

Toxicidade da hidroxiúrea no tratamento da anemia falciforme

Toxicity of hydroxyurea in the treatment of sickle cell anemia

Toxicidad de la hidroxiúrea en el tratamiento de la anemia de células falciformes

Recebido: 27/01/2022 | Revisado: 16/03/2022 | Aceito: 17/03/2022 | Publicado: 25/03/2022

Claudia Costa da Silva Paula

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0005-918X>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: claudiapaula863@gmail.com

Carlos Alberto Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4639-9796>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: carlos.silva@univale.br

Zeina Calek Graize Trindade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5090-8813>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: zeina.trindade@univale.br

Marlucy Rodrigues Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5090-8813>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: marlucy.lima@univale.br

Michel Peçanha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-6716>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: michel.peçanha@univale.br

Claudine de Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1094-2574>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: claudinemenezes@gmail.com

Marileny Boechat Frauches Brandão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3188-8319>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: marileny.brandao@univale.br

Leonardo Oliveira Leão e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7482-7471>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: leonardo.silva@univale.br

Suely Maria Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2155-6564>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: suely.rodrigues@univale.br

Pedro Henrique Ferreira Marçal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5369-6310>
Universidade Vale do Rio Doce, Brazil
E-mail: phfmarcal@gmail.com

Resumo

Anemia falciforme é uma doença hereditária, caracterizada pela alteração dos glóbulos vermelhos do sangue, tornando-os parecidos com uma foice, daí o nome falciforme. No Brasil, cerca 8% da população negra é afetada, mas devido à intensa história de miscigenação ocorrida no país, observa-se também em pessoas de outras raças. O trabalho foi desenvolvido com o objetivo geral de analisar as características da anemia falciforme e a toxicidade apresentada pela hidroxiúrea em seu tratamento. O trabalho foi elaborado através de uma revisão bibliográfica em livros e artigos selecionados por meio de buscas em sites de bancos de dados e livros, o período do material pesquisado abrange os trabalhos publicados entre os anos de 2010 e 2019. A hidroxiúrea é hoje uma das drogas mais usadas no tratamento da anemia falciforme por ser capaz de aumentar a produção de um outro tipo de hemoglobina, conhecida como hemoglobina fetal (mais presente no período de vida uterina). Altos níveis de hemoglobina fetal diminuem a polimerização das hemácias defeituosas e reduzem o risco de vaso-oclusão. Como qualquer quimioterápico, porém, a hidroxiúrea apresenta efeitos adversos. A hidroxiúrea representa a primeira opção medicamentosa para pacientes que vivenciam quadros clínicos considerados de moderados a graves. Todavia, é importante destacar a incidência de melhora clínica em todos os pacientes que fazem uso desse medicamento.

Palavras-chave: Hidroxiúrea; Anemia falciforme; Hemoglobina fetal.

Abstract

Sickle cell anemia is a hereditary disease, characterized by the alteration of red blood cells, making them look like a sickle, hence the name sickle cell. In Brazil, it affects about 8% of the black population, but due to the intense miscegenation historically occurred in the country, it can also be observed in white or brown people. The work was developed with the general objective of analyzing the characteristics of sickle cell anemia and the toxicity presented by hydroxyurea in its treatment. The work was elaborated through a bibliographic review in books and articles selected through searches in databases and books websites, the period of the researched material covers the works published between the years 2010 and 2019. Hydroxyurea is now one of the drugs most used in the treatment of sickle cell anemia for being able to increase the production of another type of hemoglobin, known as fetal hemoglobin (more present during the uterine life). High levels of fetal hemoglobin decrease the polymerization of defective red cells and reduce the risk of vaso-occlusion. Like any chemotherapy drug, however, hydroxyurea has adverse effects. Hydroxyurea represents the first drug option for patients experiencing moderate to severe clinical conditions. However, it is important to highlight the incidence of clinical improvement in all patients who use this drug.

Keywords: Hydroxyurea; Sickle cell anemia; Fetal hemoglobin.

