



## **FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**EDELSON COSTA DE SOUZA**

### **ANEMIA FALCIFORME: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA**

ARIQUEMES-RO  
2019

**EDELSON COSTA DE SOUZA**

**ANEMIA FALCIFORME: DIAGNÓSTICO E  
TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito a obtenção do título de Bacharelado em Farmácia.

Prof<sup>ª</sup>. Orientadora: Ms Vera Lucia Matias  
Gomes Geron

Ariquemes - RO  
2019

**Edelson Costa de Souza**

## **ANEMIA FALCIFORME: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel.

### **COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Orientadora. Ms. Vera Lucia Matias Gomes Geron  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Prof<sup>a</sup>. Ms. Keila de Assis Vittorino  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

---

Prof<sup>a</sup>. Esp. Jucelia Nunes da Silva  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Ariquemes, 25 de outubro de 2019

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**Biblioteca Júlio Bordignon - FAEMA**

---

SO729a	SOUZA, Edelson Costa de.  Anemia falciforme: diagnóstico e tratamento com hidroxiureia. / por Edelson Costa de Souza. Ariquemes: FAEMA, 2019.  42 p.  TCC (Graduação) - Bacharelado em Farmácia - Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA.  Orientador (a): Profa. Ma. Vera Lucia Matias Gomes Geron.  1. Anemia falciforme. 2. Hidroxiureia. 3. Tratamento. 4. Diagnóstico. 5. Benefícios da Hidroxiureia. I Geron, Vera Lucia Matias Gomes. II. Título. III. FAEMA.
CDD:615.4	

---

**Bibliotecária Responsável**  
Herta Maria de Açucena do N. Soeiro  
CRB 1114/11

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por estar sempre comigo me dando força em todos os momentos e a sabedoria para alcançar mais essa conquista em minha vida.

Aos meus pais Reginaldo e Maria que fizeram tudo que podiam, lutando junto comigo para eu chegasse até aqui.

A toda a minha família em especial minha irmã “Ednéia” que sempre me ajudaram e acreditaram na realização deste sonho.

A Thaynara Araújo e a todos os meus colegas de caminhada obrigado por toda ajuda e companheirismo.

Aos meus queridos e estimáveis amigos que levarei para toda vida “Diessica, João Weliton, Joselita, Nathália, Renata, Wagner” que seguraram minha mão em todos os momentos dessa jornada, a minha eterna gratidão pela força, ajuda e paciência comigo.

A todos os professores que doaram seu tempo e conhecimento no intuito da construção do profissional que almejei, meu sincero obrigado.

Ao professor Doutor André Tomaz Terra Junior, pelo conhecimento, e motivação para esta realidade, meu sincero obrigado.

A minha orientadora Vera Lucia Matias Gomes Geron, obrigado pelas cobranças necessárias, pelo zelo e paciência durante o curso, em especial na construção desse trabalho onde me ajudou de maneira excelente e eficaz me mostrando a forma correta de profissionalismo, faltam palavras para agradecer sua dedicação quase maternal para com todos. “Obrigado”

A faculdade Faema minha eterna gratidão pelas páginas de conhecimento que juntos escrevemos para o futuro próspero que construirei.

## RESUMO

A anemia falciforme (AF) é a doença sanguínea hereditária crônica de maior prevalência no Brasil, apresentando maior predominância na população afrodescendente. A AF é originada a partir uma mutação no gene da  $\beta$ -globina, levando as hemácias a apresentarem formato de foice quando perdem a oxigenação em seu estado natural. Geralmente se manifesta após os seis primeiros meses de vida com quadros de infecção até acidente vascular cerebral (AVC). O objetivo deste trabalho é apresentar as atividades farmacológicas da Hidroxiureia no tratamento da anemia falciforme. Tem como metodologia uma revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, onde comprova-se uma porcentagem elevada de 30.000 portadores de algum tipo de traço falciforme segundo estudos elencados para esse trabalho. A hidroxiureia é apontada como único medicamento eficaz no tratamento da AF, pois aumenta os níveis de hemoglobina fetal (HbF), e reduz o número de internações, crises de dor, e de síndrome torácica aguda (STA), sem apresentar efeitos colaterais graves. A Hidroxiuréia é um quimioterápico bastante conhecido por tratar alguns tipos de câncer, sendo utilizado para melhorar a qualidade de vida dos portadores de anemia.

**Palavras Chave:** Anemia Falciforme; Hidroxiureia; Tratamento; Diagnóstico; Benefícios da hidroxiureia.

## ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is the most prevalent chronic hereditary blood disease in Brazil, with the highest prevalence in the African descent population. AF originates from a mutation in the  $\beta$ -globin gene, causing red blood cells to form sickle when they lose oxygenation in their natural state. It usually manifests after the first six months of life with infection to stroke. The aim of this paper is to present the pharmacological activities of hydroxyurea in the treatment of sickle cell anemia. It has as methodology a literature review of the descriptive exploratory type, which proves a high percentage of 30,000 carriers of some type of sickle cell trait according to studies listed for this work. Hydroxyurea is considered the only effective drug in the treatment of AF, as it increases fetal hemoglobin (HbF) levels, reduces the number of hospitalizations, pain crises, and acute thoracic syndrome (STA), without presenting serious side effects. Hydroxyurea is a chemotherapy well known for treating some types of cancer and is used to improve the quality of life of patients with anemia.

Keywords: Sickle Cell Anemia; Hydroxyurea; Treatment; Diagnosis; Benefits of hydroxyurea.

## LISTA DE FIGURAS

Tabela 1 – Esfregaço de sangue periférico com eritrócitos falcêmicos.....	14
Tabela 2 – Alteração morfológica das células vermelhas e presenças de hemoglobina.....	16
Tabela 3 – Baço com células falcizadas por crise de sequestro esplênico.....	20
Tabela 4 – Padrão de herança genética da anemia falciforme.....	22
Tabela 5 – Estrutura química da hidroxiureia.....	26
Tabela 6 – Mecanismo de ação da hidroxiureia.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
HbA	Hemoglobina Normal
HU	Hidroxiureia
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HbA2	Hemoglobina Adulta Normal
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina Anormal Falciforme
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
AVC	Acidente Vascular Cerebral
STA	Síndrome Torácica Aguda
VCM	Volume Corpuscular Médio
PH	Potencial Hidrogênico

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	12
2.1 OBJETIVO GERAL .....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	12
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	13
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
4.1 HISTÓRIA DA ANEMIA FALCIFORME E SUA PREVALÊNCIA.....	14
4.2 FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME.....	15
4.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	18
<b>4.3.2 Crises Vaso-Oclusivas</b> .....	19
<b>4.3.3 Crise Álgica</b> .....	19
<b>4.3.4 Crise Aplásica</b> .....	20
<b>4.3.5 Crise De Sequestro Esplênico</b> .....	20
<b>4.3.6 Síndrome Torácica Aguda</b> .....	21
<b>4.3.7 Crise Neurológica</b> .....	21
<b>4.3.8 Priapismo</b> .....	22
4.4 MODO DE TRANSMISSÃO GENÉTICA.....	22
4.5 TIPOS DE DIAGNÓSTICOS .....	23
<b>4.5.1 Teste Do Pezinho</b> .....	24
<b>4.5.2 Diagnósticos Laboratoriais</b> .....	24
4.6 PRINCIPAIS TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME.....	26
<b>4.6.1 Hidroxiuréia</b> .....	27
<b>4.6.2 Tratamento da Anemia Falciforme com Hidroxiureia e seus Benefícios</b> ..	28
4.7. MECANISMO DE AÇÃO DA HIDROUXIREIA .....	31
4.8. DURAÇÕES DO TRATAMENTO.....	32
4.10 EFEITOS ADVERSOS .....	33
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS .....	35

## INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é a doença sanguínea hereditária crônica com maior índice de prevalência no Brasil. Tendo sua origem a partir uma mutação no gene da  $\beta$ -globina, que leva a modificação das hemácias para o formato de foice devido à perda de oxigênio em seu estado natural (SILVA et al.,2018).

É uma patologia pertencente a um grupo de hemoglobinopatias hereditárias, conhecida como Doença Falciforme ou Síndrome Falciforme, onde apresenta grande importância em comparação da grande distribuição geográfica, manifestações clínicas variadas, impacto na condição de vida e gastos com a saúde pública. (SILVA et al., 2014).

AF é conhecida como a doença monogênica de maior prevalência entre pessoas afrodescendentes no Brasil, apresentando maior frequência nos estados Norte e Nordeste, onde dados estimativos mostram que 4% da população brasileira e em média 10% de negros ou afrodescendentes carregam o traço falciforme. Por ano nascem aproximadamente 3 mil crianças portadoras de moléstia falciforme, número este que comprova a origem de uma criança doente em cada mil recém-nascidos vivos (CANÇADO et al., 2009).

O medicamento utilizado para melhorar a qualidade de vida dos pacientes é a hidroxiuréia (HU), que apresenta como função aumentar a produção de hemoglobina fetal (MOURA, 2017).

A hidroxiureia até os dias atuais foi o único medicamento que apresentou eficácia na melhoria da qualidade de vida dos doentes falcêmicos, reduzindo os casos de crises vaso-oclusivas, número e tempo de internação, episódio de síndrome torácica aguda (STA) e transfusões sanguíneas (CARVALHO et al., 2014).

