

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

RENATA DA COSTA MAGALHÃES
THAÍS DE OLIVEIRA LISBOA

**NOVE ANOS (2000 – 2008) DE EXPERIÊNCIA COM O USO DE HIDROXIURÉIA
EM PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME NO
AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DA FUNDAÇÃO HEMOPA**

Belém
2011

RENATA DA COSTA MAGALHÃES

THAÍS DE OLIVEIRA LISBOA

**NOVE ANOS (2000 – 2008) DE EXPERIÊNCIA COM O USO DE HIDROXIURÉIA
EM PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME NO
AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DA FUNDAÇÃO HEMOPA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.

Orientadora: Prof^a. Msc. Maria do
Socorro de Oliveira Cardoso.

Belém

2011

RENATA DA COSTA MAGALHÃES
THAÍS DE OLIVEIRA LISBOA

**NOVE ANOS (2000 – 2008) DE EXPERIÊNCIA COM O USO DE HIDROXIURÉIA
EM PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME NO
AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DA FUNDAÇÃO HEMOPA**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Orientador(a)

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

A Deus por todas as bênçãos alcançadas.

Aos meus pais pelos valores aprendidos, os quais me tornaram a pessoa que sou hoje. Meu pai, Samuel, ensinou e ensina a mim e aos meus irmãos como viver a vida, como ser uma pessoa de caráter, responsável por seus atos e que confia mais nas palavras dos homens do que num simples papel. Minha mãe, Nazaré, apresenta como essência o amor e a felicidade. Vocês meus pais, são o que de mais importante eu tenho.

Aos meus irmãos, Marcelo e Carla, que foram meu espelho no meu crescimento e amadurecimento. Muito do que sou hoje também é graças a vocês.

Aos meus tios e primos, que são como pais e irmãos para mim, sempre presentes em todos os momentos da minha vida.

Aos meus amigos, desde os de infância até os que ganhei na faculdade, pela amizade, pelos sorrisos somados e lágrimas divididas, por tudo que vivemos e pelo que ainda vamos viver juntos.

A todos que torcem por mim.

Renata da Costa Magalhães.

Aos meus pais, Mônica e Solano, pelo apoio, carinho, amor e dedicação. Sempre lutaram para que pudessem me proporcionar as melhores oportunidades, muitas vezes sacrificando seus próprios sonhos em favor dos meus. Vocês são exemplos de honestidade, responsabilidade e caráter.

A minha amada irmã, Cinthia, pela amizade e pelo grande incentivo nos momentos de insegurança. A ti dedico amor e gratidão eterna.

Aos meus avós, pelo amor e dedicação incondicionais.

As minhas amigas, pelo companheirismo e prazer da convivência.

Thaís de Oliveira Lisboa.

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, pela sabedoria humana.

As **nossas famílias**, que sempre nos apóiam na realização e concretização de todos os nossos sonhos.

A **Prof^a. Msc. Maria do Socorro de Oliveira Cardoso**, que sempre esteve disponível nos momentos que precisamos, nos prestando auxílio e atenção para a realização deste trabalho.

Aos **funcionários da Gerência de Arquivo Médico (GEAME)** do HEMOPA, Rosa de Fátima Gurjão, Socorro Queiroz, Valdo Sousa e Sérgio Sardinha por nos receberem com carinho, abdicando do seu tempo para pegarem prontuários do arquivo, sendo de fundamental importância para a concretização deste estudo.

Aos nossos **queridos amigos de sala**, que dividiram momentos de felicidade, angústias e vitórias, dedicamos nossa gratidão e carinho. Agradecemos em especial aos amigos mais próximos. Os momentos bons que vivemos nos deram forças para passar pelas dificuldades e ter certeza que construímos um sentimento sincero que jamais se acabará.

A **todos** que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

RESUMO

A hidroxiuréia (HU) vem sendo estudada nos últimos anos, pelo seu poder de elevar os níveis de Hemoglobina Fetal (HbF) nos pacientes com anemia falciforme (AF), sendo útil na proteção contra os episódios de eletrofalcização e vaso-oclusão. O presente estudo avaliou o impacto do tratamento dessa droga na qualidade de vida desses pacientes, através da diminuição das internações hospitalares, necessidades transfusionais, crises álgicas e infecções, além de conhecer as causas de interrupção do tratamento, as causas de óbito e os níveis de hemoglobina (Hb) e HbF após o início da HU. Realizou-se um estudo retrospectivo com análise de 25 prontuários de pacientes adultos e pediátricos portadores de AF, cadastrados no Ambulatório da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (Hemopa), no período de 2000 a 2008. Dos 25 pacientes, 4 apresentaram toxicidade medicamentosa por elevação de aminotransferases hepáticas, leucopenia e plaquetopenia, suspendendo a medicação até a normalização de seus níveis. Observou-se casos de complicações da AF como hiperesplenismo, colelitíase e acidente vascular encefálico (AVE) antes da introdução da HU. A maioria dos falcêmicos iniciou a terapia medicamentosa antes dos 18 anos. Houve redução das necessidades transfusionais, internações e infecções após o início da HU, assim como a elevação da média da Hb e HbF, porém a ocorrência das crises álgicas aumentaram em alguns pacientes. Concluiu-se que essa droga aumenta os níveis de HbF, sendo útil na melhoria da qualidade de vida desses pacientes, com poucos efeitos adversos, que são dose dependentes, sugerindo assim que a HU tem o potencial de reduzir a morbimortalidade. Como a maioria dos usuários está na faixa pediátrica, há uma necessidade da complementação desse estudo sobre os seus impactos no crescimento e desenvolvimento dessas crianças.

Palavras-chave: anemia falciforme; hidroxiuréia; tratamento; hemoglobina fetal.

ABSTRACT

Hydroxyurea (HU) has been studied in recent years for their ability to increase levels of Fetal Hemoglobin (HbF) in patients with sickle cell disease (SCA) and is useful in protecting against vaso-occlusive complications. This study evaluated the impact of this drug on life quality of these patients by reducing hospitalizations, transfusion requirements, painful episodes and infections, understand the causes of treatment interruption, death and levels of hemoglobin (Hb) and HbF after initiation of HU. It was performed a retrospective study of 25 adults and pediatrics medical records with SCA enrolled in the Clinic Foundation Center of Hemotherapy and Hematology of Pará (Hemopa) in the period 2000 to 2008. Of 25 patients, 4 had drug toxicity by elevation of hepatic enzymes, leucopenia and thrombocytopenia, stopping the medication until the normalization of their levels. There are case of SCA complications as hypersplenism, cholelithiasis and stroke before HU introduction. Most of sickle cell drug therapy initiated before 18 years old. There was a reduction of transfusion requirements, infections and hospitalizations after the onset of HU, as well as the increase in mean Hb and HbF, however, the frequency of painful episodes increased in some patients. It was concluded that this drug increases the levels of HbF and is useful in improving the life quality of these patients, with few adverse effects, which are dose dependent, suggesting that HU has the potential to reduce morbidity and mortality. Since most users are in the pediatric population, there is a need for the completion of this study on this impact on growth and development of these children.

Key-words: sickle cell disease; hydroxyurea; treatment; fetal hemoglobin.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF: Anemia falciforme;

AIT: Ataque isquêmico transitório;

ALT: Alanino aminotransferase;

APAC: Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo;

AST: Aspartato aminotransferase;

AVC: Acidente vascular cerebral;

AVE: Acidente vascular encefálico;

AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico;

BD: Banco de dados;

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa;

CPF: Cadastro de Pessoa Física;

DF: Doença falciforme;

EUA: Estados Unidos da América;

HbA: Hemoglobina A;

HbAA: Homozigose da hemoglobina A;

HbAS: Hemoglobina AS (traço falciforme);

HbF: Hemoglonia fetal;

HbS: Hemoglobina S;

HbSS: Homozigose da hemoglobina S;

HEMOPA: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará;

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b;

HIV: Vírus da imunodeficiência humana;

HLA: Antígeno leucocitário humano;

HU: Hidroxiuréia;

Ibid: Ibidem (do latim “no mesmo lugar”);

IVAS: Infecção das vias aéreas superiores;

MMII: Membros inferiores;

MS: Ministério da Saúde;

PS: Fosfatidilserina;

SARA: Síndrome da angústia respiratória;

STA: Síndrome torácica aguda;

TCTH: Transplante de células-tronco hematopoéticas;

TMO: Transplante de medula óssea;

VCM: Volume corpuscular médio;

VHB: Vírus da hepatite B;

VHC: Vírus da hepatite C;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	15
2.1. GERAL.....	15
2.2. ESPECÍFICOS.....	15
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	26
5. RESULTADOS.....	29
6. DISCUSSÃO.....	38
7. CONCLUSÃO.....	45
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	46
APÊNDICE A.....	50
APÊNDICE B.....	57

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma das doenças genéticas mais estudadas e comuns do mundo. É decorrente de uma mutação na cadeia beta da hemoglobina, originando uma globina mutante, denominada hemoglobina S (HbS). Em algumas ocasiões, estas moléculas mutantes podem sofrer polimerização com falcização, assumindo o formato de foice, daí a denominação de anemia falciforme (BRASIL, 2006).

A AF é determinada pela homozigose da hemoglobina S (HbSS), ou seja, a criança recebe de cada um dos pais um gene para hemoglobina S, que além de ser a forma mais prevalente das síndromes falciformes é a que apresenta maior gravidade clínica e hematológica (MOUSINHO-RIBEIRO et al., 2008). É caracterizada por uma anemia hemolítica crônica, em que o paciente apresenta-se mais susceptível às infecções e episódios vaso-oclusivos recorrentes, assim como lesões orgânicas crônicas e crises álgicas agudas (SILVA; SHIMAUTI, 2006). Quando a criança herda de um dos pais o gene para hemoglobina A e outro para hemoglobina S, são denominadas traço falciforme, elas são saudáveis e nunca desenvolvem a doença (BRASIL, 2006).

Essa doença tem como origem a Ásia Menor e entre o século XV e metade do XIX foi trazida às Américas, através do tráfico de escravos (MOUSINHO-RIBEIRO et al., 2008). No Brasil, a distribuição do gene S é heterogênea, sendo mais freqüente em regiões onde a descendência negra é maior, como no Norte e Nordeste. Estima-se que haja no Brasil mais de 2 milhões de portadores do gene Hb S, desses, mais de 8 mil apresentam a forma grave (SS) (SILVA; SHIMAUTI, 2006) .

O Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde, publicado na Portaria GM/MS nº 822, assinada pelo Ministro José Serra, em 6 de junho de 2001, estima que nasçam por ano, em torno de 3500 crianças no Brasil, com doença falciforme e 200 com traço. A maior concentração dessas pessoas está nos estados da Bahia, Rio de Janeiro, Pernambuco, Minas Gerais e Maranhão (BRASIL, 2006). Segundo dados da Gerência de Arquivo Médico (GEAME) da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), tem-se registrados 537 pacientes ativos portadores de doença falcêmica, 315 são HbSS, 162 HbFS, 57 HbSC e 3 HbSD.

Dentre as opções terapêuticas mais eficazes no tratamento desta doença, estão transfusão sanguínea, transplante de medula óssea (TMO) e a hidroxiuréia (HU). O TMO quando se tem um doador compatível, é a medida curativa, porém é considerado de alto risco devido possíveis complicações e mortalidade (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

Em 1960, a HU começou a ser utilizada, sendo considerada como um agente mutagênico, citotóxico, recombinogênico e antineoplásico. Inibe a ribonucleotídeo redutase, mantendo as células em fase S do ciclo celular, impedindo assim, a conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos, interferindo na divisão celular (ibid.). A HU é bastante conhecida por servir de tratamento quimioterápico em síndromes mieloproliferativas como leucemia mieloide crônica e policitemia vera (BANDEIRA, et al.,2004).

Estudos em adultos demonstraram que a HU eleva os níveis de hemoglobina fetal (HbF), em cerca de 60%, em pacientes com anemia falciforme, com pouco ou nenhum efeito adverso, além de reduzir o número de reticulócitos, neutrófilos e plaquetas. O seu uso como tratamento dessa hemoglobinopatia teve início na década de 80, nos pacientes adultos e posteriormente autorizado em crianças (ibid.).

