

IEDA MARIA GONÇALVES PACCE BISPO

AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DECORRENTES DE VASO OCLUSÃO NA PESSOA COM ANEMIA FALCIFORME, ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA

**CAMPO GRANDE
2013**

IEDA MARIA GONÇALVES PACCE BISPO

AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DECORRENTES DE VASO OCLUSÃO NA PESSOA COM ANEMIA FALCIFORME, ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Linha de Pesquisa: Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas na Região Centro-Oeste: aspectos sócio-culturais, ecoambientais, epidemiológicos e clínicos, para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Prof.^a D.^{ra} Maria Lúcia Ivo

Coorientador: Prof. Paulo Roberto Haidamos de Oliveira Bastos

**CAMPO GRANDE
2013**

FOLHA DE APROVAÇÃO

IEDA MARIA GONÇALVES PACCE BISPO

AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS DECORRENTES DE VASO OCLUSÃO NA PESSOA COM ANEMIA FALCIFORME, ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Resultado:

Campo Grande, MS, de de 2013.

BANCA EXAMINADORA

.....
Prof.^a D.^{ra} Maria Lúcia Ivo (Orientadora - UFMS)

.....
Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos
(Membro Titular - UFMS)

.....
Prof. Dr. Wander Fernando de Oliveira Filiiu
(Membro Titular - UFMS)

.....
Prof.^a Dr.^a Alexandra Maria de Carvalho Almeida
(Suplente - UFMS)

Aos meus queridos:
Pais Angelo e Thereza,
Esposo Antonio Carlos,
Filhos Maria Clara e Gabriel,
Orientadora Maria Lúcia Ivo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A **Deus**, pela presença diária em minha vida, por dirigir e iluminar todos os meus caminhos, ofertando-me oportunidades, pela força em me levantar a cada tropeço e ou dificuldade, não me deixando desistir, pelas pessoas maravilhosas que colocaste no meu caminho. Sem seu amor nada seria possível.

A meu querido pai **Angelo**, (*in memoriam*) pelo amor e carinho, um exemplo de vida, caráter, perseverança e dignidade e que com certeza, continua guiando meus passos com sua luz espiritual, orgulhoso pelas minhas conquistas. A minha mãe **Thereza**, que sempre acreditou em mim, pelo amor, carinho, ensinamentos que serviram de alicerce para minha formação pessoal e profissional

Ao meu esposo **Antonio Carlos** o grande amor da minha vida, companheiro e amigo. Pela confiança, sempre incentivando a realização de meus sonhos e conquistas, compreendendo minhas ausências, assumindo incondicionalmente nossos filhos e acreditando sempre em nosso sucesso. A você, meu amor, meu carinho, minha admiração e gratidão.

Aos meus filhos **Maria Clara e Gabriel**, diamantes presenteado por Deus, razão do meu viver, vocês deram um novo e maravilhoso sentido a minha vida. Obrigada, por terem nascido em minha família, pelo amor sem limites, pelas alegrias, pela capacidade de aceitar minha ausência sem compreendê-las, vocês são maravilhosos! Amo vocês.

À Mestre e Doutora na delicadeza com as pessoas, por sempre ensinar, com carinho e dedicação, mostrando que somos capazes de alcançar objetivos profissionais e pessoais, sem perdermos a sensibilidade, a emoção e a humildade. À Prof.^a D.^{ra} **Maria Lúcia Ivo**, obrigada, por ter acreditado em mim, compreendido minhas inseguranças, ter se colocado disponível a qualquer hora, sem medir esforços para impulsionar, sugerir, criticar e elogiar em todos os momentos da realização deste trabalho. Agradeço a orientação, profissionalismo, amizade e por

todos os ensinamentos transmitidos durante os anos de convívio. É um exemplo a ser seguido, não somente pela dedicação ao ensino, pela competência, pelo seu caráter impecável, simplicidade e humildade. A ela, todo o meu carinho, reconhecimento e gratidão.

A **Marisa Dias Rolan Loureiro**, amiga querida, que compartilhou seu lar, seus filhos **Janaina e Leonardo**, que em muitos momentos foi uma mãe, obrigada pelo carinho, apoio e incentivo em todos os momentos dessa jornada e em minha vida. Amo vocês...

A minha sogra **Odimar**, meus irmãos e Cunhados, **Edson e Paula, Ionara e Nery Junior, Débora e Ricardo, Luciana e Sergio** pela confiança que sempre depositaram em mim, pelo apoio e estímulo, principalmente nos momentos difíceis, aos meus **sobrinhos** Matheus, Vitor, Igor, Eduarda, Lucas e Rafael, meu amor.

A **Marta Ferreira de Sousa**, obrigada pelo apoio nesta caminhada, por ajudar a cuidar dos meus filhos com carinho e dedicação.

A **Professora Alexandra Maria Almeida Carvalho**, pelos conhecimentos proferidos com dedicação, pela sua contribuição valorosa neste trabalho, paciência, amizade e carinho.

A **Olinda Maria Rodrigues de Araujo** querida amiga, de todas as horas... Por ter partilhado conhecimentos e momentos de alegrias e tristezas, obrigada pelo carinho, amizade, incentivo, torcida, companheirismo nesta árdua caminhada.

A **Eveny Cristine Luna de Oliveira**, pelo imenso carinho por ter compartilhado alegrias, tristezas, aprendizagem e crescimento diário, porém as alegrias do caminho percorrido superam em grande número as tristezas, obrigada pelo apoio, incentivo e momentos inusitados durante esta jornada.

A Família **Ivo Lima**, pelo carinho, amizade e acolhida, muito obrigado por ter partilhado momentos inesquecíveis.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação e a todos os professores do Programa de Pós-Graduação Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, na pessoa do Coordenador, **Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos**.

Ao professor Dr. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos, pela coorientação neste trabalho, disponibilidade em compartilhar conhecimentos, pelo apoio, amizade, paciência e carinho.

A Professora. Dr^a. Elenir Rose Jardim Cury Pontes, pelos conhecimentos proferidos com dedicação, pela sua contribuição neste trabalho, paciência, amizade e carinho.

A Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, por me proporcionar experiências na assistência, docência, extensão e pesquisa para alicerçar meus conhecimentos e minha vida profissional.

À Direção do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, pelo apoio e permissão na coleta de dados para a realização esta pesquisa.

Aos Funcionários do **Arquivo Médico e Ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário** pelo acolhimento, apoio e cooperação na coleta de dados desta pesquisa.

A Direção do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, pela permissão a coleta para realização esta pesquisa.

Aos funcionários do **Arquivo Médico do Hospital Regional** de Mato Grosso do Sul na pessoa de Rosangela, pelo carinho, apoio e auxílio na coleta de dados desta pesquisa.

A todos os **pacientes**, dos Hospitais NHU/UFMS e HRMS, que contribuíram para a realização desta pesquisa meu carinho, muito obrigado.

Aos professores do **Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas e de Campo Grande**, locais que me que adotaram como docente, onde conheci amigos, que compartilharam seus conhecimentos, onde recebi apoio e estímulo para superar dificuldades e oportunizar essa pós-graduação.

Aos Médicos hematologistas Dr. **Luiz Henrique Mascarenhas, Eveny Cristine Luna de Oliveira, Sandra Kiomido Maia, Rosania Maria Bessagio, Luiza Alves, Graziela Siuffi** que me acolheu prontamente e prestou inúmeros auxílios e com dados clínicos desta pesquisa.

À **Vera do Nascimento Silva, Áurea Soares Gobi, Gabriel e Alisson**, funcionários da Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da UFMS, pela amizade, colaboração e apoio.

A todos os funcionários da **Casa da Saúde** na pessoa da Sr.^a **Vera Lucia Gianotti**, muito obrigada pelo carinho e auxílio para a realização da coleta de dados.

Ao **Prof. Dr. Dercir Pedro de Oliveira**, Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-graduação da UFMS, que muito me auxiliou em meu caminhar.

À Magnífica Reitora desta Universidade, **Prof^a Dr^a Célia Maria de Oliveira**, que acreditou no meu trabalho e me deu seu apoio.

Ao **Prof. Dr. João Ricardo Tognini** pela amizade e apoio nesta realização.

A **Sandra Luzinete Felix Freitas** pela amizade, carinho e incentivo na finalização deste trabalho.

A **Carmen Samúdio** pelo carinho, amizade e apoio durante este processo, pela sua valorosa contribuição.

As queridas amigas **Isabela, Camila, Rosangela e Naiana** pelo carinho, amizade e apoio constante nesta caminhada.

As minhas amigas **Eliny, Rosilda, Luiz e Terezinha** pessoas especiais. A vocês meu carinho e obrigada pelos momentos memoráveis.

Aos amigos **Rondon, Anderson e Valter** pela amizade, incentivo e colaboração no tratamento dos dados desta pesquisa.

A vida tem me presenteado continuamente, com o convívio de **pessoas muito especiais**, a todos vocês **queridos amigos** que caminharam ao meu lado, que torceram pelas minhas realizações meus sinceros agradecimentos.

“A maior recompensa de nosso trabalho não é o que nos pagam por ele, mas aquilo em que ele nos transforma”.

John Ruskin

RESUMO

Pacce-Bispo, I.M.G. Avaliação dos parâmetros hematológicos e incidência de episódios decorrentes de vaso oclusão na pessoa com anemia falciforme, antes e depois do tratamento com hidroxiureia [Dissertação – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul], 2013.

Oferecida em todo o mundo, a terapia com hidroxiureia é uma das opções que beneficiam indivíduos com anemia falciforme. Objetivo: Avaliar os parâmetros hematológicos e incidência de episódios decorrentes de vaso-oclusão no paciente com anemia falciforme, antes e depois do tratamento com hidroxiureia (HU). Material e métodos: Estudo de coorte retrospectiva que analisou dados de prontuários de pessoas com anemia falciforme atendidos em duas instituições públicas de Campo Grande – MS, de 1998-2010. Foram comparados antes (ano anterior à indicação ao tratamento com hidroxiureia (HU) e depois (no quarto ano da terapia com HU). Resultados: Trinta e dois indivíduos homozigotos (Hb SS), média de idade na indicação ao fármaco ($19,72 \pm 7,58$ anos), dosagem média inicial de HU $15,59 \pm 4,27$ mg/kg/dia e no quarto ano $22,48 \pm 5,35$ mg/kg/dia. Em relação à Hb F ($14,49 \pm 7,52$) houve diferença significativa ($p < 0,001$), He ($2,54 \pm 0,38$), Hct ($25,30 \pm 4,03$) e Hb ($9,22 \pm 3,34$ g/dL). As médias para os parâmetros HCM ($35,07 \pm 4,99$ pg; $p < 0,003$), plaquetas ($402.063,84 \pm 486.540,37$ μ l; $p < 0,008$) e neutrófilos absolutos ($6.586,53 \pm 2.643,90$; $p < 0,03$). Os episódios decorrentes de vaso oclusão reduziram após o uso da hidroxiureia, crise de dor (72 vs. 102), infecção (15 vs. 48), pneumonia (16 vs. 33) STA (2 vs. 12). Conclusão: O tratamento com hidroxiureia provoca aumento significativo em nível de Hb F, melhora a concentração de Hb, He, Htc, HCM, reduz episódios decorrentes de vaso oclusão, crises de dor, infecção (pneumonia) e síndrome torácica aguda.

Palavras-chave: Anemia falciforme. Hidroxiureia. Terapia.

ABSTRACT

Pacce-Bispo, I.M.G. Evaluation of hematological parameters and incidence of episodes resulting in vaso-occlusion in the patient with sickle cell anemia before and after treatment with hydroxyurea [Master's thesis – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul], 2013.

Worldwide offered, the therapy with hydroxyurea is one of the options that benefit individuals with sickle cell anemia. Objective: To evaluate hematological parameters and incidence of episodes due to vaso-occlusion in the patient with sickle cell anemia, before and after treatment with hydroxyurea (HU). Methods: Retrospective cohort study that analyzed data from medical records of people with sickle cell anemia assisted at two public institutions of Campo Grande – MS-Brazil, from 1998-2010. They were compared before (year prior to treatment indication with HU) and after (in the fourth year of therapy with hydroxyurea (HU)). Results: Thirty two homozygous individuals (Hb SS), mean age at drug prescription (19.72 ± 7.58 years), mean initial dose of HU 15.59 ± 4.27 mg/kg/day and in the fourth year 22.48 ± 5.35 mg/kg/day. Regarding HbF (14.49 ± 7.52) there was significant difference ($p < 0.001$), He (2.54 ± 0.38), Hct (25.30 ± 4.03) and Hb (9.22 ± 3.34 g/dL). The averages for the parameters HCM (35.07 ± 4.99 pg, $p < 0.003$), platelets ($402,063.84 \pm 486,540.37$, $p < 0.008$) and absolute neutrophils count ($6,586.53 \pm 2,643.90$, $p < 0.03$). The episodes due to vaso-occlusion reduced after use of hydroxyurea, pain crisis (72 vs. 102), infection (15 vs. 48), pneumonia (16 vs. 33), and STA (2 vs. 12). Conclusion: Treatment with hydroxyurea causes a significant increase in HbF level, improves the concentration of Hb, He, Htc, MCH, reduces episodes due to vaso-occlusion, pain crises, infection (pneumonia), and acute chest syndrome.

