

Uso da hidroxiuréia na anemia falciforme: uma revisão da literatura
Use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a literature review
Uso de hidroxiurea en la anemia falciforme: una revisión de la literatura

Recebido: 09/11/2019 | Revisado: 11/11/2019 | Aceito: 21/11/2019 | Publicado: 26/11/2019

Érica Quirino de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4528-832X>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: erica_quirinos@hotmail.com

Alexia Andrade Sales

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-629X>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: alexia.andrade14@hotmail.com

Carla Virgínia de Sena Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-4200>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: carlacultura2@hotmail.com

Sâmia Moreira de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2310-2515>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: samia.andrade27@hotmail.com

Manoel Pinheiro Lúcio Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6411-7326>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: manoelplucio@hotmail.com

Evaldo Hipólito de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-012X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: evaldohipolito@gmail.com

Resumo

Hidroxiuréia (HU) constitui o avanço mais importante no tratamento de pacientes com doença falciforme (DF). A doença falciforme é uma moléstia debilitante e hereditária mais frequente

no Brasil e no mundo, com o predomínio de pessoas da raça negra. O objetivo deste estudo foi analisar a importância, os benefícios e as reações adversas do uso da hidroxiureia no tratamento da anemia falciforme através de uma revisão da literatura. A pesquisa foi realizada através de análise bibliográfica pelo método de revisão de literatura realizada nas bases de dados Sistema Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). Para o levantamento dos artigos foram empregados os seguintes descritores: Hidroxiureia, Anemia Falciforme, Doença Falciforme, foram selecionados artigos publicados entre 2006 e 2016, em língua portuguesa. Assim 13 artigos, por meio da análise do conteúdo foram construídas quatro categorias analíticas: Caracterização da anemia falciforme, Benefícios esperados no tratamento com o uso da HU, Critérios de utilizados para o tratamento com a HU, Reações adversas a HU. A HU trás uma qualidade de vida para o paciente, pois diminui o número de hospitalizações e tempo de internação, diminui as transfusões sanguíneas, reduz as crises dolorosas e as ocorrências de Síndrome Torácica Aguda (STA), minimizam as crises de sequestro esplênico e possíveis eventos neurológicos agudos, gera regressão ou estabilização de danos em órgãos, reduzindo a mortalidade desses pacientes em até 40%.

Palavra chave: Hidroxiureia; Anemia Falciforme; Doença Falciforme.

Abstract

Hydroxyurea (HU) is the most important advance in the treatment of patients with sickle cell disease (SCD). Sickle cell disease is a debilitating and hereditary disease most common in Brazil and worldwide, with a predominance of black people. The aim of this study was to analyze the importance, benefits and adverse reactions of using hydroxyurea in the treatment of sickle cell anemia through a literature review. The research was conducted through bibliographic analysis by the literature review method performed in the Latin American and Caribbean Health Sciences Information System (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) databases. The following descriptors were used to survey the articles: Hydroxyurea, Sickle Cell Anemia, Sickle Cell Disease, articles published between 2006 and 2016 in Portuguese language were selected. Thus, 13 articles, through content analysis, were built four analytical categories: Characterization of sickle cell anemia, Benefits expected in the treatment with the use of UH, Criteria used for treatment with UH, Adverse reactions to UH. UH brings a quality of life for the patient as it reduces the number of hospitalizations and length of stay, decreases blood transfusions, reduces painful crises and occurrences of Acute Thoracic Syndrome (STA), minimizes splenic seizures and possible seizures. acute

neurological events, generates regression or stabilization of organ damage, reducing the mortality of these patients by up to 40%.

Keyword: Hydroxyurea; Sickle cell anemia; Sickle cell disease.

Resumen

La hidroxiurea (HU) es el avance más importante en el tratamiento de pacientes con enfermedad de células falciformes (SCD). La enfermedad de células falciformes es una enfermedad debilitante y hereditaria más común en Brasil y en todo el mundo, con predominio de personas de raza negra. El objetivo de este estudio fue analizar la importancia, los beneficios y las reacciones adversas del uso de hidroxiurea en el tratamiento de la anemia falciforme a través de una revisión de la literatura. La investigación se realizó a través del análisis bibliográfico mediante el método de revisión de literatura realizado en las bases de datos del Sistema de Información de Ciencias de la Salud de América Latina y el Caribe (LILACS), Biblioteca Electrónica Científica en línea (SCIELO). Se utilizaron los siguientes descriptores para examinar los artículos: Hidroxiurea, anemia de células falciformes, enfermedad de células falciformes, se seleccionaron artículos publicados entre 2006 y 2016 en idioma portugués. Así, 13 artículos, a través del análisis de contenido, se crearon cuatro categorías analíticas: caracterización de la anemia falciforme, beneficios esperados en el tratamiento con el uso de UH, criterios utilizados para el tratamiento con UH, reacciones adversas a la UH. La UH brinda una calidad de vida para el paciente, ya que reduce el número de hospitalizaciones y la duración de la estadía, disminuye las transfusiones de sangre, reduce las crisis dolorosas y los casos de Síndrome Torácico Agudo (STA), minimiza las convulsiones esplénicas y posibles convulsiones. eventos neurológicos agudos, genera regresión o estabilización del daño orgánico, reduciendo la mortalidad de estos pacientes hasta en un 40%.

Palabra clave: Hidroxiurea; Anemia de células falciformes; Anemia drepanocítica.