Resumen

La anemia de células falciformes es una enfermedad hereditaria, caracterizada por la alteración de los glóbulos rojos, haciéndolos parecer una hoz, de ahí el nombre de células falciformes. En Brasil afecta alrededor del 8% de la población negra, pero debido al intenso mestizaje ocurrido históricamente en el país, también se puede observar en personas blancas o pardas. El trabajo se desarrolló con el objetivo general de analizar las características de la anemia falciforme y la toxicidad que presenta la hidroxiurea en su tratamiento. El trabajo fue elaborado a través de una revisión bibliográfica en libros y artículos seleccionados a través de búsquedas en bases de datos y sitios web de libros, el período del material investigado abarca los trabajos publicados entre los años 2010 y 2019. La hidroxiurea es ahora uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de anemia falciforme por poder aumentar la producción de otro tipo de hemoglobina, conocida como hemoglobina fetal (más presente durante la vida uterina). Los altos niveles de hemoglobina fetal disminuyen la polimerización de glóbulos rojos defectuosos y reducen el riesgo de vaso-oclusión. Sin embargo, como cualquier medicamento de quimioterapia, la hidroxiurea tiene efectos adversos. La hidroxiurea representa la primera opción de fármaco para pacientes que experimentan condiciones clínicas de moderadas a graves. Sin embargo, es importante destacar la incidencia de mejoría clínica en todos los pacientes que utilizan este fármaco.

Palabras clave: Hidroxiurea; Anemia de células falciformes; Hemoglobina fetal.

1. Introdução

A Doença falciforme (DF) é uma enfermidade de caráter genético e hereditário, sendo comum em todo o mundo. A doença caracteriza-se a partir de uma mutação no gene capaz de produzir a hemoglobina A, promovendo a criação de outra mutante, sendo esta denominada hemoglobina S, trata-se de uma herança de perfil recessivo (Melo, 2014).

Podem ser destacadas ainda outras modalidades de hemoglobinas mutantes, tais como C, D, E, dentre outras. Quando unidas à S, promovem a configuração de um grupo identificado como DF, ou seja, anemia falciforme (HbSS), S/Beta talassemia (S/B Tal.), as doenças SC, SD, SE e outras mais raras. Ainda que existam peculiaridades que proporcionam a distinção das DFs, todas possuem amostras clínicas e hematológicas análogas (Júnior, 2014).

A justificativa da pesquisa baseia-se no alto índice de indivíduos afetados pela Anemia falciforme no país. Muito disso decorre do fato da mutação que caracteriza as DFs se originarem no continente africano, além de poder ser identificada em diversificadas populações espalhadas por todo o planeta. Por ter o Brasil, recebido uma elevada quantidade de indivíduos africanos, que foram trazidos ao país para realização de trabalho escravo, houve relevante expansão da DF pelo território brasileiro, fazendo com que na contemporaneidade, esta integre um agrupamento de doenças e agravos relevantes que atingem principalmente indivíduos negros (Melo, 2014).

Dentre os medicamentos que integram o processo de tratamento da DF e que fazem parte da Farmácia Básica podem ser destacados ácido fólico, que apresenta utilização continuada, penicilina oral ou injetável, cujo uso é obrigatório até os 5 anos de idade, antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios. A hidroxiureia (HU) e os quelantes de ferro compõem o processo assistencial farmacêutico direcionado para atenção na média complexidade (Júnior, 2014).

A Hidroxiuréia (HU) trata-se de uma medicação de uso oral, com o principal objetivo no tratamento de pacientes com AF de propiciar a elevação da síntese de HbF. Seu uso tem provocado crescentes interesses de caráter científico e clínico a cada ano (Pallis, 2011). Nesse contexto levanta-se o seguinte questionamento: qual a toxicidade da hidroxiueria no tratamento da anemia falciforme?

Diante do exposto, o presente trabalho foi desenvolvido com o objetivo geral de analisar as características da anemia falciforme e a toxicidade apresentada pela hidroxiuréia em seu tratamento e seus objetivos específicos foram estabelecer o conceito e as características da anemia falciforme, verificar sua fisiopatologia e fatores moleculares envolvidos e examinar a toxicidade que a hidroxiuréia apresenta quando utilizada no tratamento da anemia falciforme.