Keywords: Sickle cell anemia. Hydroxyurea. Therapy

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Produção das cadeias de globina nas diferentes fases do desenvolvimento humano.	20
FIGURA 2	Ilustra as fases intermediárias de diferenciação eritroblástica entre pluripotente e o eritrócito maduro da circulação.	23
FIGURA 3	Estrutura tetramérica da molécula de hemoglobina.	25
FIGURA 4	Relação entre fenômenos fisiopatológicos e manifestações clínicas na doença Falciforme.	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOG - Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas

AF - Anemia falciforme

AHRQ - *Agency for Healthcare Research and Quality*

ANC - Contagem absoluta de neutrófilos

APAE - Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

AVC - Acidente vascular cerebral

BAN - Bantu

BPA - Burst promoting activity

BUN - Níveis de úreia nitrogenada

CAM - Camarões

CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

CSSCD - Cooperative Study of Sickle Cell Disease

DF - Doença falciforme

DHL - Desidrogenase láctica

DMT - Dose máxima tolerada

DNA - Ácido desoxirribonucléico

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

EPO - Eritropetina

FDA - Food and Drug Administration

GAG - Ácido glutâmico

GTG - Valina

Hb - Hemoglobina

Hb AS/ traço falciforme

Hb A - Hemoglobina A tipo A

Hb A₂ - Hemoglobina A₂ do adulto

Hb F - Hemoglobina Fetal

Hb S - Hemoglobina S

Hb SA - Heterozigose para hemoglobina S

Hb SS - Homozigose para hemoglobina S

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

He – Hemácias

Hemoglobina SC - Hb SC
Htc - hematócrito
HH - Hemocromatose hereditária
HH - "H" - Haemoglobinopathy
HU - Hidroxiuréia
IPED- APAE – Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnostico
KD - Kilodáltons
Kg - Kilograma
mg - Miligrama
MS - Ministério da Saúde
MSH - Estudo multicêntrico de hidroxiureia
NIH - Instituto Nacional de Saúde
NO - Óxido nítrico
O₂ - Oxigênio
PAF - Programa de anemia falciforme
PNADF - Política Nacional de Atenção à Doença Falciforme
RCT - Estudo randomizado
RNA - Ácido ribonucléico
SCD - Doença falciforme
STA - Síndrome torácica aguda
SUS - Sistema Único de Saúde
TI - Talassemia intermédia
TM - Talassemia major
VCM - Volume corpuscular médio
Vd - Volume de distribuição
 α - Alfa
 β - Beta
 γ - Gama
 δ - Delta
 ε - Épsilon
 ζ - Zeta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Hemopoese	19
2.2 Eritrócito	22
2.3 Hemoglobina normal	24
2.4 Hemoglobina S.....	25
2.5 Histórico da anemia falciforme.....	27
2.6 Tratamento na anemia falciforme	28
2.7 Evidências publicadas sobre o uso da hidroxiureia na doença falciforme	28
2.8 Características físico-químicas da hidroxiureia	29
2.9 Dados farmacocinéticos	30
2.10 Avanços no uso da terapia de hidroxiureia	31
2.11 Efetividade e Eficácia da hidroxiureia	32
2.12 Dosagem da hidroxiureia em adultos	33
2.13 Toxicidade	34
2.14 Uso de hidroxiureia em longo prazo e a mortalidade	35
2.15 Presente e Futuro da hidroxiureia em SCD	36
2.16 Desafios	37
2.17 Considerações	38
2.18 Epidemiologia da doença falciforme	39
3 OBJETIVOS	41
3.1 Objetivo geral	41
3.2 Objetivos específicos	41
4 MATERIAL E MÉTODOS	42
4.1 Tipo de estudo / local e período de estudo	42
4.2 População/Amostra	42
4.2.1 Critérios de inclusão	42
4.2.2 Critérios de exclusão	42
4.3 Procedimentos da coleta de dados	43
4.3.1 Coleta de dados	43
4.3.2 Variáveis clínicas e demográficas	43
4.3.3 Variáveis hematológicas	44
4.4 Aspectos éticos	44
4.5 Análise dos dados	45
5 RESULTADOS	46
6 DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICES	60
ANEXOS	67

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme situa-se entre as alterações genéticas mais frequentes na população humana. O termo é atribuído a um grupo de doenças com predomínio de Hemoglobina S (Hb S). Na condição sintomática é denominada anemia falciforme, homocigoto (Hb SS) e assintomático, heterocigose ou traço falciforme (Hb AS), quando em combinação com outras hemoglobinas têm-se os duplos heterocigotos (S β talassemia, SC, SD) (NIH Publication, 2002).

A distribuição do gene S na população brasileira é bastante heterogênea. A prevalência de heterocigotos nas regiões norte e nordeste varia de 6% a 10%, e nas regiões sul e sudeste oscila entre 2% a 3%. Estima-se que para cada mil recém-nascidos vivos, um apresenta a doença da qual a anemia falciforme é a forma mais grave (CANÇADO; JESUS, 2007).

A anemia falciforme devido à troca de dois aminoácidos ácido glutâmico (GAG) por valina (GTG) – na posição 6 da cadeia beta globina, resulta em alteração do tipo estrutural da cadeia peptídica (COSTA, 2004)

A Hb S em desoxigenação sofre modificações físico-químicas, gerando polímeros, que se organizam de forma paralela, alongando a forma da hemácia, que ao sofrer esse fenômeno, assume a forma de uma foice, também denominado de drepanócito. A deformabilidade diminuída vai tornar o fluxo sanguíneo mais lento e dependendo da concentração da Hb S e das condições de desoxigenação favorece a agregação dessas moléculas e pode ocorrer a vaso oclusão. Esse fenômeno é responsável por manifestações agudas ou crônicas que afetam os órgãos e sistemas, iniciando-se a partir do primeiro ano, se estendendo por toda a vida (NAOUM, 2004; ZAGO; PINTO, 2007).

Os episódios mais frequentes decorrentes de vaso oclusão no paciente com anemia falciforme são as crises dolorosas, pneumonia de repetição, síndrome torácica aguda (STA), acidente vascular cerebral (AVC), priapismo, sequestro esplênico dentre outros. Esses episódios acarretam sofrimento tanto aos pacientes quanto aos seus familiares (PLATT, 2008). Desse modo, na tentativa de amenizar e prevenir esse quadro surgiu o interesse em investigar terapêuticas recomendadas na atualidade para prevenção desses eventos. Evidências publicadas sobre a

hidroxiureia (HU) mostrou a efetividade dessa terapêutica em melhorar parâmetros hematológicos nesses indivíduos (DAIVES; GILMORE, 2003). Além de reduzir episódios dolorosos e STA (CHARACHE et al., 1995). Demonstraram que quanto mais precoce ocorrer a exposição do paciente ao fármaco maior probabilidade de evitar lesão em órgãos (STEIMBERG, et al. 2010).

Considerando a redução do número de crises vaso-oclusivas e prevenção de lesões em órgãos a proposta deste estudo foi investigar quais são os efeitos da hidroxiureia sobre parâmetros hematológicos na incidência de episódios decorrentes de vaso-oclusão no paciente com anemia falciforme antes e depois do tratamento com hidroxiureia.

2 REVISÃO LITERATURA

2.1 Hemopoese

O termo Hemopoese compreende todos os fenômenos que envolvem a origem, multiplicação e maturação dos precursores celulares sanguíneos na medula óssea (LORENZI, et al., 2003). Nos seres humanos, na fase intrauterina por volta da quinta semana de vida ocorre o surgimento das primeiras células sanguíneas a partir das células mesenquimais do saco embrionário (BORDIN; LANGHI JÚNIOR; COVAS, 2007); com o desenvolvimento embrionário, o oxigênio é transportado pelas hemoglobinas classificadas eletroforicamente em Hb Gower-1, Gower-2 e Hb Portland; que estão contidos em eritrócitos primitivos e nucleados, denominados megalócitos nucleados e possuem pouca afinidade pelo oxigênio (NAOUM, P.C; NAOUM, F.A, 2004). A **Tabela 1** mostra a eritropoiese no período intrauterino.

Tabela 1 - Eritropoiese no período intrauterino (NAOUM, P.C; NAOUM, F.A, 2004).

Local da Eritropoiese	Tipo celular blástico	Tipo celular blástico	Tipos de hemoglobinas
Saco vitelínico	Megaloblástico	Megalócitos nucleados	Gower-1 Gower-2 Portland
Fígado	Normoblástico	Macrócitos nucleados	Fetal
Medula óssea	Normoblástico	Macrócitos anucleados	Fetal

Na fase fetal, após a 20ª semana o fígado passa a ser o sítio fundamental da hematopoiese e ocorre a eritropoiese nesta fase aparece a granulopoiese, sendo a função hematopoiética do baço destacada (linfopoiese) até o nascimento. Nessa fase a hemoglobina fetal (Hb F) é sintetizada em substituição as embrionárias (BORDIN; LANGHI JÚNIOR; COVAS, 2007), conforme demonstrado na Figura 1.

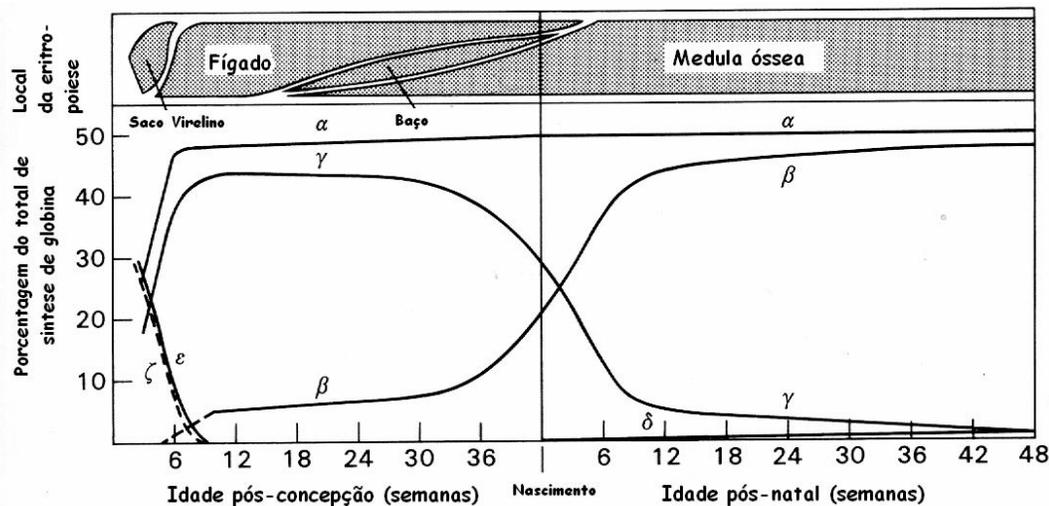


FIGURA 1 - Produção das cadeias de globina nas diferentes fases do desenvolvimento humano (CORDOBA, 2010)

A Hb F é formada por duas cadeias *alfa* (α) e duas *gama* (γ) (PLATT, 2008). Possui afinidade pelo oxigênio, alcançando sua plenitude por volta do terceiro mês de gestação (NAOUM, P.C; NAOUM, F.A, 2004). Apresenta concentração total de 50% a 85% em fetos e recém-nascidos, com queda gradativa após nascimento, conservando níveis de 1% em adultos, sendo que nos indivíduos com anemia falciforme estes níveis podem oscilar entre 1% a 30%, com média de 8% (STEINBERG, 2005).

A globina ocupa a maior porção da molécula de hemoglobina na qual os aminoácidos são dispostos segundo uma orientação preestabelecida. Na molécula de hemoglobina existem quatro cadeias de globinas e quatro grupos heme cada um com seu átomo de ferro. Sua síntese ocorre no ribossomo citoplasmático enquanto a síntese do heme (ferro) se processa na mitocôndria. Outros poucos precursores eritroblásticos começam estimular genes de globina beta e delta na síntese de Hemoglobina A (Hb A) e hemoglobina A₂ (Hb A₂) (NAOUM, P.C; NAOUM, F.A, 2004).

Os eritrócitos encontrados na circulação decorrem de precursores eritróides na medula, dessa maneira, um adulto normal possui cerca de 97% de Hemoglobina A (Hb A), enquanto um adulto com anemia falciforme possui cerca desse mesmo percentual de Hb S (PLATT, 2008). A Hb A apresenta estrutura ($\alpha_2\beta_2$), sintetizada a partir da décima semana, chegando a 20-30% no nascimento. Já a Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) começa a ser sintetizada na 25^a semana, em concentrações menores, estabilizando-

se no sexto mês de nascimento (NAOUM, 1997; NAOUM,P.C; NAOUM, F.A, 2004) Após o qual a medula óssea passa a ter papel efetivo como órgão hematopoiético, ao sexto mês cessa-se a síntese de Hb F, passando a predominar a Hb A. Após seis meses, as três frações consideradas hemoglobina normal podem ser observadas em eletroforese alcalina de hemoglobina ou por métodos cromatográficos com as respectivas concentrações, Hb A, Hb A₂ e Hb F (96 a 98%; 2 a 4%; 0 a 1%) (NAOUM,P.C; NAOUM, F.A, 2004). A Tabela 2 apresenta a relação entre os diferentes tipos de hemoglobina, e sua estrutura.

Tabela 2- Relação entre os diferentes tipos de hemoglobinas, composições estruturais e concentrações, com as fases de desenvolvimento ontogênico.