1. Introdução

Em 1998, a hidroxiuréia (HU) passou a fazer parte dos medicamentos prescritos para AF e em 2002 através da portaria de N° 872 do Ministério da Saúde, lei aprovada para pacientes com AF no Brasil, sendo que ficou expresso nessa portaria que as Secretarias de Saúde dos Estados da União e Distrito Federal, ficaram responsáveis por sua dispensação (Cançado *et al.*, 2009; Brasil, 2002).

Após vários estudos com a HU fica evidente, nos pacientes que a utilizam, um aumento significativo nos níveis de hemoglobina fetal (HbF). Levando em consideração que a HbF tem um efeito protetor em pacientes com Anemia Falciforme (AF) foi sugerido o seu uso para pacientes com essa enfermidade, sendo comprovado anos depois através de estudos bioquímicos e clínicos a sua eficácia (Figueiredo, 2007).

A anemia falciforme (AF) é caracterizada pela presença da HbS em homozigose (HbSS); ou seja, quando a criança recebe dos pais, ambos com traço falcêmico (HbAS) o gene determinante para a patologia, a soma desses genes (HbAS) determina a possibilidade de 25% de uma criança homozigota de SS que possui a doença, 50% de chance da origem de uma criança com o traço falciforme (HbAS) e 25% de uma criança sem o gene do traço falciforme, ou seja, uma criança sem a patologia (HbAA) (Brasil, 2012; Brasil, 2015a; Brasil, 2015b; Brasil, 2015c).

A característica principal dessa doença é observada no eritrócito, pois o portador da AF possui a morfologia do eritrócito atípico, em forma de foice ou drepanócito, ao invés do eritrócito ser discoide, sua morfologia típica (Mousinho-Ribeiro *et al.*, 2008).

Sabe-se que a HU não possui o poder de curar a AF, porém traz uma qualidade de vida para os portadores dessa patologia, pois diminui as crises vaso oclusivas, com a redução do número de hospitalizações, tempo de internação, menor ocorrência de síndrome torácica aguda, promovendo a solubilidade da hemoglobina e impedindo o afoiçamento da mesma (Cançado *et al.*, 2009; Brunton, 2012).

Todas essas vantagens que a HU traz só é possível, pois ela inibe a síntese de Ácido desoxirribonucleico (DNA), bloqueando a enzima (ribonucleosídeo difosfato redutase) catalizadora da formação de desoxirribonucleotídeos dos ribonucleotídeos, devido essa alteração que ela faz nos precursores do DNA é considerando um medicamento citotóxico, entretanto os riscos relacionados a esse medicamento são inferiores aos das reações sintomáticas causadas pela AF (Hydrea, 2015; Brunton, 2012). Desta forma, este estudo objetivou analisar a importância, os benefícios e as reações adversas do uso da hidroxiuréia no tratamento da anemia falciforme através de uma revisão da literatura.

2. Metodologia

Segundo Marconi & Lakatos (2010), a pesquisa bibliográfica é realizada através dos registros disponíveis da bibliografia já publicada em forma de imprensa escrita, publicações avulsas, revistas e livros. Tem como finalidade colocar o pesquisador em contato direto com o

que já foi escrito sobre determinado assunto, objetivando permitir ao especialista o reforço paralelo na análise de suas pesquisas.

A pesquisa foi realizada entre os meses de fevereiro a maio de 2017. Os artigos utilizados foram aqueles publicados no período de 2006 a 2016, e que atendiam aos objetivos propostos. Foram selecionados artigos publicados em periódicos nacionais escolhidos a partir de levantamento realizado no banco de dados de periódicos eletrônicos SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em ciência da Saúde). Para a construção da presente pesquisa foram encontrados 198 artigos, onde, desses artigos foram selecionados apenas 13, que faziam relação com o tema proposto e estudo em questão.

Os critérios de inclusão da pesquisa foram direcionados ao estudo do efeito da hidroxiuréia no paciente com anemia falciforme, nos estudos publicados em seres humanos nos últimos 10 anos e em língua portuguesa, com país de origem Brasil e que possua algum dos descritores como: Hidroxiuréia, Anemia Falciforme, Doença Falciforme.

Os critérios de exclusão foram todos os artigos, periódicos ou editoriais que não estavam direcionados ao tema proposto, estudos feitos em outra linha de pesquisa que não fosse seres humanos, em língua diferente a mencionada anteriormente, estudos realizados anteriores a data supracitada e com países de origem diferente do Brasil.

Para a coleta de dados foi realizada a leitura inicial dos artigos selecionados. Em seguida, destacadas as informações importantes. Por fim, obteve-se uma análise final, na qual foram estabelecidas articulações entre os dados obtidos e o objetivo da pesquisa, permitindo a redação final da pesquisa com a discussão dos artigos publicados sobre o tema.

O procedimento de discussão, foi realização através de um processo extenso de leitura na íntegra e síntese dos artigos, com o propósito de verificar a contribuição de cada estudo para a elucidação da questão norteadora, de forma a atingir o objetivo previsto. Para o processamento dos dados, foi utilizada a ferramenta Microsoft office 2010 para a organização dos resultados da coleta, os quais foram apresentados em quadros e tabelas.

3. Resultados e discussões

3.1 Seleção dos artigos

Foram pré-selecionados 198 artigos através dos descritores, após leitura dos mesmos e exclusão de artigos repetidos, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, fez-se a seleção de 13 artigos e foi possível chegar ao seguinte resultado conforme Quadro 1.