A HU é um quimioterápico bastante popular no tratamento de síndromes mieloproliferativas, como policitemia vera e leucemia mielóide recorrente, tendo como função principal o bloqueio da síntese de DNA por meio de inibição da ribonucleotídeo redutase, conservando as células em fase S (hemoglobina anormal sem alterações). Tem fácil utilização, com poucos resultados tóxicos e com um efeito mielossupressor de fácil reversão (SILVA et al., 2014).

O presente trabalho tem por objetivo apresentar as atividades farmacológicas da Hidroxiureia (HU), no tratamento da anemia falciforme (AF).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar as atividades farmacológicas da Hidroxiureia (HU), no tratamento da anemia falciforme (AF).

### 2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Relatar sobre a história e prevalência da AF;
- Discorrer sobre as manifestações clínicas ocasionadas pela AF;
- Apresentar os diagnósticos usados para a descoberta da AF;
- Demonstrar os benefícios da hidroxiureia no tratamento da AF;
- Esclarecer sobre as possíveis reações adversas da HU.

### 3. METODOLOGIA

O presente estudo foi feito através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, com base referencial em pesquisas do acervo da biblioteca Júlio Bordignon, integrada a Faculdade de Educação e Meio Ambiente FAEMA e também artigos em bases periódicos como Google Acadêmico, Pubmed e Biblioteca Online Wiley, fazendo uso das palavras-chave: Anemia Falciforme; Hidroxiuréia; Tratamento; Diagnóstico; Benefícios da hidroxiureia.

Para construção dos elementos textuais foram utilizadas 50 referências, sendo delas 46 artigos e 04 monografias, dos quais 40 são de língua portuguesa e 06 de língua inglesa, tendo textos dispostos entre o período de 2009 a 2019. O período de pesquisa para construção deste trabalho foi de janeiro a agosto de 2019. Os critérios usados para inclusão são todos os artigos que compostos de informações a respeito da doença falciforme e da hidroxiureia, e como critérios de exclusão, artigos referentes sobre outras formas de anemia.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 HISTÓRIA DA ANEMIA FALCIFORME E SUA PREVALÊNCIA

A anemia falciforme (AF) foi descrita pela primeira vez em 1910, pelo médico cardiologista James Herrick, nos Estados Unidos, logo após um estudante de Odontologia apresentar um quadro de anemia, úlcera dos membros inferiores e complicações pulmonares. As hemácias do estudante foram descritas com aparência longa e em formato de foice, assim como mostra a figura 1 (OLIVEIRA, 2014).

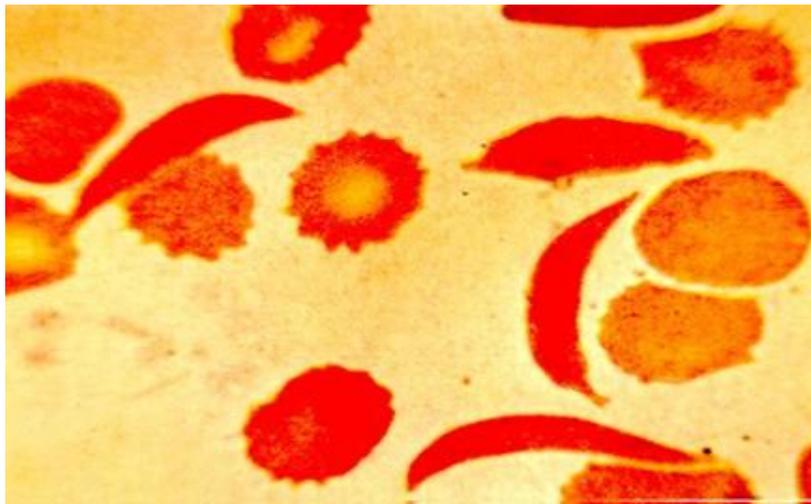


Figura 1 - Amostras de múltiplos eritrócitos falcêmicos de um esfregaço de sangue periférico, cujo sangue foi coletado sobre episódio de crise dolorosa do paciente.

Fonte: Marques, (2011)

No entanto relatos descritos por Africanus Horton, também conhecido como James Beale tenha descrito aparições clínicas desta doença pela primeira vez em 1874, em indivíduos africanos que exibiam episódios dolorosos característicos ocasionados pelo frio ou pelo calor. No Brasil a primeira menção a um indivíduo com AF foi feita por Álvaro Serra de Castro em 1933 em Sessão da Sociedade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro (GROSS et al., 2016).

Já Linus Pauling, em 1945, foi o primeiro a considerar a hipótese de que a nova enfermidade tivesse sido originada de uma anormalidade na molécula de hemoglobina (Hb). Suposição esta confirmada em 1949 através da manifestação da

migração diferencial da Hemoglobina normal chamada de A (HbA) e daquela hemoglobina anormal chamada de S (HbS) , através de eletroforese em gel, tanto nos estados oxigenado e desoxigenado (CARNEIRO et al., 2018).

A distribuição de pessoas com traço falciforme em nosso país se dá de maneira heterogênea, com maior predominância nas regiões Norte e Nordeste, chegando a acometer de 6% a 10% da população afrodescendente. Já em outras regiões como Sul e Sudeste a prevalência é menor, atingindo apenas 2% a 3%. Porém estima se que existam aproximadamente 30.000 pessoas com anemia falciforme no país (VIANA, 2016).

Em média por ano, nascem aproximadamente 330 mil crianças com algum tipo de hemoglobinopatia no mundo, das quais em torno de 250 mil são portadoras da anemia falciforme. Supõe se ainda que 85% dos portadores dessa doença estejam localizados na África, seguido pela Índia (SOUSA, 2018).

Segundo Simões et al 2010, dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) estimam que haja a existência de 2 milhões de pessoas com gene da HbS no Brasil, dois quais um total de 25 a 50 mil possuem a forma homozigótica (MELO 2014).

#### 4. 2 FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

A AF é caracterizada pela concentração de células vermelhas com aparência anormal (forma de foice), que são retiradas da circulação e extinguidas. A adulteração de apoio nas células vermelhas apresenta uma hemoglobina anormal que, quando perde seu oxigênio, torna-se relativamente insolúvel, constituindo aglomerados que alteram seu formato e impedem sua absorção no interior dos vasos como mostra a figura 2 (FIGUEIREDO, 2014).

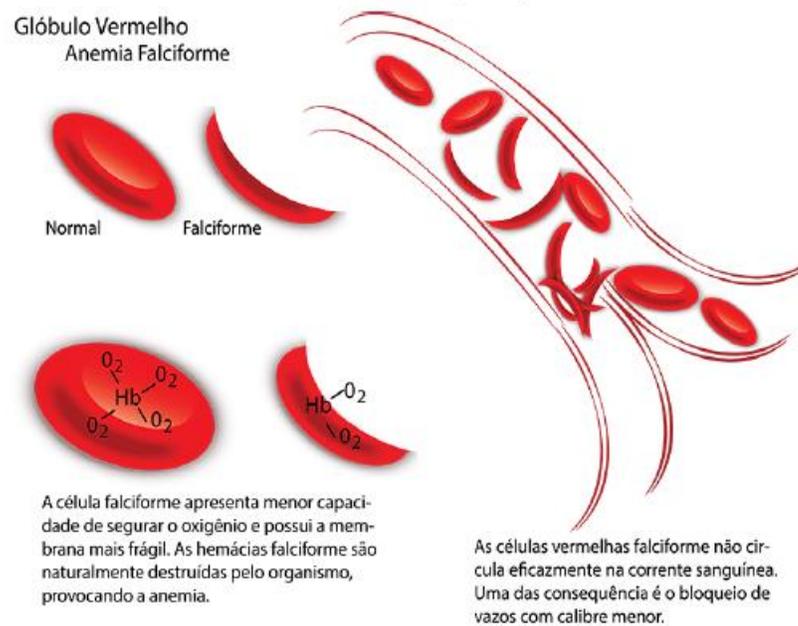


Figura 02 – Alteração da morfologia das células vermelhas e a presença da Hemoglobina anormal (HBS)

Fonte: Glaudstone Agra, (2015)

O gene falciforme é decorrente de uma mutação pontual no ácido desoxirribonucleico (DNA) do cromossomo 11, resultando na alteração pontual no gene da  $\beta$ -globina, gerada pela troca de uma timina (GTG) por adenina (GAG) trocando o sexto aminoácido que codifica uma valina ao invés de um ácido glutâmico como mostra a figura 3 (CORDEIRO, 2017).

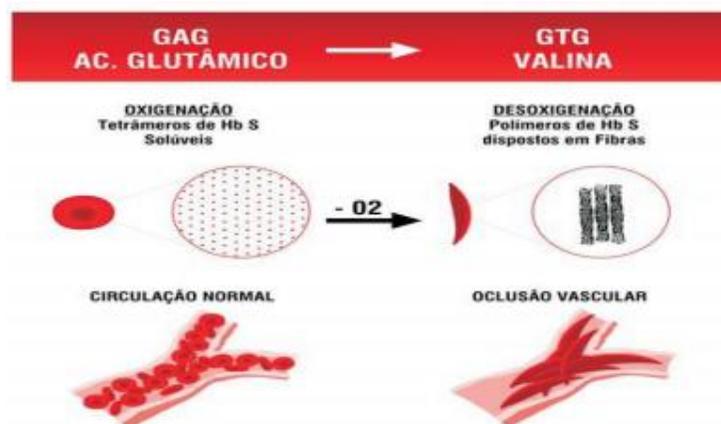


Figura 3- Processo de indução à falcização das hemácias pela polimerização da desoxiemoglobina diante da baixa concentração de oxigênio.  
Fonte: CASTELO (2013).