Fases da ontogênese	Hemoglobina	Estrutura	Concepção (%)
Embrionária	Gower-1	$\zeta_2\varepsilon_2$	20-40
	Portland	$\zeta_2\gamma_2$	5-20
	Gower-2	$\alpha_2\varepsilon_2$	10-20
Fetal*	Fetal	$\alpha_2\gamma_2$	90-100
Pós-nascimento	A	$\alpha_2\beta_2$	96-98
	A ₂	$\alpha_2\delta_2$	2-4
	Fetal	$\alpha_2\gamma_2$	0-1

*Na fase fetal acontece o início da síntese da Hb A, não extrapolando 10% de concentração.

Fonte: (NAOUM, P.C; NAOUM, F.A, 2004).

A produção do sangue denominada hematopoiese acontece a partir do nascimento na medula óssea, sendo regulados por citocinas, fatores de crescimento, hormônios, interações célula-célula e célula matriz estromal. As células sanguíneas são derivadas da célula tronco pluripotente, já a células tronco possuem habilidade para recuperar a hematopoiese após tratamento quimioterápico, permanecendo em pequena quantidade (0,01% a 0,05%) na população celular total da medula óssea. Essas células possuem duas características primordiais: renovação (habilidade de produzir novas células tronco) e competência para diferenciar em células maduras (eritrócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, monócitos, macrófagos, osteoclastos e linfócitos T e B) (BORDIN; LANGHI JÚNIOR; COVAS, 2007).

A produção de tecido hematopoiético nos espaços das cavidades medulares da maior parte dos ossos cessa na infância. Este vai sendo substituído gradativamente pelas células adiposas ou medula amarela. Em torno dos 25 anos as medulas que possuem a competência para desenvolver a hematopoiese, são os ossos do: crânio, costelas, vértebras, esternos, escápula, clavícula, pelve, cabeça do fêmur e úmero (NAOUM, 1997; PAULO; SANTANA, 2007). Em casos de hemólise o tecido ativo pode expandir-se para sítios extramedulares (baço e fígado), condição chamada metaplasia (BORDIN; LANGHI JÚNIOR; COVAS, 2007).

Em resumo, a eritropoiese passa por diferentes estágios, sendo que 10% a 15% de precursores eritróides não atingem a maturação completa, ocorrendo sua destruição na medula óssea, e conseqüente reutilização de seus elementos celulares (BORDIN; LANGHI JÚNIOR; COVAS, 2007).

Cabe às células endoteliais, equilibrar o transporte de solutos, modular o tônus vascular, preservar os vasos de lesões e ajustar as respostas hemostáticas e inflamatórias. A função do vaso não é evitar o extravasamento sanguíneo, mas sua parede, além de acionar plaquetas e a formação de trombos pode sofrer os efeitos da inflamação. Fisiologicamente o vaso sanguíneo é influenciado por dois grupos de fatores: o grupo de contração (endotelina-1, tromboxane A₂, prostaglandina H₂ e ânions superóxido) e o de relaxamento (óxido nítrico, o fator hiperpolarizante do endotélio e a prostaciclina) (BORDIN; LANGHI JÚNIOR; COVAS, 2007).

2.2 Eritrócito

O conjunto de eritrócitos do sangue circulante e das células precursoras (eritoblastos) da medula óssea denomina-se eritron. Do volume aproximado de 5.000ml de sangue, 3.000 ml representam o plasma e 2.000 ml, as hemácias. Assim, o volume globular normal dos eritrócitos em circulação é de 2.000ml. Uma hemácia é composta por 60% de água e 40% de parte sólida, sua maior proporção é de hemoglobina 90%. Para que essa massa de hemoglobina mantenha-se constante é necessário que a produção e maturação ocorram em ritmo normal, sob a ação de fatores estimuladores e diferenciadores dos eritoblastos medulares. A partir das

células pluripotentes, o burst promoting activity (BPA) age sobre as células mais indiferenciadas e a eritropetina (EPO) causa a hemoglobinação das células que já se encontram em fase posterior de diferenciação (LORENZI, 2003).

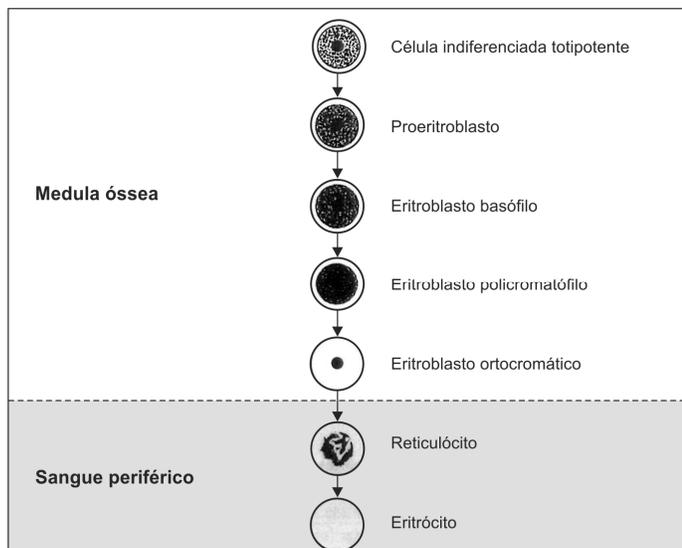


Figura 2 - Ilustra as fases intermediárias de diferenciação eritoblástica entre pluripotente e o eritrócito maduro da circulação. Fonte: (LORENZI, 2003, p. 46)

Na eritropoiese, eritropoietina possui um papel primordial e sua produção é regulada pelo conteúdo de oxigênio arterial que irriga as células peritubulares no córtex renal; além do rim é produzida ainda por células hepáticas e/ou macrófagos da medula óssea (10%). Dentre outros fatores que intervêm na eritropoiese normal estão o ferro, vitamina B₁₂, folato, carboidratos, lípidos, aminoácidos, vitaminas e sais minerais. Além desses fatores, exige-se uma função endócrina normal da tireóide e da suprarrenal (LORENZI, et al., 2003).

Dados eritrocitários		
	Homem	Mulher
Eritrócito milhões/ml	4.400.000-6000.000/mm ³	4.200.000 - 5.500.000/mm ³
Hematócrito %	41-51%	37-47%
Hb g/dL	15,0 g/dL	13,5 g/dL
HCM= $\frac{Hb(g) \times 10}{E}$	28-32 pg	28-32 mm ³
VCM = $\frac{Htx10}{E}$	82- 93 fL	
CHCM = $\frac{Hb (g) \times 100}{HT}$	32-36% g/dl	
Plaquetas	150.000 - 450.000 mm ³	

QUADRO 1 - Dados eritrocitários

CHCM é a relação, entre o valor da Hb num determinado volume de sangue e o volume globular, expresso em porcentagem.

HCM - Quantidade de Hb dentro da Hemácia

VCM - Volume ocupado pela hemácia no sangue total

Htc é volume Hemácia em relação ao sangue total

Volume globular é a relação entre Hb% e o número do Eritrócito

Neutrófilos - a soma dos bastonetes e segmentados

Leucócitos 4.000 -11.000 (LORENZI et al., 2003; FAILACE et al., 2009).

2.3 Hemoglobina Normal

A Hb humana é uma proteína globular existente no interior das hemácias e apresenta um peso molecular de aproximadamente 64.500 dáltons (SONATI; COSTA, 2008), cuja função primordial é proporcionar absorção, transporte e a liberação de oxigênio aos tecidos (LORENZI, 2003). A estrutura da molécula de hemoglobina normal é tetramérica e formada por dois pares de cadeias globínicas, polipeptídicas, denominadas cadeias tipo alfa (α) e dois pares denominados beta (β) (NAOUM, P.C; NAOUM, F.A, 2004). As cadeias α são organizadas por uma sequência de 141 aminoácidos e as cadeias β por 146 (ZAGO, 2004). Cada uma desses quatro pares de cadeias relaciona-se a um grupo prostético heme, constituído por um anel tetrapirrólico (protoporfirina IX), que tem um átomo de ferro no estado ferroso (Fe^{++}), é responsável pela ligação com a molécula de oxigênio (O_2) (COSTA; SONATI, 2007).

Hemoglobin Molecule

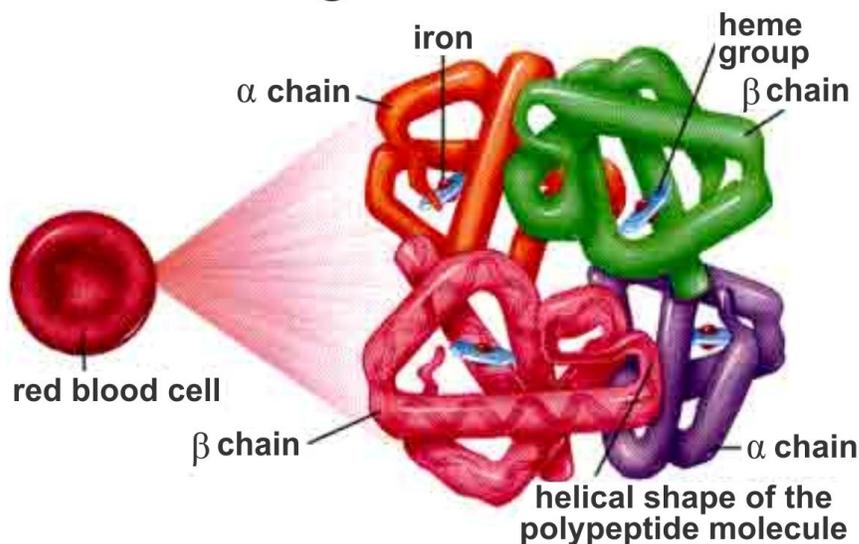


Figura 3 - Estrutura tetramérica da molécula de hemoglobina.

Fonte Disponível em:<http://glogin.cse.psu.edu/>. Acesso em 15 de Abril de 2011.

Na estrutura da molécula de hemoglobina os aminoácidos são dispostos segundo uma orientação genética preestabelecida, mas quando esta ordem é modificada resulta em alteração. Doença falciforme refere-se ao conjunto de combinações do gene da hemoglobina S com outras alterações, resultando os duplos heterozigotos (hemoglobinas SC, SD e S/Beta Talassemia). O estado heterozigoto é conhecido como traço falciforme, considerado assintomático. A doença propriamente dita é a forma homozigótica (Hemoglobina SS), denominada anemia falciforme (BRASIL, 2010).

2.4 Hemoglobina S

A hemoglobina S (Hb S) é a mais comum das alterações hematológicas hereditárias conhecidas no homem. Ela é uma variante da Hb normal, causada por uma mutação genética que afetou uma das bases nitrogenadas do DNA que compõe o gene que sintetiza a cadeia β da globina (NAOUM, 1999; 2004).

A substituição de uma única base do aminoácido GAG na sexta posição da cadeia β globina ($\beta 6$), uma adenina (A) por uma timina (T) (GAG→GTC), leva à mudança do ácido glutâmico na posição $\beta 6$ pela valina ($\beta 6$ Glu→Val). Esta alteração resulta em uma Hb anormal denominada Hb S (COSTA, 2004).

A Hb S configura-se como uma proteína que em condições de desoxigenação possui a propriedade única de polimerizar-se em fibras longas, diminuindo a deformabilidade dos eritrócitos e pode resultar em: a) vaso oclusão e isquemia, que pode ser responsável por: crises de dor, síndrome torácica aguda (STA), asplenia funcional e acidente vascular cerebral (AVC); b) lesão da membrana celular, o que causa hemólise intravascular (reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico, aumentando o tônus vascular e predispondo o acometido a hipertensão da artéria pulmonar; c) dano ao endotélio vascular, que gera lesão proliferativa, abrange leucócitos, plaquetas, citocinas, proteínas de coagulação e fatores do crescimento, podendo predispor o paciente ao AVC (PLATT, 2008).

A polimerização constitui o principal evento na patogenia da anemia falciforme e torna a forma do eritrócito alterado, dificulta a sua deformabilidade e causa a lesão dos tecidos. A vaso-oclusão traz manifestações clínicas e aumenta a suscetibilidade a infecções, além de conferir variável grau de sofrimento aos acometidos e seus familiares e de interferir na vida escolar e produtiva (ZAGO, 2007).

A Figura 4 representa a relação entre os processos fisiopatológicos e as manifestações clínicas da doença.

