



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

ANTÔNIA CLARYCY BARROS NOJOSA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM ANEMIA
FALCIFORME EM USO DE HIDROXIUREIA EM HOSPITAIS DE REFERÊNCIA**

FORTALEZA

2023

ANTÔNIA CLARYCY BARROS NOJOSA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM ANEMIA
FALCIFORME EM USO DE HIDROXIUREIA EM HOSPITAIS DE REFERÊNCIA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio.

Coorientadora: Farmacêutica Antonia Karine Barros Nojosa.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

N66a Nojosa, Antônia Clarycy Barros.
Avaliação clínica e laboratorial de pacientes com anemia falciforme em uso de hidroxiureia em hospitais de referência / Antônia Clarycy Barros Nojosa. – 2023.
51 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Enfermagem, Fortaleza, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Tiago Lima Sampaio.

Coorientação: Profa. Antonia Karine Barros Nojosa.

1. Anemia Falciforme. 2. Hidroxiureia. 3. Complicações. I. Título.

CDD 610.73

ANTÔNIA CLARYCY BARROS NOJOSA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM ANEMIA
FALCIFORME EM USO DE HIDROXIUREIA EM HOSPITAIS DE REFERÊNCIA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC), como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Farmacêutico.

Aprovada em: 06 / 07 / 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a. Dr.^a. Niria Rodrigues Romero
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutico Me. Duaran Lopes Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus pela sabedoria, discernimento e por estar sempre ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, irmãs e sobrinha, pelo apoio em todos os momentos e compreensão nas dificuldades que tive de enfrentar.

Ao meu orientador, Professor Dr. Tiago Lima Sampaio, por disponibilizar o seu tempo para realizar orientações sobre a pesquisa, por compartilhar seus conhecimentos e, principalmente, pela sua dedicação com seus orientandos, paciência e por sua amizade.

À professora Romélia Gonçalves, pela gestão do laboratório de Hematologia e por ceder as amostras.

Aos membros da banca, por terem dedicados eu tempo à avaliação do trabalho.

Ao HEMOCE, por permitir a realização desta pesquisa.

À Diretora-Geral do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará (IFCE), *campus* Morada Nova, por sua flexibilidade, amizade e por ter permitido conciliar as minhas aulas e o meu trabalho.

Aos meus colegas do trabalho, pela amizade deles e por compartilhar conhecimentos.

A todos os funcionários e professores da Universidade Federal do Ceará.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os meus familiares e amigos que me deram muita força, coragem e pela compreensão, nos momentos em que não estive com eles para poder me dedicar aos meus estudos.

RESUMO

Doença falciforme é um termo utilizado para designar alterações genéticas que se caracterizam pela presença da hemoglobina S (HbS). A anemia falciforme (AF) representa uma forma grave dentre as doenças falciformes. Trata-se de uma doença genética que apresenta caráter autossômico recessivo, sendo proveniente de uma mutação pontual no gene que codifica a cadeia β globínica, tendo como resultado a produção de uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (HbS). Dentre as principais complicações clínicas em pacientes com AF, destacam-se crises de dor, síndrome torácica aguda, osteonecrose, úlceras maleolares, insuficiência renal, priapismo, dactilite, sequestro esplênico e acidente vascular cerebral. Atualmente, o medicamento para o tratamento da AF é a hidroxiureia (HU). O presente estudo teve como objetivo investigar a influência do tratamento com uso de HU sobre o aparecimento de sinais clínicos em pacientes com AF em Hospitais de Referência do Ceará. Foi realizado um estudo transversal e de base populacional. Os dados para o estudo foram obtidos dos prontuários de 89 pacientes, com mais de 18 anos, assistidos pelo Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) e Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em Fortaleza - Ceará, com a finalidade de obter dados sociodemográficos, ocorrência e frequência das complicações da anemia falciforme e resultados de exames laboratoriais. Para análise estatística, realizou-se a comparação das médias, utilizando o teste t de *student* e as frequências de variáveis categóricas foram comparadas com o teste de qui-quadrado. Para essas análises foi considerado $p < 0,05$. Dos pacientes atendidos, 55 (62%) eram do sexo feminino e 34 (38%) eram do sexo masculino. A média geral de idade, incluindo todos os participantes, foi de $31,66 \pm 10,73$ anos. Verificou-se a frequência de ocorrência de complicações em pacientes com anemia falciforme, que foram: crise algica (97,8%), pneumonia (61,8%), colelitíase (53,9%), doença cardíaca (44,9%), hepatomegalia (43,8%), dispneia (40,4%), alterações renais (37,1%) síndrome torácica aguda (30,3%), úlcera de membros (30,3%) e infecções recorrentes (28,1%). Dos pacientes acompanhados, 63 faziam o tratamento com o medicamento hidroxiureia. Com relação a associação do uso de hidroxiureia com a prevalência das complicações, verificou-se uma correlação do uso de HU com a crise convulsiva, em que dos 9 (14,3%) pacientes em tratamento com esse medicamento, todos eles apresentaram crise convulsiva. A associação dos dados hematológicos com o uso de hidroxiureia demonstrou diferenças entre as seguintes variáveis: volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), leucócitos, neutrófilos e ferro sérico. O resultado dessas análises em pacientes que estavam em uso de hidroxiureia apresentou valor maior em relação aos parâmetros VCM, HCM e ao ferro sérico e menor para leucócitos e neutrófilos ao serem comparados com pacientes que não estavam realizando o tratamento com o referido medicamento. Conclui-se que