Como comprovado em vários estudos, a concentração elevada de HbF, em pacientes com anemia falciforme, é útil na proteção contra episódios de eritrofalcização e vaso-oclusão, sendo, portanto, um fator moderador dos sinais e sintomas clínicos deste processo, como redução no número de internações, de crises dolorosas, crises de sequestro esplênico e da necessidade de transfusão sanguínea. Em crianças é ainda uma incógnita o uso dessa droga, por ainda não se saber os reais riscos, como de mielotoxicidade, quando usada por longo período (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

Entre os efeitos colaterais mais frequentes dessa medicação estão: desenvolvimento de úlceras em membros inferiores nos pacientes com síndromes mieloproliferativas; náuseas e sintomas gastrintestinais; hiperpigmentação de unhas, palmas e planta dos pés. Importante ressaltar que por sua excreção ser renal, pacientes com insuficiência renal devem utilizar dose baixa. Há um baixo risco de desenvolvimento de neoplasia em decorrência do uso da HU (FIGUEIREDO, 2007).

Embora a droga evite a falcização do eritrócito, a anemia hemolítica crônica, o infarto, as crises álgicas vaso-oclusivas e a necrose em diversos órgãos, requer atenção e

estudos minuciosos por um longo período de acompanhamento quanto às possíveis ações genotóxicas, já que pode causar alterações irreversíveis no material genético, com consequências ao organismo (MOUSINHO-RIBEIRO, 2008).

Apesar das dúvidas que ainda norteiam quanto ao uso prolongado da hidroxiuréia é considerada atualmente, a melhor opção terapêutica disponível na melhoria clínica e hematológica desses pacientes. Vêm sendo pesquisados outros quimioterápicos com efeito similar à HU, que atuam na fase S do ciclo celular, como o butirato e os hormônios esteróides. Havendo assim, a possibilidade de ser substituída no futuro por essas drogas sem o potencial carcinogênico (SILVA; SHIMAUTI, 2006) (DUARTE, 2002) (FIGUEIREDO, 2007).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o impacto do tratamento com hidroxiuréia na qualidade de vida dos pacientes com anemia falciforme, acompanhados no Ambulatório de Hematologia da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Pará, assim como possíveis efeitos colaterais relacionados ao medicamento.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a redução das internações por complicações;
- Verificar a redução das necessidades transfusionais;
- Identificar se houve diminuição das crises álgicas;
- Verificar a redução das infecções;
- Conhecer as causas de interrupção do tratamento;
- Avaliar os níveis de Hb e HbF antes e após o início da HU.
- Conhecer as causa de óbito desses pacientes.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A Anemia Falciforme originou-se na Ásia Menor e foi trazida às Américas pelos navios negreiros, entre o século XV e a metade do século XIX. Atualmente, a AF é uma das hemoglobinopatias mais frequentes e representa a mais comum no Brasil. Em virtude da heterogênea distribuição da população negra nas diferentes regiões do país, a doença concentrou-se mais nas regiões Norte e Nordeste, onde a proporção de antepassados negros é maior (NAOUM, 2000). Apesar de afetar cerca de 0,1% a 0,3% da população negra brasileira, a AF acomete uma parcela cada vez mais relevante da população caucasóide, em decorrência da alta taxa de miscigenação que existe no Brasil (SILVA et al., 1993).

As síndromes falciformes são um conjunto de doenças caracterizadas pela desordem qualitativa da hemoglobina, em que herda-se, sob diferentes genótipos, o gene da hemoglobina S (HbS). Nessas moléstias, a concentração da HbS costuma estar acima de 50% (BANDEIRA et al., 2004).

Dentre as síndromes, a mais importante é a homozigose para o gene HbS ou anemia falciforme que, além de ser a forma mais prevalente é, geralmente, a que revela maior gravidade clínica e hematológica, tanto que seus pacientes apresentam danos orgânicos desde a infância, caracterizados por anemia hemolítica crônica, susceptibilidade aumentada às infecções e episódios vaso-oclusivos repetidos, associados às lesões orgânicas crônicas e crises dolorosas agudas (MOUSINHO-RIBEIRO et al., 2008) (BANDEIRA et al., 2004).

A maioria da população recebe os genes para a hemoglobina A dos seus genitores, sendo AA. Os indivíduos portadores de anemia falciforme recebem hemoglobina S (SS). Há casos em que ocorre a junção de uma HbA com uma HbS (AS), surgindo o traço falciforme, esses indivíduos são saudáveis e nunca desenvolvem a doença (BRASIL, 2006).

Além disso, o gene da hemoglobina S pode combinar-se com outras alterações hereditárias das hemoglobinas, como: hemoglobinas C, D, alfa e beta-talassemia gerando combinações que se apresentam com os mesmos sintomas da combinação SS e correspondem as demais doenças falciformes. A probabilidade de um casal de heterozigotos ter um filho com anemia falciforme (SS) é de 25% (ibid.).

A hemoglobina A (HbA) é constituída por duas cadeias α e duas cadeias β^a , sintetizadas por genes localizados nos cromossomos humanos 16 e 11, respectivamente. Cada cadeia β^a possui 146 aminoácidos e cada cadeia α possui 141 aminoácidos. A HbS originou-se de uma única mutação genética – a mutação S, que ocorreu há milhares de anos e que afetou apenas as cadeias β da HbA. Houve uma mudança em apenas um dos nucleotídeos que compõem o gene β^a responsável pela síntese das cadeias β da HbA, originando o gene β^S . A alteração resultou na troca do aminoácido ácido glutâmico por valina na molécula da HbS. Essa única troca de aminoácidos nas cadeias β^S da hemoglobina provoca a falcização das hemácias, sendo a responsável pela polimerização anormal das moléculas de HbS, quando desoxigenadas, no interior do eritrócito (MOUSINHO-RIBEIRO et al., 2008).

A cinética de falcização depende do grau de desoxigenação, percentual intracelular de hemoglobina S e presença ou ausência de HbF. Essas alterações físico-químicas, além de deformar e enrijecer a membrana celular, ocasionam o fenômeno patológico de vaso-oclusão por predispor os eritrócitos falcêmicos a aderirem ao endotélio vascular. As células irreversivelmente falcizadas são removidas e destruídas tanto no meio extravascular como no intravascular, encurtando assim a sobrevida média eritrocitária para aproximadamente 17 dias, contribuindo desse modo para o agravamento da anemia (SILVA; SHIMAUTI, 2006). Enquanto a polimerização das moléculas da HbS é o evento central do processo de vaso-oclusão, é provável que outros fatores como proteínas do plasma e citocinas, anormalidades endoteliais, tônus vasomotor anormal e aderência aumentada das células vermelhas falcizadas ao endotélio também estejam envolvidos no processo de vaso-oclusão (MOUSINHO-RIBEIRO et al., 2008).

O advento da tecnologia molecular permitiu a possibilidade de observar a variabilidade genética entre pacientes homocigotos para HbS, e discriminar diferenças entre cromossomos contendo a mesma mutação HbS. Com isso, foram identificados três haplótipos distintos e predominantes, denominados de acordo com a região africana de origem, em Benin, Banto e Senegal, além dos haplótipos Camarões, Árabe-Indiano e outros haplótipos atípicos, os quais são mais raros (ibid).

A relação entre os diferentes haplótipos e a gravidade das manifestações clínicas da AF têm sido cuidadosamente estudadas, e o prognóstico dessas manifestações ainda está muito limitado. Estudos realizados em pacientes falcêmicos de distintos grupos étnicos e com diferentes características hematológicas sugerem que os haplótipos dos genes β da

hemoglobina podem ser úteis como um preditor da gravidade da doença. Verificou-se que as manifestações clínicas nos pacientes do haplótipo Senegal são mais brandas. Na presença do haplótipo Banto, o nível de saúde é sempre ruim. Já com os haplótipos Benin e Asiático, o grau de saúde é intermediário. Adicionalmente, observou-se que os pacientes com os haplótipos Senegal e Benin, que, de modo geral, apresentam poucas complicações clínicas, apresentam níveis elevados de HbF (10% e 20%, respectivamente). Assim, pode-se concluir que os haplótipos desses pacientes possivelmente interagem na modulação do nível de HbF e na magnitude da anemia (ibid).

A concentração de HbF no sangue de um indivíduo após os seis meses de idade é variável (de 1% a 2%) e depende do método utilizado para sua medição (NAOUM, 2000). A HbF é produzida pelos genes da globina g e está restrita a um pequeno número de eritrócitos, as células F, cujo número é determinado geneticamente. Nos pacientes com AF, as células F contêm cerca de 20% de HbF e 80% de HbS, enquanto os outros eritrócitos contêm somente HbS. Sabe-se hoje que a presença de HbF pode alterar os sítios de contato entre as moléculas de HbS de tal maneira que a formação do polímero fica prejudicada, com conseqüente redução no processo de falcização (FIGUEIREDO, 2007).

O nível de HbF no sangue é um dos principais fatores que indicam a expressão clínica dos pacientes com anemia falciforme, visto que influencia tanto nos valores hematimétricos laboratoriais como nas características clínicas de pacientes infantis e adultos. Por exemplo, um percentual elevado de HbF tem sido significativamente associado com poucos eventos de vaso-oclusão, poucos episódios de sequestro esplênico, reduzida mortalidade precoce, além de reduzido número de transfusões e hospitalizações (MOUSINHO-RIBEIRO et al., 2008).

As hemácias em forma de foice não circulam adequadamente na circulação, ocasionando tanto obstrução do fluxo sanguíneo capilar como em sua destruição precoce. Este mecanismo resulta em graves manifestações clínicas, com maior frequência após o primeiro trimestre de vida, sendo que, como os níveis de hemoglobina F estão elevados nos primeiros 6 meses de vida, esses indivíduos são geralmente assintomáticos (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

Segundo Silva; Shimauti (2006), a fosfatidilserina (PS), uma molécula de adesão presente em superfícies de hemácias e plaquetas, é a responsável pela adesão dos eritrócitos

alterados na AF e quanto maior a intensidade de expressão de PS, maior é o risco de AVE. A PS ainda pode ser a responsável pela acentuação de um episódio vaso-oclusivo, através de sua correlação sobre as células falciformes e a geração de trombina. Outras moléculas de adesão como a anexina V expressa em eritrócitos e a endotelina-1, possivelmente também estão relacionadas com a gravidade da doença. A trombospondina, fator de von Willebrand, laminina, fibrinogênio e fibronectina, presentes no plasma e na matriz endotelial são mediadores da adesão das hemácias falcizadas ao endotélio vascular.

As principais complicações de um falcêmico são: cerebrovasculares – AVE, ataque isquêmico transitório (AIT) e convulsões; complicações crônicas relacionadas à hemólise – bilirrubinemia, colelitíase e colecistite; complicações renais com seus marcadores – hematúria, proteinúria, litíase renal, poliúria e insuficiência renal; complicações pulmonares – pneumonia pneumocócica, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar; complicações esplênicas – sequestro esplênico, hiperesplenismo. Outras complicações incluíram – crises dolorosas, síndrome torácica aguda, aplasia medular, infecções bacterianas, retinopatia, apnéia obstrutiva do sono, úlcera em membros inferiores (MMII), priapismo e necrose asséptica do osso (DI NUZZO; FONSECA, 2004) (THIPATHI et al., 2011).

O sequestro esplênico é a complicação aguda mais grave, responsável por grande morbidade e mortalidade em pacientes com doença falciforme. O sequestro de eritrócitos falcizados nos cordões esplênicos e sinusóides, causa uma congestão na polpa vermelha, com conseqüente esplenomegalia, evoluindo com a formação de trombose e infartos, o que culmina com a atrofia e fibrose do órgão – auto-esplenectomia. A concentração sanguínea de hemoglobina está diminuída (maior ou igual a 2g/dl comparada ao valor basal), seguida de sinais sugestivos do aumento da atividade eritropoética e esplenomegalia, não raramente pode evoluir ao choque hipovolêmico, sendo potencialmente fatal quando não tratado de imediato. Sua maior incidência ocorre em pacientes de 3 meses a 5 anos (ibid.) (BRUNIERA, 2007). O tratamento consiste em correção da volemia, transfusões de sangue afim de manter o nível da hemoglobina entre 8 e 10 g/dL (SILVA; MARQUES, 2007). Como a recorrência é frequente, devem receber tratamento preventivo, que pode ser através de observação rigorosa, transfusão crônica e esplenectomia, dependendo da gravidade do caso e da idade do paciente. Recomenda-se a esplenectomia após episódio grave, pois como o baço está hipofuncionante não aumenta o risco de infecções (BRUNIERA, 2007).