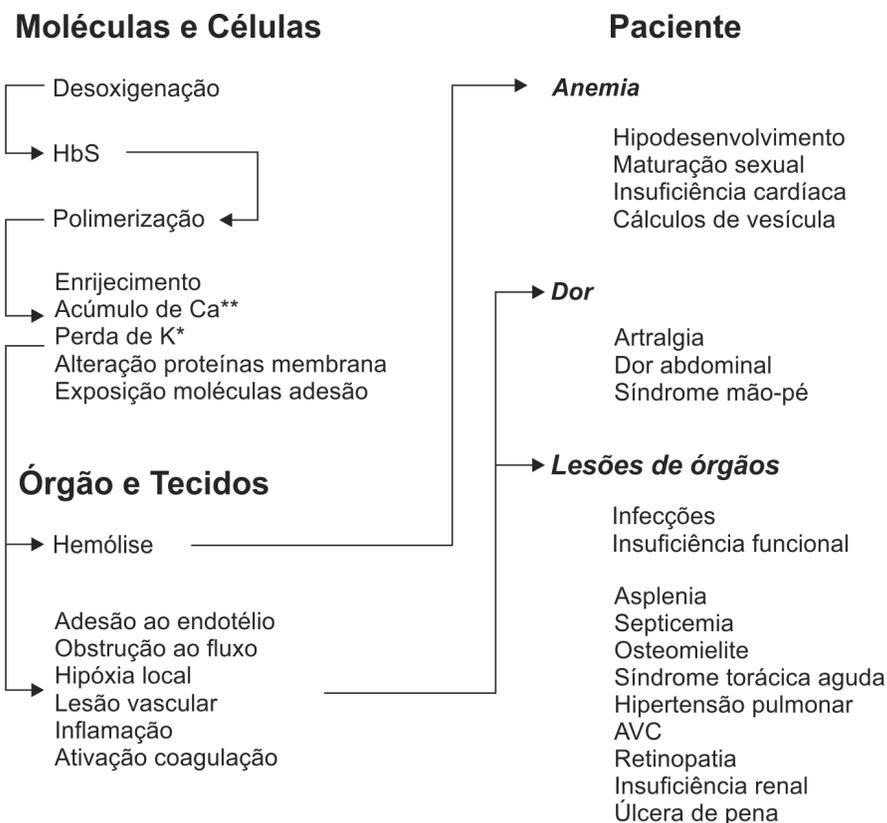


FIGURA 4 - Relação entre fenômenos fisiopatológicos e manifestações clínicas na doença Falciforme. Fonte: (ZAGO, 2007)

2.5 Histórico da anemia falciforme

Em 1910, Herrick documentou alterações na morfologia dos eritrócitos de um estudante negro jamaicano residente nos Estados Unidos. A peculiaridade observada nos eritrócitos era sua forma alongada que se assemelhava a uma foice; clinicamente o estudante apresentava quadro severo de anemia, seguido de icterícia, alterações pulmonares e lesões em membros inferiores. Treze anos depois ficou evidente que se tratava de uma doença associada à herança genética autossômica dominante. Neel e Beer, anos depois, correlacionaram essa herança genética aos eventos clínicos e definiram os atuais conceitos sobre heterozigose e homozigose da doença. Emmel, em 1927, percebeu que os eritrócitos desenvolviam a forma de foice quando o sangue de indivíduos acometidos pela doença permanecia em temperatura ambiente por alguns dias. No mesmo ano, Hahn e

Gillespie descobriram que essa alteração dos eritrócitos ocorria pelo declínio de oxigênio intracelular (EMBURY, 1997; BEUTLER 1995).

Um dos principais exames hoje utilizados para diagnóstico da doença foi embasado inicialmente em 1949 por Pauling e seus colaboradores ao descreverem que pacientes com anemia falciforme exibiam lentidão na migração na eletroforese de hemoglobina e que seus pais apresentavam tanto a hemoglobina normal quanto a anormal. Outras diferentes hemoglobinas foram descobertas quando expostas ao procedimento de eletroforese por outros pesquisadores.

A composição bioquímica da falha estrutural foi esclarecida em 1957 por Ingram, que explicou a troca do ácido glutâmico por valina no sexto aminoácido da globina beta. Esse achado mostrou porque a substituição de um único aminoácido em uma cadeia polipeptídica pode mudar o papel do produto gênico e ocasionar diversas implicações clínicas (EMBURY, 1997; STRASSER, 1999).

2.6 Tratamento da anemia falciforme

Até o momento não existe cura para a anemia falciforme, não além do tratamento tradicional, existe atualmente o transplante alogênico de medula óssea, indicado para alguns pacientes e a única terapêutica quimioterápica aprovada é a hidroxiureia ministrada em pacientes adultos, tema abordado a seguir.

2.7 Evidências publicadas sobre o uso da hidroxiureia na doença falciforme

A hidroxiureia consiste em um composto químico que possui biodisponibilidade oral extraordinária, sendo a droga aprovada pela *Food and Drug Administration* em adultos clinicamente graves com doença falciforme. Demonstrou eficácia clínica para diminuição de crises vaso-oclusivas, incluindo episódios de dor, síndrome torácica aguda, redução de transfusão (WARE; AYGUN, 2009) e toxicidade com depressões reversíveis transitórias de parâmetros hematológicos (CHARACHE, et al., 1996). O seu papel fundamental está em elevar a hemoglobina fetal (McGANN, et al., 2012).

2.8 Características físico-químicas da hidroxiureia

A hidroxiureia é um pó branco, inodoro, higroscópico, sendo um composto solúvel em água que se espalha igualmente ao longo dos fluidos corporais e possui fórmula molecular igual a $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}^2$. O primeiro método de síntese de hidroxiureia foi realizado em 1869 por Dresler e Stein que usaram hidroxilamina, ácido clorídrico e cianeto de potássio para obtê-la. Atualmente, uma resina menos tóxica, é usada em vez de cianeto de potássio para evitar a formação de cloreto de potássio (dissolvido em água, bem como a hidroxiureia) (LUNGHI, et al., 2002).

A reação para a produção da hidroxiureia ocorre conforme descrita abaixo:



A hidroxiureia, agente quimioterápico sintetizado na Alemanha em 1869 é empregada no tratamento de doenças neoplásicas desde 1960 (NIH, 2002). Seu uso foi promissor na área da oncologia, por inibir a ribonucleotídeo-redutase, uma enzima que converte os ribonucleotídeos para desoxiribonucleotídeos que são necessários para a síntese de DNA (PLATT et al., 1984; NAOUN, 2000). Ao inibir a ribonucleotídeo-redutase, bloqueia a síntese de DNA, retendo as células na fase S (DAVIES; GILMORE, 2003). A partir de 1984, os primeiros resultados positivos do fármaco no aumento dos níveis de Hb F em pessoas com anemia falciforme foram registrados (NIH, 2002).

A hidroxiureia faz parte de uma classe de compostos denominados ácidos hidroxâmicos. Estes possuem a capacidade de ligar-se a metais pesados, inativando um grande número de enzimas. Os efeitos citotóxicos provocados por essa ligação incluem a inibição da ribonucleotídeo-redutase por unir duas de suas moléculas de ferro e estagnar um radical tirosil crítico (YARBRO, 1992). Esse efeito reduz a produção de células vermelhas que contêm um alto nível de hemácias falciformes, surgidas a partir de precursores em divisão rápida, favorecendo a produção de células vermelhas com um nível alto de Hb F estas, por sua vez, originam-se de progenitores que se dividem mais lentamente. Outros papéis do fármaco incluem a

atenuação na lesão celular (pela diminuição do número de glóbulos brancos e de plaquetas) e a produção de óxido nítrico resultante do seu metabolismo (PLATT, 2008).

2.9 Dados Farmacocinéticos

A hidroxiureia é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, após administração oral. Níveis plasmáticos máximos são encontrados de 60 a 240 minutos após a sua ingestão oral, sendo que não existem dados científicos disponíveis que assegurem o uso racional dessa droga com alimentos. A distribuição é realizada de modo significativo pelo corpo humano, sendo que seu volume de distribuição(Vd) correlaciona-se ao da água do corpo humano. A hidroxiureia demonstra capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica,

Segundos dados de literatura. Dados publicados pelo laboratório Bristol-Myers Squibb (2013), afirmam que as concentrações plasmáticas em relação às dos líquidos ascíticos são de 2:1 a 7,5:1. Sua biotransformação ainda é desconhecida em plenitude de sua rota, todavia, a hidroxiureia pode ser metabolizada pela uréase presente nas bactérias intestinais. A formação de hidroxilamina, composto inorgânico de fórmula NH_2OH resultante da ação da uréase sobre a hidroxiureia, é sabidamente irritante para a pele os olhos. A eliminação da hidroxiureia obedece à grandeza das reações químicas de primeira ordem, cuja velocidade é proporcional ao seu gradiente de concentração, sendo eliminada pelos rins, após metabolismo hepático (AJHSP, 1990).

2.10 Avanços no uso da terapia com hidroxiureia

Em uma linha do tempo (1984 a 2009), as evidências publicadas sobre os avanços no uso da hidroxiureia mostram que a terapêutica foi iniciada em adultos, por meio de estudos observacionais prospectivos, partindo para um ensaio clínico formal conhecido como estudo multicêntrico de hidroxiureia (MSH). Nos pacientes pediátricos os estudos partiram também de observacionais e séries de casos, progredindo mais tarde para o primeiro ensaio clínico formal de HU (FESTER et al., 1996). Nesta revisão as evidências para o uso de HU são discutidas (WARE; AYGUN, 2009).

Do acúmulo de conhecimento já produzido sobre os avanços do uso da hidroxiureia em adultos, selecionaram-se publicações de qualidade na literatura em geral, surgidas de 1984 até 2012. Entre 12 estudos observacionais para avaliar eficácia do fármaco em adultos com a doença, destacando-se (CHARACHE et al., 1992) pela qualidade (WARE; AYGUN, 2009).

A coorte prospectiva sobre os efeitos da HU na produção da Hb F em pacientes com genótipos falciforme avaliou a farmacocinética (escalonamento de doses) e toxicidade. Foram incluídos 49 pacientes com 18 anos ou mais, média de idade de 27,6, com mais de uma crise de dor no último ano, e duração de 771 dias de tratamento. Os 32 pacientes que completaram a terapia com o fármaco optaram pela sua continuidade. Há relatos de diminuição de crises (CHARACHE et al., 1992). A relevância desse estudo está em preparar o ambiente para o desenvolvimento do multicêntrico em 21 centros clínicos dos Estados Unidos e Canadá, para avaliar a eficácia da Hidroxiureia (NHI, 2002).

A Agência de qualidade de pesquisa em cuidados de saúde - *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), convidada para fazer uma revisão sistemática pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH), é um centro prático baseado em evidência. Um único ensaio clínico conhecido como estudo multicêntrico de hidroxiureia (MSH), randomizado foi considerado de alta qualidade (CHARACHE et al., 1995). A partir desse estudo, mais tarde foram publicados seis artigos adicionais. Com a reunião desses dados o MSH demonstrou a eficácia clínica para hidroxiureia em adultos.

O estudo multicêntrico de hidroxiureia duplo-cego, randomizado, controlado com 299 adultos, na maioria Hb SS, testou se HU reduz o número de eventos vaso-oclusivos em adultos severamente afetados com três ou mais episódios dolorosos/ano. Nos dois primeiros anos de seguimento, o grupo em uso de HU (doses que variaram de 0-35mg/kg/dia) mostrou taxas menores de crises quando comparado ao placebo (média 2,5 crises/ano no grupo de HU e 4,5/ano no grupo placebo, $p<0,001$), o tempo médio para o primeiro episódio doloroso foi de três 3 meses, no grupo em uso de HU em comparação com a taxa do grupo placebo, que foi de 1,5 meses ($p=0,01$), sendo 44% a diferença. O grupo em uso de hidroxiureia exibiu menos episódios de síndrome torácica aguda (25 no grupo de hidroxiureia versus 51 do placebo, $p<0,001$) com redução de transfusões no grupo de hidroxiureia (48 vs 73, $p=0,001$) em comparação ao placebo, e em número de unidade de bolsa de transfusão (336 versus 586 $p=0,004$). Recomendações foram feitas quanto à monitorização e a segurança em longo prazo da hidroxiureia (CHARACHE et al., 1995).

Em 1998, nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprova a hidroxiureia como o primeiro agente na prevenção de episódios dolorosos para adultos severamente afetados com doença falciforme. Em 2007, a União Européia através da Agência Européia de Medicamentos (EMA), aprova a hidroxiureia para crianças e adultos com doença falciforme (WARE; AYGUN, 2009). Em 2010, no Brasil, o Ministério da Saúde revoga a Portaria SAS/MS Nº 872, de 06 de novembro de 2002 e aprova, na forma do Anexo desta Portaria o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas - doença falciforme (BRASIL, 2010).

2.11 Efetividade e Eficácia da hidroxiureia

A hidroxiureia eleva a hemoglobina fetal, diminui a frequência de transfusões, episódios dolorosos, número e duração da hospitalização em adultos com doença falciforme, apoiado por um randomizado (RCT) de alta qualidade em adultos e estudos observacionais (LANZKRON et al., 2008). Seu uso regular em pacientes com doença falciforme está associado a menor número de taxas de internação e custos médicos. O uso a longo prazo pode levar à reversão de lesões tissulares

crônicas (ZAGO, 2001). A hidroxiureia (HU) diminuiu tanto o número de crises vaso-oclusivas quanto os dias de internação, reduzindo também a síndrome torácica aguda e a taxa de mortalidade, melhorando a qualidade de vida dos pacientes de SCD (WARE; AYGUN, 2009). No entanto, parece que esse fármaco está subutilizado nessa população de alto risco (LANZKRON et al., 2010).

Os efeitos hematológicos incluem aumento do percentual de Hb F, concentração de hemoglobina (Hb), volume corpuscular médio (VCM), bem como reduções significativas nos leucócitos, contagem absoluta de neutrófilos (ANC), contagem de reticulócitos absolutos e lactato desidrogenase (LDH). Os efeitos hematológicos da terapia, em conjunto com mudanças morfológicas (melhora da deformidade eritrocitária e reologia) representam um potencial benéfico aos pacientes com doença falciforme (WARE; AYGUN, 2009).

A Portaria nº 55/2010, de 29 de janeiro de 2010 revogou a Portaria SAS/MS Nº 872, de 06 de novembro de 2002. O objetivo desta é aperfeiçoar as diretrizes nacionais com relação a diagnóstico, tratamento e monitoramento dos indivíduos com doença falciforme, estabelecendo um Protocolo de recomendações quanto ao uso da hidroxiureia (BRASIL, 2010).