Quadro 1. Resultado das buscas e caminho metodológico nas bases de dados

Base de Dados	DeCS	Total de Artigos	Após Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão	Excluídos Após Leitura de Títulos e Resumos	Selecionados após leitura de Títulos e Resumos	Lidos na Íntegra	Selecionados
LILACS	Hidroxiuréia	6	6	2	4	4	3
	Anemia Falciforme	39	39	36	3	3	3
	Doença Falciforme	39	39	36	3	3	3
SciELO	Hidroxiuréia	19	17	10	7	7	6
	Anemia Falciforme	109	68	65	3	3	3
	Doença Falciforme	99	29	26	3	3	3
Total de artigos sem repetições		16				Total	21
Total de artigos selecionados		13					

Fonte: Pesquisa Online (2017)

O quadro 1, mostra os resultados das buscas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Na base de dados LILACS, artigos com o descritor HIDROXIURÉIA forneceu um total de 6 artigos, os 6 artigos se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, após a leitura do título e resumo foram excluído 2 artigos, 4 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, chegando a um resultado de 3 artigos relevantes para o estudo. Utilizando o descritor ANEMIA FALCIFORME destacou-se 39 artigos, os 39 artigos se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, após a leitura do título e resumo foram excluídos 36 artigos, 3 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, chegando a um resultado de 3 artigos relevantes para o estudo. Utilizando o descritor DOENÇA FALCIFORME surgiu um total de 39 artigos, os 39 artigos se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, após a leitura do título e resumo foram excluído 36 artigos, 3 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, chegando a um resultado de 3 artigos relevantes para o estudo.

Na base de dados SCIELO, artigos com o descritor HIDROXIURÉIA forneceu um total de 19 artigos, 17 artigos se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, após a leitura do título e resumo foram excluído 10 artigos, 7 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, chegando a um resultado de 6 artigos relevantes para o estudo. Utilizando o descritor ANEMIA FALCIFORME destacou-se 109 artigos, 68 artigos se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, após a leitura do título e resumo foram excluídos 65 artigos, 3 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, chegando a um resultado de 3 artigos relevantes para o estudo. Utilizando o descritor DOENÇA FALCIFORME surgiu um total de 99 artigos, 29 artigos se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, após a leitura do título e resumo foram excluído 26 artigos, 3 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, chegando a um resultado de 3 artigos relevantes para o estudo.

Chegando a um total de 21 artigos, após a leitura e retirada dos artigos repetidos atingiu-se um total de 16 publicações, dentre os quais 13 foram escolhidos para o estudo.

3.2 Descrição dos artigos selecionados

O Quadro 2, mostra os 13 artigos selecionados dispostos em forma cronológica, como forma de apresentar os artigos encontrados e fundamentar a análise de qualificação e quantificação das publicações.

Quadro 2. Caracterização dos artigos .

	Autores	Ano	Título	Periódico	Conclusão sobre a ação da HU em pacientes com AF	Tipo de pesquisa
1	Silva, M.C & Shimauti, . L. T	2006	Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	O uso de HU em crianças portadoras de anemia falciforme tem proporcionado redução de suas complicações clínicas e aumento significativo na expectativa de vida destes pacientes.	Revisão Sistemática

2	Bruniera, P	2007	Crise de sequestro esplênico na doença falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	Estudos sobre os efeitos da terapia com HU em crianças com doença falciforme a partir da idade de seis meses e mantida por alguns anos revelou uma taxa muito menor de pacientes asplênicos após quatro anos de terapia (43%, comparados aos esperados 94%), sugerindo que esta terapia pode prevenir a perda de função esplênica.	Estudo Retrospectivo
3	Figueiredo, M.S	2007	Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	A HU é a única terapia especificamente aprovada para anemia falciforme, estando reservada para pacientes com manifestações consideradas de moderadas a graves. Apesar dos bons resultados obtidos, cerca de 25% dos pacientes graves não apresentam melhora com este tratamento, o que tem estimulado a pesquisa de novos compostos.	Estudo Longitudinal Retrospectivo
4	Vicari, P & Figueiredo, M.S	2007	Priapismo na doença falciforme	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	A HU também tem sido proposta no tratamento do priapismo em pacientes falciformes devido à consequente elevação da hemoglobina	Estudo Retrospectivo

					fetal, redução do neutrófilo e reticulócitos e diminuição da adesão celular ao endotélio vascular. Os efeitos adversos da HU incluem: mielossupressão, elevação das enzimas hepáticas, sintomas gastrointestinais, febre, edema, eritema e falência renal.	
5	Cançado, R.D & Jesus, J.A.	2007	A doença falciforme no Brasil	Editorial da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	A introdução da HU também teve impacto na qualidade de vida desses pacientes reduzindo o número de crises vaso oclusiva número de hospitalização, tempo de internação, a ocorrência de STA e, possivelmente, de eventos neurológicos agudos.	Editorial de Revista
6	Gualandro, S.F.M; Fonseca, G.H.H; Gualandro, D.M.	2007	Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	A HU pode ser utilizada com o objetivo de reduzir os eventos associados à exacerbação da hipertensão pulmonar, como os episódios dolorosos e a síndrome torácica aguda.	Revisão Sistemática
7	Mousinho-Ribeiro, R.C; Cardoso, G.L; Sousa, I.E; Martins, P.K.C.	2008	Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	Diversos estudos realizados têm sugerido que a terapia com HU pode minimizar o curso clínico da AF por seus efeitos no aumento da expressão da HbF e, com isso, reduzir o número de episódios de crises dolorosas, hospitalizações, crises de sequestro esplênico e a quantidade de transfusões de sangue e	Revisão Sistemática