Essa substituição causa mudanças na estrutura tridimensional da hemoglobina. A carga neutra da valina permite interações hidrofóbicas entre as moléculas de hemoglobina, desencadeando a agregação em grandes polímeros, quando em estado desoxigenado (SOUZA et al., 2016).

Em níveis baixos de oxigênio, incide a polimerização da HbS, isso acontece pela valina ser um aminoácido neutro, favorecendo a aproximação das moléculas de hemoglobina, resultando na polimerização em estados desoxigenados, o que não acontece com ácido glutâmico por ser carregado negativamente. Na adequação desoxi da HbS, a valina configura um bolso hidrofóbico na cadeia beta que pode interligar se com a subunidade hidrofóbica de outra molécula (FERNANDO, 2016).

O fenômeno da falcização, acontece quando há a soma de algumas condições, devendo as moléculas de HbS estarem, além de desoxigenadas, em alta concentração, e sofrer um atraso na circulação, pois, caso ocorra uma oxigenação rápida, elas adquirem aspectos normais novamente. Esse processo ocorre de maneira heterogênea, prevalecendo em determinados órgãos, como o baço, que possui ampla quantidade de hemácias falciformes (ALVES, 2014).

As hemácias falciformes crescem sua ligação com endotélio vascular, neutrófilos, leucócitos e plaquetas, devido ao aumento da expressão das moléculas de aderência em sua superfície induzindo a formação de agregados heterocelulares, colaborando assim com a vaso-oclusão (BELINI, 2014).

O processo de polimerização da HbS, é o episódio fisiopatológico primário, considerado como o agravante principal da doença. Como resultado do processo consecutivo e cíclico de falcização, em decorrência da formação e degradação do polímero de HbS, ocorre dano na membrana o que promove a desidratação, um fenômeno que torna os eritrócitos mais lentos, rígidos e muitas vezes com morfologia

Irreversivelmente alterada, prevalecendo seu formato de “foice” mesmo na presença de oxigênio em quantidades adequadas (MARQUES, 2011).

Nos primeiros seis meses de vida, os portadores de anemia falciforme são assintomáticos, devido à presença de hemoglobina fetal (HbF), com agrupamentos mais elevados que a dos adultos, que é de 1%- 2%. Após este tempo, a síntese das cadeias gama, formadoras da HbF, passa a ser trocada pela das cadeias beta, gerando um equilíbrio na produção de globinas. Com isso, a HbS passa a produzir

uma quantidade maior, e o indivíduo perde a propriedade protetora da HbF (CORDEIRO, 2017).

#### 4.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em relação às características clínicas da AF, percebe-se que os pacientes acometidos pela doença são mais susceptíveis a quadros infecciosos, especialmente, por pneumococos, dor, disfunções cardíaca, renal, pulmonar e hepática, retinopatia, úlcera isquêmica, osteonecrose além disso, as crises vaso-oclusivas possuem relação direta com a falcemização dos eritrócitos que, conseqüentemente, danificam o funcionamento de múltiplos órgãos, por obstruir os vasos sanguíneos, impedindo a irrigação dos mesmos (BELINI, 2014).

Os primeiros sintomas decorrentes da anemia falciforme podem se manifestar a partir do terceiro ao sexto mês de vida de acordo com a ocorrência de queda nos níveis de hemoglobina fetal das hemácias. No entanto as manifestações são variados e dependem da idade do paciente.

Tabela 1- podem ser observadas as principais manifestações agudas e crônicas dos pacientes com anemia falciforme (SILVA, 2013).

<b>ANEMIA FALCIFORME</b>	
<b>Manifestações Agudas</b>	<b>Manifestações Crônicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crise dolorosas</li> <li>• Infecção</li> <li>• Síndrome torácica aguda</li> <li>• Acidente vascular cerebral</li> <li>• Crise de seqüestração esplênica</li> <li>• Crise aplástica</li> <li>• Priapismo</li> <li>• Necrose papilar aguda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor</li> <li>• Disfunção cardíaca / pulmonar</li> <li>• Disfunção renal / hepática</li> <li>• Retinopatia</li> <li>• Úlcera isquêmica</li> <li>• Osteonecrose</li> <li>• Relacionada à transfusão de hemácia</li> </ul>

Fonte: (SILVA 2013)

A partir da segunda década de vida sobem as chances de lesões a órgãos como pulmões, rins e olhos, priapismo, problemas cognitivos e acidentes vasculares cerebrais (AVC), ocasionando graves complicações como as infecções, especialmente por bactérias encapsuladas, e as crises de sequestração esplênica, além dos eventos dolorosos provocados por obstrução vascular resultante da falcização de hemácias, constituindo uma alta taxa de mortalidade principalmente nos primeiros 5 anos (CARNEIRO et al., 2018).

#### **4.3.1 Febre**

Um dos sintomas que surgem com mais frequência é a febre, com índice em 80% dos casos, acompanhado por tosse, dor, taquipneia, dor torácica e dispneia. Ressalta se também que a tosse e a febre são os sintomas mais aparentes em crianças, diferentes de adultos que sentem dor torácica, dispneia e hemólise (GROSS et al., 2016).

#### **4.3.2 Crises Vaso-Oclusivas**

O processo vaso oclusivo, tem início por meio da união das hemácias ao endotélio vascular da microcirculação, alteração na fisiologia vasomotora e aparecimento de alguns fatores humorais na área afetada influenciando na união das células falciformes ao endotélio, dando início a uma crise vaso-oclusiva. Com plaquetas, hemácias, e leucócitos colados ao endotélio, o volume sanguíneo é diminuído, permitindo o afoçamento das hemácias na presente microvasculatura, ocasionando a oclusão dos vasos. Os episódios de vaso-oclusão, ao decorrer do tempo, ocasionarão lesões em órgãos, tecidos, articulações e vasos cerebrais. (OAKIS, 2013).

#### **4.3.3 Crise Álgica**

As crises dolorosas compõem o principal motivo de morbidade e hospitalização na anemia falciforme. Tem origem pela interação entre as células falcizadas, endoteliais e elementos do plasma. A partir desta combinação ocorre um estímulo a vasoconstrição e adesão das hemácias falcizadas sobre as células endoteliais, o que leva a uma redução do fluxo sanguíneo, com imediata polimerização da hemoglobina S, incidindo hipóxia tecidual acarretando morte nos tecidos e dor centralizada (SOARES et al., 2014).

#### **4.3.4 Crise Aplásica**

A crise aplásica é a mais comum, onde, diversas vezes, é motivada por contaminação pelo Parvovírus B19, que contém tropismo pelos precursores eritrocitários. Na presença de uma anemia hemolítica crônica, ocasiona uma queda abrupta do hematócrito e da contagem de reticulócitos. Manifesta-se por hipotensão, dispnéia cansaço relevante ou insuficiência cardíaca, com Hb <5g/dL, podendo levar a hipotensão, fadiga acentuada ou insuficiência cardíaca, com Hb <5g/dl, podendo acontecer morte súbita por falência cardiovascular (IZIDORO, 2014).

#### **4.3.5 Crise De Sequestro Esplênico**

O sequestro esplênico é o principal causador de morte entre os pacientes adultos de AF, e a segunda razão de mortalidade em crianças com AF, podendo acontecer após os 2 meses de vida até aproximadamente os 3 anos. A sequestração esplênica é o resultado da complicação da estagnação exasperada das células falcizadas nos sinusóides do baço (Figura 4), que eleva os volumes em 2 cm ou mais à palpação, isso deriva em anemia, reticulose e plaquetopenia (ZANATTA, 2015).

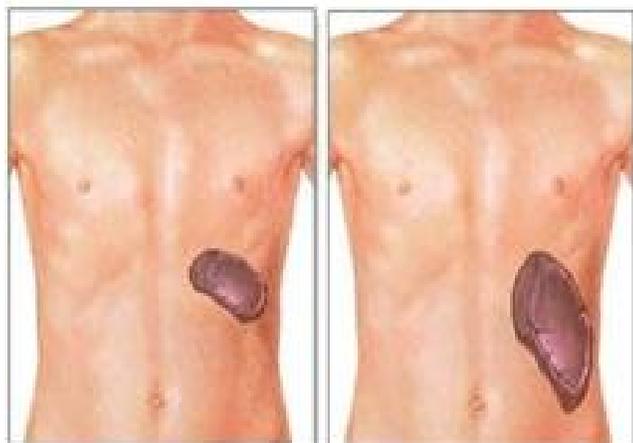


Figura 4- a direita baço normal, a esquerda esplenomegalia  
Fonte – Zanatta, (2015)

#### 4.3.6 Síndrome Torácica Aguda

A Síndrome Torácica Aguda (STA) é conhecida pelos sintomas como tosse, febre, dor torácica, dispnéia com infiltrado pulmonar, constitui sua etiologia relacionada com infecções virais, por *Chlamydia pneumoniae* ou *micoplasma*. Já causas não infecciosas abrangem o edema pulmonar por hidratação exagerada, trombos gordurosos de medula óssea pós infarto e a hipoventilação por uso de analgésicos narcóticos ingeridos para eliminar a dor torácica, podendo resultar em rápida falência respiratória e morte (MARTINS et al., 2013).