2.12 Dosagem da Hidroxiureia em adultos

Nos dois primeiros anos de seguimento, o grupo em uso de HU (doses que variaram de 0-35mg/kg/dia) apresentou menores taxas de crises quando comparado ao grupo tratado com placebo. Doses iniciais recomendadas de 10–20 mg/kg/dia e doses máximas de 25–35 mg/kg/ dia têm sido usadas em adultos e crianças com SS (CHARACHE et al., 1995).

A hidroxiureia é encontrada em cápsulas de gel sólido contendo 500mg do princípio ativo. O escalonamento da dose se inicia com 15mg/kg/dia, dose única, sendo aumentada progressivamente até a dose máxima tolerada, que não deve ser superior a 35mg/kg/dia. Essa dose máxima tolerada possui capacidade de melhorar o curso clínico e laboratorial sem ocorrência de toxicidade hematológica grave (BRASIL, 2010). Esse aumento da dosagem deve ser monitorado pelas contagens de células (exame de sangue), com atenção especial ao número de granulócitos,

plaquetas e reticulócitos, que é declinar a valores inferiores a $2.000/\text{mm}^3$, $100.000/\text{mm}^3$ e $50.000/\text{mm}^3$, respectivamente (ZAGO, 2001).

O efeito adverso mais comum relatado em pacientes recebendo HU é a supressão da medula óssea, sendo mais frequente a neutropenia, trombocitopenia e anemia pode também ocorrer (PLATT, 2008).

2.13 Toxicidade

Quanto à toxicidade, no ajuste de doses houve supressão da medula óssea, destacando a neutropenia (73%), seguida por reticulocitopenia (22%), e uma diminuição na concentração de Hb (1%). Em um caso existiu manifestação de anemia grave (Hb 3,8 g/dL) e reticulocitopenia, houve restabelecimento imediato do paciente sem hospitalização ou transfusão. Em média a toxicidade durou 2,7 semanas, voltando esses parâmetros ao estado inicial por meio dos ajustes (CHARACHE et al., 1992).

A hidroxiureia, primeira droga usada na prevenção de crises de dor em adulto com doença falciforme, não possui papel terapêutico em crises iniciadas. Depressões reversíveis transitórias de concentração de hemoglobina, leucócitos e plaquetas foram toxicidades encontradas. Quanto a óbito, oito pacientes morreram durante a terapia, mas não foi possível esclarecer se realizavam o tratamento prescrito adequadamente (CHARACHE et al., 1996). A mielossupressão encontrada pode ser temporária, reversível com descontinuação do tratamento, especificamente na série de granulócitos (WARE; AYGUN, 2009).

A hidroxiureia não está associada ao desenvolvimento de úlceras de perna em pacientes com anemia falciforme. Essas alterações não foram comuns no grupo do estudo MSH recebendo Hidroxiureia quando comparado ao grupo tratado com placebo (WARE; AYGUN, 2009).

Quanto à exposição crônica de HU estar associada a risco de malignidade hematológica com ocorrência de leucemia ou síndrome mielodisplásica, os dados não são conclusivos por falta de estudos em longo prazo (WARE; AYGUN, 2009).

Em relação à administração da hidroxiureia em gestantes, o número total de anomalias no final do estudo foi equivalente ao inicial, sendo que as anormalidades

percebidas não apresentavam relação com a dose final de hidroxureia (CHARACHE et al., 1992).

Em 2005, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) não recomendou o tratamento da hidroxureia em gestantes ou em mulheres amamentando devido à teratogenicidade (LIEBELT et al., 2007).

Com base em estudos realizados em animais, o Centro Para Avaliação de Risco à Reprodução Humana concluiu que o risco de anomalias fetais pode aumentar. Efeitos adversos da hidroxureia na espermatogênese também é motivo de preocupação, assim, o aconselhamento reprodutivo é uma responsabilidade contínua do médico nesse tratamento (PLATT, 2008).

2. 14 Uso de hidroxureia em longo prazo e a mortalidade

O acompanhamento de nove anos em pacientes originários do MSH com média de idade de 32 anos e com frequentes episódios dolorosos (preditor de mortalidade), possibilitou ao participante parar, continuar ou iniciar a hidroxureia. A mortalidade foi reduzida em 40% ($p= 0,04$) no grupo de falciformes em uso quando comparados com o que não usam. Pacientes em uso de hidroxureia a taxa foi de 1,5 mortes a cada período de 3 meses, enquanto que no caso dos que não usam a taxa foi de 2,6 mortes por cada período de 3 meses. A mortalidade foi relacionada com níveis de Hb F e taxa de eventos vaso-oclusivos. Esses resultados devem ser analisados com cautela por ser um estudo observacional. Efeitos adversos sérios não foram observados (STEIMBERG et al., 2003).

A mortalidade, avaliada no momento inicial da terapia, apresentou similaridade entre os grupos tratados com hidroxureia e o grupo tratado com placebo (3,1 versus 3,6 por 100 pessoas-ano). Diferenças significativas não foram observadas no número de mortes, AVC ou sequestro hepático, relacionado a diminuição de eventos neurológicos com o uso do fármaco à base de evidências é insuficiente ou de baixo grau (LANZKRON, et al., 2008).

A mortalidade em 38 pacientes ($n=226$) com doença falciforme sob terapia de hidroxureia é relatada em um estudo retrospectivo de 1989 a 2004 (15 anos). As características demográficas, clínicas e laboratoriais são descritas nos grupos que sobreviveram em comparação com os que tiveram óbito. A idade média para a instituição da hidroxureia foi significativamente maior no grupo de óbito ($30,6\pm 11,3$

versus $26,4 \pm 9,5$ anos; $p= 0,03$). Em idade mais avançada e haplótipos BAN ou CAM as ocorrências de óbitos foram mais significativas, considerando que esses eram mais anêmicos, com níveis de ureia nitrogenada (BUN) e creatinina mais elevados. Níveis reduzidos de Hb em pacientes com esses haplótipos podem ser indicadores de mal prognóstico (BACANAY et al., 2005).

O acompanhamento de 17,5 anos em pacientes originários do MSH, para pesquisar complicações de tratamento, detectar disfunção de órgãos, avaliar e classificar as causas de mortalidade possibilitava ao participante parar, continuar ou iniciar a hidroxiureia. Na coorte de estudo global, a taxa de mortalidade de 43,1% (4,4% a cada 100 pessoas anos) foi alta. A diminuição da mortalidade pode ter ocorrido devido à exposição dos indivíduos à hidroxiureia em longo prazo. Dos 129 óbitos, 31 (24%) foram por complicações pulmonares, sendo que 87,1% destes ocorreram em pacientes nas categorias de exposição cumulativa de hidroxiureia, “nunca expostos e exposição <5 anos” e na categoria “maior ou igual a 15 anos” não houve mortes. As curvas de sobrevida evidenciaram diminuição significativa no número do respectivo evento neste período. As causas de óbito incluíram acidente vascular cerebral, disfunção de órgãos, malignidade, infecção e septicemias apresentando similaridades em todos os grupos (STEIMBERG et al., 2010).

2.15 Presente e o Futuro da Hidroxiureia em doença falciforme

Na década de 90 a utilização da hidroxiureia no tratamento da doença falciforme foi exclusivamente para prevenção ou apoio, visando ao controle dos sintomas. Embora haja riscos associados ao seu uso, constitui o tratamento para adultos em desenvolvimento no mundo. Uma melhor resposta foi confirmada em adultos SS severamente afetados, quando tratados com dose máxima tolerada no estudo multicêntrico de hidroxiureia 1995. Há necessidade de aconselhamento ao paciente antes da terapia e monitorização rígida durante a ocorrência da mesma. Dentre os benefícios clínicos conhecidos (elevação Hb F), a exploração de outros efeitos desse fármaco pode abrir novas perspectivas terapêuticas (DAVIES; GILMORE, 2003).

Dentre as terapias disponíveis para o tratamento da doença falciforme a hidroxiureia é uma opção para beneficiar mais pacientes. Para isso é necessário que os profissionais de saúde reconheçam as barreiras que impedem o tratamento precoce da doença, antes do desenvolvimento de eventos agudos e danos crônicos em órgãos. Os fatores identificados que impedem o tratamento incluem lacunas como a dosagem ideal sobre a segurança e o perfil de toxicidade em longo prazo e/ou efeitos adversos que não estão completamente determinados, constituindo preocupações de pacientes e seus médicos (PLATT, 2008; WARE; AYGUN, 2009).

Assim, há necessidade de estudos para determinar a eficácia na prevenção de danos crônicos em órgãos, fertilidade, teratogenicidade, influências farmacocinéticas, farmacogenética, taxa de adesão do paciente e efetividade (WARE; AYGUN, 2009).

2.16 Desafios

Com relação ao fato de que a terapia com hidroxiureia pode beneficiar mais pacientes com a doença falciforme no Brasil, o cálculo de seus custos deve ser realizado. Assim, informações oficiais sobre o número total de pacientes candidatos ou em uso de hidroxiureia em todo o país precisam ser organizadas. Evidência publicada mostra a estratégia adotada pela Grécia com o estudo sobre o registro nacional de hemoglobinopatias, organizado pela Sociedade Grega de Hematologia entre 2000 e 2010. Foram relatados pacientes com hemoglobinopatias, tendências em mortalidades e recém nascidos afetados. Do total de 4506 pacientes, 2485 (65%) com talassemia maior (TM), 934 (21%) com talassemia intermediária (TI) ou hemocromatose hereditária (HH) (esporadicamente ou não transfundido) e doença falciforme 1080. As causas de morte incluíram na talassemia, doença cardíaca com 52,30%, seguido por carcinoma de fígado 13,80%, e na doença falciforme 18,80% (insuficiência hepática - cirrose e doença pulmonar), seguido por 17,20% de AVC. Concluíram que dados sócio demográficos em contínua atualização podem contribuir para projetar o sistema de tratamento com esquemas mais eficientes no combate da doença falciforme na Grécia (VOSKARIDOU et al., 2012).

Esforços realizados no Brasil pelo Ministério da Saúde desde 1976 com o Programa de anemia falciforme (PAF) têm ajudado a estimar o número de casos novos/ano para reduzir morbidade e mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com doença falciforme no Brasil (CANÇADO, 2012). A Portaria n. 822/01, introduziu a investigação de hemoglobinopatias pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), em 12 estados (BRASIL, 2001) e estabeleceu as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias no domínio do Sistema Único de Saúde – SUS (BRASIL, 2005), o que tem sido o grande desafio.

Essas ações têm sido implementadas e encontram-se em fases diferentes nos estados brasileiros. No Mato Grosso do Sul, no período 2000-2010 foram registradas 5644 alterações para hemoglobina S, sendo Hb SS (36); Hb SC (14); Hb SD (1); Hb AS/ traço falciforme (5613). O índice de cobertura obteve no período de 2000-2005 uma média de 78,59% e no de 2006-2010 a média de 91,77% (HOLSBACH et al., 2008, ARAÚJO et al., 2013). Essas informações foram organizadas a partir dos resultados do teste do pezinho do IPED- APAE/MS.

Embora essas informações sejam cruciais ao paciente, principalmente ao neonato com doença falciforme do estado de Mato Grosso do Sul, somente o diagnóstico não basta, sendo indispensáveis ações investigativas que avaliem como se encontra a assistência à criança acometida e o aconselhamento genético às mães (ARAÚJO et al., 2013). Assim, corroboram-se as idéias em relação ao diagnóstico neonatal estar ligado a um programa de apoio de qualidade que permita acessibilidade, dentre outros direitos dos indivíduos falciformes (CANÇADO, 2012). Estudos para analisar tipo de haplótipos, o uso da hidroxureia, sobrevida e mortalidade de pacientes adultos são resultados em fase de conclusão no Estado.

2.17 Considerações

Evidências publicadas desde 1984 demonstraram eficácia, com redução da frequência de episódios dolorosos (CHARACHE et.al.,1995), melhora dos parâmetros hematológicos (WARE; AYGUN, 2009) e toxicidade sem efeitos

colaterais graves (CHARACHE et al.,1992; CHARACHE et al.,1996; FESTER et al., 1996; WARE; AYGUN, 2009). Quanto ao aconselhamento reprodutivo continua ser uma preocupação de pesquisadores em todo mundo (PLATT, 2008). Embora a redução da mortalidade foi documentada (STEIMBERG et al., 2010) há necessidade de estudos específicos a longo prazo (McGANN, et al., 2012). Apesar das evidências acumuladas, essa terapia subutilizada (CANÇADO, 2012) em todo mundo ainda é uma opção a ser oferecida para beneficiar mais pacientes com doença falciforme.

2.18 Epidemiologia da doença falciforme

As hemoglobinopatias têm extensa distribuição geográfica são originárias da África e foram difundidas mundialmente por meio de movimentos populacionais ocorridos em diferentes regiões: Caribe, América do Norte e Europa (DAVIES, ONI, 1997). A distribuição do gene β^s foi influenciada pela migração forçada de africanos para as colônias europeias durante os séculos XVI a XIX (ZAGO, FIGUEREDO, OGO, 1992; NAOUN, 2000a). O predomínio na África tropical do gene β^s em heterozigotos é de 20%, sendo que em algumas regiões chega a 40%. Entre recém-nascidos afro-americanos, a prevalência do β^s é de 8 a 10%, alcançando até 30% na África ocidental, tendo uma estimativa de que ocorram anualmente 120.000 nascimentos na África, e aproximadamente 5.000 gestações nos Estados Unidos, todas com alto risco para anemia falciforme (EMBURY, 1997).