2. Metodologia

O trabalho foi elaborado através de uma revisão bibliográfica em livros e artigos selecionados por meio de buscas em sites de bancos de dados e livros, o período do material pesquisado abrange os trabalhos publicados entre os anos de 2010 e 2019. As palavras chave utilizadas na busca foram hidroxiuréia, anemia falciforme, hemoglobina fetal.

A pesquisa foi realizada entre os meses de Agosto a Dezembro de 2021. Utilizou-se artigos publicados no período de 2006 a 2016, em periódicos nacionais a partir do levantamento realizado no banco de dados de periódicos eletrônicos SciELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em ciência da Saúde). Inicialmente, encontrou-se 205 artigos, dentre os quais, selecionou-se 19 que estavam mais relacionados ao tema do estudo. Para estabelecimento dos critérios de inclusão, definiu-se os objetivos do estudo, baseados na necessidade de compreensão da toxicidade da hidroxiueria no tratamento da anemia falciforme. Os trabalhos escolhidos deveriam conter dados de estudos em humanos nos últimos 10 anos e que possuíssem descritores como: Hidroxiuréia; Anemia falciforme; Hemoglobina fetal. Como critérios de exclusão definiu-se artigos, periódicos ou editoriais com objetivos diferentes do tema proposto e estudos feitos em outra linha de pesquisa que não fosse seres humanos. O início da coleta de dados se deu com a leitura dos artigos selecionados, para destaque das informações importantes. Posteriormente, realizou-se a análise final para estabelecer articulações entre os dados obtidos e o objetivo da pesquisa. Por fim, ocorreu a redação final da pesquisa com a discussão dos artigos publicados sobre o tema. A discussão dos dados foi realizada após leitura detalhada e síntese dos artigos, verificando a correlação dos estudos publicados com o objetivo proposto na presente pesquisa. O processamento dos dados foi realizado utilizando-se a ferramenta Microsoft office 2010 para a organização dos resultados da coleta, os quais foram apresentados em quadros e tabelas.

3. Resultados e Discussão

3.1 Seleção dos artigos

Inicialmente selecionou-se 205 artigos segundo as palavras-chaves utilizadas. Procedeu-se à leitura dos mesmos observando os critérios de inclusão e exclusão. Por fim, foram selecionados 19 artigos, chegando-se ao resultado exposto no Quadro 1.

Quadro 1. Metodologia empregada para seleção dos artigos.

Base da Dados	Descritores	Total de Artigos	Avaliação dos critérios de inclusão/exclusão	Excluídos por títulos e resumos	Selecionados por títulos e resumos	Leitura na íntegra	Selecionados
LILACS	Hidroxiuréria	6	6	2	4	4	3
	Anemia falciforme	45	45	30	15	15	5
	Hemoglobina Fetal	50	48	32	16	16	4
SciELO	Hidroxiuréria	11	10	2	8	8	3
	Anemia falciforme	49	45	30	15	15	4
	Hemoglobina Fetal	44	43	21	22	22	3
Total de registros sem repetição	28					Total	22
Selecionados	19						

Fonte: Autores.

Os resultados da pesquisa bibliográfica estão apresentados no Quadro 1. Na base de dados LILACS, o uso do descritor HIDROXIURÉIA forneceu um total de 6 artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão. Foram excluídos 2 artigos após a leitura do título e resumo. 4 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo 3, relevantes. Diferentemente, o descritor ANEMIA FALCIFORME destacou-se 45 artigos, que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, 30 artigos foram excluídos e 15 foram selecionados para leitura na íntegra. 5 artigos foram considerados relevantes para o estudo. Utilizando o descritor HEMOGLOBINA FETAL identificou-se um total de 50 artigos, 48 se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, 32 foram excluídos, 16 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo 4 selecionados como relevantes para o estudo. Na base de dados SciELO, o uso do descritor HIDROXIURÉIA forneceu um total de 11 artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão. Foram excluídos 10 artigos após a leitura do título e resumo. 8 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo 3, relevantes. Diferentemente, o descritor ANEMIA FALCIFORME destacou-se 49 artigos, que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, 30 artigos foram excluídos e 15 foram selecionados para leitura na íntegra. 5 artigos foram considerados relevantes para o estudo. Utilizando o descritor HEMOGLOBINA FETAL identificou-se um total de 44 artigos, 43 se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, 21 foram excluídos, 22 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo 3 selecionados como relevantes para o estudo. Ao fim, obteve-se um total de 22 artigos e 19 foram selecionados para composição do estudo.