					hospitalizações em adultos e crianças.	
8	Cançado, R.D; Lobo, C; Ângulo, I.L; Araujo, P.I.C; Jesus, A.J.	2009	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiuréia na doença falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	Diminuição dos episódios de dor, que podem até mesmo desaparecer; aumento da produção de Hb fetal; aumento, mesmo que discreto, da concentração total da Hb; diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda, do número de hospitalizações, do número de transfusões sanguíneas; regressão ou estabilização de danos em órgãos ou tecidos (baço, rins, cérebro, coração, pulmões), melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevivência.	Revisão Sistemática
9	Hankins, J.	2010	Assistência médica de qualidade para a anemia falciforme: já chegamos lá?	Jornal de Pediatria	A terapia com HU tem o potencial de reduzir as taxas de mortalidade de crianças pequenas com anemia falciforme por causa do possível papel que exerce na proteção de órgãos e do seu comprovado efeito na redução de episódios vasooclusivos agudos.	Editorial de Revista
10	Sobrinho, E.F de.; Saraiva, J.C de P; Silva, J.N da; Silva, A.P. S da; Lima, R.C de.	2011	Manifestações retinianas em pacientes portadores de anemia de células falciformes	Revista Brasileira de Oftalmologia.	A ausência de retinopatia proliferativa neste estudo também pode ser justificada pelo uso do quimioterápico HU em alguns pacientes, a qual, segundo Epstein, leva a um aumento da hemoglobina fetal, sendo que 27% dos pacientes usuários desta droga não desenvolveram alteração retiniana, e aqueles que desenvolveram 3%, não era decorrente doença falciforme.	Estudo Descritivo
11	Padua, A.I. & Martinez, A.B.	2012	Anemia falciforme: uma importante causa potencial de hipertensão pulmonar no Brasil	Jornal Brasileiro de Pneumologia	A introdução de tratamentos com HU parece também ter contribuído, igualmente, para a redução da mortalidade entre adultos.	Carta ao Editor

12	Vieira, A.P.R & Almeida, L.N.R de.	2013	Doenças falciformes: do diagnóstico ao tratamento	Revista Saúde	A HU é uma droga utilizada no tratamento de neoplasias hematológicas e vem sendo utilizada como forma alternativa ao tratamento convencional das doenças falciformes por induzir o aumento na síntese de HbF e conduzir a melhora clínica e hematológica dos pacientes, pela redução de incidência de episódios vaso oclusivos. A HU tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocitária, ou seja, promove elevação na concentração de HbF, reduz o número de reticulócitos, eleva a taxa de hemoglobina.	Revisão Sistemática
13	Araujo, O.M.R de; Ivo, M.L; Ferreira Junior, M.A; Pontes, E.R.J; Bispo, I.M.G.P; Oliveira, E.C.L de.	2015	Sobrevida e mortalidade em usuários e não usuários de HU com doença falciforme	Revista Latino-Americana de Enfermagem	Demonstrou-se a efetividade do uso da HU a curva de sobrevida é maior nos usuários com a medicação, A comparação do grupo de usuários e não usuários de HU mostra a ocorrência de 10 casos de óbitos. Este estudo traz evidências científicas quanto aos avanços da terapêutica com HU na DF. Visando a redução da mortalidade e o aumento da sobrevida do paciente com doença falciforme.	Coorte Retrospectiva

Fonte: Pesquisa Online (2017).

O Quadro 2, discorre os nomes dos autores, ano de publicação, título, periódicos onde foram publicados, conclusões sobre a ação da HU em pacientes com AF e tipo de pesquisa, que consta nos artigos. Nestas publicações encontramos 8 artigos publicados na Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (RBHH), 1 no Jornal de Pediatria, 1 na Revista Brasileira de Oftalmologia, 1 no Jornal Brasileiro de Pneumologia, 1 na Revista Saúde e 1 na Revista Latino-Americana de Enfermagem. Desta forma, observamos um

predomínio de publicações na RBHH, tendo em vista ser uma revista especializada no segmento da hematologia.

De posse desses dados foi possível extrair informações e elaborar um tabela explorando características peculiares dos artigos estudados, como pode ser demonstrado na Tabela 1, onde aborda características de ordem cronológica e quantitativa.

Tabela 1. Quantidade de Publicações Científicas Pesquisadas

Ano	Quantidade
2006	1
2007	5
2008	1
2009	1
2010	1
2011	1
2012	1
2013	1
2014	0
2015	1
2016	0
Total	13

Fonte: Pesquisa Online (2017).

Partindo das informações obtidas, foi possível constatar que das treze produções científicas levantadas nas plataformas online destacam-se o ano de 2007 com o maior número de produções científicas com cinco artigos e os anos de 2006, 2008 a 2015 com um artigo cada. É importante destacar a ausência de estudos provenientes no ano de 2014 e 2016, de acordo com a análise que pode ser vista na Tabela 3.

Com base nos dados adquiridos foi possível produzir uma tabela onde expressa dados sobre o tipo de pesquisa realizada nesses periódicos, essas informações podem ser notadas na Tabela 2, abaixo.

Tabela 2. Periódicos Classificados Conforme Tipo de Pesquisa.