Aproximadamente 60% das internações dos pacientes com AF são devido as crises algícas. A dor pode iniciar-se aos 6 meses de idade, geralmente de forma intensa. Essa dor é devido à vaso-oclusão das hemácias em forma de foice, obstruindo assim os capilares, causando infartos e disfunção dos órgãos acometidos. As crises dolorosas são recidivantes, e afetam principalmente as extremidades, abdome, tórax e as vértebras. O tratamento baseia-se no uso de analgésicos comuns, e deve ser iniciada a hidratação oral (ibid) (CEHMOB-MG, 2005).

As crises de dor podem ser desencadeadas por episódios infecciosos decorrente da suposta vaso-oclusão, causada pela febre, desidratação e acidose. Outras causas são o resfriamento súbito da pele e o estresse físico e emocional (LOBO, 2007).

A síndrome torácica aguda (STA) é uma forma grave de doença pulmonar, que pode progredir para a síndrome da angústia respiratória (SARA). Nos casos de anemia falciforme a STA é responsável por 12,8 eventos a cada 100 pacientes/ano. Acomete mais crianças do que adultos, sua incidência é maior em indivíduos com níveis mais altos de hemoglobina, hemoglobina fetal mais baixa e leucócitos mais elevados. A recorrência é comum. (GUALANDRO et al., 2007). Esses pacientes devem receber tratamento hospitalar, por ser uma complicação complexa. O tratamento imediato tem por objetivo corrigir a hipoxemia, a elevação dos níveis da hemoglobina e a diminuição da HbS. Pelo risco de congestão pulmonar, está contra-indicado a hiperidratação (CEHMOB-MG, 2005).

As úlceras em MMII são mais comuns em pacientes do sexo masculino, acima dos 10 anos. Cerca de 44% dos pacientes com anemia falciforme apresentam ou apresentarão úlceras ao longo da vida. São dolorosas e podem ser únicas ou múltiplas, acometendo principalmente a região maleolar interna ou externa, tibial anterior, área do tendão de Aquiles. É decorrente de traumas pequenos ou aparecimento espontâneo. São de difícil tratamento e sua cicatrização é lenta. Recomenda-se repouso com membros elevados discretamente, uso de compressas de água morna e curativos diários, favorecendo o processo de cicatrização (PALADINO, 2007) (SILVA; MARQUES, 2007).

O priapismo acomete principalmente crianças, adolescentes ou adultos jovens, caracteriza-se por uma ereção prolongada e dolorosa não acompanhada de desejo ou estímulo sexual, persistente por mais de quatro horas. A forma típica em pacientes falcêmicos é a de baixo fluxo (isquêmico), e pode ocorrer de forma recorrente ou aguda. Ocorre devido o baixo

nível de hemoglobina e alterações nos marcadores de hemólise (reticulócitos, bilirrubinas, desidrogenase láctica e aspartato aminotransferase). Se não tratado adequadamente pode levar à fibrose, com conseqüente impotência sexual e esterilidade. O paciente também pode apresentar disúria, dor no pênis ou períneo e retenção urinária aguda (VICARI; FIGUEIREDO, 2007) (SILVA; MARQUES, 2007).

A crise aplástica é decorrente de infecções por vírus, em especial o parvovírus B19, o qual causa uma destruição das células eritróides imaturas, não produzindo mais glóbulos vermelhos, agravando a anemia já existente. É mais prevalente em adultos com mais de 20 anos (40% a 60% dos casos), enquanto que em crianças menores de 5 anos a ocorrência é menor (2% a 10%). É um evento transitório e o tratamento baseia-se na estabilização hemodinâmica através da transfusão de hemácias (DI NUZZO; FONSECA, 2004) (CEHMOB-MG, 2005).

Pacientes falcêmicos, que apresentam asplenia, são mais susceptíveis a infecções por organismos encapsulados. Os principais agentes etiológicos na DF em ordem decrescente, são: *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp*, *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*), *Escherichia coli* e *Klebsiella spp*. O pneumococo e o Hib acometem preferencialmente crianças menores de 5 anos, principalmente lactentes, sendo que o Hib tem preferência por crianças do sexo masculino. Apresentam ainda um risco aumentado de desenvolver infecções por salmonela, a qual não tem predileção por faixa etária, porém nota-se que atinge especialmente crianças maiores e adultos. A *Klebsiella* e a *Escherichia coli* incidem predominantemente após os 10 anos de idade, principalmente após os 20 anos. Infecção por bactérias atípicas pode ocorrer em qualquer faixa etária. Vírus também estão associados à crise aplástica transitória, com ênfase no parvovírus B19, atingindo principalmente a célula eritróide imatura. A infecção bacteriana num paciente com anemia falciforme deve ser logo identificada e tratada precocemente, devido seu grande poder de evoluir para uma sepse. Essa infecção pode atingir diversos órgãos e sistemas, como vias aéreas, sistema ósteo-articular, sistema nervoso, gastrointestinal, genito-urinário. (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

A deficiência no diagnóstico precoce, na orientação familiar diante dos primeiros sinais de complicações, no fornecimento irregular dos medicamentos por parte do governo, no acesso a medidas preventivas contra infecções e um atendimento médico ineficaz, contribuem imensamente para a pior qualidade de vida e baixa idade de óbito (LOUREIRO, 2005).

Através do Programa de Triagem Neonatal (Portaria GM/MS nº 822, em 6 de junho de 2001, Fase II), é possível diagnosticar uma criança com anemia falciforme pelo teste do pezinho, realizado gratuitamente antes mesmo do bebê receber alta da maternidade (ZORZETTO, 2004). Essa hemoglobinopatia também pode ser detectada laboratorialmente, através da eletroforese de hemoglobina, reticulocitose (10,0% - 20,0%), hemoglobina fetal (2,0% - 10,0%), ausência de hemoglobina A e concentração da hemoglobina S maior que 90%. Para confirmação pode-se realizar um hemograma (diminuição da hemoglobina circulante de 5,0 – 9,0 g/dl), prova de falcização (também chamada teste de hemoglobina S, é usado para detectar células falciformes) e curva de fragilidade osmótica eritrocitária (CANCADO et al., 2007) (SILVA; MARQUES, 2007).

Os exames de imagem são utilizados para diagnosticar e acompanhar as complicações que podem surgir durante a vida, principalmente aquelas de natureza vaso-oclusiva (YANAGUIZAWA et al., 2008).

O tratamento precoce comprovadamente aumenta a sobrevivência dos afetados e melhora a sua qualidade de vida, mas não possibilita a sua cura clínica. Tais indivíduos deverão ser seguidos regularmente em um serviço especializado por toda a sua vida, com avaliações clínicas periódicas e internações hospitalares em situações de risco. Sem o acompanhamento clínico especializado, os benefícios obtidos pelo tratamento precoce não serão consolidados (RAMALHO; MAGNA; PAIVA-E-SILVA, 2003).

A transfusão de hemácias tem sido o recurso terapêutico cada vez mais utilizado, por ter se tornado o procedimento que agrega menor risco e, sobretudo, porque é capaz de prevenir as complicações graves. Cerca de 20% a 30% dos pacientes com DF são mantidos em regime crônico de transfusão de hemácias. Estudos recentes demonstram que os pacientes com anemia falciforme em transfusão de hemácias regular obtêm melhora do curso clínico da doença, com redução expressiva do número de internações, crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda. Porém, os pacientes em transfusão crônica desenvolvem sobrecarga de ferro após a transfusão de 10 a 20 unidades de concentrado de hemácias e atingem, em poucos meses, valores elevados de concentração hepática de ferro que lhes conferem maior risco de complicações, como doença cardíaca e morte precoce. Portanto, quelação de ferro deve fazer parte integrante do tratamento dos indivíduos com AF em regime de transfusão de hemácias. Sobre esse aspecto, vale ressaltar a possibilidade de utilização de novos quelantes de ferro

administrados por via oral, particularmente do deferasirox, que está aprovado em nosso país desde 2006 (CANCADO; JESUS, 2007).

A idéia de uma terapêutica estimuladora da síntese de HbF começou a ser pesquisada por DeSimone e cols. em primatas. Primeiramente, estudou-se a 5-azacitidina que mostrou estimular a síntese das cadeias g, essa ação foi creditada à capacidade de demetilação desta droga, já que a demetilação tem papel importante no controle da expressão gênica. Porém, devido à sua toxicidade, outros quimioterápicos com ação na fase S do ciclo celular, como exemplo a hidroxiuréia (HU), o butirato e os hormônios esteróides, passaram a ser pesquisados. Dentre estes, a HU, foi a que mostrou melhores resultados, por ser administrada por via oral (DUARTE, 2002) (FIGUEIREDO, 2007).

Segundo Steinberg (2003), 5% a 10% dos pacientes portadores de trombocitemia essencial e policitemia vera, desenvolveram leucemia aguda com o uso da hidroxiuréia. Não se conhece esse real risco nos pacientes falcêmicos. Há relato de três pacientes com anemia falciforme que desenvolveram leucemia aguda, após o uso da medicação. Contudo, o risco de óbito por complicações da doença falciforme é pelo menos 10 vezes maior que a incidência de leucemia nestes pacientes.

Estudos em adultos vêm demonstrando a eficácia do uso da HU, cujo efeito principal é a elevação dos níveis de hemoglobina fetal (HbF) em pacientes portadores de AF com pouco ou nenhum efeito colateral. A HU é considerada como um agente citotóxico, mutagênico, recombinogênico e antineoplásico, que atua na fase S do ciclo celular com ação específica na ribonucleotídeo redutase, interferindo assim na conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos e impedindo a divisão celular. É um agente quimioterápico bastante conhecido e utilizado para tratamento de síndromes mieloproliferativas como leucemia mielóide crônica e policitemia vera. É de fácil administração (via oral), com poucos efeitos tóxicos e com um efeito mielossupressor facilmente revertido. Na década de 80, a HU passou a ser inserida nos protocolos de tratamento da AF nos pacientes adultos, e posteriormente autorizada em crianças (BANDEIRA et al., 2004) (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

A HU foi testada primeiramente em babuínos, demonstrando-se sua capacidade em induzir a síntese de HbF, posteriormente comprovou-se através de um grande estudo multicêntrico com pacientes adultos e pediátricos os benefícios do seu uso, através da redução

das necessidades transfusionais, internações, diminuição das crises dolorosas e episódios de síndrome torácica aguda (FATHALLAH; ATWEH, 2006).

A HbF é produzida pelos genes da globina γ , e está estrita as células F, cuja quantidade é determinada geneticamente. Na doença falciforme essas células F possuem aproximadamente 20% de HbF e 80% de HbS (SILVA, 2009).

Em 1994 foi iniciado, nos Estados Unidos e Canadá, um estudo multicêntrico, duplo cego, na tentativa de analisar a eficácia da HU como agente terapêutico na AF. Após nove anos de estudo, estimou-se que a mortalidade foi reduzida em 40% nestes pacientes. Foi observado, também, que a HU esteve associada ao aumento da HbF e redução na incidência de episódios de síndrome torácica aguda e de crises álgicas. O uso de HU em crianças tem mostrado resultados semelhantes aos do adulto e, aparentemente, o crescimento e o desenvolvimento não se encontram afetados (FIGUEIREDO, 2007).

A droga causa vários efeitos benéficos nos pacientes com anemia falciforme, tais como: aumento da produção de HbF em cerca de 60%, aumento do volume corpuscular médio (VCM), aumento da hidratação do glóbulo vermelho, melhora da hemoglobina, produção de óxido nítrico e diminuição de moléculas de adesão (ibid). A concentração da HbF apresenta correlação com redução das crises álgicas durante o tratamento. A redução na taxa de hemoglobina total associada à acentuada reticulocitose caracteriza a gravidade da anemia hemolítica, com isso a redução no nível de reticulócitos durante o tratamento provoca redução na hemólise. Além disso, ocorre diminuição da expressão de moléculas de adesão tais como fosfatidilserina da superfície eritrocitária e plaquetária, a anexina V, bem como a diminuição das proteínas receptoras localizadas em células endoteliais, contribuindo desse modo para a redução das crises vaso-oclusivas (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

Recomenda-se que a HU deva ser indicada em crianças ou adultos com DF, que apresente complicações frequentes, como: três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico; uma crise torácica aguda recidivante; um ou mais acidentes vasculares encefálicos; priapismo recorrente e anemia grave e persistente, nos últimos 12 meses (ibid.) (MUELLER, 2011).