3.1 Conceito e características da anemia falciforme

A anemia falciforme é caracterizada pela presença de hemoglobina S nos seres humanos afetados, ela se refere a um grupo de anemias hemolíticas hereditárias e é a doença hereditária com maior incidência no mundo todo. No país, em relação ao cenário epidemiológico brasileiro, a anemia falciforme é a doença predominante entre as doenças genéticas, com grande número entre a população negra, agravada pelo crescimento da miscigenação. Uma análise do quadro vivenciado pelas pessoas com anemia falciforme permite uma maior compreensão das características dessa doença, destacando-se a existência de uma quantidade elevada de hemácias deformadas em formato de foice, fenômeno decorrente da eritrofalção (Carvalho, 2014; Araújo *et al.*, 2020).

Os feixes, que também são conhecidos por Tactóides, se formam quando há a ocorrência de desoxigenação dos tecidos, transformando as moléculas que fazem parte da estrutura da hemoglobina em polímeros. Os tactóides são rígidos

cristais alongados capazes de deformar o eritrócito, fazendo com que estes assumam a forma de foice e consequente hemólise (Cançado, 2009).

Tal fato ocorre quando as moléculas de hemoglobina anormal não conseguem fazer o seu papel de transportar oxigênio. A falcização é um processo reversível, com a reoxigenação o eritrócito volta sua forma normal. Dessa maneira, devido às mudanças na membrana, elas perdem sua elasticidade natural, gerando uma distorção, tornando-se duras e quebradiças (Cançado, 2009).

Conforme orienta Araújo *et al.*, (2015), o defeito molecular presente nos quadros de pacientes com doenças Falciforme divide-se em três fases:

- a) Fase molecular e celular: ocorre a mutação da hemoglobina, levando a polimerização da hemoglobina sem oxigênio, falcização e por último uma alteração na membrana.
- b) Tecidos e órgãos: caracterizada pela adesão celular ao endotélio, hipóxia local, lesão microvascular, inflamação, isquemia, ativação de coagulação e depleção.
- c) Fase sistêmica: nesta fase a doença causa fortes dores, anemia hemolítica, além de causar insuficiência múltipla nos órgãos.

Como principal consequência dessa doença pode ser citada a quantidade baixa de sobrevivência das hemácias, relacionada à anemia hemolítica. Nesse caso ocorre o aumento da bilirrubina indireta, aumento dos reticulócitos e a hiperplasia eritróide da medula óssea. Entretanto, o quadro não limita-se à hemólise, mas existem também outros fatores que podem acarretar o agravamento do caso, como carência de fosfato, crises aplásticas, insuficiência renal e esplenomegalia (Zago, 2001 e Araújo *et al.*, 2020).

A anemia falciforme pode gerar uma variabilidade clínica, pois cada fase dessa doença resulta em vias preferenciais que, em conjunto com vários fatores condicionantes intensificam ou diminuem o seu efeito. O fenótipo das doenças falciformes pode ser influenciadas pelos seguintes fatores: os genótipos compostos do tipo HbS/GbC, HbS/beta-talassemia, HbS/HbD ou o genótipo da doença, homozigose para HbS (Cançado, 2009).

Segundo Cançado (2009), podem ainda ocorrer outros fatores além dos já citados, influenciando no processo de polimerização da HbS. Já em relação ao fenômeno de falcização e hemólise, estes são influenciados pelos fatores ambientais, como por exemplo, as condições socioeconômicas, prevalectimento das doenças infectocontagiosas, a disponibilidade da assistência médica e o lugar onde o paciente vive.