#### 4.3.7 Crise Neurológica

O acidente vascular cerebral (AVC) é um grande causador de morbidade e mortes em enfermidades de células falciformes, proporcionando uma incidência de 10 a 25%, com alto índices de repetição, com maior frequência em crianças com idade 3 e 10 anos. O AVC ocorre pela aglomeração das células falciformes, gerando então rolhões que ocluem o lúmen dos vasos menores, onde a manifestação na maioria das vezes surge pela aparição súbita de um déficit neurológico focal, cefaleia, perda de consciência e convulsões (BRASIL, 2015).

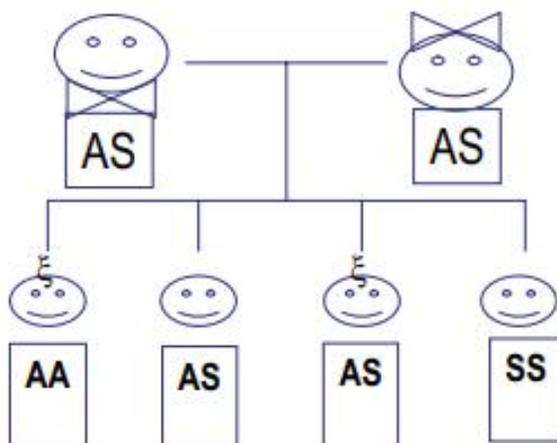
#### 4.3.8 Priapismo

Priapismo é caracterizado pela ereção peniana prolongada e dolorida sem qualquer estímulo ou desejo sexual. Podendo ser agudo, apresentando duração demorada (acima de 4h) crônico, além de repetidas crises, de curta duração (abaixo de 4h), ou priapismo prolongado (de 24-48h) ocasionando disfunção erétil constante ou amputação do membro. O início do tratamento é realizado com hidratação, uso de ansiolíticos e analgesia intravenosa (SILVA, 2013).

#### 4.4 MODO DE TRANSMISSÃO GENÉTICA

A três formas de anomalias falciforme: traço, doença e anemia falciforme. Traço falciforme quando apenas um dos genitores o pai ou a mãe possui alelo falciforme, doença falciforme quando ambos os pais são portadores de herança falciforme, porém sem proliferação da doença e anemia falciforme quando ambos pai e mãe são homozigotos com proliferação de hemácias falcizadas (SOUZA et al., 2016).

Se o casal for mensageiro do traço falciforme, em cada gestação existirão 25% de chance para geração de uma criança doente, ou seja, um homozigoto SS, portador de anemia falciforme, não havendo predominância em qualquer um dos gêneros. (MARQUES, 2011).



Legenda: AA = sem alterações; AS = traço falciforme; SS = anemia falciforme.

Sem alteração

25%

Traço falciforme

50%

Anemia falciforme

25%

Figura 4 – Padrão de Herança da AF e traço falciforme

Fonte – Brasil, 2007

#### 4. 5 TIPOS DE DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico precoce é um fator fundamental, pois possibilitará uma abordagem adequada restringindo as complicações decorrentes da doença (ALVES 2014).

Diversos exames são utilizados no rastreamento de comprovação deste tipo de patologia. Nos quais os mais utilizados são:

#### **4 .5.1 Teste Do Pezinho**

O tempo e a estilo de vida das pessoas com a doença dependem: (1) do diagnóstico feito pelo teste do pezinho, imediatamente ao nascimento; (2) do princípio da atenção integral; e (3) da partição da família com o conhecimento da doença e do tratamento indicado. O teste do pezinho consiste na colheita de sangue no calcanhar do neonato para detecção de doenças. Para os que não realizaram o teste do pezinho, há os testes de afoiçamento (teste de falcização) e da mancha, como exames de triagem, e a eletroforese de hemoglobina, como teste confirmatório. (DUPSKI, 2017).

#### **4 .5.2 Diagnósticos Laboratoriais**

Pode-se ser iniciado pelo hemograma que pode mostrar se há aumento de leucócitos e de plaquetas, mediante a presença da infecção. Os eritrócitos poderão apresentar alterações qualitativas como poiquilocitose, anisocitose, policromasia, pontuação basófila, corpúsculos de Howell-Jolly, eritroblastos rotativos e hemácias em alvo. Onde frequentemente são encontradas hemácias alongadas, já com semelhanças do formato de foice, podendo revelar uma anemia grave, seguido de uma verificação morfológica eritrocitária na dimensão sanguínea corada, onde certamente indicará células afoiçadas. (GLAUSTONE, 2015).

O diagnóstico laboratorial é efetivado por meio da eletroforese de hemoglobina. Ainda como complemento pode ser feito o hemograma para confirmação do baixo nível de hemoglobina, Curva de Fragilidade e Prova de Falcização. Na realização da eletroforese deverá utilizar o sangue do cordão umbilical do recém-nascido, objetivando realizar a triagem para doença falciforme em todos os recém-nascidos sob risco. (DUPSKI,2017).

O papel das técnicas de imagem na avaliação desses pacientes tem relação, principal, com o diagnóstico e acompanhamento das complicações que podem aparecer durante a vida, principalmente aquelas de natureza vaso oclusiva. (CASTILHOS, 2016).

O Teste de Falcização incide em pôr o eritrócito a ser examinado, sob baixa articulação de oxigênio; o eritrócito contendo Hb S desencadeia forma de foice ou meia-lua. O metabissulfito de sódio diminui a tensão de oxigênio. Do mesmo modo, quando um soluto de metabissulfito de sódio é acrescentado ao sangue total, e essa mistura é lacrada em meio a lamina e lamínula, por meio de esmalte, os eritrócitos contendo Hb S se desfiguram (IZIDORO, 2014).

O Teste de Solubilidade é baseado na insolubilidade da HbS no estado diminuído quando as hemácias normais se deterioram na presença de corante com baixo oxigênio, restando apenas hemácias falciformes (APAE/SALVADOR, 2013).

As provas de falcização (investigação de drepanócitos) e de solubilidade não apresentam especificidade para o recém-nascido por induzirem a resultados falso-negativos aos elevados níveis de hemoglobina fetal e aos baixos níveis da hemoglobina S presentes nesta ocasião. No entanto exames como, reticulócitos, hemograma, estudo familiar (estudo do sangue dos pais) são utilizados na diferenciação diagnóstica (BRASIL, 2015).

O teste positivo de falcização (usando como agente de redução o metabissulfito de sódio) ou o teste de solubilidade apontam a presença de hemoglobina S, porém sem fazer distinção dentre anemia ou traço falciforme. (GLAUSTONE, 2015).

A cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), formada pelo sistema automático Variant (Bio-Rad), é uma técnica que possibilita a detecção de anormalidades da hemoglobina de maneira rápida e precisa. A análise da hemoglobina por HPLC contém o benefício de quantificar hemoglobina fetal (Hb F) e hemoglobinas adultas normais (HbA2), ao lado de hemoglobinas variantes, sendo um aparelho de alta reprodução, tornando-se uma tecnologia excelente nas análises de Hb A2, e hemoglobinopatias juntamente com as talassemias. (ZANATTA, 2009).

A análise das hemoglobinas provém de método diagnóstico importante para pesquisa das anemias hemolíticas e talassemias determinadas congênicas. Por meio da eletroforese em pH alcalino e do HPLC também são apontados os modelos normais (Hb AA) e de patologias como constância hereditária de Hb Fetal, b-Talassemia, e diversas entidades clínicas. A técnica de eletroforese de Hb em pH ácido é utilizada para confirmar ou fazer diferenciação de determinadas frações de hemoglobinas descobertas em eletroforese de pH alcalino (DUPSKI, 2017).

A focalização isoelétrica é uma técnica com mais capacidade de resolução que a eletroforese de hemoglobina (Hb) onde vem sendo também desenvolvida para triagem e análise das hemoglobinopatias, mesmo que seja um método mais lento e arriscado. Esse método ocorre no emprego de uma base com gradiente de potencial hidrogeniônico (pH) pré formulado e as mobilidades das frações hemoglobínicas são fundamentadas no seu ponto isoelétrico, o que admite o isolamento de pontos isoelétricos de diferença de 0,001 unidades de pH. Desta forma, as hemoglobinopatias são bem mais distinguidas em pH entre 6 e 8 (BRASIL, 2015).

#### 4.6 PRINCIPAIS TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

Os tratamentos para AF geralmente não são definitivos e sim profiláticos, com a finalidade de evitar desidratação, anoxia, estase da circulação, resfriamento da pele e infecções, tratamento com imunização, ácido fólico e penicilina. As drogas indicadas são anti-inflamatório não hormonal, paracetamol, opiáceos, transfusão de sangue e o uso da hidroxiureia (SILVA et al., 2018).

Outros métodos como a nutrição aparecem como necessários, porém devem ser adequadas às necessidades dos portadores. Hidratação e tratamento preventivo e precoce de infecções proporciona sobrevida aos pacientes, assim também como o transplante de medula óssea (SILVA, 2014).