Segundo Brasil, 2002, a dose inicial de HU é de 10mg/kg/dia, 1 vez ao dia, considerando-se o peso real ou ideal, o que for menor. Devendo ser aumentada em

5mg/kg/dia a cada 4 semanas até atingir os efeitos desejáveis da melhoria clínica e laboratorial, sem a ocorrência de toxicidade hematológica (neutrófilos < 2.000/mL; plaquetas < 80.000/mL; Hb < 4,5g/dL; reticulócitos < 80.000/mL quando Hb < 9,0g/dL) ou outros efeitos adversos como hepatotoxicidade (aumento de 2 vezes o limite superior das aminotransferases). A dose máxima não deve ultrapassar 35mg/kg/dia.

Dentre as reações adversas causadas pela toxicidade da HU, a mielossupressão é a mais comum, definida como contagem absoluta de reticulócitos < 40.000/mm³, contagem de células brancas < 5.000/mm³ ou contagem de plaquetas < 150.000/mm³ (FATHALLAH; ATWEH, 2006). Na toxicidade não hematológica tem-se elevação dos níveis das aminotransferases, principalmente alanina aminotransferase (ALT), 2 vezes o limite superior do normal ou uma duplicação da creatinina sérica (WARE et al., 2002). Também pode ocorrer perturbação gastrointestinal e náuseas; erupção cutânea, hiperpigmentação de unhas, palmas e planta dos pés, além do desenvolvimento de úlceras em membros inferiores em pacientes com síndrome mieloproliferativa; enxaqueca; potencial teratogênico e possível carcinogênese. Em pacientes pediátricos há relatos de surgimento de mielotoxicidade, principalmente plaquetopenia e neutropenia, durante o uso da medicação, porém, na sua maioria reversível após suspensão da droga. Durante o tratamento não foi registrado alteração do desenvolvimento somático e nenhum comprometimento puberal, pois cada criança pareceu seguir sua curva de crescimento previamente estabelecida. Deve-se ter em mente que, por apresentar excreção renal, há necessidade de redução de dose em pacientes com insuficiência renal. Até o momento, os estudos têm mostrado baixo risco de desenvolvimento de neoplasia associada ao uso de HU (SILVA; SHIMAUTI, 2006) (FIGUEIREDO; 2007).

Quase metade dos óbitos encontrados no estudo de Steinberg et al. (2003) foi devido à doenças pulmonares ou morte súbita durante uma crise álgica. Porém constatou uma redução da mortalidade após o uso da HU, sugerindo que a capacidade dessa droga em aumentar os níveis de HbF, podem estar associados à redução da mortalidade.

Em 2004, Nicola, pesquisadora da Universidade Estadual de Campinas, relacionou o aumento da HbF no sangue de pacientes em uso de HU com níveis mais elevados de GMPc nas células vermelhas, quando comparado com aqueles que não faziam uso do medicamento. É esse possível elo entre a ação da droga e o incremento da atividade enzimática que aponta para outras possibilidades terapêuticas em que medicamentos menos agressivos possam substituir a hidroxiuréia na ativação do GMPc (CANCADO; JESUS, 2007).

O único tratamento curativo para pacientes com doença falciforme é o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Transplantes mieloablativos com doador HLA idêntico proporcionam uma sobrevida livre de doença de 80% - 85% em pacientes com doença avançada e grave. O objetivo do TCTH em pacientes falciformes é o de restabelecer uma hematopoese normal, eliminando as obstruções vasculares causadas pelas hemácias falcizadas e a lesão crônica e recorrente do endotélio vascular. Atualmente mais de 250 pacientes com doença falciforme foram transplantados em estudos clínicos na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA). O principal objetivo destes estudos foi o de definir os riscos e os benefícios da terapêutica e caracterizar a história natural após TCTH, pois ainda é necessário um número maior de estudos e a determinação de características clínicas que permitam indicar o transplante com maior segurança (PIERONI et al., 2007).

Nos pacientes sem um doador HLA idêntico, idosos ou que apresentem outras contra-indicações ao TMO, a única terapia medicamentosa que provou modificar o quadro clínico do paciente a curto ou médio prazo, com toxicidade aceitável foi a HU (SINGH et al., 2010).

Diante do exposto fica claro que devemos garantir ao indivíduo com DF um amplo acesso à saúde através de uma política de atenção integral a essas pessoas desde a triagem neonatal até medidas preventivas e tratamento das complicações agudas e crônicas (CANCADO; JESUS, 2007).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal com análise de 25 prontuários de pacientes adultos e pediátricos portadores de anemia falciforme, 21 são HbSS e 4 HbFS, inscritos no Programa da Hidroxiuréia, cadastrados no Ambulatório da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), no período de 2000 a 2008.

Estavam participando do programa 47 pacientes elegíveis para a terapia de HU, os quais tinham que cumprir pelo menos um dos critérios existentes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (MS), exposto a seguir. Dos 47 pacientes, selecionou-se 25 que se adequavam ao objetivo do trabalho. Excluiu-se 11 por iniciarem o

tratamento em 2009, 5 por serem acompanhados em outras Unidades, 4 por toxicidade medicamentosa e 2 por abandono.

Após o início da medicação os falcêmicos eram submetidos a avaliações clínicas e laboratoriais periódicas, cujos resultados eram anotados e fixados nos prontuários. A HU é fornecida pela farmácia do HEMOPA, mediante apresentação da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo (APAC), preenchida pelo médico solicitante.

A coleta dos dados iniciou-se após a aprovação do Comitê de Ética da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará, com base no Protocolo de Pesquisa, comparando a evolução clínica dos pacientes antes e após a introdução da medicação. As variáveis estudadas foram: complicações da AF, idade de início do tratamento, indicações da HU, tipos de toxicidade medicamentosa, níveis de Hb e HbF antes e após a introdução da droga, necessidades transfusionais, crises álgicas, internações e infecções. Todos foram seguidos de acordo com o Protocolo Clínico do MS.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme (Brasil, 20002).

Critérios de Inclusão

Serão incluídos nesse Protocolo pacientes com todos os critérios abaixo:

- Diagnóstico laboratorial de doença falciforme (HbSS), S β -Talassemia (HbS β), HbSC ou HbSD, por eletroforese de Hb;*
- Idade superior a 18 anos. Se idade entre 4 e 18 anos, considerar risco benefício;*
- Capacidade de comparecer às revisões periódicas bem como submeter-se a exames laboratoriais a cada duas semanas;*
- Teste de gravidez (β - HCG sérico) negativo para mulheres sexualmente ativas;*
- Pelo menos uma das seguintes complicações nos últimos 12 meses: 3 ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico; 1 crise torácica aguda recidivante (dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, taquipnéia, sibilos pulmonares ou tosse); 1 ou mais acidentes vasculares encefálicos (AVE)*

ou ataques isquêmicos transitórios (AIT), mesmo que em programa de transfusão de substituição; 1 episódio de priapismo grave pós-puberal ou priapismo recorrente; anemia grave e persistente ($Hb < 6,0g/dL$ em 3 dosagens no período de 3 meses).

Critérios de Exclusão

Não deverão ser incluídos no Protocolo os pacientes que apresentarem:

- Hipersensibilidade à HU;

- Qualquer das evidências de disfunção medular: contagem de leucócitos inferior a 2.500/mL; neutrófilos $< 2.000/mL$; plaquetas $< 100.000/mL$; nível de hemoglobina $< 4,5g/dL$; contagem de reticulócitos $< 80.000/mm^3$ (quando $Hb < 9g/dL$);

- Gestação (não há estudos adequados em humanos e há evidências de teratogênese em animais);

- Infecção pelo HIV.

Com o objetivo de investigar a significância estatística dos resultados encontrados no estudo realizou-se análise inferencial por meio do teste estatístico não-paramétrico, Qui-quadrado de Aderência e o teste paramétrico, T de *Student* Pareado. O primeiro para investigar a significância na diferença entre as proporções das variáveis qualitativas, indicações da hidroxiuréia e faixa etária do paciente e o segundo para analisar se a diferença entre as médias das variáveis quantitativas, número de transfusões sanguíneas, número de crises álgicas, número de internações, número de infecções, concentração de Hb e concentração de HbF, são estatisticamente significantes, antes e após o uso de HU. Todos os testes foram aplicados tendo como significância estatística $\alpha = 0,05$ e realizados utilizando os programas, PASW *statistics* versão 18.0 (antigo SPSS) e BioEstat versão 5.0, todos *for Windows*. As tabelas e os gráficos foram criados e editados utilizando os programas *Word* e *Excel* do pacote *Office* da *Microsoft*.

5. RESULTADOS

O ambulatório de Hematologia da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará atende 537 pacientes portadores de doença falcêmica (315 HbSS, 162 HbFS, 57 HbSC, 3 HbSD) destes, 47 estão inscritos no Programa da Hidroxiuréia iniciado no ano 2000. Para a pesquisa selecionou-se 25 pacientes (21 HbSS e 4 HbFS) que preencheram os objetivos do trabalho, sendo 14 do sexo masculino e 11 do feminino. A faixa etária dos participantes no início da medicação compreende o intervalo de 4 a 48 anos (média 14,24 anos).

A toxicidade medicamentosa resultou em suspensão do tratamento para 4 pacientes, 1 por elevação dos níveis de AST e leucopenia, 2 por elevação de AST e ALT e 1 por plaquetopenia.

O número de óbitos após o início da terapia com HU foi de 2 (8%) pacientes, um deles por AVC isquêmico e o outro por síndrome torácica aguda seguida de morte súbita.

Como fatores agravantes, encontrou-se 7 falcêmicos com hiperesplenismo, sendo 2 submetidos a esplenectomia antes do início da terapia com HU; 6 casos de hepatites virais (5 VHC e 1 VHB); 5 de AVC; 4 de coledite; 2 de IVAS de repetição; 1 de hepatomegalia; 1 de asma; 1 de epilepsia e 1 de câncer (mama).

Tabela 1: Indicações da Hidroxiuréia nos pacientes portadores de Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, no período de 2000-2008.

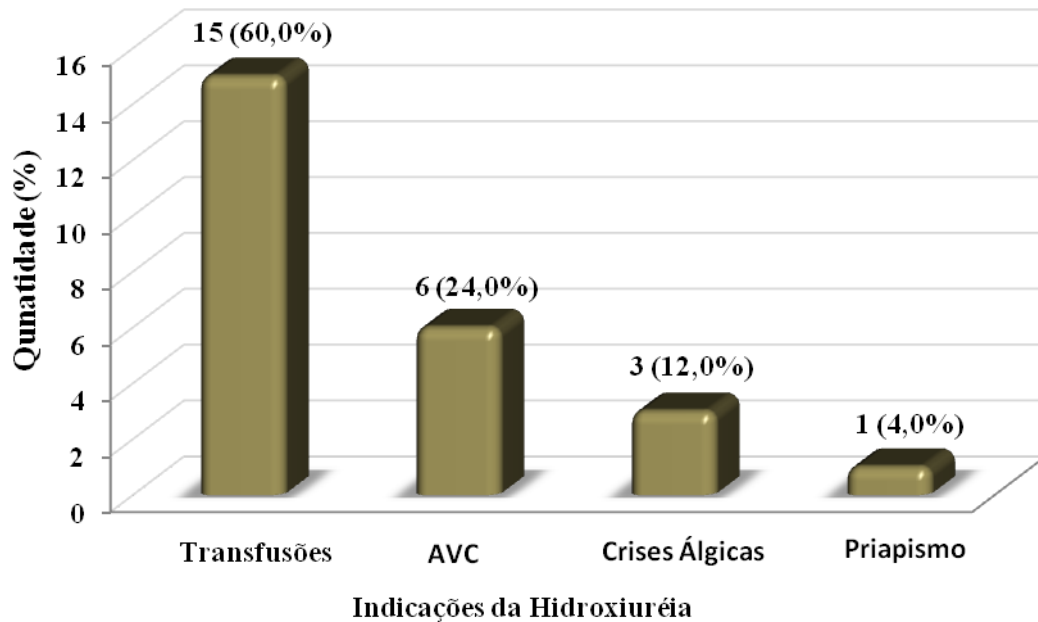
Indicações da Hidroxiuréia	Quantidade	Percentual
Transfusões	15*	60,0
AVC	06	24,0
Crises álgicas	03	12,0
Proapismo	01	4,0
Total	25	100

* $p < 0,05$ (Teste Qui-quadrado, $Q = 18,36$; $p = 0,0004$).

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

De acordo com o valor do teste Qui-quadrado de aderência (18,36) e seu nível descritivo ($p = 0,0004$) observa-se que há fortes indícios de que as proporções das indicações

da hidroxiuréia tenham proporções diferentes predominando as transfusões ao nível de significância $\alpha = 0,05$, conforme apresentado na Tabela 1 e no Gráfico 1.



Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Gráfico 1: Indicações da Hidroxiuréia nos pacientes portadores de Anemia falciforme, matriculados no HEMOPA, no período de 2000-2008.

Tabela 2: Estatística descritiva da idade dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, tinham ao iniciar o tratamento com HU, no período de 2000-2008.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	14,24	10,7093	4	48

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Conforme apresentado na Tabela 2 a média de idade que os pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA tinham ao iniciar o tratamento com HU, no período de 2000-2008 foi de 14,24 anos sendo as idades distribuídas em torno dessa média, para mais e para menos, 10,7093 anos, indicando grande variabilidade da idade dos pacientes, sendo a idade mínima 4 anos e máxima observada de 48 anos, o que representa uma amplitude total de 44 anos.

Tabela 3: Faixa etária que os pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, tinham ao iniciar o tratamento com HU, no período de 2000-2008.

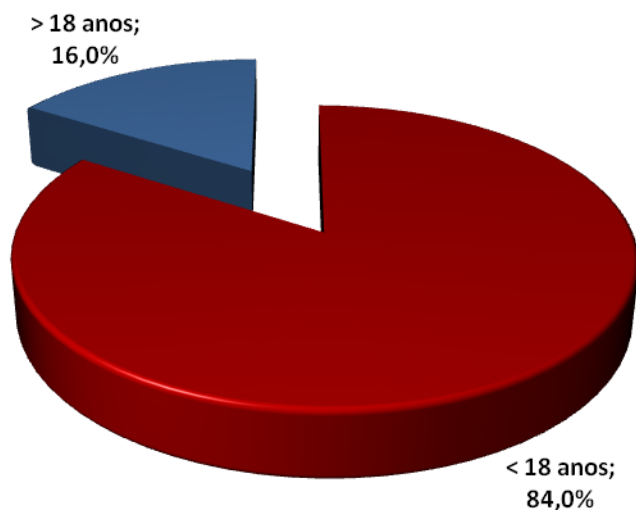
Faixa Etária	Quantidade	Percentual
< 18 anos	21*	84,0
> 18 anos	4	16,0
Total	25	100

* $p < 0,05$ (Teste Qui-quadrado, $Q = 10,24$; $p = 0,0014$).

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Segundo a estatística do teste Qui-quadrado (10,24) e seu nível descritivo ($p = 0,0014$) há fortes indícios de que haja diferença estatisticamente significativa entre as proporções das faixas etárias analisadas ao nível de significância $\alpha = 0,05$, havendo maior predominância de pacientes com idade inferior a 18 anos. Conforme apresentado na Tabela 3 e no Gráfico 2.

Tabela com as idades individuais dos 25 pacientes participantes do estudo tinham ao iniciar o tratamento com hidroxiuréia em apêndice.



Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Gráfico 2: Faixa etária que os pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, tinham ao iniciar o tratamento com HU, no período de 2000-2008.

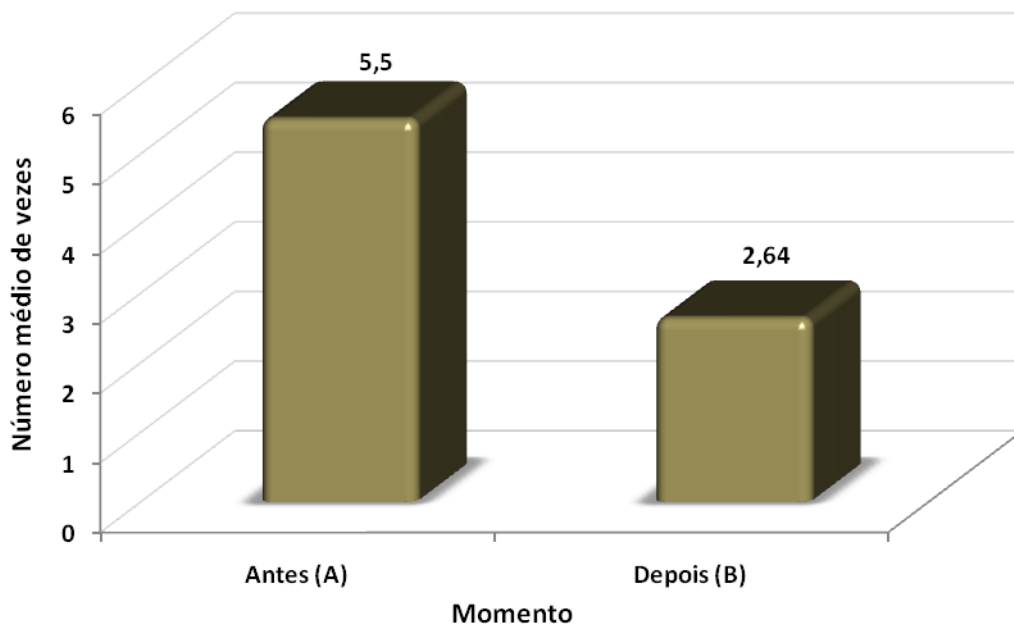
Tabela 4: Comparação do número médio de Transfusões Sanguíneas, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Momento	Média	Desvio padrão	Diferença	Intervalo de confiança de 95% para as diferenças		Teste T pareado	p-valor
				Limite inferior	Limite superior		
Antes (A)	5,5	3,3426	2,86	1,17	4,56	3,486	0,002
Depois (B)	2,64	4,7241					

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

As médias de transfusões sanguíneas realizadas pelos pacientes antes do uso da HU foram de 5,5 vezes ao ano, após o uso da HU essa média caiu para 2,64 vezes, representando uma diferença de 2,86 unidades. De acordo com o valor do Teste T pareado (3,486) e seu nível descritivo ($p = 0,002$) essa diferença é estatisticamente significativa ao nível $\alpha = 0,05$.

Tabela com a média anual das transfusões sanguíneas, de cada paciente, antes e após o início da terapia com hidroxiuréia em apêndice.



Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Gráfico 3: Número médio de vezes de Transfusões Sanguíneas realizadas pelos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Tabela 5: Comparação do número médio de vezes da ocorrência de Crises Álgicas, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Momento	Média	Desvio padrão	Diferença	Intervalo de confiança de 95% para as diferenças		Teste T pareado	p-valor
				Limite inferior	Limite superior		
Antes (A)	2,19	2,2818	-0,13	-1,26	1,00	-0,234	0,8170
Depois (B)	2,32	2,6261					

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

As médias de crises álgicas ocorridas nos pacientes antes do uso da HU foram de 2,19 vezes ao ano, após o uso da HU essa média aumentou para 2,32 vezes, representando uma diferença de -0,13 unidades. De acordo com o valor do Teste T pareado (-0,234) e seu nível descritivo ($p = 0,8170$) essa diferença não pode ser considerada estatisticamente significativa ao nível $\alpha = 0,05$.

Tabela com a média anual das crises álgicas, de cada paciente, antes e após o início do tratamento com hidroxiuréia em apêndice.

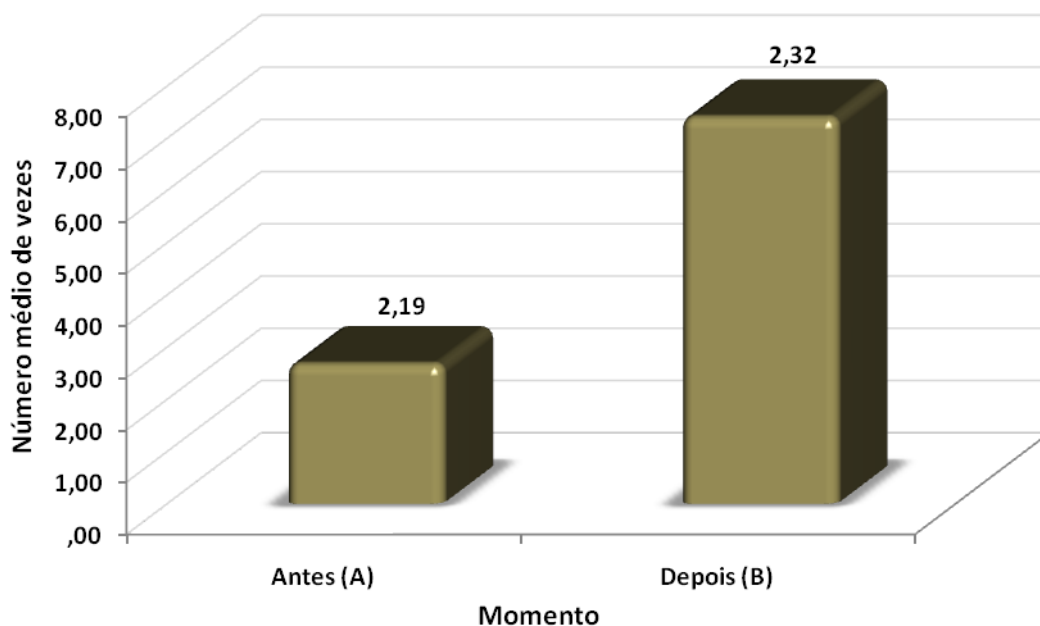


Gráfico 4: Número médio de vezes da ocorrência de Crises Álgicas, nos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

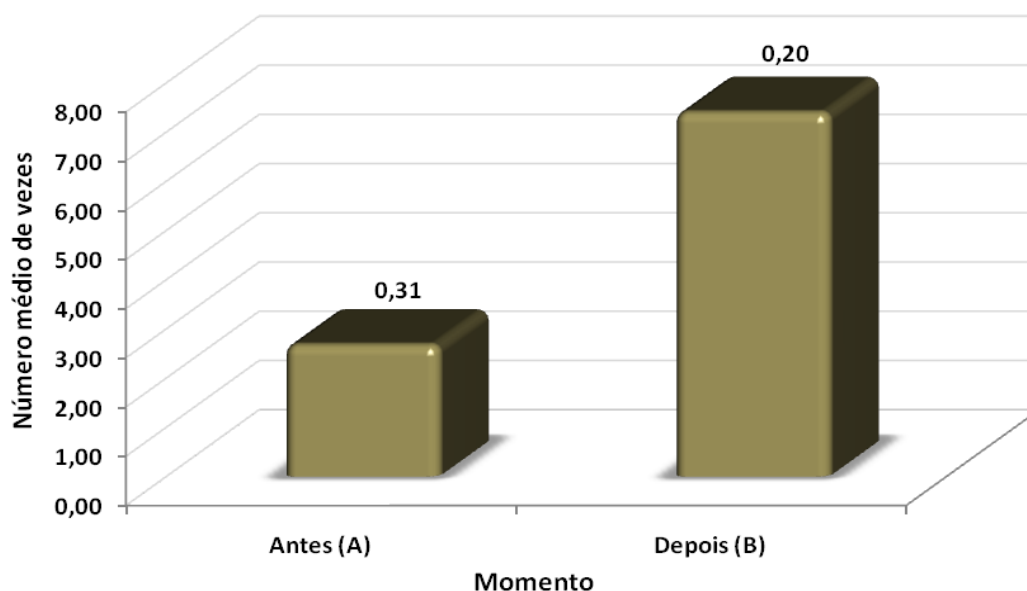
Tabela 6: Comparação do número médio de internações anuais, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Momento	Média	Desvio padrão	Diferença	Intervalo de confiança de 95% para as diferenças		Teste T pareado	p-valor
				Limite inferior	Limite superior		
Antes (A)	0,31	0,38779	0,11	-0,10262	0,31382	1,047	0,3057
Depois (B)	0,20	0,39843					

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

As médias de internações anuais, dos pacientes antes do uso da HU foram de 0,31 vezes, após o uso da HU essa média diminuiu para 0,20 vezes, representando uma diferença de 0,11 unidades. De acordo com o valor do Teste T pareado (1,047) e seu nível descritivo ($p = 0,3057$) essa diferença não pode ser considerada estatisticamente significativa ao nível $\alpha = 0,05$.

Tabela com a média anual das internações, de cada paciente, antes e após o início da terapia com hidroxiuréia em apêndice.



Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Gráfico 5: Número médio de internações anuais, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

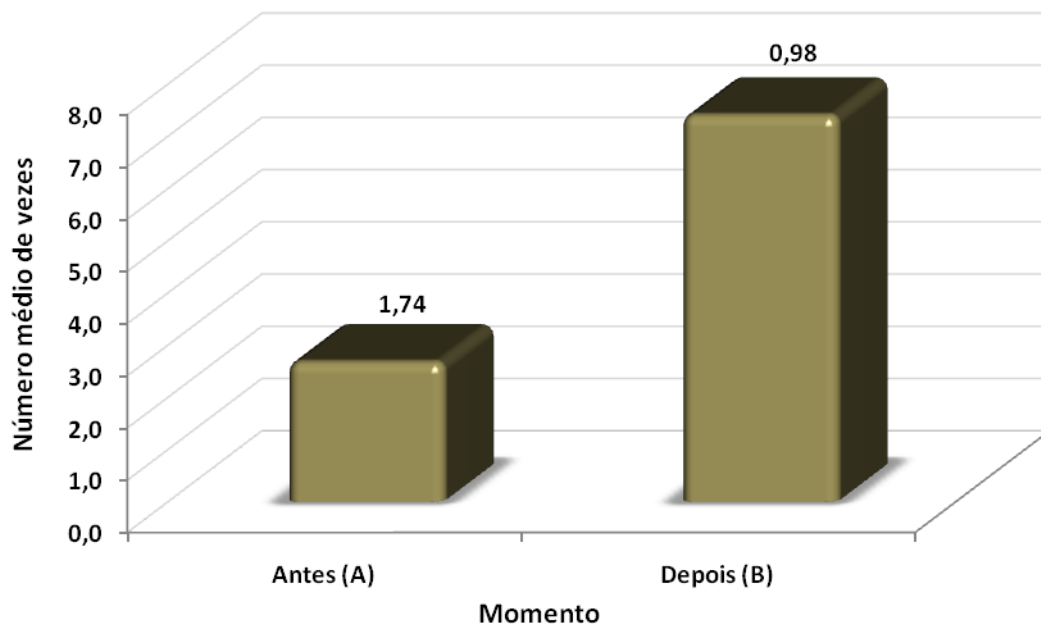
Tabela 7: Comparação do número médio de Infecções anuais, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Momento	Média	Desvio padrão	Diferença	Intervalo de confiança de 95% para as diferenças		Teste T pareado	p-valor
				Limite inferior	Limite superior		
Antes (A)	1,74	1,4087	0,76	0,19	1,32	2,77	0,0107
Depois (B)	0,98	1,0736					

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

As médias de infecções anuais dos pacientes antes do uso da HU foram de 1,74 vezes, após o uso da HU essa média caiu para 0,98 vezes, representando uma diferença de 0,76 unidades. De acordo com o valor do Teste T pareado (2,77) e seu nível descritivo ($p = 0,0107$) essa diferença é estatisticamente significativa ao nível $\alpha = 0,05$.

Tabela com a média anual das infecções, de cada paciente, antes e após o início da terapia com hidroxiuréia em apêndice.



Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Gráfico 6: Número médio de Infecções, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

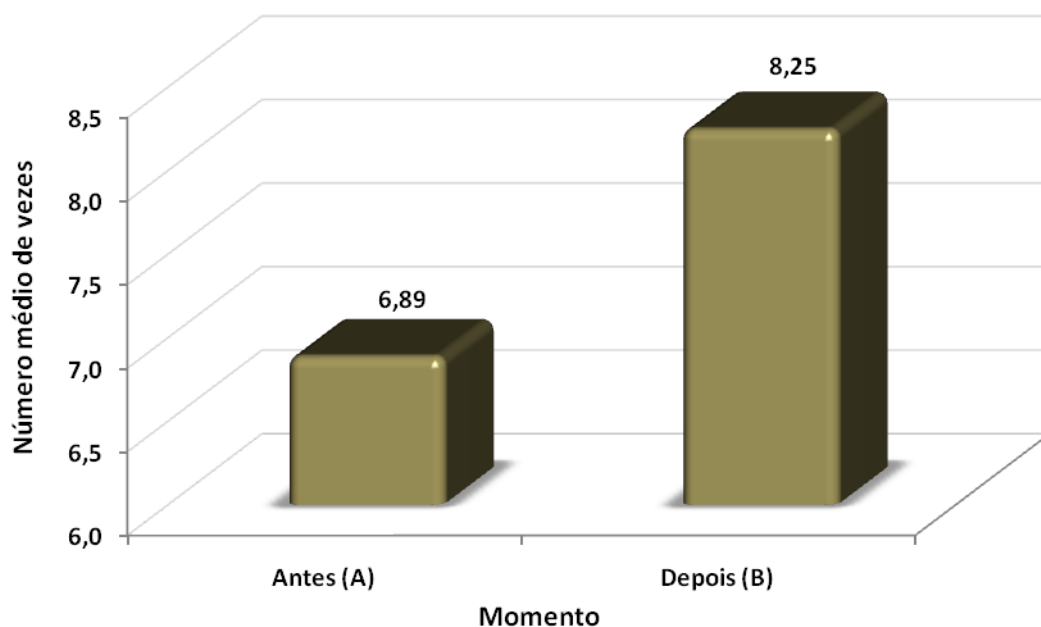
Tabela 8: Comparação do número médio de Hb (g/dL) dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Momento	Média	Desvio padrão	Diferença	Intervalo de confiança de 95% para as diferenças		Teste T pareado	p-valor
				Limite inferior	Limite superior		
Antes (A)	6,89	0,82810					
Depois (B)	8,25	1,06441	-1,36	-1,76	-0,96	-6,98	p < 0,0001

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

O número médio de Hb (g/dL) dos pacientes antes do uso da HU foi de 6,89 g/dL, após o uso da HU essa média subiu para 8,25 g/dL, representando uma diferença de -1,36 unidades. De acordo com o valor do Teste T pareado (-6,98) e seu nível descritivo ($p < 0,0001$) essa diferença é estatisticamente significativa ao nível $\alpha = 0,05$.

Tabela com a média da hemoglobina, de cada paciente, antes e após o início da terapia com hidroxiuréia em apêndice.



Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Gráfico 7: Número médio de Hb (g/dL) dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

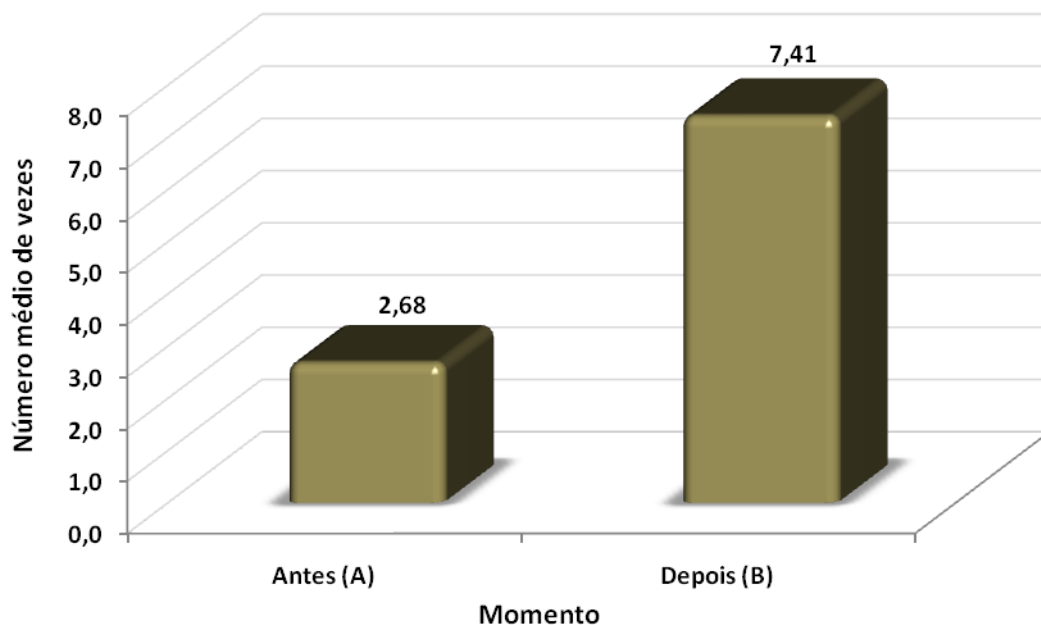
Tabela 9: Comparação do percentual médio de HbF dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Momento	Média	Desvio padrão	Diferença	Intervalo de confiança de 95% para as diferenças		Teste T pareado	p-valor
				Limite inferior	Limite superior		
Antes (A)	2,68	1,67537					
Depois (B)	7,41	3,01052	-4,73	-6,12	-3,33	-7,00	p < 0,0001

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

O percentual médio de HbF dos pacientes antes do uso da HU foi de 2,68%, após o uso da HU essa média aumentou para 7,41%, representando uma diferença de -4,73 unidades. De acordo com o valor do Teste T pareado (-7,00) e seu nível descritivo ($p < 0,0001$) essa diferença é estatisticamente significativa ao nível $\alpha = 0,05$.

Tabela com a média da hemoglobina fetal, de cada paciente, antes e após o início da terapia com hidroxiuréia em apêndice.



Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Gráfico 8: Percentual médio de HbF dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

6. DISCUSSÃO

A HU é considerada um agente citotóxico, mutagênico, recombinogênico e antineoplásico, que atua na fase S do ciclo celular com ação específica na ribonucleotídeo redutase, interferindo assim na conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos e impedindo a divisão celular. É de fácil administração, via oral, com poucos efeitos adversos documentados e com efeito mielossupressor dose dependente. Seu efeito principal é a elevação da % da HbF, repercutindo na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com AF (BANDEIRA et al., 2004) (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

É indicada em qualquer paciente adulto ou pediátrico com DF, que apresente complicações frequentes como crises dolorosas, priapismo, anemia crônica severa, síndrome torácica aguda, internações hospitalares frequentes (SILVA; SHIMAUTI, 2006) (MUELLER, 2011). A Fundação HEMOPA utiliza o Protocolo de Tratamento da Doença Falciforme do MS em que são incluídos os pacientes com todos os seguintes critérios: diagnóstico laboratorial de DF; idade superior a 18 anos, se menor considerar relação risco-benefício; capacidade de acompanhamento periódico às consultas clínicas e exames laboratoriais; teste de gravidez negativo em mulheres sexualmente ativas; pelo menos uma das complicações nos últimos 12 meses – 3 ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico; 1 crise torácica aguda recidivante (dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, taquipnéia, sibilos ou tosse); 1 ou mais AVE ou AIT mesmo que em programas de transfusão de substituição; 1 episódio de priapismo grave pós-puberal ou priapismo recorrente; anemia grave e persistente (Hb $< 6,0\text{g/dL}$ em três dosagens no período de 3 meses) (BRASIL, 2002).

O único tratamento curativo para pacientes com doença falciforme é o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (PIERONI et al., 2007). Nos pacientes sem um doador HLA idêntico, idosos ou que apresentem outras contra-indicações ao TMO, a única terapia medicamentosa que provou modificar o quadro clínico do paciente a curto ou médio prazo, com toxicidade aceitável foi a HU (SINGH et al., 2010).

Segundo Brasil, 2002, seguido pela Fundação HEMOPA, a dose inicial de HU é de 10mg/kg/dia, 1 vez ao dia. Considerando-se o peso real ou ideal, o que for menor. Devendo ser aumentada em 5mg/kg/dia a cada 4 semanas até atingir os efeitos desejáveis da melhoria clínica e laboratorial, sem a ocorrência de toxicidade hematológica (neutrófilos $< 2.000/\text{mL}$;

plaquetas < 80.000/mL; Hb < 4,5g/dL; reticulócitos < 80.000/mL quando Hb < 9,0g/dL) ou outros efeitos adversos como hepatotoxicidade (aumento de 2 vezes o limite superior das aminotransferases). A dose máxima não deve ultrapassar 35mg/kg/dia.

Fathallah; Atweh (2006) e Ware et al. (2002) concluíram que dentre as reações adversas causadas pela toxicidade da HU, a mielossupressão é a mais comum, definida como contagem absoluta de reticulócitos < 40.000/mm³, contagem de células brancas < 5.000/mm³ ou contagem de plaquetas < 150.000/mm³. Além da elevação dos níveis das aminotransferases, principalmente alanina aminotransferase (ALT), 2 vezes o limite superior do normal ou uma duplicação da creatinina sérica. Esses efeitos de toxicidade medicamentosa foram observados no presente estudo em 4 pacientes, 1 apresentou elevação dos níveis de AST e leucopenia, 2 elevação das aminotransferases (ALT e AST) e 1 por plaquetopenia, todos reversíveis após a suspensão da droga.

Os estudos têm mostrado baixo risco de desenvolvimento de neoplasia associada ao uso de HU (SILVA; SHIMAUTI, 2006) (FIGUEIREDO; 2007). Segundo Steinberg (2003), há relato de três pacientes com AF que desenvolveram leucemia aguda com o uso da HU. Neste trabalho encontrou-se um caso de neoplasia de mama, porém não há evidências na literatura, até o momento, sobre a correlação da HU com o câncer de mama.