Dessa forma, resultado de uma mutação única, um distúrbio monogênico no nível molecular, acarreta uma doença multifatorial levando em conta o contexto clínico, que é manifestada por uma grande variedade de fenótipos. Esse tipo de doença pode causar alterações nos glóbulos vermelhos, obstruir vasos sanguíneos e como consequência levar a danos às áreas irrigadas por esses vasos (Carvalho, 2014).

Nos casos de pacientes com anemia falciforme pode ocorrer estado inflamatório crônico. Isso acontece devido a vários fatores que se interligam, causando um ciclo inflamatório permanente. Junto com essa inflamação ocorre também um quadro clínico de anemia crônica, crises de dor e hemolítica, febre, podendo até acontecer um acidente vascular cerebral (Carvalho, 2014 e Sousa *et al.*, 2020).

A principal causa da morbidade nos portadores da anemia falciforme são as crises dolorosas e intensas, consequentemente, se torna o motivo mais frequente de busca ao atendimento emergencial e internações. Por ser um sintoma muito prejudicial à saúde, no ambiente escolar e também familiar, é recomendável que se conheça a ampliação e a natureza dessa complicação para que sejam tomadas as medidas cabíveis (Felix, 2009).

No caso de recém nascidos, por meio do teste do pezinho é possível o alcance do diagnóstico de anemia falciforme. O principal propósito da triagem neonatal das Hemoglobinopatias é identificar as crianças com a doença falciforme, também serve para identificar outras Hemoglobinopatias significantes clinicamente, como por exemplo as Beta Talassemias e alfa Talassemias. Para a detecção efetiva as várias formas das doenças falciformes é necessário um diagnóstico preciso fundado principalmente em técnicas eletroforéticas, dosagens de hemoglobina fetal e hemograma (Araújo *et al.*, 2015).

Nos casos de diagnóstico neonatal é usado o sangue do cordão umbilical, e em casos positivos para portadores da doença, passados seis meses deve-se fazer a reavaliação dos testes. Conforme orienta Zago (2001), de acordo com o Ministério da Saúde, depois dos seis meses de vida são sugeridas as metodologias citadas abaixo nos casos de diagnóstico de doença falciformes:

- a) fazer hemograma completo e teste de solubilidade
- b) utilizar dosagens de hemoglobina fetal e hemoglobina A
- c) utilizar Eletroforese alcalina em acetato de celulose e ácida em agarose ou Agar.

Ao ler o hemograma, é perceptível a doença falciforme pela presença de anemia hemolítica e nos casos de infecções pode acarretar o aumento das plaquetas e leucócitos. Entre as crianças com anemia falciforme menores de cinco anos, a taxa de mortalidade varia entre 25 a 30%, e a maior parte destas mortes são causadas pelas infecções fatais. Da mesma forma que outras doenças crônicas, os portadores de anemia falciforme sofrem dificuldades para se adaptar emocionalmente, socialmente e até nas relações acadêmicas, interferindo diretamente no desenvolvimento de uma imagem positiva (Felix, 2009).

A anemia falciforme, por ser uma doença que não tem cura, não apresenta um tratamento específico, e por conta disso a saída é a realização de medidas gerais e preventivas baseadas em cuidados clínicos e suporte, com a intenção de minimizar as consequências desta anemia crônica, das susceptibilidades as infecções e das crises de falcização. Dentre estas medidas estão a hidratação intensa, alimentação saudável, prevenir infecções, fugir de condições climáticas adversas, combater a dor e a oxigenoterapia nos casos que houver necessidade (Cançado, 2009).

A parte ambulatorial também é essencial para estes pacientes, pois Além de educar o paciente e seus familiares para a obtenção do bem estar, ajuda na realização dos exames de rotina, como o hemograma que precisa ser realizado ao menos duas vezes ao ano e nos tipos de exames que devem ser feitos anualmente e repetidos sempre que houver necessidade (Cançado, 2009).

Segundo Araújo *et al.*, (2015), nos casos de complicação anêmica severa, crises hiper hemolítica, aplástica, sequestração esplênica, manuseamento do acidente vascular cerebral, doenças pulmonares, manuseamento pós operatório, é feito a transfusão de concentrado de hemácias, que também são usadas para reduzir a aloimunização dos pacientes e evitar a recorrência de doenças transmissíveis. A eletroforese em acetato de celulose faz a diferenciação das hemoglobinas A e F e das S e C, mas não é capaz de diferenciar algumas hemoglobinas, o que deverá ser confirmado pela eletroforese ágar (Sousa *et al.*, 2020).

