. Possible conflicts of interest of any author should be stated.

It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript.

The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership.

Correspondence address:

Fernando Ferreira Costa
Editor in Chief
Rua Carlos Chagas, 480
Campinas, SP, Brazil
CEP: 13083-970

IV. ARTIGO CIENTÍFICO

Uso de Hidroxiuréia em pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hospital Universitário de Sergipe – um estudo coorte

Use of Hydroxyureia in patients with sickle-cell disease assisted on a hospital in Sergipe, Brazil – a cohort study

Departamento de medicina da Universidade Federal de Sergipe

Autor responsável pela troca de correspondência:

Matheus Almeida Cardoso da Silva

Endereço: Rua Dr Francisco Moreira, 1600 Cnd Spazio Acqua Ed. Giardino Apt 1003, Bairro: Luzia.

Aracaju, Sergipe. CEP: 49045-285

Email: matheus_almeida_cardoso@hotmail.com

- **Resumo**

Introdução: - A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária a qual resulta na criação da HbS, responsável pela oclusão dos vasos sanguíneos e processos inflamatórios que ocasionam lesões em diversos órgãos e sistemas do corpo. A HU é o principal tratamento medicamentoso para a AF, pois aumenta a produção de HbF sendo responsável por prevenir complicações clínicas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência de pacientes. Este trabalho tem como objetivo avaliar a relação entre o uso de HU em pacientes com AF e diversos fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais além de identificar pacientes com critérios de uso desse medicamento, contudo ainda sem prescrição.

Métodos: - Trata-se de um estudo de coorte histórica, com algumas variáveis avaliadas transversalmente. Feita revisão dos prontuários dos pacientes para obtenção de dados referentes à triagem neonatal, idade, sexo, uso de hidroxiureia, aloimunização, variáveis laboratoriais, complicações clínicas e quantidade de internações por ano. As variáveis numéricas foram expressas através de medidas de tendência central: média ou mediana e valores mínimos e máximos, e as comparações entre grupos serão feitas por meio de um teste de médias (teste "t"). O nível de significância estatística foi $p < 0,05$.

Resultados: - Dentre os 272 pacientes com anemia falciforme analisados, 98 (ou 36%) são tratados com HU. Eles apresentam maior idade, menor chance de terem realizado triagem neonatal, maior probabilidade de terem realizado transfusões sanguíneas e de ser aloimunizado. Também existe relação entre o uso do medicamento e os pacientes que apresentaram colecistectomia, síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico, nefropatia, osteonecrose e maior número de internações hospitalares. Além da associação com o aumento de volume corpuscular médio e ferritina e da diminuição de leucócitos.

Conclusão: - O uso de hidroxiuréia se relacionou diretamente com idade, triagem neonatal, aloimunização, transfusão sanguínea, colecistectomia, STA, AVE, número de internações hospitalares, osteonecrose, nefropatia, VCM, ferritina, leucócitos. Ressalta-se que, provavelmente o tratamento com o HU foi iniciado após o aparecimento da complicação clínica, pois a grande maioria destas são indicação para o uso do mesmo. Também se identifica a existência de pacientes com indicação para uso de hidroxiuréia, mas cujo tratamento ainda não foi prescrito.

Palavras-chaves: Anemia falciforme; hidroxiuréia; evolução clínica.

- **Abstract**

Introduction: - Sickle cell anemia (SCA) is a hereditary globulopathy that results in the creation of hemoglobin S, responsible for vaso-occlusion of blood vessels and inflammatory processes that cause injury to various organs and systems. Hydroxyurea (HU) is the main treatment for SCA because it increases the formation of HbF and is responsible for preventing clinical complications, improving quality of life and increasing patient survival. This study aims to demonstrate the relation between the use of HU in sickle cell patients and several epidemiological, clinical and laboratory elements besides identifying patients with medical indication of use but not in treatment yet.

Methods: - It is a historical cohort study, with some variables evaluated transversally. The patients' charts were reviewed to obtain data on neonatal screening, age, sex, use of hydroxyurea, alloimmunization, laboratory variables, clinical complications and number of hospitalizations per year. The numerical variables will be expressed through central tendency measures: mean or median along with minimum and maximum values, comparisons between groups will be made by means of a means test (independent or paired "t" test, as appropriate). The level of statistical significance will be $p < 0.05$.

Results: - Of the 272 patients with sickle cell anemia, about 98 (or 36%) are treated with Hydroxyurea. They are associated with a higher mean age, less chance of having neonatal screening, more likely to have blood transfusion, and alloimmunization. There was also a direct relationship between the use of the drug and a higher probability of cholecystectomy, ACS, CVA, nephropathy, osteonecrosis and higher number of hospital admissions. In addition to the association with the increase of MCV and ferritin besides the decrease of WBC.