A doença falciforme (SS, SC e S/ β^t al) chegou ao Brasil através do comércio e tráfico de escravos, especialmente das regiões do Senegal (STEINBERG et al., 2001) e constitui um grave problema para a saúde pública brasileira, pois, com base nos dados epidemiológicos do Programa Nacional de Triagem Neonatal, estima-se o nascimento de 3.500 crianças com anemia falciforme e em torno de 200 mil com traço falciforme (SIMÕES et al., 2010). Há no país uma predisposição expressiva de associação de hemoglobinopatias diversas em indivíduos, devido ao elevado grau de miscigenação (RAMALHO et al., 1996). Há uma distribuição variada entre os estados brasileiros, com 6% a 10% de prevalência nas regiões Norte e Nordeste,

seguida da Região Sudeste com 2% a 3% e da Região Centro Oeste com 3,1%, mas ainda são escassos os estudos epidemiológicos nacionais (BANDEIRA et al., 1999; NAOUM, 2000a; CANÇADO; JESUS, 2007).

No Mato Grosso do Sul, a prevalência para Hb AS em comunidades afro-brasileiras é de 3,85% (BRUM, 2001). Dados de triagem neonatal realizada no Instituto de Pesquisa Ensino e Diagnóstico da Associação de Pais e Amigos de Excepcionais do Mato Grosso do Sul (IPED-APAE/MS) no período de 2000 a 2005 mostraram 28 recém-nascidos com anemia falciforme e 3.127 com traço falciforme (HOLSBACH et al., 2008).

No Serviço Ambulatorial de Ginecologia do Hospital Universitário/ UFMS/MS, observou-se que 12% de 233 gestantes estudadas apresentaram alguma alteração genética referente à hemoglobinopatias, Hb AS 3%, Hb AC 0,8% e 0,4% de talassemia β intermediária (SAKAMOTO et al., 2008).

Um estudo que avaliou o Programa de Triagem Neonatal no município de Dourados/MS, entre 2000-2005 triou 13.835 recém-nascidos. E revelou que a incidência de hemoglobinas anômalas foi de 1,75%. Dos três tipos de heterozigose detectados, o traço falciforme foi o mais frequente com o percentual de 1,37% dos recém-nascidos triados. Não foram identificados casos de doença falciforme. A abrangência/ índice de cobertura no município teve a média de 78,1%, sendo 2005=82,0% (SOUZA; PRATESI; FONSECA, 2010).

Outras pesquisas envolvendo hemoglobinopatias foram realizadas no estado Qualidade de vida envolvendo os acompanhantes de pessoas com anemia falciforme para avaliar a qualidade de vida (SILVA et al., 2012) e identificação dos haplótipos do gene β S em pacientes com anemia falciforme de Campo Grande, MS (SALLES, 2011). A seguir, apresentar-se-á os objetivos a que se propõe a pesquisa.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar parâmetros hematológicos e incidência de episódios decorrentes de vaso-oclusão no paciente com anemia falciforme, antes e depois do tratamento com hidroxiureia.

3.2 ESPECÍFICOS

Verificar o efeito da hidroxiureia nos seguintes parâmetros: percentual de hemoglobina fetal; concentração de hemoglobina total; contagem de hemácias; determinação do hematócrito; índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM); contagem de leucócitos; contagem de plaquetas; contagem absoluta de neutrófilos, pela comparação antes e depois do uso.

Verificar os episódios clínicos decorrentes de vaso-oclusão antes e depois do uso da hidroxiureia.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo/local e período de estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva de pacientes com anemia falciforme, antes e depois do uso da hidroxiureia, atendidos em dois serviços de referência em Campo Grande/MS (Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Hospital Regional Rosa Pedrossian), no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2010.

4.2 População/amostra

Pacientes com anemia falciforme, homocigotos (Hb SS), que obtiveram indicação médica para a terapêutica com hidroxiureia (Portaria/ MS - nº 55/2010).

4.2.1. Critérios de inclusão:

Foram incluídos pacientes cujos prontuários apresentavam:

CID D57. 0 Anemia falciforme com crise

CID D57. 1 Anemia falciforme sem crise

Estar em tratamento há quatro anos com HU, a Portaria/ MS - nº 55/2010 recomenda no mínimo dois anos para qualquer avaliação.

4.2.2 Critérios de exclusão:

Os critérios de exclusão da amostra compreendem:

Pacientes: indígenas, gestantes, presidiários, insuficiência renal crônica.

4.3 Procedimentos da coleta de dados

4.3.1. Coletas de dados

Os dados foram coletados de forma retrospectiva a partir dos prontuários de pacientes com anemia falciforme. Todas as variáveis coletadas neste estudo referem-se a antes e depois da terapia com hidroxiureia, sendo definida:

Antes - média dos parâmetros hematológicos e número de episódios decorrentes de vaso oclusão no ano anterior à instituição do fármaco

Depois - média dos mesmos parâmetros no quarto ano após o uso.

O instrumento utilizado para coleta de dados consta no Apêndice A.

4.3.2 Variáveis clínicas e demográficas

Hidroxiureia: data do início, dose inicial, data e dose no quarto ano administrada, peso inicial e no quarto ano.

Eventos decorrentes de vaso oclusão antes e no quarto ano de uso de hidroxiureia; sequestro esplênico, acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácica aguda (STA), infecção, colelitíase, pneumonia, crise de dor, síndrome aplásica, priapismo, septicemia; número de transfusão.

Para obter a dosagem de Hidroxiureia, necessitou do peso de cada paciente registrado no prontuário e a transformação das cápsulas prescritas em miligramas (cada cápsula contém 500mg). A seguir, com o cálculo da regra de três obteve-se a dosagem por paciente tanto antes quanto depois do uso de hidroxiureia. Com essa dosagem individualizada calculou-se a média antes e no quarto ano do uso.

4.3.3 Variáveis hematológicas

Hemoglobina fetal (Hb F) %

Dosagem de hemoglobina (Hb), g/dL;

Eritrócito (E) ou Hemácias (He), milhões (M/ μ L);

Concentração de hemoglobina, g/dL

Hematócrito (Hct) %;

Volume corpuscular médio (VCM), fL

Hemoglobina corpuscular média (HCM), pg;

Concentração hemoglobina corpuscular média (CHCM) em g/dL;

Contagem de plaquetas (PLT) μ L;

Leucócitos % / μ L;

Neutrófilos (ANC) em %;

Perfil Eletroforético e Hb F foram obtidos do prontuário da Casa de Saúde/MS.

Para analisar as médias dos valores hematológicos da Hb F, Hb, Hct, VCM, HCM, CHCM, Plaquetas, Leucócitos e neutrófilos utilizou a referência (KINNEY et al. 1999). Esse estudo comparou os parâmetros hematológicos entre adultos e crianças mostrando similitudes entre os valores e a Portaria nº 55/2010 que aprovou em Anexo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme (Anexo D).

4.4 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, de acordo com a Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996 do (Conselho Nacional de Saúde), sob o Protocolo Nº 1890/2011(Anexo).

4.5 Análise dos dados

Os dados coletados foram e avaliados pelo programa Epi-Info versão 3.4.1(CDC, 2007) e Bio-Stat 4.0 (AYRES et al. 2005), com análise descritiva, constando de representação tabular.

Para comparação entre as médias das variáveis quantitativas, antes e depois do uso da hidroxuréia, foram utilizados os testes t de Student e Wilcoxon. Estes dois testes foram utilizados após checagem da normalidade da distribuição pelo Teste Kolmogorov Smirnov. O nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

Dos 32 p com anemia falciforme antes e depois (no quarto ano) de uso da hidroxiureia, a média de idade dos pacientes no momento da instituição ao fármaco foi $(19,72 \pm 7,58)$ anos. A dose média inicial de hidroxiureia foi de $15,59 \pm 4,27$ mg/kg/dia. A dose média de uso de hidroxiureia no quarto ano foi de $22,48 \pm 5,35$ mg/kg/dia.

No quarto ano de exposição à hidroxiureia, houve diferença significativa ($p < 0,001$) HbF ($14,49 \pm 7,52$), He ($2,54 \pm 0,38$), Hct ($25,30 \pm 4,03$), Hb ($9,22 \pm 3,34$ g/dL). As médias para os parâmetros HCM ($35,07 \pm 4,99$ pg; $p < 0,003$), plaquetas (PLT) ($402.063,84 \pm 486.540,37$ μ l; $p < 0,008$) e neutrófilos absolutos (ANC) ($6.586,53 \pm 2.643,90$; $p < 0,03$). O CHCM e VCM não houve diferença significativa comparado com valores anteriores ao tratamento (Tabela 1).

Na comparação de número de episódios decorrentes de vaso oclusão antes e depois do uso de HU obteve-se para crise de dor (102 vs. 72), infecção (48 vs. 15), pneumonia (33 vs. 16), síndrome torácica aguda STA (12 vs. 2), Na comparação do número de transfusão sanguínea antes e depois do uso de HU ($10,0 \pm 8,0$ vs. $7,0 \pm 6,0$) (Tabela 2).

Tabela 1 – Média e desvio padrão de parâmetros hematológicos nos pacientes com anemia falciforme, segundo o uso de hidroxiureia, HU/UFMS e HRMS agosto de 2011 a novembro 2012 (n= 32)

Variável	Hidroxiureia				p
	Antes		Depois		
	Média	DP	Média	DP	
HbF (%)	7,59	5,22	14,49	7,52	⁽¹⁾ <0,001
He (10 ¹² /L)	2,26	0,30	2,54	0,38	⁽¹⁾ 0,001
Hct (%)	21,88	3,55	25,30	4,03	⁽¹⁾ <0,001
Hb (g/dL)	8,17	3,15	9,22	3,34	⁽²⁾ <0,001
CHCM (g/dL)	32,88	1,88	33,21	2,48	⁽²⁾ 0,73
HCM (pg)	32,46	3,40	35,07	4,99	⁽¹⁾ < 0,003
VCM (fL)	101,79	11,96	99,51	19,45	⁽²⁾ 0,91
WBC (%/μL)	12.657,06	3.986,16	11.126,06	3.766,19	⁽¹⁾ 0,08
PLT (μL)	290.333,21	106.696,38	402.063,84	486.540,37	⁽²⁾ < 0,008
ANC (%)	7.729,25	3.096,67	6.586,53	2.643,90	⁽¹⁾ < 0,03

Nota: Se $p \leq 0,05$ - diferença estatisticamente significativa.

⁽¹⁾ Teste t de Student.

⁽²⁾ Teste Wilcoxon.

Tabela 2 – Número de episódios decorrentes de vaso-oclusão nos pacientes com anemia falciforme, antes e depois do uso de hidroxiureia, HU/UFMS e HRMS - HU/UFMS e HRMS – agosto de 2011 a novembro 2012 (n= 32)

Episódios	Antes	Depois	% de redução
Sequestro esplênico	9	-	100,0
AVC	4	1	75,0
STA	12	2	83,3
Infecção	48	15	68,7
Colelitíase	17	8	52,9
Pneumonia	33	16	51,5
Crise de dor	102	72	29,4
Síndrome Aplásica	1	-	*
Priapismo	1	-	*
Septicemia	-	2	*
Nº transfusão	10,0	7,0	30,0

* baixa frequência

6 DISCUSSÃO

Nesta coorte de 32 pacientes com anemia falciforme foi observado que a hidroxiureia provocou um aumento significativo das médias no nível de Hb F, concentração de Hb, He, Htc e HCM, e redução significativa nas médias de neutrófilos absolutos. Houve redução de crises de dor, infecção (pneumonia) e síndrome torácica aguda (STA) avaliados antes, no ano anterior à instituição do fármaco, e depois, no quarto ano de uso da hidroxiureia.

A média de idade dos pacientes neste estudo no momento da instituição da HU foi (19,72±7,58 anos) com variação de doses, sendo a média no primeiro ano (15,59±4,27mg/kg/dia) e no quarto (22,48±5,35 mg/kg/dia). O escalonamento recomendado pela Portaria 55/2010/MS é uma dose única de 15mg/kg/dia inicialmente, acrescentado de maneira gradativa, não excedendo a dose máxima tolerada (MTD) 35mg/kg/dia. No estudo multicêntrico de hidroxiureia (MSH) a dosagem inicial foi de 10-20 mg/kg/dia variando até 25-35 mg/kg/dia (CHARACHE et al., 1995). A MTD aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes adultos de condição moderada e grave é até 35mg/kg/dia (WARE; AYGUN, 2009). Uma dose oral diária de 25 a 30 mg/kg geralmente é bem tolerada pela maioria das crianças entre 5 e 15 anos (KINNEY et al.,1999).

Os valores apresentados da Hb fetal foram significativamente altos no quarto ano de tratamento com HU quando comparados com a média do ano anterior à instituição do fármaco (14,49 vs. 7,59; $p<0,001$). Apoiam estes resultados o observacional com 32 pacientes que investigou escalonamento de HU, sendo 26 tratados com MTD (variação de 10 a 35 mg/Kg) por 2 a 38 semanas, detectou aumento da Hb F (4,0±2;15±6) entre os parâmetros laboratoriais analisados (CHARACHE et al.,1992).