Nas crises hemolíticas mais fortes, é indicado a realização da exsanguinotransfusão, já nos casos de úlcera na perna, é tratado pelo controle da hemólise juntamente com a realização de curativos feito todos os dias, cobrindo de forma correta de acordo com cada tipo de lesão, para ajudar na cicatrização (Felix, 2009).

A única medida que capaz de propiciar a cura da anemia falciforme é o transplante de medula óssea, pois nesse caso ocorre a substituição da série vermelha. Todavia, nesse tipo procedimento há muitos riscos, com grandes chances de morte e futuras complicações. Esse procedimento é indicado para pessoas menores de 18 anos, que não apresentem nenhum tipo de

lesão no pulmão, hepática, cardíaca ou de aloimunização. Não sendo recomendado para pessoas com acúmulo de ferro no organismo (Felix, 2009).

3.2 Fisiopatologia da anemia falciforme e fatores moleculares envolvidos

Na fisiopatologia da anemia falciforme ocorre uma mutação pontual no gene beta da globina, promovendo a substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para GTG (Barroso et al., 2021). Dessa forma ocorre a troca do ácido glutâmico (Glu) pela valina (Val) na posição número seis do gene. A referida substituição tende a originar uma molécula de hemoglobina anormal denominada hemoglobina S (HbS), ao invés da hemoglobina chamada de hemoglobina A (HbA). A pequena alteração ocorrida na estrutura viabiliza significativas mudanças nas propriedades físico-químicas da molécula de hemoglobina no estado desoxigenado (Logetto, 2019).

O grau de gravidade dessa doença é dependente da herança genética, sendo homocigóticas ou heterocigóticas. Esta doença tem forma homocigótica quando ocorre a associação da HbS com outra HbS resultando na HbSS, no caso do formato heterocigóticas a HbS se une à HbC(SC) ou à HbD(SD), e ainda pode se desenvolver a Talassemia (Figueiredo, 2007).

3.3 Toxicidade da hidroxiureia no tratamento da anemia falciforme

O medicamento hidroxiuréia é classificado como um quimioterápico, que age como um antifalcização, aumentando a hemoglobina fetal nas células e reduzindo as possibilidades de aparecimento de trombose e dos episódios de dores intensas. Em certos casos o uso de hidroxiuréia pode acarretar mielodpressão e pancitopenia, aparecimento de úlceras nos membros inferiores, enxaqueca, apresentação de excreção renal, potencial teratogênicos (Lorenzi, 2006).

Partindo da premissa da mielotoxicidade como consequência do efeito adverso da HU ocorrendo grave diminuição dos níveis de hemoglobina ($Hb < 6.0 \text{ g / dl}$), plaquetas ($Pl < 80.000 / \mu\text{l}$) e neutrófilos ($NE < 2.000 / \mu\text{l}$), que pode chegar a medula. O intuito do uso desse medicamento é alcançar a dose máxima tolerada, ou seja, a quantidade maior de doses que tenha como resultado a melhora se tratando da manifestação clínica sem mielossupressão devendo ser menor que 35 mg/kg/dia (Pitaluga, 2006).

A Hidroxiureia é um medicamento com o objetivo de aumentar a síntese de HbF em pacientes que possuem a anemia falciforme, sua administração ocorre de forma oral. Há mais de 100 anos esse fármaco vem despertando Interesses científicos e clínicos. Além de ser usado para tratar a anemia falciforme, é usado também no tratamento de várias doenças como por exemplo no reumatismo, HIV e nas doenças neoplásicas e hematológicas. Suas principais vantagens são o fato dele ser facilmente administrado, seu preço é acessível a todos e apresenta toxicidade baixa. A administração de HU por um longo período de tempo tende a reduzir significativamente a incidência de complicações agudas e crônicas, conferindo ainda uma melhora clínica e de expectativa de vida dos pacientes (Soares *et al.*, 2014).