hidroxiureia apresenta inúmeros benefícios, tendo um perfil seguro de toxicidade a curto prazo, sendo, atualmente, o fármaco indicado para o tratamento com objetivo de diminuir as complicações. No entanto, mesmo em tratamento, pode-se verificar que é necessário a realização de mais estudos para avaliar o tratamento a longo prazo e a relação com as complicações da anemia falciforme.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Hidroxiureia. Complications.

ABSTRACT

Sickle cell disease is a term used to designate genetic alterations that are characterized by the presence of hemoglobin S (HbS). Sickle cell anemia (SCA) represents a severe form among sickle cell diseases. It is a genetic disease that has an autosomal recessive character, originating from a point mutation in the gene that encodes the β -globin chain, resulting in the production of an abnormal hemoglobin, hemoglobin S (HbS). Among the main clinical complications in patients with SCA, pain crises, acute chest syndrome, osteonecrosis, malleolar ulcers, renal failure, priapism, dactylitis, splenic sequestration and stroke stand out. Currently, the drug for the treatment of AF is hydroxyurea (HU). The present study aimed to investigate the influence of treatment using HU on the appearance of clinical signs in patients with SCA in Reference Hospitals in Ceará. A cross-sectional, population-based study was carried out. Data for the study were obtained from the medical records of 89 patients, over 18 years old, assisted by the Center for Hematology and Hemotherapy of Ceará (HEMOCE) and Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) in Fortaleza - Ceará, in order to obtain data sociodemographic data, occurrence and frequency of complications of sickle cell anemia, and laboratory test results. For statistical analysis, means were compared using Student's t test and the frequencies of categorical variables were compared using the chi-square test. For these analyses, $p < 0.05$ was considered. Of the patients treated, 55 (62%) were female and 34 (38%) were male. The overall mean age, including all participants, was 31.66 ± 10.73 years. The frequency of occurrence of complications in patients with sickle cell anemia was verified, which were: pain crisis (97.8%), pneumonia (61.8%), cholelithiasis (53.9%), heart disease (44.9%), hepatomegaly (43.8%), dyspnea (40.4%), renal alterations (37.1%), acute chest syndrome (30.3%), limb ulcers (30.3%) and recurrent infections (28,1%). Of the patients monitored, 63 were undergoing treatment with the drug hydroxyurea. Regarding the association between the use of hydroxyurea and the prevalence of complications, there was a correlation between the use of HU and seizures, in which of the 9 (14.3%) patients being treated with this drug, all of them had seizures. The association of hematological data with the use of hydroxyurea showed differences between the following variables: mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), leukocytes, neutrophils and serum iron. The result of these analyzes in patients who were using hydroxyurea showed a higher value in relation to the parameters VCM, HCM and serum iron and a lower value for leukocytes and neutrophils when compared to patients who were not undergoing treatment with the referred drug. It is concluded that hydroxyurea has numerous benefits, having a safe profile of short-term toxicity, and is currently the drug indicated for treatment in order to reduce complications. However, even in treatment, it can be seen that more

studies are needed to evaluate the long-term treatment and the relationship with the complications of sickle cell anemia.