Tipo de pesquisa	Quantidade
Revisões Sistemáticas	5
Estudo Longitudinal	
Retrospectivo	3
Estudo Descritivo	1
Editoriais de Revista	2
Carta ao Editor	1

Coorte Retrospectivo	1
Total	13

Fonte: Pesquisa Online (2017).

No tocante ao delineamento metodológico, das treze produções: cinco são revisões sistemáticas; três estudos longitudinais retrospectivos, um estudo descritivo, dois editoriais de revista, uma carta ao editor e uma coorte retrospectiva, de acordo com os dados do Quadro 2 demonstra.

Revisões sistemáticas da literatura são ferramentas extremamente úteis em pesquisa sobre métodos diagnósticos ou prognósticos desde que embasadas por uma questão claramente formulada, com técnica de busca e seleção de artigos bem planejada (Sousa & Ribeiro, 2009).

A pesquisa longitudinal ou horizontal se classifica em retrospectiva e prospectiva. Na retrospectiva estudam-se casos e controles. Fuchs, 1995, assevera que: compara-se um grupo de pessoas que apresenta uma determinada doença (casos) com outro grupo de indivíduos que não possui a doença (controles), em relação à exposição prévia a um fator em estudo. Lilienfeld, 1976, (apud Rouquayrol), diz: os estudos de caso/controle são retro analíticos e partem de grupos de casos seguramente diagnosticados e retroagem em sua história, buscando por fatores passados que possam ser considerados como causais (Bordalo, 2006).

Estudos descritivos relatam a realidade, tal qual a denominação sugere, não implicam intervenção ou explicações embora se considerem como estudos de uso restrito, pois deles não se poderia fazer nenhum tipo de inferência. Estes estudos podem ser uma ferramenta de gestão muito importante em sistemas de saúde (Fronteira, 2013).

De acordo com a leitura e análise das produções científicas, foi possível a alocação em grupos temáticos para discussão dos achados como: Caracterização da Anemia Falciforme, Benefícios Esperados no Tratamento com uso da HU, Critérios de Utilizados para o Tratamento com a HU, Reações Adversas a HU.

3.3 Descrição da Anemia Falciforme.

A AF é uma doença genética e hereditária, que possui vários sinais e sintomas associados, a Tabela 3 trás artigos que expõem justamente a sua hereditariedade, o publico alvo e principais sintomas.

Tabela 3. Caracterização dos artigos quanto ao hereditariedade, publico alvo e sintomas da Anemia Falciforme.

Autores	Ano de publicação	Título	Periódico
Silva, M.C; Shimauti, E. L. T	2006	Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Mousinho- Ribeiro, R.C; Cardoso, G.L; Sousa, I.E; Martins, P.K.C.	2008	Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Silva, M.C; Shimauti, E. L. T	2006	Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Mousinho- Ribeiro, R.C; Cardoso, G.L; Sousa, I.E; Martins, P.K.C.	2008	Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Araujo, O.M.R de; Ivo, M.L; Ferreira Junior, M.A; Pontes, E.R.J; Bispo, I.M.G.P; Oliveira, E.C.L de.	2015	Sobrevida e mortalidade em usuários e não usuários de hidroxiuréia com doença falciforme	Revista Latino-Americana de Enfermagem

Fonte: Pesquisa Online (2017).

Os artigos distribuídos na Tabela 3 descrevem a AF como uma doença genética, determinada pela homozigose da HbS, predominante entre afrodescendentes, de maior frequência nos estados Norte e Nordeste do Brasil, podendo causar infecções, episódios vaso-oclusivos repetidos, associados as lesões orgânicas crônicas e crises dolorosas agudas.

Segundo Silva *et al.*, (2006) a AF é uma doença genética que é determinada pela homozigose da HbS (SS), essa anomalia genética pode causar aumento de infecções, episódios de vaso-oclusão repetidas vezes e lesões orgânicas crônicas com possíveis crises dolorosas agudas. A AF dentro das DF é a patologia mais graves e de maior prevalência, e este associado ao gene S, originário da África, que foi amplamente distribuído em todos os continentes através do tráfico de escravos que existiu, fato que contribuiu muito no Brasil, para as regiões norte e nordeste tenham a maior frequência da HbS de forma heterogênea.

Nas considerações da revisão de Mousinho-Ribeiro *et al.*, (2008) mostra que a AF é uma moléstia associada a HbS adquirido de forma hereditária. Diz que a concentração de HbS costuma se encontrar acima de 50%, sendo o que possui maior importância clínica é a homozigose para o gene HbS que é responsável pela obstrução de vasos sanguíneos, crise de dor, infarto, necrose de diversos órgãos. Essa doença tem origem na Ásia Menor e foi trazida às Américas pelo tráfico massivo de escravos, sendo uma hemoglobinopatia mais frequente na humanidade e no Brasil a maior incidência está no Nordeste e onde a proporção de antepassados negros é maior.

Em consonância, Cançado *et al.*, (2009) , diz que a AF é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil, que ocorre principalmente em afrodescendentes no Norte e Nordeste do Brasil. A AF é a mutação no gene da hemoglobina (GAG por GTC), dando origem a HbS, que sofre polimerização após a desoxigenação da hemácia , causando a falcização, encurtamento da vida da hemácia causando vaso-oclusão, episódios de dor, lesões crônicas e progressiva de órgãos, resultando em piora da qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade.