Conclusion - The use of hydroxyurea was directly related to mean age, neonatal screening, alloimmunization, blood transfusion, cholecystectomy, ACS, CVA, number of hospital admissions, osteonecrosis, nephropathy, MCV, ferritin, WBC. It should be noted that, probably the use of HU started as a consequence of the clinical complications found because they are medical indications of treatment. Also it was identified that there are patients with clinical indications of HU use but didn't started the treatment yet.

Keywords: Sickle cell anemia, Hydroxyurea, clinical evolution

- **Introdução**

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária originada pela substituição de ácido glutâmico pela valina na cadeia β da hemoglobina. Tal alteração resulta na criação da Hemoglobina S, a qual causa as hemácias a sofrerem fisiologicamente um processo de falcização, transformando no formato de meia-lua ou foice¹. Esta transformação causa vaso oclusão dos vasos sanguíneos e processos inflamatórios os quais ocasionam lesões isquêmicas em diversos órgãos e sistemas do corpo^{2,3}.

O único tratamento medicamentoso para anemia falciforme autorizado pelo Ministério da Saúde é hidroxiuréia (HU)¹⁶. Sintetizado pela primeira vez em 1869 por Dresler and Stein, entrou no arsenal terapêutico para combate da AF em 1998^{4,5}. Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas sabe-se que este composto estimula a produção de hemoglobina fetal (HbF), resultando na inibição a polimerização dos eritrócitos e consequentemente diminui os quadros vaso-oclusivos e inflamatórios característicos da anemia falciforme^{6,7}. Graças a estas propriedades o HU se tornou o primeiro medicamento para AF que comprovadamente previne complicações clínicas, melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevivência de pacientes da anemia falciforme^{2,8}.

Tendo em vista a importância da hidroxiuréia no tratamento da anemia falciforme, este trabalho objetiva avaliar a relação entre o uso de HU de pacientes e diversos fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, além de identificar pacientes com critérios de uso de HU, contudo ainda sem prescrição.

- **Pacientes e métodos**

Trata-se de um estudo de coorte histórica, com algumas variáveis avaliadas transversalmente. Foram incluídos pacientes com anemia falciforme atendidos Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

Foi feita revisão dos prontuários dos pacientes para obtenção de dados referentes à triagem neonatal, idade, sexo, região, uso de HU, variáveis laboratoriais (hemoglobina, volume corpuscular médio, leucócitos, monócitos, plaquetas, reticulócitos, bilirrubina indireta, desidrogenase lática, microalbuminúria e ferritina), complicações clínicas e quantidade de internações por ano.

Foram utilizados dados do Hemocentro de Sergipe (HEMOSE) referentes à quantidade de transfusões de hemácias por paciente desde o ano de 2010 e aloimunização. Os exames imunohematológicos foram realizados como rotina pré-transfusional no hemocentro local. Realizada pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) usando o método de aglutinação em coluna de centrifugação em gel (Biorad).

As variáveis numéricas se expressaram através da média e valores mínimos e máximos, e as comparações entre grupos realizaram-se por meio de um teste de médias (teste “t” independente ou pareado, conforme for adequado). As variáveis categóricas foram relatadas em valores proporcionais, e as comparações entre grupos, pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. O nível de significância estatística será $p < 0,05$.

• Resultados

Foram analisados 272 pacientes com média de 13,7 anos de idade sendo 52,9% dos participantes do sexo masculino e 73,5% provenientes do interior do estado de Sergipe. Dos portadores de anemia falciforme analisados, 98 (ou 36%) utilizam hidroxiuréia. Nesse grupo a média de idade se constitui em 17,7 anos com 50% sendo do sexo masculino e 75,5% vindos do interior do estado. Como demonstra a tabela 1, sexo e procedência dos pacientes não tem significância estatística em relação ao uso de HU.

Tabela 1: Relação entre dados epidemiológicos e o uso de HU em pacientes com anemia falciforme

Variáveis (n)	Total	Sem HU Nº (%)	Total em uso de HU	Com HU Nº (%)	P
Idade (anos) *	271	11,5	97	17,7	0,012
Sexo (masculino)	272	144 (52,9%)	98	49(50%)	0,235
Região (interior)	272	200 (73,5%)	98	74(75,5%)	0,292
Triagem neonatal* (sim)	272	71 (26,3%)	98	3(3%)	>0,001
PAI* (positivo)	173	34 (19,6%)	77	21(27,8%)	>0,001
Transfusão (sim) *	272	181 (66,5%)	98	79(80,6%)	>0,001

PAI: Pesquisa de anticorpos irregulares

Ao analisar as complicações clínicas e o uso de HU, foi observado que pacientes que utilizam este medicamento apresentaram (antes ou após o início do uso) mais acidente vascular encefálico, colecistectomia, síndrome torácica aguda,

nefropatia, osteonecrose e internações/ano. Não foram encontradas diferenças nas variáveis: hipertrofia ventricular esquerda, priapismo e úlceras (tabela 2).