Em resposta aos efeitos do fármaco, dois pacientes tratados com HU, apresentaram uma explosão de células fetais jovens entre 48-72 horas, resultando em um elevado nível de Hb F (PLATT et al., 1984). No HUG-KIDS desenvolvido com crianças de 5 a 15 anos, 68 atingiram a MTD (25,6±6,2 mg/kg/dia), com aumento de Hb F (14,9±6,4) com seis meses de tratamento (KINNEY et al., 1999). O período de

17,5 anos de acompanhamento com HU (n=299) sugeriu que a utilização da HU é segura e pode reduzir a mortalidade em adultos graves (STEIMBERG et al., 2010).

A hemoglobina fetal predomina em células fetais, sendo produzidas a partir de clones proeritroblastos, resultantes de precursores eritrocitários imaturos, que excepcionalmente ativam genes, elevando os níveis de Hb F. Dessa maneira a abordagem terapêutica para lidar com a anemia falciforme privilegia as tentativas de substituir a produção de Hb S por Hb F, alterando a proliferação medular a fim de facilitar a cinética da produção de célula F (PLATT et al., 2008).

Em relação à contagem de hemácias e hematócrito no quarto ano de uso de HU verificou-se aumento significativo (2,54 vs. 2,26; $p < 0,001$; 25,30 vs. 21,88; $p < 0,001$) quando comparada com a média do ano anterior à instituição do fármaco. Alterações eritrocitárias decorrentes do efeito do HU provocam a elevação de Hb e Htc, bem como hidrata e melhora a sobrevivência da hemácia (DAVIES; GILMORE, 2003). Em outro estudo foi observado aumento no VCM, e na Hb F, mas houve reduções na contagem de leucócitos, plaquetas, reticulócitos, neutrófilos e bilirrubina total (KINNEY, et al., 1999).

No quarto ano o CHCM (33,21 vs. 32,88; $p = 0,73$) e VCM (99,51 vs. 101,79; $p = 0,91$) não apresentaram relação significativa quando comparados com a média do ano anterior à instituição do fármaco, mas se mantiveram dentro dos valores de referência no presente estudo. Evidências publicadas mostram que o VCM está diretamente relacionado com o aumento da Hb F (DAVIES; GILMORE, 2003).

Ao serem analisados conjuntamente VCM e Hb F com a dosagem da hidroxiureia mostrou que o VCM no quarto ano não teve o aumento esperado. Evidências publicadas quanto à terapêutica com HU ressaltam que pode haver falhas durante o tratamento inclusive falta de monitoramento tanto na tomada do medicamento quanto nas solicitações de resultados laboratoriais de maneira sistemática, idade na indicação e/ou instituição da droga, dosagem ideal, dentre outras (LANZKRON et al., 2008). Os estudos em que a dose máxima tolerada foi atingida provavelmente registraram melhores resultados (DAVIES; GILMORE, 2003).

No quarto ano os leucócitos ($11.12 \pm 3,76 \times 10^9/L$ vs. $12.65 \pm 3,98 \times 10^9/L$; $p = 0,08$) reduziram, mas se mantiveram dentro dos valores de referência. Reduções significativas de leucócitos foram encontradas ($10,2 \pm 3,9 \times 10^9/L$ vs. $11,4 \pm 3,9 \times 10^9$; $p < 0,05$) após o tratamento (RIGANO et al., 2001).

No quarto ano os valores de neutrófilos (6.586,53 vs. 7.729,25; $p < 0,03$) e da hemoglobina (9,22 vs. 8,17; $p < 0,001$) apresentaram relação significativa, quando comparados com a média do ano anterior à instituição do fármaco. Em um estudo observacional, no ajuste de doses da HU foram detectados neutropenia (73%), reticulocitopenia (22%) e uma diminuição na concentração de Hb (1%) (CHARACHE et al. 1992).

Para monitorar o ajuste das doses, a contagem de neutrófilos, plaquetas, reticulócitos e nível de hemoglobina não podem estar inferiores a $2.000/\text{mm}^3$, $80.000/\text{mm}^3$, $80.000/\text{mm}^3$ e 4,5g/dL respectivamente (PLATT, 2008; BRASIL, 2010). A supressão da medula óssea ocorre, mas é reversível e transitória com a descontinuidade do tratamento, especificamente na série granulocítica e constitui um efeito adverso comum nos pacientes tratados com HU. Os mais frequentes incluem a neutropenia, trombocitopenia e anemia em menor grau (CHARACHE et al., 1996; PLATT, 2008).

No quarto ano as plaquetas (402.063,84 vs. 290.333,21; $p < 0,008$) se mantiveram dentro dos valores de referência, quando comparadas com a média do ano anterior à instituição do fármaco. Em 63 pacientes com contagens de reticulócitos menores ($< 250000/\text{mm}^3$) e nível de Hb ($< 9\text{g/dL}$), depois de dois anos de tratamento com hidroxiureia, as plaquetas se mantiveram ($401.700 \pm 146,9$) (STEIMBERG et al., 2003).

Os reticulócitos não foram coletados neste estudo pela falta do registro sistemático no prontuário. Assim, os marcadores de hemólise não foram analisados, constituindo um fator limitante nesta pesquisa de caráter observacional.

Os episódios de crises de dor, decorrentes de vaso-oclusão, foram reduzidos depois do uso de hidroxiureia neste estudo (72 vs. 102). Cabe lembrar que o ponto chave do MSH foi a redução significativa de episódios de dor. A melhora da deformidade eritrocitária torna os eritrócitos mais esféricos, e as mudanças morfológicas em conjunto com a reologia representam um potencial benéfico aos pacientes com doença falciforme (WARE; AYGUN, 2009). A HU age a partir de precursores proeritroblastos, favorecendo a produção de células vermelhas com alto nível de Hb F (PLATT, 2008). A hidroxiureia não possui papel terapêutico em crises iniciadas (CHARACHE et al., 1996).

Depois do uso da HU, no quarto ano os episódios de infecção (pneumonia) diminuíram (16 vs. 33). A função esplênica diminuída na anemia falciforme pode contribuir com uma susceptibilidade maior às infecções. Além disso, fatores no organismo do paciente com anemia falciforme envolvendo hemólise aumentada, estase de Hb S nos leitos sinusoidais do fígado e baço, entre outros, colaboram para esse evento (CHARACHE; LUBIN; REID, 1985).

Com o tempo as infecções na anemia falciforme podem ocorrer em áreas já danificadas, incluindo pulmões (pneumonias de repetição), rins (infecções urinárias) e ossos (osteomielite). As infecções bacterianas, virais, parasitárias trazem maior morbidade e apresentam dificuldade para serem controladas (CHARACHE; LUBIN; REID, 1985).

Os episódios de STA, decorrentes de vaso-oclusão, reduziram depois do uso de hidroxiureia no quarto ano (2 vs. 12). O estudo MSH demonstrou eficácia da hidroxiureia em reduzir episódios de dor e de STA (51 vs. 21; $p < 0,001$) após a terapia com HU em relação ao placebo (CHARACHE, et al., 1995).

Os episódios de AVC, decorrentes de vaso-oclusão reduziram depois do uso da HU, no quarto ano, neste estudo (1 vs. 4). Em 1080 pacientes gregos com doença falciforme 17,20% apresentaram AVC (VOSKARIDOU, et al., 2012).

Conforme dados da Tabela 2 a média de transfusões sanguíneas reduziu depois do uso de hidroxiureia no quarto ano (7,0 vs. 10). No MSH com 299 adultos severamente afetados com três ou mais episódios dolorosos/ano, no grupo em uso de hidroxiureia houve redução de transfusões (48 vs. 73, $p = 0,001$) (CHARACHE, et al., 1995).

Evidências publicadas demonstraram eficácia do uso de HU na redução da frequência de episódios dolorosos (CHARACHE et al., 1995); melhora dos parâmetros hematológicos (WARE; AYGUN, 2009); toxicidade sem efeitos colaterais graves (CHARACHE et al., 1992). Assim, a terapia de hidroxiureia continua uma opção a ser oferecida em todo mundo para beneficiar um maior número de pacientes com doença falciforme.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo de coorte envolvendo 32 pacientes com anemia falciforme, com a média de idade no momento da instituição da hidroxiureia de $19,72 \pm 7,58$ anos, foram avaliadas a dosagem média inicial do fármaco $15,59 \pm 4,27$ mg/kg/dia e a dosagem no quarto ano $22,48 \pm 5,35$ mg/kg/dia.

VCM no quarto ano não mostrou o aumento esperado nesta amostra. Sugerem-se estudos com amostras maiores.

Os reticulócitos não foram analisados pela falta do registro sistemático no prontuário, fator que limitou a análise de hemólise.

A relevância deste estudo observacional foi demonstrar a efetividade da hidroxiureia em 32 pacientes com Hb SS e obter o mesmo resultado daquele que avaliou a efetividade de HU (CHARACHE et al., 1992).

Conclui-se que os efeitos da hidroxiureia sobre os parâmetros hematológicos provocam um aumento significativo no nível de Hb F, melhora a concentração de Hb, He, Htc, HCM e reduz neutrófilos absolutos, bem como torna mais esparsas as crises de dor, infecção (pneumonia) e STA.

REFERÊNCIAS

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS ASHP Technical Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. **Am. J. Hosp. Pharm.**, 47:1033-1049,1990

ARAUJO, O.M.R.; IVO, M.L.; BARBIERI, A.R.; et al. Abrangência e eficiência do Programa de Triagem Neonatal na identificação da hemoglobina S. **Rev Bras Hematol Hemoter**, Rio de Janeiro, 2013. (No prelo)

BAKANAY, S.M.; DAINER, E.; CLAIR, B. et al. Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. **Blood**, 2005, v.2, n.105, p.545–547.

AYRES, M.; AYRES Jr, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. S. dos. *BioEstat 4.0: Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas*. Belém: Sociedade Civil Mamirauá; Brasília: CNPq, 2005, 324 p.

BANDEIRA FMGC, LEAL MC, SOUZA RR, et al.: Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **J Pediatr**. 75(3):167-71, 1999.

BEUTLER E: The sickle cell diseases and related disorders In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. (Ed) 5a ed. McGraw-Hill, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório final – Resoluções do Fórum Nacional de Políticas Integradas de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme. Belo Horizonte. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822/GM de 06 de junho de 2001. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.018/GM de 1º de Julho de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Atenção Integral as Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Brasília, DF. Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 55/ GM/MS de 29 de janeiro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Doença Falciforme Brasília, DF, MS; 2010. Brasília, DF. Ministério da Saúde, 2010.

BORDIN, J. O.; LANGHI JUNIOR, D. M.; COVAS, D.T. Hemoterapia. Fundamentos e Prática. São Paulo: Ed. Atheneu, 2007.

CANÇADO, R.D. Sickle cell disease: looking back but towards the future. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, v. 34, n. 3, p.175-177, 2012.

CANÇADO RD, JESUS JA. A doença falciforme no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2007; 29(3):203-6.

CORDOBA, J. C. Estruturas da hemoglobina. Ilustração Apresentada na Palestra: Oficina da doença falciforme. Salvador, jan. 2010.

CHARACHE, S.; DOVER, G.J.; MOORE R.D.et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. **Blood**, v.79, p.2555- 65, 1992.

CHARACHE, S.; TERRIN, M.L.; MOORE, R.D.; et al. Multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia: effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. **N. Engl. J. Med.**, 332, 1317-1322. 1995.

CHARACHE, S.; BARTON, F.B.; MOORE, R.D.; et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia. clinical utility of a myelosuppressive “switching” agent. The multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. **Medicine**, Baltimore. 1996; 75, 300-26.

COSTA, F. Anemia falciforme. In: ZAGO, M.A, FALCÃO R.P; PASQUINI, R. Hematologia: fundamentos e praticas. São Paulo: Ateneu, 2004, p.290-307.

DAVIES, S.C; GILMORE, A. The role of hydroxyurea in management of sickle cell disease. **Blood**. 2003; v.17, n.2, p. 99-109.

EMBURY, S.H. Anemia Falciforme e Hemoglobinopatias Associadas. In: Bennett, J.C. & Plum, F. Cecil Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.137,p.976-988, 1997.

FAILACE, R. et al. Hemograma. Manual de interpretação. Porto Alegre: Ed. Artimed, 2009.

FERSTER, A. VERMYLEN, C; CORNU, G. et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. **Blood**. 1996; v.88, p.1960-1964.

HOLSBACH, D. R.; IVO,M.L.;HONER,M.R.; et al. Ocorrência de hemoglobina S no estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **J Bras Patol Med Lab**, v. 44, n. 4, p. 277-282, agosto 2008.

KINNEY, T.R.; HELMS, R.W.; O'Branski E.E.;et al. Safety of Hydroxyurea in Children with Sickle Cell Anemia: Results of the HUG-KIDS Study, a Phase I/II Trial. Pediatric Hydroxyurea Group. **Blood**.1999; vol. 94, n. 5, pp 1550-1554.

LANZKRON, S.; STROUSE, J.J.; WILSON, R.; et al. Systematic review: hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. **Ann Intern Med**. 2008; 148, p. 939-955.

LANZKRON, S; HAYWOOD, J.R.C; FAGAN, P.J. et al. Examining the effectiveness of hydroxyurea in people with sickle cell disease. **Journal of Health Care for the Poor and Underserved**. v. 21, n.1, p. 277-286, 2010.