Vieira *et al.*, (2013), é uma doença hematológica hereditária, que altera a estrutura normal da molécula da hemoglobina e que caracteriza-se por uma alteração no sexto aminoácido da cadeia beta, o ácido glutâmico, que é substituído por valina, dando origem a HbS, causando obstrução da microcirculação, isquemia, necrose tecidual, anemia da anemia hemolítica crônica, crises dolorosas agudas, osteoarticulares ou abdominais e lesões crônicas.

De acordo com Araújo *et al.*, (2015), a DF é um termo genérico que é atribuído a um grupo de doenças hematológicas hereditárias, com predomínio na HbS, causando hemólise e vaso-oclusão.

3.4 Benefícios Esperados no Tratamento com uso da HU.

Os artigos que estão na Tabela 4 evidenciam os benefícios que o uso crônico da HU pode trazer, como uma redução no número de internações à uma atenuação nas crises de STA, que pode levar a óbito.

Tabela 4. Distinção dos Artigos quanto aos Benefícios Esperados da HU.

Autores	Ano de publicação	Título	Periódico
Silva, M.C; Shimauti, E. L. T	2006	Eficácia e toxicidade da hidroxuréia em crianças com anemia	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

		falciforme.	
Bruniera, P	2007	Crise de sequestro esplênico na doença falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Figueiredo, M.S	2007	Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Vicari, P; Figueiredo, M.S	2007	Priapismo na doença falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Caçado, R.D; Jesus, J.A.	2007	A doença falciforme no Brasil	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Gualandro, S.F.M; Fonseca, G.H.H; Gualandro, D.M.	2007	Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Hankins, J.	2010	Assistência médica de qualidade para a anemia falciforme: já chegamos lá?	Jornal de Pediatria
Mousinho-Ribeiro, R.C; Cardoso, G.L; Sousa, I.E; Martins, P.K.C.	2008	Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Caçado, R.D; Lobo, C; Ângulo, I.L; Araújo, P.I.C; Jesus, A.J.	2009	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiuréia na doença falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Sobrinho, E.F de.; Saraiva, J.C de P; Silva, J.N da; Silva, A.P. S da; Lima, R.C de.	2011	Manifestações retinianas em pacientes portadores de anemia de células falciformes.	Revista Brasileira de Oftalmologia.
Pádua, A.I; Martinez, A.B.	2012	Anemia falciforme: uma importante causa potencial de hipertensão pulmonar no Brasil.	Jornal Brasileiro de Pneumologia
Vieira, A.P.R; Almeida, L.N.R de.	2013	Doenças falciformes: do diagnóstico ao tratamento.	Revista Saúde
Araújo, O.M.R de; Ivo, M.L; Ferreira Junior, M.A; Pontes, E.R.J; Bispo, I.M.G.P; Oliveira, E.C.L de.	2015	Sobrevida e mortalidade em usuários e não usuários de hidroxiuréia com doença falciforme.	Revista Latino-Americana de Enfermagem

Fonte: Pesquisa Online (2017).

A Tabela 4 aponta os artigos que confirmam que o uso crônico da HU trás relevantes benefícios para pacientes com AF, como por exemplo, a redução de episódios vaso oclusivos agudo, estimula a produção de HbF, reduzindo a mortalidade desses pacientes entre outros benefícios.

A HU é uma droga capaz de aumentar e estimular a produção de óxido nítrico, HbF, reduzir o número de neutrófilos e reticulócitos, elevando a taxa de Hb e do VCM, melhorando a hidratação celular, dessa forma diminuindo a adesão celular ao endotélio vascular. Assim de acordo com estudos a HU é a única terapia capaz de aumentar os níveis de HbF, aprovada pela FDA para AF, sendo que pacientes com manifestações consideradas de moderadas a graves podem fazer uso desse medicamento. (Silva, 2006; Vicari, 2007; Figueiredo, 2007; Mousinho-Ribeiro *et al.*, 2008; Cançado *et al.*, 2009; Sobrinho, 2011).

De acordo com Figueiredo, (2007), cerca de 25% dos pacientes graves não apresentam melhora com este tratamento, o que tem estimulado a pesquisa de novos compostos.

A HU exerce função de protetora de órgãos, pois estudos revelam que o uso de HU em crianças com AF a partir da idade de seis meses e mantida por alguns anos, quatro anos, revelou uma taxa muito menor de pacientes asplênicos, reduzindo episódios vaso oclusivo agudo, conseqüentemente diminui as taxas de mortalidade infantil. A HU também se mostra eficaz no tratamento de adulto, reduzindo a mortalidade entre os mesmos (Bruniera, 2007; Hankins, 2010; Pádua, 2012).

De acordo com Gualandro *et al.*, (2007), além de faltar evidências ligando níveis altos de HbF à proteção contra hipertensão pulmonar (HP), a HU pode ser utilizada com o objetivo de reduzir os eventos associados à exacerbação da HP, como os episódios dolorosos e a STA.

Diante de um paralelo feito entre os autores, a HU trás uma qualidade de vida para o paciente, pois diminui o número de hospitalizações e tempo de internação, diminui as transfusões sanguíneas, reduz as crises dolorosas e as ocorrências de STA, minimizam as crises de sequestro esplênico e possíveis eventos neurológicos agudos, gera regressão ou estabilização de danos em órgãos, reduzindo a mortalidade desses pacientes em até 40% (Mousinho-Ribeiro, *et al.*, 2008; Cançado *et al.*, 2009; Vieira, 2013).