Tabela 2: Relação entre principais complicações da doença falciforme e uso de Hidroxiuréia

Complicações (n)	Total Sem uso de HU	Sim Nº (%)	Total em uso de HU	Sim Nº (%)	P
HVE	85	28 (32,9%)	69	19(27,5%)	0,238
AVE*	174	5(2,9%)	97	20(20,6%)	>0,001
Colecistectomia*	174	17(9,8%)	96	29(30,2%)	>0,001
STA*	173	7(4,1%)	97	17(17,5%)	>0,001
Internações/ano* (n)	173	0,42	94	0,86	>0,001
Nefropatia*	174	8(4,6%)	97	14(14,4%)	0,003
Osteonecrose*	173	6(3,5%)	97	13(13,4%)	0,002
Priapismo	90	6(6,7%)	51	5(9,8%)	0,259
Úlceras	174	9(5,2%)	97	8(8,2%)	0,166

HVE: Hipertrofia ventricular esquerda; STA: síndrome torácica aguda; AVC: acidente vascular encefálico.

Dado importante observado neste trabalho é que na amostra estudada existem pacientes com complicações clínicas que indicam o uso de hidroxiuréia, contudo ainda não iniciaram. No estudo não foram definidas as causas da falta do uso. Desses pacientes: 5 apresentaram AVE, 28 com hipertrofia ventricular esquerda, 8 com nefropatia, 6 com osteonecrose, 6 com priapismo e 7 com Síndrome Torácica Aguda.

Em relação aos valores laboratoriais: apenas a ferritina, leucócitos e VCM possuem diferença estatisticamente significativa com o uso de hidroxiuréia, conforme demonstrado na tabela 3.

Tabela 3: Valores laboratoriais de pacientes com anemia falciforme em uso ou não de Hidroxiuréia

Variáveis (média)	Uso de HU	Sem HU	P
Hemoglobina (g/dl)	8,4	8,3	0,320
Bilirrubina Indireta (mg/dl)	2,45	2,49	0,901
DHL (U/L)	820,9	889,2	0,201
Ferritina (ng/dl)	1074,5	482,1	*>0,001
Leucócitos (/mm ³)	10951,1	13179,8	*>0,001
Microalbumina (g/dl)	156,2	28,5	0,147
Monócitos (/mm ³)	936,7	1011,3	0,498
Plaquetas (/mm ³)	432310	401765	0,400
Reticulócitos (%)	7,4	7,9	0,396
VCM (fL)	98,9	88,3	*>0,001

- **Discussão**

Com seu grande impacto na melhora da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com anemia falciforme, a HU se tornou o tratamento de primeira escolha para esta doença¹⁶. Embora novos medicamentos como o rivipansel e o SelG1 estejam sendo pesquisados, o HU se mantém como único tratamento medicamentoso para doença falciforme liberado pelo Ministério da Saúde^{16,23}. Estudos demonstram uma taxa entre 30 e 35% no uso desse fármaco entre os doentes falciformes, com este trabalho tendo uma taxa de 36%^{9,15,16}.

A literatura estudada indica uma média de idade entre 8,5 e 24,3 para usuários de HU. Este artigo demonstra média de 17,7 anos, estando dentro do intervalo de estudos recentes^{9,10,11,15}. Foi encontrada diferença de 6,2 anos da média de idade entre os usuários de HU dos que não são tratados com este fármaco. Dado discordante foi relatado na literatura em que a diferenças entres esses pacientes foi de apenas 1 ano.⁹

Os artigos analisados não demonstram diferenças com significância entre os sexos com a prevalência do sexo masculino variando entre 45 e 55%, achados também encontrados neste trabalho ($p = 0,235$)^{9,11,12}.

É de interesse observar que, apesar do ambulatório desse estudo se situar na capital do estado de Sergipe, 75,5% dos pacientes moram no interior do estado. É possível atribuir esse fato à pequena dimensão territorial do estado, tornado mais fácil o acesso às consultas e também o serviço de hematologia pediátrica do Hospital Universitário ser o único serviço especializado no estado de Sergipe o qual atende pacientes do SUS. Destaca-se que apesar desse número, este estudo não observou nenhuma relação significativa entre a região do doente e o uso de HU ($p = 0,292$).