No entanto não existe um tratamento característico para a anemia falciforme. Nesse contexto a hidroxiureia vem sendo aplicada como a droga mais eficaz no tratamento das neoplasias hematológicas, ressalta se que são administradas como forma alternativa ao tratamento convencional das enfermidades falciformes por induzir o aumento da síntese de Hb F e por não produzir efeitos adversos severos em adultos (CARNEIRO et al., 2018).

Sobre o tratamento medicamentoso preconizado para a doença, a hidroxiuréia é tida como o principal por prevenir complicações, devido ao aumento da síntese da Hemoglobina fetal (HbF), redução das crises dolorosas, hospitalizações e regressão dos danos em órgão ou tecidos (STROUSE, 2012).

Vale ressaltar que a realização do diagnóstico neonatal é de grande importância, assim também como o uso de medicamentos, vacinação contra

agravantes do caso, identificação precoce dos primeiros sintomas, e esforços educativos para a instrução da população a respeito da doença (SOUZA, 2018).

#### 4.6 1 Hidroxiuréia

Trata-se de um antineoplásico potente usado no tratamento de vários tipos de câncer e na síndrome da imunodeficiência adquirida. É um inibidor eficaz na síntese de DNA de células humanas e bacterianas, considerada também como a droga principal administrada em pacientes com anemia falciforme (FIGUEIREDO, 2014, ALVES, 2014).

A HU é um agente quimioterápico muito conhecido usado como auxiliar nos tratamentos de alguns tipos de câncer como síndromes mieloproliferativas como leucemia mielóide crônica e policitemia vera (RIBEIRO, 2015).

Esse medicamento é pertencente à uma classe de compostos chamados ácidos hidroxâmicos, que podem ligar-se à metais. É um composto simples com fórmula  $\text{H}_2\text{NCONHOH}$ , peso molecular 76Da e é solúvel em água, como mostra a figura 4. Foi sintetizada pela primeira vez por DRESLER e STEIN em 1869, mas apenas em 1928 foi mostrada sua atividade biológica (MELO, 2014).

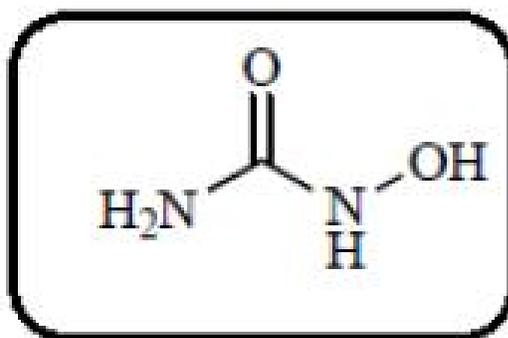


Figura 4: estrutura química da hidroxiureia

Fonte: Teixeira, (2016)

Quanto às suas características químicas, a HU é um derivado hidroxilado da uréia utilizado em diversas confusões hematológicas, e seu papel farmacológico na AF é muito importante, pois atua na fase do ciclo celular com ação específica na

ribonucleotídeo redutase, interferindo, assim, na conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos, e impedindo a divisão celular (STROUSE, 2012).

A utilização dessa droga está associada a uma menor incidência de crises vaso-oclusivas, hospitalizações e mortalidade na AF. Em contraste, alguns pacientes não apresentam uma boa resposta e as limitações de adesão ao tratamento ou a variabilidade genética (farmacogenômica) são fatores que podem estar envolvidos na resposta terapêutica (REIS, 2016).

#### **4.6.2 Tratamento da Anemia Falciforme com Hidroxiureia e seus Benefícios**

A hidroxiuréia (HU), ou hidroxycarbamida como é conhecida, é um inibidor da ribonucleotídeo redutase e foi aprovada pelo FDA dos EUA em 1998 para o tratamento da AF e passou a ser utilizada no tratamento da doença, por ter ação direta no seu mecanismo fisiopatológico, trazendo grandes benefícios tais como o aumento da síntese de HbF e consequente redução da polimerização da hemoglobina falciforme em estado desoxigenado (SOARES et al., 2010, ARAÚJO, 2015).

O uso desse medicamento em crianças e adolescentes ainda é não bem esclarecido, no entanto são possíveis alguns benefícios como o aumento da HbF e do volume corpuscular médio das hemácias, diminuição da contagem de reticulócitos e de bilirrubina total, além de melhora do funcionamento do baço (GROSS et al., 2016).

No Brasil há um aumento na sobrevida de pacientes pediátricos tratados com HU, com porcentagens precisas de 66,3% para o grupo não tratado contra 97,4% para os que receberam a medicação em um período aproximadamente 18 anos. Apesar da toxicidade, uma maior propensão à neutropenia moderada foi observada em crianças, não sendo evidenciadas diferenças na genotoxicidade (VIANA, 2016; OLIVEIRA, 2014).

Segundo Cançado, estudos brasileiros e internacionais, indicaram a efetividade da HU na melhoria de algumas características clínicas e laboratoriais. Estes trabalhos abrangeram indivíduos em diferentes faixas etárias de ambos os sexos (CANÇADO et al., 2009).

As informações a partir de dados hematológicos e laboratoriais revelam um aumento notável dos níveis de HbF e das taxas de hemoglobina, além de hidratação dos eritrócitos, biodisponibilidade de óxido nítrico, volume corpuscular médio e redução da expressão de moléculas de adesão (SOARES et al., 2014).

Observou-se também a supressão da eritropoiese endógena, redução da hemólise, adesão eritrocitária, presença de plaquetas e leucócitos ao endotélio vascular, evolução da reologia, com baixa tanto na viscosidade como vasodilatação, cooperando para a diminuição dos elementos inflamatórios (SILVA et al., 2018).

A HU possui diversos efeitos diretos no mecanismo fisiopatológico da doença falciforme (DF) agindo não só no aumento da síntese da HbF, o que reduz a polimerização intraeritrocitária da HbS em condições de desoxigenação, como também promove diminuição do número dos neutrófilos, hidratação eritrocitária, redução da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, acréscimo da síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico por meio da acionamento da guanilil ciclase e coerente aumento da GMP cíclico intraeritrocitária e endotelial (REIS, 2016).

Além das vantagens na forma de administração oral, a HU é um medicamento muito seguro, de fácil controle; apresenta poucos efeitos adversos e efeito mielossupressor de fácil detecção e reversão após a suspensão do uso da mesma. Diante da eficácia e efetividade da HU na DF, têm se optado ao uso deste medicamento, salientando que os riscos relacionados às complicações secundárias à DF são muito mais elevados e graves que os riscos relacionados aos efeitos adversos da HU (VIANA, 2016, BELINI, 2014).

A hidroxiuréia, atualmente aparece como a terapia de maior importância para pacientes com AF. Entre as terapias disponíveis é vista como o medicamento mais promissor por apresentar impacto na qualidade de vida dos pacientes, redução das crises vaso-oclusivas, diminuição em transfusão sanguínea, além de reduções no número de hospitalização e tempo de internação (FERREIRA, 2018, BRASIL, 2015).

No entanto a HU restringiu os percentuais de mortalidade, internações e de crises de dor dos pacientes falcêmicos, porém ressaltando que a terapia voltada ao tratamento de doenças falciformes ainda é bastante limitado (HERMANN 2015).

Em adolescentes e adultos, a HU tem evidenciado resultados positivos em crianças na faixa etária de 9 a 18 meses de idade. O ensaio clínico multicêntrico randomizado e controlado por placebo, chamado BABY HUG, avaliou 193 crianças de 9 a 18 meses, onde obteve um resultado que o grupo placebo teve o dobro de

episódios de dor, cinco vezes o número de episódios de dactilite, e três vezes mais episódios de Síndrome torácica aguda (STA), sendo mais propensos a necessitar de transfusão em comparação com o grupo com HU (REIS, 2016).

Inicialmente a dose a ser utilizada é de 10mg/Kg de peso, alcançando até 30mg/Kg de peso, devendo ser ingerido uma vez por dia. Como a hidroxiuréia é um agente que leva a depressão da medula óssea, há a necessidade de um hemograma a cada duas semanas para acompanhar o número de granulócitos, reticulócitos e plaquetas dos pacientes submetidos ao tratamento, ressaltando que não devem ser inferiores a  $2 \times 10^9/L$ ,  $100 \times 10^9/L$  e  $50 \times 10^9/L$  respectivamente (FERREIRA, 2018).

Por apresentar se disponível somente em cápsulas de 500 mg, para uso em crianças, empregasse a técnica de diluição da substância de uma cápsula em água com coerente administração da dose proporcional (BRASIL, 2015).

Quando ingerida através de via oral a HU, apresenta uma administração e absorção rápida, abrangendo nível plasmático alto entre 20-30 minutos (respostas rápidas) e 60 minutos (respostas lentas) posteriormente a sua administração e meia vida plasmática de três a quatro horas, é metabolizada no fígado e excretada por via renal (80%) (ROCHA, 2014).

Estimula também a redução da expressão molecular aderente como plaquetária e anexina V, fosfatidilserina da superfície eritrocitária assim como a queda das proteínas receptoras situadas em células do endotélio, colaborando dessa forma para a diminuição das crises vaso-oclusivas (FERREIRA, 2018).