Em conformidade com os autores é louvável que HU trás vários benefícios aos pacientes com AF, concedendo uma maior qualidade de vida, resumindo tempo de internações e mortalidade, promovendo de certa forma uma sobrevida para esse paciente.

3.5 Critérios Utilizados para o Tratamento com a HU.

A Tabela 5 apresenta o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, para uso de HU na doença falciforme, esse protocolo foi confeccionado a fim de formar padrões a ser seguido em pacientes com AF, pois o uso crônico da HU além de trazer benefícios poderia ocasionar efeitos adversos indesejáveis.

Tabela 5. Especificação dos Artigos quanto aos Critérios Utilizados para o Tratamento com HU.

Autores	Ano de publicação	Título	Periódico
Cançado, R.D; Lobo, C; Ângulo, I.L; Araújo, P.I.C; Jesus, A.J.	2009	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiuréia na doença falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

Fonte: Pesquisa Online (2017).

Devido a sua genotoxicidade a HU possui protocolos definidos para o uso correto e a obtenção de resultados satisfatórios ao paciente. A Tabela 5 trás artigos que descrevem esses critérios.

Além desses critérios de inclusão é necessário ter os critérios clínicos como, por exemplo, três ou mais episódios de crises de dor com necessidade de internação, dois ou mais eventos de STA no ano, hipoxemia crônica, déficit ponderal-estatural, lesões crônicas em órgãos, como por exemplo, priapismo, necrose óssea, retinopatia proliferativa (Cançado *et al.*, 2009).

Cançado *et al.*, (2009) diz que os exames laboratoriais são necessários, pois assim há a possibilidade de medir a concentração de Hb e se a mesma for < 7g/dL e persistente o paciente deve ser iniciar o tratamento com HU, a concentração de HbF em crianças de 2 anos de idade não pode ser < 8%, caso seja diagnosticado o mesmo deve ser incluído no tratamento, há situações que devem ser priorizadas, como em crianças menores de 3 anos com pelo menos um dos seguintes sintomas: dactalite (antes de 1 ano de vida), [Hb] persistente < 7 g/dL, concentração de leucócitos > 20 x 10⁹/L.

Pacientes que estão grávidas, com HIV, possuam hipersensibilidade à HU, disfunção na medula óssea, devem ser excluídos do tratamento (Cançado *et al.*, 2009).

De acordo com os artigos pautados para o uso da HU, o paciente com AF deve passar por algumas especificações pensando na saúde e bem estar do mesmo, por maiores benefícios que a HU possa provocar deve-se esta atento aos critérios de inclusão ao tratamento, com o objetivo de resguardar a vida do paciente com AF.

3.6 Reações Adversas a HU.

Os artigos da Tabela 6 descrevem as principais reações adversas que o uso crônico de HU podem vim a ocasionar, porém o uso da HU possui benefícios que podem ser revistos, pois de certa forma dá uma sobrevida ao paciente com AF.

Tabela 6. Caracterização dos Artigos quanto as Reações Adversas da HU.

Autores	Ano de publicação	Título	Periódico
Silva, M.C; Shimauti, E. L. T	2006	Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Vicari, P; Figueiredo, M.S	2007	Priapismo na doença falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Cançado, R.D; Lobo, C; Ângulo, I,L; Araújo, P.I.C; Jesus, A.J.	2009	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiuréia na doença falciforme.	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

Fonte: Pesquisa Online (2017).

A HU é a primeira linha de tratamento da AF devido ao sua capacidade de reduzir episódios vaso oclusivos, STA, produzir óxido nítrico, HbF entre outros benefícios, porém como todo medicamento não está isento de efeitos colaterais, reações adversas e toxicidade, principalmente sabendo que a HU é tóxica.

De acordo com Silva, (2006) e Vicari, (2007), as reações adversas causadas pela HU incluem mielossupressão, perturbação gastrointestinal, elevação das enzimas hepáticas, erupção cutânea, enxaqueca, febre, falência renal, potencial teratogênico e possível carcinogênese. Estudos demonstram que o uso há longo prazo da HU não estabeleceu o seu potencial carcinogênico e mutagênico, porém esses efeitos associados à doença

mieloproliferativa apresentam risco aumentado de transformação leucêmica quando expostos a esta droga.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, para uso de Hidroxiuréia na Doença Falciforme, as reações adversas são neurológicas, causando letargia, cefaleia, tonturas, desorientação e alucinações sendo essas raras; gastrintestinais como, por exemplo, estomatites, anorexias, náuseas, vômitos, diarreia e constipação. Dermatológicas erupções maculopapular, eritema facial e periférico, alopecia, hiperpigmentação da pele e das unhas, pele seca, ulceração da pele ou agravamento de úlcera já existente. Renal: elevação dos níveis séricos de ureia e creatinina. Hepático: elevação das aminotransferases (ALT, AST). Reprodutivo: oligospermia, azoospermia. Mielotoxicidade. Efeito teratogênico (confirmado apenas em animais). Hiperesplenismo (em crianças) (Cançado *et al.*, 2009).

Subscreevo, com base nos artigos supracitados, a HU trás varias reações adversas que não podem ser negligencias, em razão disso, deve ser feito o acompanhamento dessas reações adversas a fim de que o tratamento não leve a mais distúrbios causando mais problemas do que benefícios.

Considerações finais

Mesmo podendo causar reações adversas neurológicas, gastrintestinais, dermatológicas, renais, hepáticas e mielossupressoras a HU é considerada como melhor opção terapêutica atualmente que aumento os níveis de HbF, disponível na obtenção da melhora clínica e hematológica de pacientes com AF.