Os óbitos desse estudo, após a introdução da HU, ocorreram por AVC isquêmico e síndrome torácica aguda seguida por morte súbita. Em estudo realizado por Steinberg et al. (2003), as causas foram doenças pulmonares ou morte súbita durante uma crise álgica. Constatou uma redução da mortalidade após o uso da HU, sugerindo que a capacidade dessa droga em aumentar os níveis de HbF podem estar associados à redução da mortalidade. Não é possível afirmar neste trabalho que houve uma redução dos óbitos após o início da medicação, pois não se tem estes registros antes da droga.

Os estudos de Di Nuzzo; Fonseca (2004) e Thipathi et al. (2011) citam algumas complicações da AF, como: cerebrovasculares – AVE, ataque isquêmico transitório (AIT) e convulsões; complicações crônicas relacionadas à hemólise – hiperbilirrubinemia, colelitíase e colecistite; complicações renais com seus marcadores – hematúria, proteinúria, litíase renal, poliúria e insuficiência renal; complicações pulmonares – pneumonia pneumocócica, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar; complicações esplênicas – sequestro esplênico, hiperesplenismo. Outras complicações incluíram – crises dolorosas, síndrome torácica aguda,

aplasia medular, infecções bacterianas, retinopatia, apnéia obstrutiva do sono, úlcera em membros inferiores (MMII), priapismo e necrose asséptica do osso. Corroborando com este trabalho, no qual encontrou-se 6 pacientes com hiperesplenismo, sendo que 2 foram submetidos a esplenectomia; 6 casos de hepatites virais; 5 casos de AVE; 4 de colelitíase (relacionados à hemólise) e 2 casos de IVAS sendo correlacionado com infecções de repetição.

Segundo Bruniera, 2007, o sequestro esplênico é complicação aguda mais grave da AF. Devido a sua alta taxa de morbidade e mortalidade, pode levar à atrofia e fibrose do órgão – auto-esplenectomia. Neste estudo, encontrou-se 6 casos de hiperesplenismo, todos em pacientes pediátricos, sendo que 2 foram submetidos a esplenectomia.

A AF é uma doença que eleva o risco de acidente vascular cerebral (AVC). No estudo, 5 pacientes tiveram episódios de acidente vascular, sem qualquer correlação com a HU, pois esses eventos ocorreram antes da introdução da droga. Segundo Silva; Shimauti (2006) a fosfatidilserina (PS), uma molécula de adesão presente em superfícies de hemácias e plaquetas, é a responsável pela adesão dos eritrócitos alterados na AF e quanto maior a intensidade de expressão de PS, maior é o risco de AVC.

Observou-se 2 casos de Infecção de Vias Aéreas Superiores (IVAS) de repetição nos casos estudados, 1 caso pode ser decorrente de um paciente asmático, que é mais propenso a episódios infecciosos recorrentes. Durante a coleta dos dados percebeu-se uma alta prevalência de infecções nos pacientes com AF, sejam elas mais simples como uma amigdalite, até mais graves como pneumonia. Essas intercorrências diminuíram após a introdução da HU, antes da medicação a média anual das infecções foi de 1,74, decaindo para 0,98 após o início da droga, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0107$). Segundo Di Nuzzo; Fonseca (2004) os pacientes falcêmicos, que apresentam asplenia, são mais susceptíveis a infecções por organismos encapsulados, sendo que os principais agentes etiológicos na DF em ordem decrescente, são: *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp*, *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*), *Escherichia coli* e *Klebsiella spp*. O pneumococo e o Hib acometem preferencialmente crianças menores de 5 anos, principalmente lactentes. Salmonelas não têm predileção por faixa etária, porém nota-se que atingem especialmente crianças maiores e adultos. *Klebsiella* e *Escherichia coli* incidem predominantemente após os 10 anos de idade, principalmente após os 20 anos. Infecção por bactérias atípicas pode ocorrer em qualquer faixa etária. Vírus também estão associados à crise aplásica transitória, com

ênfase no parvovírus B19, atingindo principalmente a célula eritróide imatura. A infecção bacteriana num paciente com anemia falciforme deve ser logo identificada e tratada precocemente, devido seu grande poder de evoluir para uma sepse. Essa infecção pode atingir diversos órgãos e sistemas, como vias aéreas, sistema ósteo-articular, sistema nervoso, gastrointestinal, genito-urinário.

Os casos encontrados de hepatites virais, hepatomegalia e epilepsia não têm correlação na literatura com a doença falciforme, ou com a introdução da HU.

Os estudos que estão sendo realizados nos últimos anos, a respeito da Doença Falciforme e suas alternativas terapêuticas, têm demonstrado a eficácia da HU na diminuição da frequência de necessidades transfusionais, crises algicas, número de internações e têm sugerido que os efeitos mutagênico e carcinogênico da exposição à HU *in vivo* são baixos, apesar de alguns pacientes portadores de doença mieloproliferativa apresentarem maior chance de transformação leucêmica (SILVA, 2006). Bandeira et al (2006), ao realizar um estudo com pacientes entre 7 e 17 anos na Fundação HEMOPE, observaram boa resposta clínica com redução do número de internações, episódios dolorosos e necessidades transfusionais.

Em relação às necessidades transfusionais, o presente estudo ratificou a significativa melhora na qualidade de vida dos pacientes com diminuição da média anual de transfusão sanguínea. Observou-se que antes da terapia com a HU o número de transfusões era de 5,5 ao ano, contrastando com 2,64 após o início, tendo significância estatística com $p = 0,002$. Porém, esta média poderia ter sido menor, visto que alguns pacientes têm história de AVCi (Acidente Vascular Cerebral Isquêmico) e precisam manter o nível basal de Hb relativamente elevado, realizando transfusões com maior frequência.

O uso de HU em pacientes pediátricos proporciona diminuição das complicações clínicas e aumento da expectativa de vida. Por isso, é considerada hoje, a melhor opção terapêutica disponível (SILVA, 2006). Dos 25 prontuários analisados, 21 pacientes são menores de 18 anos e 4 pacientes tem idade maior do que 18 anos. Considerando o início precoce da medicação supõe-se que os pacientes farão uso prolongado, sendo necessário um acompanhamento minucioso, pois há questionamentos em relação aos benefícios e toxicidade quando a HU é utilizada por longo período (ibid). No HEMOPA, o Programa da Hidroxiuréia

começou em 2000, não tendo relatos de casos de complicações mais graves, como leucemia. Porém, não se pode afirmar a real consequência deste fármaco a longo prazo.

O estudo STOP I (1998) identificou as crianças com chances altas de evento cerebral agudo e constatou a diminuição da incidência de AVC de 10% ao ano para menos de 1% ao ano, através do diagnóstico precoce e tratamento transfusional regular. No estudo STOP II (2005), que também analisou crianças com chances de evento cardiovascular, foi observado que houve normalização do doppler transcraniano com a transfusão regular de hemácias. Algumas dessas crianças pararam de realizar transfusões, enquanto o restante, permaneceu com o regime transfusional. Ao final de dois anos de acompanhamento, 35% das crianças que não estavam sendo transfundidas, voltaram a elevar o risco de AVCi com alteração do doppler transcraniano, e duas crianças apresentaram o evento isquêmico (CANÇADO, 2007). Os estudos citados reforçam a necessidade de acompanhamento rigoroso desses pacientes para manutenção de níveis hematimétricos seguros.

As crises álgicas, frequentes na vida dos pacientes falcêmicos, são decorrentes da obstrução da microcirculação causada pelo afoiçamento das hemácias. A hipóxia provoca lesão tecidual e percepção nociceptiva da dor. Alguns pacientes evoluem com seis ou mais episódios dolorosos por ano, sendo uma importante causa de internação hospitalar (LOBO, 2007). A Hidroxiuréia causa aumento das concentrações de HbF e diminui complicações vaso-oclusivas em adultos com consequente redução da mortalidade (STEINBERG, 2003).

O estudo realizado por Silva et al. (2009), com 47 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de anemia falciforme (forma homocigótica SS), atendidos no ambulatório do serviço de Hematologia de um hospital de referência em Fortaleza, revelou uma tendência de menor número de pacientes com crises vaso-oclusivas com o aumento dos níveis de hemoglobina fetal.

A média anual de crises álgicas obtida neste trabalho não foi tão significativa em alguns pacientes e houve uma inversão no resultado esperado. Antes do medicamento, a média das crises dolorosas foi de 2,19, e após o início da HU constatou-se um discreto aumento, com 2,31 ao ano. Esse resultado pode ser reflexo dos dados obtidos dos pacientes que iniciaram a medicação em 2007 e 2008, não havendo tempo suficiente para melhoria do quadro clínico, assim como devido o aumento do número de consultas médicas após a

introdução da HU. Ao analisar estatisticamente essa variável, através do teste T pareado e seu nível descritivo, a diferença obtida não pode ser considerada significativa ($p = 0,8170$).

As manifestações clínicas da doença começam a surgir a partir do primeiro ano, e estendem-se para toda a vida. As apresentações clínicas que mais frequentemente levam a internações hospitalares consistem em crise dolorosa vaso-oclusiva, síndrome torácica aguda, e as infecções bacterianas (LOUREIRO, 2005). Neste estudo, a média anual de internações foi muito baixa, sendo 0,31 antes da HU e 0,2 após o seu início, estatisticamente essa diferença não foi significativa, sendo $p = 0,3057$. Sabe-se que dois pacientes pediátricos tinham sintomas relacionados a via respiratória, um por ter amigdalite de repetição, e o outro por ser asmático.

No estudo realizado por Loureiro e Rozenfeld (2005), foram analisados 9.349 pacientes diagnosticados com anemia falciforme e internados em hospitais da Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 2000 a 2002. As internações foram mais frequentes na faixa etária jovem, revelando grande impacto social e ratificando a necessidade da otimização no tratamento da doença falciforme. O presente estudo não aprofundou seus dados sobre essa variável, visto o reduzido número de pacientes, sendo a maioria com idade menor do que 18 anos, não sendo amostra fidedigna.

A terapia com HU provoca aumento da produção de HbF em cerca de 60%, aumento do VCM, aumento da hidratação do glóbulo vermelho, aumento da hemoglobina, produção de óxido nítrico e diminuição das moléculas de adesão, resultando na melhoria das características clínicas em crianças e adultos portadores da anemia falciforme. Porém, para um resultado satisfatório, é necessário fazer acompanhamento e uso adequado da droga (MOUSINHO-RIBEIRO et al., 2008) (FIGUEIREDO, 2007).

Segundo o estudo de Silva et al. (2009), os pacientes que obtiveram HbF entre 5% e 10% apresentaram redução de eventos vaso-oclusivos, úlceras de perna, pneumonia, litíase biliar, AVC, internações, infecção urinária, transfusões sanguíneas. O valor da Hb neste trabalho, teve como resultado 8,39g/dL, com desvio-padrão de 1,27g/dL para mais ou para menos. O presente estudo foi compatível com Silva et al. (2009), pois comprovou que o uso da HU eleva os níveis de Hb e HbF. Neste trabalho houve um crescimento da média total da Hb, que passou de 6,88g/dL antes da HU para 8,24g/dL após o início do uso da medicação. Com resultados satisfatórios também da HbF, antes do fármaco apresentou uma média de 2,68% e

após a introdução da HU sua média foi de 7,4%. Essa elevação dos níveis da HbF foi a grande responsável pela melhoria da qualidade de vida desses pacientes. A análise das variáveis Hb e HbF teve alta significância estatística, sendo $p < 0,0001$ para ambas.

7. CONCLUSÃO

A anemia falciforme é uma doença genética caracterizada pelo alto índice de morbimortalidade, sendo considerada como a mais grave e mais frequente das moléstias qualitativas da hemoglobina. Atualmente, o tratamento com a hidroxiuréia é considerado o que resulta em melhor resposta clínica, com impacto significativo na qualidade de vida desses pacientes. Como a maioria dos usuários da HU está na faixa pediátrica, há necessidade de complementação deste estudo sobre os seus impactos no crescimento e desenvolvimento dessas crianças.