Durante o tratamento a dose inicial pode ser aumentada de 5 mg/kg dia a cada oito a 12 semanas, visto que o objetivo é obter a dose máxima tolerada (DMT) de 35 mg/kg/dia. Isto é, a maior dose capaz de gerar melhora o mais proeminente possível do curso clínico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica, hepática é 35 mg/kg/dia (BADAWY et al., 2017).

O tratamento com a HU apresenta oscilações na eficácia tanto no aumento da HbF quanto na evolução clínica e em outras evidências laboratoriais. Muitos estudos, porém, tem principal objetivo investigar as variações genéticas que possam explicar o porquê de alguns pacientes tolerarem e resposta boa ao uso de HU, enquanto, outros ainda precisam ser tratados com estratégias baseadas em transfusão de sangue (RIBEIRO 2015).

#### 4.7. MECANISMO DE AÇÃO DA HIDROUXIREIA

Indivíduos homocigotos para AF que utilizam a hidroxiureia apresentam uma concentração elevada de HbF quando comparados aos pacientes que não fazem uso do medicamento. A hidrúria, como é normalmente conhecida, é uma droga citotóxica, que eleva a síntese de hemoglobina fetal em pacientes falciformes como mostra a figura 6 (ROCHA, 2014).

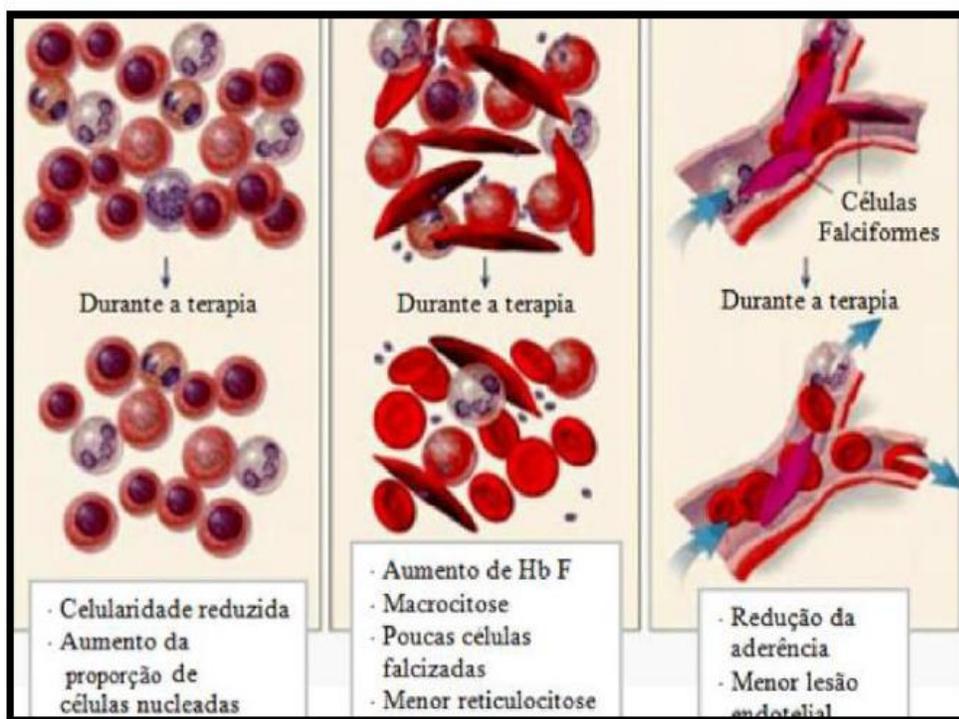


Figura 6: Mecanismo de ação da hidroxiureia

Fonte –Teixeira (2016)

Ao interferir na divisão celular, a HU modifica a cinética da proliferação eritróide, forçando a produção de mais eritrócitos a partir de células progenitoras primitivas, estimulando ainda de forma direta a produção de HbF (MELO et al.,2014). Esses mecanismos refletem em uma diminuição da hemólise, redução da aderência dos eritrócitos, plaquetas, leucócitos no endotélio vascular (IANAË et al., 2016).

A HU é um medicamento antineoplásico que obstrui o ciclo celular nas fases S e G1. Dados comprovam que uso de HU promove ascensão dos níveis ativos de

algumas citocinas pró-inflamatórias podendo descompensar de certa forma os efeitos benéficos gerados pelo fármaco (CESSAK et al.,2014).

Os mecanismos de ação da HU ainda não são completamente esclarecidos, sabe-se até então que é um agente que age na fase S do ciclo celular, cessando o ciclo através da inibição da atividade da ribonucleotídeo redutase e, dessa maneira, reduzem a Síntese de DNA (BRASIL, 2015). Essa interrupção não específica do ciclo celular é, provavelmente, a principal responsável pela promoção da síntese de HbA droga, ao impedir a enzima RR, causa a parada do ciclo celular, permitindo que o gene beta-globulina seja expressado de maneira ativa (LOBO, 2010).

A HU é uma droga de fácil administração é excretada de maneira rápida pela urina como ureia e através dos pulmões como dióxido de carbono (ARAÚJO 2015); Pode ser tóxica para as células quando ministrada em altas concentrações ou prolongada exposição às concentrações menores. A atividade biológica da HU é uma função da sua concentração, duração da exposição e sensibilidade do organismo (DE ARAUJO et al.,2014).

Ademais, um terço dos pacientes tratados não responde a terapia. Sabe-se, entretanto, que a HU após metabolização, que ocorre principalmente no fígado. A droga, ao impedir a enzima RR, faz com que o ciclo celular pare, permitindo que o gene beta-globulina seja mais ativamente expressado (GOMES et al., 2014).

#### 4.8. DURAÇÕES DO TRATAMENTO

O tratamento deve obedecer ao prazo de pelo menos, dois anos ou por tempo indeterminado dependendo da resposta laboratorial e melhora clínica do paciente, com exceção no período gestacional e puerperal. Vale lembrar de lembrar que 25% dos pacientes não exibem melhora com HU e, assim sendo, o tratamento deve ser cessado (BADAWY et al., 2017).

Nesse período é de suma importância uma monitoração laboratorial (contagem de reticulócitos, hemograma completo e plaquetas, dosagens de transaminases hepáticas, sorologias: hepatites B e C e HIV, LDH, creatinina ureia, etc.) necessita ser realizada antes e durante o tratamento, no intuito de obter a “DMT”, dose máxima tolerada individual, e aferir a resposta de evolução clínica do paciente ao medicamento (IVO et al., 2014).

#### 4.10 EFEITOS ADVERSOS

Entre os efeitos adversos relacionados ao uso da hidroxiuréia, destacam se alguns, como: neurológicos, cefaleia, eritema, tonturas e alucinações; gastrointestinais, estomatites, letargia anorexia, vômitos, diarreia e constipação; dermatológicos, problemas na pele como ressecamento, erupções e hiperpigmentação, alopecia, disfunções renais e hepáticas, aumento dos níveis séricos de creatinina e uréia, aumento das aminotransferases (ALT, AST) (CESSAK et al., 2014, OKUMURA, 2013).

Os efeitos adversos da HU são apontados como mínimos em adultos e crianças, sendo ligeiro desconforto gastrointestinal, efeitos casuais na pele, mielossupressão transitória e reversível, neutropenia leve, trombocitopenia, reticulocitopenia e raramente toxicidade hepática ou renal. Não foram observados efeitos teratogênicos ou sobre a esterilidade, danos moleculares ou celulares, no crescimento ou desenvolvimento das crianças, sem evidências de mielodisplasia, malignidade ou risco aumentado de câncer (FERNANDO, 2016).

Além das reações adversas, os erros durante o tratamento com HU podem gerar prejuízos à saúde do paciente com AF, como também a má adesão ao tratamento ou fatores genéticos podem apresentar interferência na resposta a HU (DAI et al., 2016).

O tratamento com a HU apresenta oscilações na eficácia tanto no aumento da Hb F quanto na evolução clínica e em outras evidências laboratoriais. Muitos estudos, porém, tem principal objetivo investigar as variações genéticas que possam explicar o porquê de alguns pacientes tolerarem e resposta boa ao uso de HU, enquanto, outros ainda precisam ser tratados com estratégias baseadas em transfusão de sangue (RIBEIRO, 2015).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia falciforme no Brasil foi relatada pela primeira vez em 1933, onde atualmente há 30.000 portadores da doença dos quais 10% prevalecem na população negra.

Os problemas decorrentes da anemia falciforme podem ser febres, quadros de infecção por bactérias, complicações neurológicas, crises de dor álgica, vaso oclusivas, aplásica e do sequestro esplênico do baço, síndromes torácicas, além de problemas sexuais como o priapismo.

Os diagnósticos podem ser relevantes de acordo com o quadro clínico e desenvolvimento da doença. Entre os quais aplicam-se hemograma, eletroforese de hemoglobina, testes de falcização, solubilidade, cromatografia, pHs ácidos e alcalinos.

O tratamento com hidroxiureia é o mais indicado por apresentar poucos efeitos adversos e vários benefícios que vão desde menor tempo de internação, redução de hospitalização, aumento da hemoglobina fetal, diminuição de dos quadros de dor, redução em transfusões sanguíneas, melhor qualidade e sobrevida dos pacientes.