De acordo com o estudo feito observou-se a importância da HU na sobrevida e qualidade de vida do paciente, pois diminui o número de hospitalizações e tempo de internação, minimiza as transfusões sanguíneas, reduz as crises dolorosas e as ocorrências de STA, abrandam as crises de sequestro esplênico e possíveis eventos neurológicos agudos, gerando regressão ou estabilização de danos em órgãos, atenuando a mortalidade desses pacientes em até 40%.

A HU é capaz de aumentar e estimular a produção de óxido nítrico, HbF, reduzindo o número de neutrófilos e reticulócitos, elevando a taxa de Hb e do VCM, melhorando a hidratação celular, dessa forma diminuindo a adesão celular ao endotélio vascular. Assim de acordo com estudos, a HU é a única terapia aprovada para AF, e foi visto que pacientes com manifestações consideradas de moderadas á graves podem fazer uso desse medicamento.

Além de exercer função de protetora de órgãos, diminui as taxas de mortalidade infantil, também é eficaz no tratamento de adultos, reduzindo a mortalidade entre os mesmos.

Com base na obtenção de dados mostrando os benefícios da HU para pacientes com AF, esse trabalho visa à disseminação desse estudo em comunidades quilombolas, população com traço falciforme, escolas e hospitais, a fim de esclarecer o que é a AF, quais são os sintomas, como fazer o diagnóstico e aconselhamento genético e sobre tudo como o tratamento é realizado, evitando, portanto a falta de conhecimento dessa doença que aflige populações carentes do Piauí e do Brasil. Partindo deste pressuposto, uma pesquisa de base populacional que trabalhe as demandas pelo medicamento HU no Brasil, nas várias regiões, com perfil socioeconômico e georreferenciamento. Alicerçaria de forma basilar as políticas públicas e facilitaria o acesso ao medicamento a quem mais precisa.

Referências

Araújo, O. M. R. de *et al.* (2015). Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease. *Revista Latino-Am. Enfermagem*. 23(1), p.67-73.

Bordalo, A. A. (2006). Estudo transversal e/ou longitudinal. *Revista Paraense de Medicina da FSCMP*. Belém. 20(4), p. 5, dez.

Brasil. (2012). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Doença falciforme: condutas básicas para tratamento*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 64 p.

Brasil. (2015a). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. *Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 82 p.

Brasil. (2015b). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Traço Falciforme: consenso brasileiro sobre atividades esportivas e militares*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 44 p.

Brasil. (2015c). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Doença Falciforme: orientação sobre o uso de sulfatoferroso em crianças*. Brasília: Editora Ministério da Saúde, 60 p.

Bruniera, P. (2007). Crise de sequestro esplênico na doença falciforme. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. 29(3), p.259-261.

Brunton, L.L. Goodman & Gilman: (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill.

Cançado, R. D. & Jesus, J. A. (2007). A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. 29(3), p.203-206.

Cançado, R. D. *et al.*, (2009). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. São Paulo, 31(5), p.361-366.

Figueiredo, M. S. (2007). Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. 29(3), p.313-315.

Fronteira, I. (2013). Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos. *Acta Med Port*. 26(2), p.161-170 Mar-Apr.

Gualandro, S. F. M., Fonseca, G. H. H. & Gualandro, D. M. (2007). Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. 29(3), p.291-298.

Hankins, J. (2010). Assistência médica de qualidade para a anemia falciforme: já chegamos lá?. *J. Pediatria*. (Rio de Janeiro).86(4) Porto Alegre July/Aug.

Hydrea: hidroxiuréia. (2015). *Dra. Elizabeth M. Oliveira*. Bula de Medicamento, São Paulo. Bristol-Myers Squibb. p. 1-13.

Marconi, M. A. & Lakatos, E. M. (2010). *Metodologia científica: ciência e conhecimento científico, métodos científicos, teoria, hipóteses e variáveis*. 6. ed. São Paulo: Atlas.

Mousinho-Ribeiro, R. de C.; Cardoso, G. L.; Sousa, Í. E. L. & Martins, P. K. C. (2008). Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. 30(2)p.136-141.

Pádua, A.I. & Martinez, A.B. (2012). Anemia falciforme: uma importante causa potencial de hipertensão pulmonar no Brasil. *J. bras. pneumol.* 38(1). São Paulo. Jan./Feb.

Silva, M. C. & Shimauti, E. L. T. (2006). Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. Maringá, 28(2), p.144-148, jun.

Sobrinho, E. F. A. et al. (2011). Manifestações retinianas em pacientes portadores de anemia de células falciformes. *Rev Bras Oftalmol.* 70 (5), p. 284-9.

Sousa, M. R. & Ribeiro, A. L. P. (2009). Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 92(3), p.241-251. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/abc/v92n3/13.pdf>>.

Vicari, P. & Figueredo. M.S. (2007). Priapismo na Doença Falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 29(3), p.275-278, set.

Vieira, A.P.R & Almeida, L. N. R. (2012). Doenças falciformes: do diagnóstico ao tratamento. *Revista Saúde*. 04 (1/2), p. 05-12. jan/dez

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Érica Quirino de Sousa – 25%

Alexia Andrade Sales – 25%

Carla Virgínia de Sena Santos – 12,5%

Sâmia Moreira de Andrade – 12,5%

Manoel Pinheiro Lúcio Neto – 12,5%

Evaldo Hipólito de Oliveira – 12,5%