LIEBELT, E.L; BALK, S.J; FABER W, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of hydroxyurea. **Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol**. 2007.80, v. 4, p.259-366.

LORENZI, T. F. et al. Manual de Hematologia, Propedêutica e Clínica. Rio de Janeiro, Ed. MEDSI, 2003.

LUNGHI, A.; ALONI, C.; GIGANTE, L.; et al. Hydroxyurea explosion: a thermoanalytical and calorimetric study. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, v.15, Issue 6, p. 489-495, November. 2002.

McGANN, P.T.; WARE, R. E. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? **Curr Opin Hematol**. 2011, v.18 n. 3, p. 158–165.

NAOUM, P.C; NAOUM, F. A. Doenças das Células Falciformes. São Paulo: Ed. SARVIER, 2004.

NAOUM, P.C. Eletroforese. Editora Santos. 2ed. 1999.

NAOUM, P. C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2000a; 22(1):5-22.

NAOUM PC. Hemoglobinopatias e talassemias. São Paulo: Sarvier; 1997

NIH; The management of sickle cell disease. In: management of sickle cell disease. 4th ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Blood Diseases and Resources; 2002. NIH publication 02–2117 revised 1984 1985 1989, 2002, Fourth edition.

PAULO, E.M, SANTANA, B.A. Hematopoese: Cinética de hemácias, neutrófilos e plaquetas. In: Covas DT, et al,. Hemoterapia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 3-10.

PLATT, O.S; ORKIN, S.H; DOVER, G. et al. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. **J Clin Invest.** 1984; v.74, n. 2, p. 652–656.

PLATT, O.S. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. **N. Engl. J. Med.** 2008; 358, 1362-9.

RAMALHO AS, TEIXEIRA RC, TEIXEIRA PA. Genética e saúde pública no Brasil: Os programas comunitários de hemoglobinopatias hereditárias. **Ann. Acad. Nac. Med.** 1996; 156(1): 13- 18.

REGO, E.M. Hematopoese. Regulação e Microambiente. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 15-22.

SAKAMOTO, T.M. Hemoglobinopatias e anemias em gestantes no Hospital Universitário de Campo Grande - MS [Dissertação]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2008.

SIMÕES, B.P, PIERONI, F, BARROS G.M.N, MACHADO, C.L, CANÇADO, R.D, SALVINO, M.A. et al. Consenso brasileiro de transplante de células-tronco hematopoéticas: Comitê de Hemoglobinopatias. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2010; 32(Supl 1):46-53.

SALLES, R.P. Identificação dos haplótipos do gene β^S e aspectos hematológicos em indivíduos com anemia falciforme em Campo Grande, MS. Campo Grande, 2011. [Dissertação – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

SILVA, L.B.S; IVO,M.L; SOUZA,A.S.PONTES,E.R.J.C; PINTO,A.M.A.C; ARAUJO,O.M.R. The burden and quality of life of caregivers of sickle cell anemia patients taking hydroxyurea versus those not taking hydroxyurea. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2012; 34(4): 270–274.

SONATI, M.F; COSTA, F,F. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. *Jornal de Pediatria*. 2008 ago.; 84(4).

SOUZA, R.A.V.; PRATESI, R.; FONSECA, S. F. Programa de triagem Neonatal para hemoglobinopatias em Dourados, MS: uma análise. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**,2010, v. 32, n. 2, p. 126-130.

STRASSER BJ: Sickle cell anemia, a molecular disease. **Science** 286(5444):1488-90, 1999

STEINBERG, M.H. AND RODGERS, G.P. Pharmacologic modulation of fetal hemoglobin. *Medicine (Baltimore)* **80**, 328–344.2001

STEINBERG, M.H.; BARTON, F.; CASTRO. O. et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **JAMA**. 2003, v, 289, n.13, p.1645–1651.

STEINBERG, M.H. Predicting clinical severity in sickle cell anemia. **Br J Haematol**. 2005; 129(4):465-81.

STEINBERG MH, MCCARTHY WF, CASTRO O, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia and MSH Patients' Follow-Up. **Am J Hematol**. 2010, v.85, n.6, p.403–40.

VOSKARIDOU, E.; LADIS, V.; HASSAPOPOULOU, E.; et al. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deducted demographics, trends in mortality and affected births. **Ann Hematol**. 2012, v 91,n. 9, p. 1451-1458.

WARE, R. E.; AYGUN, B. Advances in the use of hydroxyurea. **Hematology Am Soc Hematol Educ Prog**.2009, p.62-9.

YARBRO JW. Mechanism of action of hydroxyurea. **Semin Oncol.** 1992; 19: Suppl 9: 1-10

ZAGO, M.A; PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2007; 29(3): 207-14.

ZAGO MA. Defeitos hereditários das hemoglobinas. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editores. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 279-87.

ZAGO MA, FIGUEIREDO MS, OGO SH. Bantu beta s cluster haplotype predominates among Brazilian blacks. **Am J Phys Anthropol.** 1992; 88(3):295-8.

ZAGO MA. Anemia falciforme e doenças falciformes. In: Hamann E, Tauil P, organizadores. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população afro-descendente. Brasília: Secretaria de Políticas da Saúde, Ministério da Saúde; 2001. p. 13-35.

APÊNCICES

APÊNCICE A - Instrumento de Coleta de dados
Identificação dos aspectos clínicos e hematológicos dos pacientes com
anemia falciforme em Campo Grande-MS

Formulário:.....

Data:...../...../.....

1. Informações Gerais

Data de nascimento:/...../.....

Local de nascimento: Estado:.....

Procedência :.....

Ano anterior

Faz uso de hidroxiuréia: sim [] não []

Data de indicação da HU:/...../.....

Dose: 1 cápsula [] 2 cápsula [] 3 cápsula []

Peso antes do início da medicação.....

Quarto ano depois da HU

Dose: 1 cápsula [] 2 cápsula [] 3 cápsula []

Peso no 4º ano

2- DADOS HEMATOLÓGICOS

EXAMES HEMATOLÓGICOS							
1º ano antes do uso de Hidroxiureia							
Data							
HbF (%)							
Eritrócitos M/ μ L							
Hemoglobina g/dL							
Hematócrito %							
CHCM g/dL							
HCM pg							
VCM fL							
Leucócitos %/ μ L							
Neutrófilos %							
Plaquetas μ L							

EXAMES HEMATOLÓGICOS							
4º ano após do uso de Hidroxiureia							
Data							
HbF (%)							
Eritrócitos M/ μ L							
Hemoglobina g/dL							
Hematócrito %							
CHCM g/dL							
HCM pg							
VCM fL							
Leucócitos %/ μ L							
Neutrófilos %							
Plaquetas μ L							

APÊNDICE B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL/UFMS
**TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE
 PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA**

Pesquisadora Responsável: Prof.^a. Dr.^a. MARIA LÚCIA IVO

Pesquisadora Responsável: IEDA MARIA GONÇALVES PACCE BISPO

Como pesquisador (a) acima qualificado (a) comprometo-me cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes do HOSPITAL MARIA APARECIDA PEDROSSIAN DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL-NHU-UFMS; HOSPITAL REGIONAL ROSA PEDROSSIAN; HOSPITALSANTA CASA DE CAMPO GRANDE (local)/CAMPO GRANDE/MS; que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa (Formulário de Pesquisa-Coleta de Dados), tomando por base as determinações legais previstas nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

d) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes da UFMS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFMS).

e) os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

f) os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente

Termo de Compromisso.

Campo Grande (MS) ___/___/_____

Prof^a Dr^a Maria Lúcia Ivo
 Investigadora Principal

Ieda Maria Gonçalves Pacce Bispo
 Investigadora Principal

APÊNDICE C

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL/UFMS
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Avaliação dos parâmetros hematológicos e incidência de episódios decorrentes de vaso oclusão no paciente com anemia falciforme, antes e depois do tratamento com hidroxiureia"

Pesquisadora Responsável: PROF^a. DR^a. MARIA LÚCIA IVO

Pesquisadora Responsável: IEDA MARIA GONÇALVES PACCE BISPO

Como pesquisador (a) acima qualificado (a) comprometo-me cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes do HOSPITAL MARIA APARECIDA PEDROSSIAN DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL; HOSPITAL REGIONAL ROSA PEDROSSIAN; HOSPITAL SANTA CASA DE CAMPO GRANDE (local)/CAMPO GRANDE/MS; que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa (Formulário de Pesquisa-Coleta de Dados), tomando por base as determinações legais previstas nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

d) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes da UFMS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFMS).

e) os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

f) os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Campo Grande - MS 18/08/2010



Prof^a Dr^a Maria Lúcia Ivo
Investigadora Principal

APÊNDICE D

Termo de Compromisso para Utilização de Informações de Banco de Dados

Título da Pesquisa: "Avaliação dos parâmetros hematológicos e incidência de episódios decorrentes de vaso oclusão no paciente com anemia falciforme, antes e depois do tratamento com hidroxiureia"

Nome do Pesquisador: Prof^a Dr^a Maria Lúcia Ivo
Ieda Maria Gonçalves Pacce Bispo

Bases de dados a serem utilizadas:

Como pesquisador (a) supra qualificado (a) comprometo-me com utilização das informações contidas nas bases de dados acima citadas, protegendo a imagem das pessoas envolvidas e a sua não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em seu prejuízo ou das comunidades envolvidas, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.

Declaro ainda que estou ciente da necessidade de respeito à privacidade das pessoas envolvidas em conformidade com os dispostos legais citados* e que os dados destas bases serão utilizados somente neste projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

*Constituição Federal Brasileira (1988) – art. 5º, incisos X e XIV

Código Civil – arts. 20-21

Código Penal – arts. 153-154

Código de Processo Civil – arts. 347, 363, 406

Código Defesa do Consumidor – arts. 43- 44

Medida Provisória – 2.200 – 2, de 24 de agosto de 2001

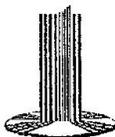
Resoluções da ANS (Lei nº 9.961 de 28/01/2000) em particular a RN nº 21

Campo Grande (MS) 02/08/2010

Maria Lúcia Ivo

Prof^a Dr^a Maria Lúcia Ivo
Pesquisador Responsável

ANEXOS

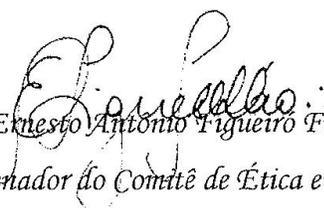


Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa / CEP / UFMS



Carta de Aprovação

O protocolo nº 1890 da Pesquisadora Maria Lúcia Ivo intitulado "Caracterização clínica e epidemiológica dos casos de doença falciforme em tratamento com hidroxiureia e os benefícios esperados em Mato Grosso do Sul 1990-2010", foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 25 de novembro de 2010, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.


 Prof. Ernesto Antonio Figueiro Filho
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 29 de novembro de 2010.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.ufms.br/cepa/cepufms/cepufms.asp>
 cepufms@ufms.br
 fone 0XX67 345-7187



GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
FUNDAÇÃO SERVIÇOS DE SAÚDE DE MS
UNIDADES: HRMS – PERÍCIA MÉDICA

AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, declara estar informado da metodologia que será desenvolvida no projeto de pesquisa intitulado **“Caracterização Clínica E Epidemiológica Dos Casos De Doença Falciforme Em Tratamento Com Hidroxiuréia e os Benefícios Esperados no Mato Grosso Do Sul no Período de 1990 A 2010”**. Desenvolvido por: **Ieda Maria Gonçalves Pacce Bispo**, em Nível de **Mestrado**, Pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Ciente de que sua metodologia será desenvolvida conforme a resolução CNS 196/96 e das demais resoluções complementares autorizo a realização da pesquisa nesta instituição.


Dr.ª Magali da Silva Sanches Machado
Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa

Fundação Serviços de Saúde MS/HRMS
Rua Engenheiro Lutero Lopes, 36-Aero Rancho
Campo Grande-MS



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

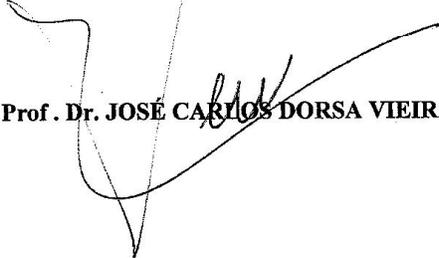
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



RESOLUÇÃO Nº 50 DE 28 DE SETEMBRO DE 2010.

O PRESIDENTE DO CONSELHO DIRETIVO DO NÚCLEO DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, no uso de suas atribuições legais, em reunião ordinária realizada no dia 28 de setembro de 2010, resolve :

Considerar **aprovado** o Projeto de Pesquisa intitulado “ **Caracterização clínica e epidemiológica dos casos de doença falciforme em tratamento com Hidroxiuréia e os benefícios esperados no Mato Grosso do Sul no período de 1990 a 2010** ”, Pesquisadora : Ieda Maria Gonçalves Pacce Bispo, Orientadora : Dr^a Maria Lucia Ivo, Tipo de Pesquisa : Revisão de prontuário, Unidade de origem : Serviço de Hematologia, Programa : Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro Oeste / FUFMS, Prazo de execução : Março/2010 a Agosto/2011.


Prof. Dr. JOSÉ CARLOS DORSA VIEIRA PONTES