Quanto a aloimunização este estudo demonstra que há maior frequência de usuários de HU nos pacientes aloimunizados ($p=0,00001$), fato que vai de encontro ao estudo realizado por *Telen et al* a qual, embora tenha também achado um maior número de aloimunizados naqueles em tratamento com hidroxiuréia, não encontrou nenhuma relação de significância estatística entre esses dois fatores¹³.

A realização de transfusões sanguíneas é outro fator o qual esta pesquisa mostra significante relação com o uso de HU ($p= 0,000091$). Há um maior número de pacientes transfundidos no grupo tratado com HU sendo a porcentagem de pacientes que realizaram este procedimento (80,6%) maior que a literatura

estudada¹⁴. Tal dado pode ser explicado pela maior gravidade do quadro dos usuários de HU, necessitando de transfusões para sua estabilização.

Não menos importante, a prática da triagem neonatal comprovou-se muito pequena naqueles que usam a hidroxiuréia como terapêutica (3%), ainda mais se comparado com aqueles que não a utilizam (39%). Estes dados podem ser relacionados à menor idade dos pacientes que tiveram o diagnóstico pela triagem neonatal, visto que no estado de Sergipe a eletroforese de hemoglobina foi incorporada na triagem em outubro de 2011. Além disso, no estado ainda tem deficiência na realização da triagem neonatal, dados da Secretaria da Saúde de Sergipe demonstra que menos de 50% dos recém-nascidos realizaram a triagem neonatal em 2017.²⁴

A anemia falciforme pode ter uma variedade de apresentações clínicas, o paciente pode ser assintomático ou ter manifestações de acordo com o tipo de complicação e o órgão afetado¹⁷. Das principais complicações clínicas, foram estudadas: AVC, STA, colecistectomia, nefropatia, osteonecrose, HVE, priapismo e úlceras; com apenas as 3 últimas citadas não obtendo relação estatisticamente relevante com o uso de hidroxiuréia.^{14, 15}

Em relação ao AVC, STA, colecistectomia, nefropatia e osteonecrose; todas estas complicações apresentam maior prevalência no grupo de pacientes em uso de hidroxiuréia nesse estudo. É provável que o tratamento medicamentoso foi iniciado após o paciente contrair a complicação clínica pois, a grande maioria destas apresentações são indicação para o uso de HU¹⁶. Desta forma os achados deste estudo não contrariam a vasta literatura sobre diminuição dessas complicações ao uso de hidroxiuréia^{5, 16, 17}.

Destaca-se a existência de pacientes com indicação de uso de hidroxiuréia (STA, AVC, nefropatia e osteonecrose) os quais não estão sendo tratados com o medicamento. É hiperativo que estes pacientes sejam identificados e comece seu tratamento o mais rápido possível, pois seu uso causa grande diminuição da morbimortalidade destes doentes^{5, 16, 18}.

Laboratorialmente, a literatura demonstra que o tratamento com hidroxiuréia causa um aumento de hemoglobina, VCM, ferritina e plaquetas além de diminuição de Leucócitos, monócitos, reticulócitos, DHL e bilirrubina indireta^{9, 10, 11, 19, 20, 21, 22}. Estes achados condizem com a pesquisa realizada neste artigo embora apenas a

Ferritina ($p=0,00014$), VCM ($p=0,000001$) e Leucócitos ($p=0,00001$) tiveram significância estatística.

- **Conclusão**

Conclui-se que a prevalência dos usuários de HU nesse estudo é de 36%. Eles estão associados a uma maior idade, taxa transfusional, e aloimunização, e menor chance de terem realizado triagem neonatal.

Comprova-se uma associação entre o uso de HU e maior frequência de colecistectomia, síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico, nefropatia, osteonecrose e maior número de internações hospitalares. Laboratorialmente constata-se a relação direta entre o uso de hidroxiuréia e o aumento de VCM e ferritina além da diminuição do número de leucócitos.

Ressalta-se que, provavelmente o tratamento com o HU foi iniciado após o paciente contrair a complicação clínica, pois a grande maioria destas apresentações são indicação para o uso do mesmo.

Neste trabalho não houve relação estatisticamente significativa entre o tratamento com HU com o sexo ou a região do paciente; a prevalência de hipertrofia ventricular esquerda, priapismo e úlceras; além de associação com os valores de hemoglobina, microalbuminúria, plaquetas, DHL, bilirrubina indireta, monócitos e reticulócitos.

Também se destaca a existência de pacientes com complicações clínicas que indicam o uso de hidroxiuréia, contudo ainda não iniciaram o tratamento.