Nos últimos 25 anos que a hidroxiuréia começou a ser usada no tratamento de pessoas com anemia falciforme. A HU depois de passada pelo processo de metabolização, que geralmente ocorre no fígado, é transformada em óxido nítrico (NO), que é o principal fator do efeito benefício do tratamento como: redução da frequência dos episódios vaso-oclusivos, episódios de dores e transfusões (Barroso *et al.*, 2021). A HU age na fase S da construção celular fazendo a interrupção do ciclo pela inibição da ribonucleotídeo redutase, obtendo como resultado final a redução da síntese de DNA. Entretanto, a forma de atuação dela a ciência ainda não conhece totalmente, (Logetto, 2019).

De acordo com Ferraz (2007), vários estudos têm comprovado a eficácia da HU em pacientes com anemia falciforme. Com o seu uso logo nas primeiras quatro semanas já é possível observar o aumento de volume do corpuscular Médio, e redução na incidência de episódios vaso-oclusivos. Inicialmente a dose preconizada deste medicamento é de 15mg/kg/dia, uma vez ao dia, essa dose aumenta 5mg/kg a cada 12 semanas, quando não há sinais de supressão. A HU pode ajudar também na

diminuição dos neutrófilos, na expressão diminuída de moléculas de adesão aos eritrócitos e biodisponibilidade do óxido nítrico (Meneghini; Netto, 2021).

A HU aumenta o HbF, reduz a hemólise, a adesão de eritrócitos, plaquetas no endotélio, na vasodilatação, leucócitos, ajudando a reduzir o vaso-oclusão implicações do tipo inflamatória. No caso das pessoas que fazem o uso da HU as crises geralmente diminuem pela metade se comparado com os sintomas antes do uso deste medicamento, acarretando na diminuição das transfusões de sangue. Quando as crises em pacientes estão controladas, o número de internações diminui, resultando em uma melhora na qualidade de vida, e em um menor custo global do tratamento (Pitaluga, 2006).

Segundo Lorenzi (2006), os estudos sobre o efeito prolongado do tratamento de HU após 17 anos de uso em adultos com anemia falciforme, foi observado que depois de vários anos de uso, os pacientes tiveram uma ótima redução nos quadros de complicações crônicas e agudas dessa doença, melhorando assim a qualidade e expectativa de vida dos pacientes. Com relação aos efeitos adversos a HU medicamento além de causar náuseas, dor de cabeça, dor no abdômen, sonolência, tonturas e convulsão, pode causar também a diminuição na produção de células da medula óssea, nos casos mais graves afetam as células de reprodução levando à infertilidade (Meneghini & Netto, 2021).

4. Considerações Finais

A anemia falciforme é uma doença de natureza genética autossômica recessiva decorrente de deformidades na estrutura da hemoglobina (Hb), que podem ou não estar relacionadas às distorções em sua síntese. As hemoglobinopatias provenientes das distorções na estrutura da Hb tendem a se apresentar com maior frequência em indivíduos da raça negra. Ainda que haja essa predileção étnica, a anemia falciforme encontra-se presente por todo o planeta em decorrência do elevado índice de migração populacional. O Brasil é detentor de uma das populações de maior heterogeneidade genética do mundo, havendo maior prevalência da doença ocorre nas Regiões Norte e Nordeste.

A hidroxiuréia apresenta-se como a primeira opção medicamentosa em pacientes que apresentam quadros clínicos considerados de moderados a graves. Contudo, é fundamental o destaque da incidência de melhora clínica em todo o grupo de pacientes que fazem uso deste medicamento. Determinados pacientes cujo tratamento baseia-se no uso de hidroxiuréia precisam de doses maiores do medicamento, o que tende a aumentar a possibilidade de toxicidade.

Após o início do tratamento à base de hidroxiureia é importante a realização de monitoramento progressivo. No caso de toxicidade, a utilização do medicamento deve ser interrompida até que haja a recuperação hematológica, que caracteriza-se pela identificação de parâmetros hematológicos aceitáveis. A dosagem de reinício da terapêutica é 5 mg/kg/dia, uma quantia menor do que a dosagem que estava sendo aplicada no período em deu-se a intoxicação. Nesse contexto devem ser seguidos os mesmos critérios de controle até o alcance da dosagem máxima tolerada para cada caso específico, sendo respeitada a dosagem máxima diária de 35 mg/kg/dia.