O presente trabalho observou que a elevação da HbF, a partir do uso da HU, foi responsável pela melhora do quadro clínico, ratificando estudos prévios. A frequência de transfusão sanguínea teve redução considerável, oferecendo a esses pacientes, melhor qualidade de vida, visto que é uma condição que se inicia desde muito cedo, podendo causar transtornos de natureza psicológica e sociais. Houve boa resposta em relação as crises álgicas, porém, em alguns pacientes a melhora não foi significativa. A literatura aponta a HU como um fármaco capaz de reduzir os sintomas dolorosos da enfermidade. A infecção bacteriana em pacientes com anemia falciforme deve ser logo identificada e tratada, devido seu potencial para septicemia. Na verdade, sabemos que a medicina deve ser voltada para a prevenção de doenças, evitando a exposição, instalação e propagação de microorganismos patogênicos. Sugere-se, portanto, a HU como coadjuvante nesse processo, por ser capaz de diminuir a vulnerabilidade a infecções e conseqüentemente, reduzir o número de internações.

Os pacientes que apresentaram elevação das transaminases, plaquetopenia e leucopenia, interromperam temporariamente o tratamento até a normalização desses níveis, sem alteração significativa na resposta terapêutica.

O total de óbitos após o início da HU foi baixo, porém é necessária uma amostra maior para avaliar de forma fidedigna essa variável.

As observações contidas neste trabalho demonstram a relação entre o aumento da HbF com a redução das afecções peculiares e rotineiras da Anemia Falciforme, sugerindo que a HU tem o potencial de reduzir a morbimortalidade.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

ADAMS, Robert J.; BRAMBILLA Donald. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease - The optimizing primary stroke prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. **The New England Journal of Medicine**, v.353, n.26, p.2769-2778, dez.2005.

BANDEIRA, Flavia M. G. C. et al . Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.26, n.3, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Gestão de Mulheres com Doença Falciforme**. Brasília: MS,2006, p.1-12. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Doenca_Falciforme.pdf>. Acesso em 11 fev. 2009.

_____. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme Hidroxiuréia**. Portaria SAS/MS nº 872, de 06 de novembro de 2002. Brasília: MS,2002, p.277-281. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/falciforme_pcdt.pdf>. Acesso em 07 jan. 2011.

_____. Secretaria de Atenção a Saúde. **Manual de Anemia Falciforme para a Agentes Comunitários de Saúde**. Brasília: MS, 2006. p.5-14. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Anemia_falciforme.pdf>. Acesso em 11 fev. 2009.

BRUNIARA, Paula. Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.29, n.3, set.2007.

CENTRO DE EDUCACAO E APOIO AS HEMOGLOBINOPATIAS. **Protocolo de Atendimento aos Eventos Agudos de Anemia Falciforme**, 2005. Minas Gerais, p.1-21. Disponível em: <<http://www.cehmob.org.br/downloads/protocolo.pdf>> Acesso em: 11 de fev. de 2009.

CANCADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.29, n.3, set.2007.

_____ Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.29, n.4, dez.2007.

DI NUZZO, Dayana V. P.; FONSECA, Silvana F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v.80, n.5, p.347-354, 2004.

DUARTE, Adriana S. S.. Efeito da hidroxiuréia e progesterona na regulação da transcrição do gene da gama globin. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.24, n.2, abr.2002.

FATHALLAH, Hassana; ATWEH George F. Induction of fetal hemoglobin in the treatment of sickle cell disease. **The American Society of Hematology**, v.2006, p.58-62, 2006.

FIGUEIREDO, Maria Stella. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.29, n.3, set.2007.

GUALANDRO, Sandra F. M.; FONSECA, Guilherme H. H.; GUALANDRO, Danielle M. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.29, n.3, set.2007.

LOBO, Clarisse; MARRA, Vera Neves; SILVA, Regina Maria G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.29, n.3, set.2007.

LOUREIRO, Monique Morgado; ROZENFELD, Suely. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.39, n.6, dez. 2005.

MILLER, Scott T., et al. STOP Investigators. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. **The Journal of Pediatrics**, v.139, n.6, p.785-789, dez. 2001.

MOUSINHO-RIBEIRO, Rita de Cassia et al . Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.30, n.2, abr.2008.

MUELLER, Brigitta. Hydroxyurea for children with sickle cell disease. Are we starting too late? **Pediatric Blood & Cancer**, v.56, p.3-4, jan.2011.

NAOUM, Paulo C.. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.22, n.1, abr.2000.

PALADINO, Silvia F. Úlcera de membros inferiores na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.29, n.3, set.2007.

PIERONI, Fabiano et al . Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.29, n.3, set.2007.

RAMALHO, Antonio Sérgio; MAGNA, Luís Alberto; PAIVA-E-SILVA, Roberto Benedito. A Portaria no 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, n.4, p.1195-1199, jul-ago,2003.

SILVA, Dária Guedes da; MARQUES, Isaac Rosa. Intervenções de enfermagem durante crises álgicas em portadores de Anemia Falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Brasília, v.60, n.3, jun.2007.

SILVA, Michelle C.; SHIMAUTI, Eliana L. T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.28, n.2, jun.2006.

SILVA, Lilianne B.; GONCALVES, Romélia P.; MARTINS, Michele F.. Estudo da correlação entre os níveis de hemoglobina fetal e o prognóstico dos pacientes com anemia falciforme. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v.31, n.6, 2009.

SINGH, Harminder et al. Effective control of sickle cell disease with hydroxyurea therapy. **Indian Journal of Pharmacology**, v.42, n.1, p.32-35, 2010.

STEINBERG, Martin et al. Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia. **The Journal of American Medical Association (JAMA)**, v.289, n.13, p.1645-1651, 2003.

TRIPATHI, Avnish et al. Clinical complications in severe pediatric sickle cell disease and the impact of hydroxyurea. **Pediatric Blood & Cancer**, v.56, p.90-94, jan.2011.

VICARI, Perla; FIGUEIREDO, Maria Stella. Priapismo na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.29, n.3, set.2007.

WARE, Russel E. et al. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. **Journal of the American Society of Hematology – Blood**, v.99, n.1, p.10-14, jan.2002.

YANAGUIZAWA, Matiko. Diagnóstico por Imagem na Avaliação da Anemia Falciforme. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.48, n.2, p.102-105, mar/abr.2008.

ZORZETTO, Nicola Conran. Estudo abre perspectivas para tratamento da Anemia Falciforme. **Jornal da UNICAMP**. São Paulo, p. 3, 8-14, mar.2004.

**APÊNDICE A – Distribuição dos pacientes selecionados por
variáveis estudadas**

Tabela 1: Idade que os pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, tinham ao iniciar o tratamento com HU, no período de 2000-2008.

Pacientes (ano de início)	Idade
1 (2000)	11
2 (2002)	6
3 (2003)	17
4 (2003)	30
5 (2003)	11
6 (2003)	12
7 (2003)	10
8 (2003)	15
9 (2004)	8
10 (2004)	7
11 (2004)	7
12 (2005)	5
13 (2005)	11
14 (2006)	15
15 (2006)	17
16 (2007)	5
17 (2007)	17
18 (2007)	17
19 (2007)	7
20 (2007)	37
21 (2008)	7
22 (2008)	4
23 (2008)	25
24 (2008)	48
25 (2008)	7

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA)

Tabela 2: Média anual das Transfusões Sanguíneas, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Pacientes (ano de início)	A	B
1 (2000)	7,12	0,87
2 (2002)	5,75	1,85
3 (2003)	1,83	0,00
4 (2003)	3,57	1,16
5 (2003)	6,30	0,50
6 (2003)	9,36	1,00
7 (2003)	6,60	0,80
8 (2003)	11,4	0,60
9 (2004)	9,00	1,40
10 (2004)	2,75	0,40
11 (2004)	4,25	4,60
12 (2005)	5,60	0,00
13 (2005)	4,44	0,50
14 (2006)	4,10	0,00
15 (2006)	1,10	0,00
16 (2007)	2,30	0,50
17 (2007)	8,21	17,00
18 (2007)	5,00	0,33
19 (2007)	3,19	3,00
20 (2007)	2,81	1,50
21 (2008)	15,10	15,00
22 (2008)	7,00	3,00
23 (2008)	0,60	0,00
24 (2008)	3,75	0,00
25 (2008)	6,50	12,00

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Tabela 3: Média anual das Crises Álgicas, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Pacientes (ano de início)	A	B
1 (2000)	1,12	0,62
2 (2002)	5,75	5,75
3 (2003)	1,00	0,00
4 (2003)	7,28	2,83
5 (2003)	1,00	0,75
6 (2003)	1,90	2,50
7 (2003)	5,70	2,30
8 (2003)	0,40	1,16
9 (2004)	0,60	0,60
10 (2004)	8,75	3,20
11 (2004)	1,00	1,40
12 (2005)	1,30	1,50
13 (2005)	1,22	0,25
14 (2006)	2,40	2,50
15 (2006)	0,20	0,60
16 (2007)	0,50	1,50
17 (2007)	2,78	11,00
18 (2007)	0,00	0,00
19 (2007)	0,83	1,00
20 (2007)	1,18	1,50
21 (2008)	3,00	4,00
22 (2008)	2,00	8,00
23 (2008)	1,60	4,00
24 (2008)	0,75	0,00
25 (2008)	2,50	1,00

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Tabela 4: Média anual das Internações, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Pacientes (ano de início)	A	B
1 (2000)	0,37	1,12
2 (2002)	0,50	0,00
3 (2003)	0,16	0,00
4 (2003)	0,85	1,16
5 (2003)	0,10	0,00
6 (2003)	0,80	0,00
7 (2003)	0,00	0,00
8 (2003)	0,00	0,00
9 (2004)	0,00	0,00
10 (2004)	0,50	0,40
11 (2004)	0,25	0,20
12 (2005)	1,60	0,00
13 (2005)	0,00	0,00
14 (2006)	0,40	0,25
15 (2006)	0,00	0,00
16 (2007)	0,00	0,00
17 (2007)	0,00	0,00
18 (2007)	0,20	0,00
19 (2007)	0,16	0,00
20 (2007)	0,00	0,00
21 (2008)	0,71	0,00
22 (2008)	0,00	1,00
23 (2008)	0,05	0,00
24 (2008)	0,62	0,00
25 (2008)	0,50	1,00

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Tabela 5: Média anual das Infecções, dos pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes (A) e depois (B) do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Pacientes (ano de início)	A	B
1 (2000)	2,37	0,37
2 (2002)	5,25	2,42
3 (2003)	0,83	0,16
4 (2003)	2,07	0,50
5 (2003)	1,40	1,50
6 (2003)	2,00	0,50
7 (2003)	1,50	0,80
8 (2003)	1,53	0,80
9 (2004)	1,40	0,80
10 (2004)	2,75	0,60
11 (2004)	1,25	1,60
12 (2005)	0,60	0,00
13 (2005)	0,88	0,50
14 (2006)	0,60	0,50
15 (2006)	0,00	0,60
16 (2007)	2,25	0,50
17 (2007)	1,50	3,00
18 (2007)	0,60	0,00
19 (2007)	4,00	1,50
20 (2007)	0,00	0,00
21 (2008)	4,14	3,00
22 (2008)	4,33	1,00
23 (2008)	1,35	0,00
24 (2008)	0,00	0,00
25 (2008)	1,00	4,00

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Tabela 6: Média da Hb, em pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes e depois do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Paciente	Hb antes (g/dL)	Hb depois (g/dL)
1	6,71	6,63
2	5,81	6,51
3	7,56	9,42
4	8,50	9,49
5	6,10	7,90
6	5,97	8,00
7	7,23	8,00
8	5,70	6,95
9	6,20	7,22
10	6,90	8,85
11	6,83	8,54
12	7,62	8,53
13	5,90	8,14
14	6,16	9,40
15	8,13	9,00
16	6,77	8,80
17	5,90	8,52
18	6,20	7,70
19	6,83	7,56
20	7,04	8,66
21	7,44	9,21
22	7,80	6,42
23	7,92	10,65
24	6,87	7,11
25	8,10	9,00

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Tabela 7: Média da HbF (%), em pacientes com Anemia Falciforme, matriculados no HEMOPA, antes e depois do início do uso da HU, no período de 2000-2008.

Paciente	HbF antes (%)	HbF depois (%)
1	2,80	12,25
2	0,90	5,65
3	5,00	5,95
4	1,20	5,43
5	1,70	8,00
6	0,70	3,74
7	2,60	18,35
8	2,50	7,90
9	1,90	7,80
10	3,00	9,80
11	1,60	7,56
12	7,00	6,34
13	2,20	8,50
14	2,10	7,44
15	7,55	7,10
16	4,30	6,00
17	2,20	5,35
18	1,80	9,64
19	2,30	4,85
20	3,30	6,28
21	2,30	4,60
22	1,80	5,25
23	1,40	4,50
24	2,30	9,00
25	2,60	7,95

Fonte: Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