- **Referências Bibliográficas**

- 1 NUZZO, D.V.P.; FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatría*, Rio de Janeiro, v.80, n.5, p.347-54, 2004.
- 2 CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007. ISSN 15168484.
- 3 ZAGO, M. A. Considerações gerais. In: ANVISA (Ed.). **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes** Brasília: Anvisa, 2002. p.10-12.
- 4 Rees DC. The rationale for using hydroxycarbamide in the treatment of sickle cell disease. *Haematologica*. 2011;96(4):488–91
- 5 McGann, P. T., & Ware, R.E.(2015). Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert opinion on drug safety*, 14(11), 1749-58.
- 6 Ware RE, Helms RW, SWiTCH Investigators Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH) *Blood*. 2012;119(17):3925–32.
- 7 Lebensburger JD, Pestina TI, Ware RE, et al. Hydroxyurea Therapy Requires HbF Induction for Clinical Benefit in a Sickle Cell Mouse Model. *Haematologica*. 2010;95(9):1599–603.
- 8 Segal JB, Strouse JJ, Beach MC, Haywood C, Witkop C, Park H, Wilson RF, Bass EB, Lanzkron S *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008 Mar; (165):1-95.
- 9 Yahouédéhou S. C. M. A., Carvalho M. O. S., Oliveira R. M., et al. Sickle cell anemia patients in use of hydroxyurea: association between polymorphisms in genes encoding metabolizing drug enzymes and laboratory parameters. *Disease Markers*. 2018;2018:11. doi: 10.1155/2018/6105691.6105691

- ¹⁰ Thomas R. Kinney et al.. "Safety of Hydroxyurea in Children With Sickle Cell Anemia: Results of the HUG-KIDS Study, a Phase I/II Trial." *Blood* 94, no. 5 (1999): 1550-1554. Accessed February 12, 2019. <http://www.bloodjournal.org/content/94/5/1550>.
- ¹¹ GROSS, Luisa Grave et al. O perfil e resposta ao tratamento com hidroxiuréia dos pacientes pediátricos com doença falciforme acompanhados em um serviço de referência (CRAF/HCPA). **Clinical and biomedical research. Porto Alegre**, 2016.
- ¹² PEREIRA, S.A.S; CARDOSO, C.S. et al. Doença falciforme e qualidade de vida: um estudo da percepção subjetiva dos pacientes da Fundação Hemominas, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2008;30(5):411-416
- ¹³ Telen, Marilyn J et al. "Alloimmunization in sickle cell disease: changing antibody specificities and association with chronic pain and decreased survival" *Transfusion* vol. 55,6 Pt 2 (2014): 1378-87.
- ¹⁴ Sant'Ana PG, Araujo AM, Pimenta CT, et al. Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;39(1):40-45.
- ¹⁵ SILVA-PINTO, Ana Cristina et al . Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo , v. 131, n. 4, p. 238-243, 2013 .
- ¹⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme. Relatório de Recomendação 2016.
- ¹⁷ SEDRAK A, Kondamudi NP. Sickle Cell Disease. [Updated 2018 Jan 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482384/>>

- ¹⁸ ARAUJO, Olinda Maria Rodrigues de et al . Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto,v.23, n.1, p.67-73, Feb. 2015.
- ¹⁹ Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, et al. Hydroxyurea for children with sickle cell anemia in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2019;380:121-131.
- ²⁰ Hankins, Jane S et al. “From infancy to adolescence: fifteen years of continuous treatment with hydroxyurea in sickle cell anemia” *Medicine* vol. 93,28 (2014): e215.
- ²¹ Shome, Durjoy K et al. “The Effect of Hydroxyurea Therapy in Bahraini Sickle Cell Disease Patients” *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion* vol. 32,1 (2015): 104-9.
- ²² Kinney, T. R., Helms, R. W., O’Branski, E. E., Ohene-Frempong, K., Wang, W., Daeschner, C., Vichinsky, E., Redding-Lallinger, R., Gee, B., Platt, O. S., & Ware, R. E. (1999). Safety of Hydroxyurea in Children With Sickle Cell Anemia: Results of the HUG-KIDS Study, a Phase I/II Trial. *Blood*, 94(5), 1550-1554. Accessed February 12, 2019. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/94/5/1550>.
- ²³ Telen, Marilyn J. “Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease” *Blood* vol. 127,7 (2016): 810-9.
- ²⁴ Secretaria Estadual da Saúde de Sergipe. SES compõe relatório anual de ações em triagem neonatal. 2018. Disponível em, <<https://www.saude.se.gov.br/?p=19112>>.