No caso de todos os pacientes faz-se necessário o estabelecimento de um protocolo individual que viabilize o acompanhamento clínico e laboratorial, não apenas anteriormente ao tratamento, mas também durante o período de seu uso. Tal processo é de grande relevância para que seja possível acompanhar a ocorrência de melhora clínica, e se houve ou não redução de manifestações vaso-oclusivas, principalmente.

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), 67-73.
- Araújo, F. das C. *et al.*, (2020). Early diagnosis of sickle cell anemia: a literature review. *Research, Society and Development*, 9(4), e79942516. 10.33448/rsd-v9i4.2516.

- Barroso, H. L. M. R. *et al.*, (2021). Falciform Anemia: Conception of the family caregiver about the disease and its treatment in a City in Maranhão. *Research, Society and Development*, 10(7), e24010716450. 10.33448/rsd-v10i7.16450.
- Cançado, R. D. *et al.*, (2009). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. 31(5), 361-366
- Carvalho, E. M. M. S. (2014). A pessoa com doença falciforme em unidade de emergência. *Relatório preliminar de dissertação (mestrado em enfermagem)* – Mestrado Ciências do cuidado em saúde, Universidade Federal Fluminense, Niterói.
- Felix, A. A. (2009). Clinical-epidemiologic aspects and perception of pain in the sickle cell disease. 86 f. *Dissertação (Mestrado em Patologia Clínica)* - Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba.
- Ferraz, M. H. C.; & Murrao, M. (2007). Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos após o sexto mês de vida. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 29 (3) <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300005>
- Figueiredo, M. S. (2007). Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*. 29(3), 313-315.
- Júnior, É. B. (2014). Determinantes genéticos, bioquímicos e clínicos a resposta ao uso de hidroxiureia na doença falciforme. 177 f. *Tese (Doutor em Genética)* - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto, 2014.
- Loggetto, S. R. *et al.*, (1999). Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. *Rev. bras. alergologia imunopatol* ; 22(3): 77-82.
- Lorenzi, T. F. (2006). *Manual de hematologia: Propedêutica e Clínica*. 4ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.
- Meneghini, A. M. B.; Netto, L. (2021). Promotion of nutritional health in adolescents with falciform disease: A single case study. *Research, Society and Development*, 10(7), e10010715982. 10.33448/rsd-v10i7.15982.
- Melo, T. R. F. (2014). Síntese e avaliação farmacológica de novos compostos híbridos úteis para tratamento das complicações da anemia falciforme. 201 f. *Dissertação (Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas)* - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2014.
- Pallis, F. R. (2011). Avaliação funcional dos eosinófilos na anemia falciforme e o efeito do tratamento com hidroxiureia. 89 f. *Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas)* - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas – UNICAMP, Campinas.
- Pitaluga, W. V. C. (2006). Avaliação da Qualidade de Vida de Portadores de anemia falciforme. Goiânia, 118 f. *Dissertação (mestrado em psicologia)* – Programa de Pós-graduação Stricto Sensu, Universidade Católica de Goiás. Goiânia
- Soares, E. P. B, *et al.*, (2014). Cuidar de Pessoas com Doença Falciforme na Unidade de Emergência: discurso de uma equipe multiprofissional. *Revist. Cienc. Cuid Saúde*, 13(2), 278-285.
- Souza, J. C. *Hematologia*. (2009). (26a ed.).
- Sousa, É. Q. de *et al.*, (2020). Use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a literature review. *Research, Society and Development*, 9(2), e102922058, 2020. 10.33448/rsd-v9i2.2058.
- Zago, M. A. (2001). Anemia falciforme e doenças falciformes. *Manual de Doenças mais Importantes, por Razões Étnicas, na População Brasileira Afro-Descendente*. Série A. Normas e Manuais Técnicos no Ministério da Saúde, Brasília.