Entre os efeitos adversos destacam se problemas leves como náuseas, erupções na pele, tonturas, cefaleia, estomatites, gastrointestinais e raramente toxicidade hepática ou renal. Efeitos adversos como teratogenia, esterilidade ou danos ao tecidos e órgãos não foram observados até o momento.

## REFERÊNCIAS

ALVES EDL. **Estudo do efeito da hidroxiuréia no mecanismo de gelatinização das suspensões de colágeno e de hemoglobina.** 2014. Disponível em: <<http://repositorio.ufop.br/handle/123456789/4035>>. Acesso em 31 de março de 2019.

APAE/SALVADOR. **Incidência de anemia falciforme no Estado da Bahia.** 2013. Disponível em: <[www.apaesalvador.org.br](http://www.apaesalvador.org.br)>. Acesso em 17 de julho 2019.

ARAÚJO B. **Recursos terapêuticos em doença falciforme: Hidroxiureia, quelação de ferro e transplante de medula óssea.** 2015. Disponível em: <<http://www.hemoce.ce.gov.br/images/PDF> > Acesso em 02 de abril de 2019.

BADAWY, Sherif M. et al. **Barriers to hydroxyurea adherence and health-related quality of life in adolescents and young adults with sickle cell disease.** European journal of haematology, v. 98, n. 6, p. 608-614, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.12878>> Acesso em 07 de abril de 2019.

BELINI, Júnior E. **Determinantes genéticos, bioquímicos e clínicos na resposta ao uso de hidroxiureia na doença falciforme.** 2014. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/111001>>. Acesso em 22 de março de 2019.

BRASIL. **Ministério da saúde. Portaria 30,** portal da saúde, 01 julho 2015. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/academia-da-saude/legislacao>> Acesso em 27 de julho 2019.

BRASIL. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes.** Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Nov. 2015. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>> Acesso em 02 de abril de 2019.

CANÇADO, R.D. *et al.* **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme.** Rev Bras Hematol Hemoter, 2009 v. 31, n. 5, p. 361-6. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2009nahead/aop7709.pdf>>. Acesso em 16 de fevereiro de 2019.

CARNEIRO, A.R.C.P. *et al.* **Perfil nutricional de pacientes pediátricos com anemia falciforme no estado do acre no período de outubro a dezembro de 2016.** South American Journal of Basic Education, Technical and Technological, 2018, v. 5, n. 1. Disponível em: <<https://periodicos.ufac.br/index.php/SAJEBTT/article/view/1663>>. Acesso em 05 de março de 2019.

CARVALHO, S.C. et al. **Em busca da equidade no sistema de saúde brasileiro: o caso da doença falciforme.** Saúde Soc. São Paulo, 2014, v.23, n.2, p.711-718. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-12902014000200029>> acesso e 01 de março de 2019.

CASTILHOS, Livia Gelain; SCHLEMMER, Josiane Bizzi; DE LIMA, Suzinara Beatriz Soares. **Atenção primária e doença falciforme: uma revisão sobre o papel do gestor.** Saúde (Santa Maria), p. 45-52, 2016. f. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/15072>. Acesso em 08 de julho de 2019.

CESSAK, G. *et al.* TNF inhibitors – **Mechanisms of action, approved and off-label indications.** Pharmacological Reports, 2014, v. 66. p. 836–844. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149988> Acesso em 05 de abril e 2019.

CORDEIRO, M.M. **Adesão ao tratamento com hidroxiuréia e qualidade de vida de pacientes pediátricos com anemia falciforme.** 2017. Disponível em: <https://repositorio.pgsskroton.com.br/bitstream/123456789/12136/1/Margareth%20Mendon%C3%A7a%20Cordeiro.pdf>. Acesso em 30 de março de 2019.

DAI, Yan et al. **Therapeutic fetal-globin inducers reduce transcriptional repression in hemoglobinopathy erythroid progenitors through distinct mechanisms.** Blood Cells, Molecules, and Diseases, v. 56, n. 1, p. 62-69, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667977/> Acesso em 04 de abril de 2019.

DE ARAUJO, Anna Karolina Lages et al. **Características sociodemográficas e epidemiológicas de crianças com anemia falciforme.** Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE, v. 8, n. 6, 2014. Disponível em: [https://periodicos.ufpe.br/revistas/revista\\_enfermagem.](https://periodicos.ufpe.br/revistas/revista_enfermagem.) > Acesso em 03 de agosto 2019.

DE FIGUEIREDO, A.K.B. DOS SANTOS, F.A.V. DE SOUSA, N.D.L. **Anemia falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial.** 2014. Disponível em: <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/Anemia-falciforme1.pdf>. Acesso em 07 de março de 2019.

DUPSKI, Daiara Schmitz. **Anemia Falciforme: Diagnóstico e Tratamento.** 2017. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br:8000/jspui/handle/123456789/1239> Acesso em 09 de agosto de 2019.

FERREIRA, S.C.H. BANDEIRA, I.C.J. **A relação dose dependente da terapia com hidroxiuréia para tratamento de crianças com anemia falciforme.** Mostra Científica da Farmácia, 2018, v. 4, n. 2. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/2247> Acesso em 30 de março de 2019.

FERNANDO, F.C. NICOLA, C. **Sickle Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice.** Springer, 2016. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783319067124> Acesso em 14 de maio de 2019.

GLAUSTONE, Agra. **Anemia Falciforme.** Campina Grande-PB. 2015. Disponível em: <http://glaudstoneagra.blogspot.com.br/2015/10/anemia-falciforme.html>. > Acesso em 27 de junho 2018.

GOMES, Ludmila Mourão Xavier et al. **Access and care of individuals with sickle cell anemia in a primary care service**. Acta Paulista de Enfermagem, v. 27, n. 4, p. 348-355., 2014; 27(4). Disponível em :< [http://www.scielo.br/pdf/ape/v27n4/en\\_1982-0194-ape-027-004-0348.pdf](http://www.scielo.br/pdf/ape/v27n4/en_1982-0194-ape-027-004-0348.pdf)> Acesso em 06 de abril de 2019.

GROSS, L.G. *et al.* **O perfil e resposta ao tratamento com hidroxiuréia dos pacientes pediátricos com doença falciforme acompanhados em um serviço de referência (CRAF/HCPA)**. Clinical and biomedical research. Porto Alegre, 2016. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/165059/001007197.pdf?sequence=1>>. Acesso em 14 de março de 2019.

HERMANN, P.B. **Avaliação de parâmetros de estresse oxidativo em crianças com doença falciforme antes e durante o tratamento com hidroxiureia**. 2015. Disponível em: <<http://www.acervodigital.ufpr.br/handle/1884/40503>>. Acesso em 31 de março de 2019.

IANAÊ, Wilke. *et al.* **Variabilidade da expressão da hemoglobina fetal em indivíduos com anemia falciforme tratados com hidroxiuréia e sua correlação com o polimorfismo dos Loci BCL11A, HMIP-2 E XMN1-HBG2**, Clin Biomed Res 2016; 36 (Supl.). Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/166053/001004959.pdf?sequence=1>>. Acesso em 12 de maio de 2019.

IVO, Maria Lúcia *et al.* **Scope and efficiency of the newborn screening program in identifying hemoglobin S**. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, v. 36, n. 1, p. 14-18, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484>> Acesso em 12 de maio de 2019.

IZIDORO, C.M. **A dor social da doença falciforme**. In **Anais II Global Congress Sickl Cell Disease**. Rio de Janeiro. Brasil, 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842010000300006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000300006)> Acesso em 03 de agosto de 2019.

LOBO, Clarisse. **Doença falciforme - um grave problema de saúde pública mundial**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo , v. 32, n. 4, p. 280-281, 2010. Disponível a partir [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516) acesso em 28 de julho de 2019.

MARQUES, Viviane. **Reverendo a Anemia Falciforme: Sintomas, Tratamentos e Perspectivas**. Disponível em: <<http://repositorio.faema.edu.br:8000/xmlui/handle/123456789/203>> Acesso em 08 de agosto de 2019.

MARTINS, Amanda *et al.* **O autocuidado para o tratamento de úlcera de perna falciforme: orientações de enfermagem**. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem, v. 17, n. 4, p. 755-763, 2013. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/1277/127729351021.pdf>>. Acesso em 03 de agosto 2019.

MELO, T.R.F. **Síntese e avaliação farmacológica de novos compostos híbridos úteis para tratamento das complicações da anemia falciforme**. 2014. 113 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Disponível em : <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/110804>> Acesso em 25 de março de 2019.

MOURA, Junior, NÉLIO, Gomes de. **Anemia falciforme: um panorama atual da doença**. 2017. Disponível em: <<http://bdm.unb.br/handle/10483/17543>> Acesso em 15 de maio de 2019.

OAKIS, L.L. BENTO, A.C.G. SILVA, N.A. **Anemia falciforme: Os malefícios ocasionados pela anemia falciforme em Indivíduos homozigóticos**. Revista Fiar: Revista do Núcleo de Pesquisa e Extensão Ariquemes, v.2 n. 1, p. 149-171, 2013 Disponível em: <[www.revistafiar.com.br/index.php/revistafiar/article/download/26/12](http://www.revistafiar.com.br/index.php/revistafiar/article/download/26/12)> Acesso em 08 de agosto de 2019.

OLIVEIRA, I.J. **Avaliação farmacológica de candidatos a fármacos para o tratamento da anemia falciforme**. 2014. 140 f. Disponível em :< <https://repositorio.unesp.br /handle/11449/124209>> Acesso em 22 de março de 2019.

OKUMURA, J.V. LOBO, C.L.D.C. BONINI-DOMINGOS, C.R. **Beta-S globin haplotypes in patients with sickle cell anemia: one approach to understand the diversity in Brazil**. Revista Brasileira De Hematologia e Hemoterapia, 2013, v. 35, p. 71-72. Disponível em: <[http:// www.scielo. br/scielo. php? pid=S1516-84842013000100019&script= sci\\_ arttext&tling=es](http:// www.scielo. br/scielo. php? pid=S1516-84842013000100019&script= sci_ arttext&tling=es)> Acesso em 14 de maio de 2019.

REIS, D.S.M. **Ação da hidroxiuréia e terapia transfusional na hipertensão pulmonar secundária à doença falciforme**. Uma revisão bibliográfica. 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/123456789/2591>> Acesso em 07 de março de 2019.

RIBEIRO, C.B. **Avaliação da adesão à terapêutica medicamentosa de pacientes em uso de hidroxiuréia atendidos pelo Centro de Referência em Doença Falciforme do Rio Grande do Sul –Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. 2015. Disponível em: <<https://periodicos.ufac.br/index.php/SAJEBTT/article/view/1663>> Acesso em 05 de março de 2019.

ROCHA, L.B.S. Lemes RPG. **Lesão no DNA: alterações cromossômicas e sua correlação com polimorfismos genéticos em pacientes com anemia falciforme tratados com hidroxiuréia**. 2014. Disponível em: <<http://189.43.21.151 /revista/index.php/saudeemfoco/article/view/1562>> Acesso em 04 de abril de 2019

SILVA, JONIGLEY QUEIROZ DA. **Anemia Falciforme e a Importância Do Aconselhamento Genético**. Julho de 2013. Disponível em: <<http://repositorio .faema.edu.br:8000/xmlui/handle/123456789/348>> Acesso em 08 de Agosto de 2019.

SILVA, P. *et al.* **Hematologia Laboratorial: Teoria e Procedimentos**. São Paulo: Artmed Editora, 2015. Disponível em: <<https://www.saraiva.com.br/hematologia-laboratorial-teoria-e-procedimentos-9042157.html>> Acesso em 04 de abril de 2019.

SILVA, R.F. *et al.* **Atividade Farmacológica Hidroxiuréia em Pacientes com Anemia Falciforme**/Hydroxyurea Pharmacological Activity in Patients with Falciform Anemia. *Saúde em Foco*, 2018, p. 104-117. Disponível em: <<http://189.43.21.151/revista/index.php/saudeemfoco/article/view/1562> > acesso em 13 de fevereiro de 2019.

SILVA, W.C. *et al.* **Acesso a hidroxiuréia por doentes falciformes no estado do Piauí**. Subnotificação ou necessidade de educação continuada. *Boletim Informativo Geum*, 2014, v. 5, n. 3, p. 58. Disponível em: <<http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/article/download/1807/2195>. Acesso em 13 de fevereiro de 2019.

SOARES, Eula Priscila Brandão *et al.* Cuidar de pessoas com doença falciforme na unidade de emergência: discurso de uma equipe multiprofissional. *Cienc Cuid Saude*, v. 13, n. 2, p. 278-85, 2014. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/08/08dd214aeb12c5b6e27a384e4b4c14e8055.pdf>> Acesso em 08 de agosto de 2019.

SOARES, F. F. *et al.* Condições de saúde bucal e fatores sociodemográficos de crianças de 6 a 96 meses com doença falciforme no Estado da Bahia. **Rev Odontol UNESP**. Araraquara, 39 (2):115-121. Març-Abril, 2010. Disponível em: <<http://www.revodontolunesp.com.br/files/v39n2/v39n2a08.pdf>> Acesso em 08 de agosto de 2019.

SOUZA, J.M. *et al.* **Fisiopatologia da anemia falciforme**. *Revista transformar*, 2016, v. 8, n. 8, p. 162-178. Disponível em: <<http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/60>> Acesso em 12 de março de 2019.

SOUSA, M.P. BANDEIRA, I.C.J. **A influência da terapia com hidroxiuréia no perfil laboratorial de crianças portadoras de anemia falciforme no estado do Ceará**. *Mostra Científica da Farmácia*, 2018, v. 4, n. 2. Disponível em: <<https://www.escavador.com/sobre/5983039/izabel-cristina-justino-bandeira>> Acesso em 27 de março de 2019.

STROUSE, J.J. HEENEY, M.M. **Hydroxyurea para o tratamento da doença falciforme: eficácia, barreiras, toxicidade e manejo em crianças**. *Sangue pediátrico e câncer*, 2012, v. 59, n. 2, p. 365-371. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/pbc.24178>> Acesso em 17 de março de 2019.

TEIXEIRA, R.S. **Função endotelial e sua associação com manifestações clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes com anemia falciforme**. 2016. Disponível em: <<http://www7.bahiana.edu.br/jspui/handle/bahiana/253>. Acesso em 15 de fevereiro de 2019.

VIANA, A.A. OLIVEIRA-JÚNIOR, I.S. **anemia falciforme: enfoque em alvos inflamatórios pela hidroxiuréia**. *Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)*, 2016, v. 3, n. 1, p.1-10. Disponível em: <<http://revistas.eletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/1074>. Acesso em 27 de março de 2019.

ZANATTA, Emille Beatriz Coelho Leal. **Anemia Falciforme do Diagnóstico ao Tratamento**. Novembro de 2015. Disponível em: <<http://repositorio.faema.edu.br:8000/xmlui/handle/123456789/402>>. Acesso em 09 de agosto de 2019.

ZANATTA, Talita; MANFREDIN, Vanuza., **Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de doença falciforme**, Newlab. 2009. Disponível em: <<http://www.anemia-falciforme-angola.org/homepage/images/400.pdf>>. Acesso em 17 de julho 2019.

CASTELO, Natália de Moraes. **Identificação de haplótipos do gene da globina- BS em pessoas com anemia falciforme no estado do Amapá**. Universidade Federal do Amapá- UNIFAP, 2013. Disponível em: <<https://www2.unifap.br/ppcs/files/2014/09/Rafael-Nascimento-Espindola.pdf>> Acesso em 08 de novembro de 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual da anemia Falciforme para a população**. Brasília, 2007.



## RELATÓRIO DE REVISÃO NO ANTIPLÁGIO

**ALUNO:** Edelson Costa de Souza

**CURSO:** Farmácia

**DATA DE ANÁLISE:** 16.09.2019

### RESULTADO DA ANÁLISE

#### Estatísticas

Suspeitas na Internet: 5,03%

Percentual do texto com expressões localizadas na internet [↓](#)

Suspeitas confirmadas: **4,25%**

Confirmada existência dos trechos suspeitos nos endereços encontrados [↓](#)

Texto analisado: **92,85%**

*Percentual do texto efetivamente analisado (frases curtas, caracteres especiais, texto quebrado não são analisados).*

Sucesso da análise: **100%**

*Percentual das pesquisas com sucesso, indica a qualidade da análise, quanto maior, melhor.*

Analisado por Plagius - Detector de Plágio 2.4.11  
segunda-feira, 16 de setembro de 2019 20:59

### PARECER FINAL

Declaro para devidos fins, que o trabalho do acadêmico **EDELSON COSTA DE SOUZA**, n. de matrícula **16250** do curso de Farmácia, foi **APROVADO** com percentagem conferida em 5,03%. Devendo o aluno fazer as correções que se fizerem necessárias.

Obs.: Informamos que cada aluno tem direito a passar pelo *software* de antiplágio 3 (três) vezes, sendo que, para cada vez, deverá ter feito as correções solicitadas. Para aprovação, o trabalho deve atingir menos de 10% no resultado da análise, e em caso de mais de 10%, o trabalho estará sujeito a uma última análise em conjunto com o professor orientador e a bibliotecária para emissão do parecer final, visto que o *software* pode apresentar um resultado subjetivo.

(assinado eletronicamente)

**HERTA MARIA DE AÇUCENA DO N. SOEIRO**

*Biblioteca Júlio Bordignon*

Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Assinado digitalmente por: Herta Maria de Acucena do Nascimento Soeiro  
Razão: Faculdade de Educação e Meio Ambiente  
Localização: Ariquemes RO  
O tempo: 08-11-2019 21:14:54



## Edelson Costa de Souza

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/0533881751896813>  
Última atualização do currículo em 16/09/2019

Possui ensino-medio-segundo-graupelo Laurindo Rabelo(2004). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cirurgia. **(Texto gerado automaticamente pela aplicação CVLattes)**

### Identificação

**Nome** Edelson Costa de Souza   
**Nome em citações bibliográficas** SOUZA, E. C.

### Endereço

### Formação acadêmica/titulação

**2015** Graduação em andamento em Farmácia.  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente, FAEMA, Brasil.  
**2002 - 2004** Ensino Médio (2º grau).  
Laurindo Rabelo, LR, Brasil.

### Áreas de atuação

**1.** Grande área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Cirurgia/Especialidade: Neurocirurgia.

### Idiomas

**Português** Compreende Razoavelmente, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Razoavelmente.

### Produções

Produção bibliográfica