Keywords: Sickle Cell Anemia. Hydroxyurea. Vaso-occlusion.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Hemácias falciformes em esfregaço sanguíneo de sangue periférico..... | 14 |
| Figura 2 - Formação de vaso-oclusão..... | 15 |
| Figura 3 - Relação do uso de HU e o Volume Corpuscular Médio..... | 32 |
| Figura 4 - Relação do uso de HU e a Hemoglobina Corpuscular Média..... | 33 |
| Figura 5 - Relação do uso de HU e os Leucócitos..... | 33 |
| Figura 6 - Relação do uso de HU e os Neutrófilos..... | 33 |
| Figura 7 - Relação do uso de HU e o Ferro..... | 34 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | - Características demográficas e socioeconômicas..... | 27 |
| Tabela 2 | - Frequência das Complicações em Pacientes com Anemia Falciforme..... | 28 |
| Tabela 3 | - Relação de Pacientes em Tratamento..... | 29 |
| Tabela 4 | - Relação das complicações e o uso de hidroxiureia..... | 29 |
| Tabela 5 | - Teste qui-quadrado para avaliar as diferenças entre variáveis e o uso de HU... | 31 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Principais complicações da Anemia Falciforme..... | 19 |
|--|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------------|---|
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| AF | Anemia Falciforme |
| BCAM/LU | <i>Basal Cell Adhesion Molecule</i> |
| DF | Doença Falciforme |
| IL | Interleucina |
| ICAM-1 | Do inglês, Intercellular adhesion molecule 1 |
| HbA | Hemoglobina A |
| HbC | Hemoglobina C |
| HbD | Hemoglobina D |
| HbS | Hemoglobina S |
| Hb S/ β^0 | Hemoglobinopatia S e beta talassemia |
| HbS/ α | Hemoglobinopatia S e alfa talassemia |
| HEMOCE | Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará |
| HUWC | Hospital Universitário Walter Cantídio |
| HU | Hidroxiureia |
| NRL | Relação Neutrófilo-linfócito |
| pH | Potencial Hidrogeniônico |
| pI | Potencial Isoeletrônico |
| PS | Fosfatidilserina |
| SEA | Sequestro esplênico agudo |
| STA | Síndrome torácica aguda |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral alfa |
| TSP | Trombospondina |
| VCAM-1 | Do inglês, Vascular cell adhesion protein 1 |
| VCM | Volume Corpuscular Médio |
| VLA-4 | Antígeno de Ativação Tardia |
| HCM | Hemoglobina Corpuscular Média |
| CHCM | Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média |
| CLLF | Capacidade Latente de Ligação de Ferro |

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| CTLF | Capacidade Total de Ligação de Ferro |
| IST | Índice de Saturação da Transferrina |
| IFN- γ | Interferon Gama |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|----------|------|
| α | Alfa |
| β | Beta |
| γ | Gama |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 09 |
| 2 OBJETIVOS | 11 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO | 12 |
| 3.1 Doença falciforme | 12 |
| 3.2 Fisiopatologia da anemia falciforme | 13 |
| 3.2.1 Polimerização | 13 |
| 3.2.2 Ocorrência de vaso-oclusão | 14 |
| 3.2.3 Disfunção do endotélio | 15 |
| 3.2.4 Hemostasia | 17 |
| 3.3 Complicações da anemia falciforme | 18 |
| 3.4 Tratamento | 22 |
| 4 METODOLOGIA | 25 |
| 4.1 Delineamento do estudo | 25 |
| 4.2 Critérios de inclusão e de não inclusão | 25 |
| 4.3 Variáveis avaliadas | 25 |
| 4.4 Análise dos parâmetros hematimétricos | 25 |
| 4.5 Análise estatística | 26 |
| 4.6 Aspectos éticos | 26 |
| 5 RESULTADOS | 27 |
| 6 DISCUSSÃO | 35 |
| 7 CONCLUSÃO | 41 |
| REFERÊNCIAS | 42 |

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) representa uma forma grave dentre as doenças falciformes. Trata-se de uma doença genética que apresenta caráter autossômico recessivo, sendo proveniente de uma mutação pontual no gene que codifica a cadeia β globínica, tendo como resultado a produção de uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (HbS) (MANFREDINI *et al.*, 2013).

Essa mutação do gene leva a substituição do aminoácido carregado negativamente ácido glutâmico pela valina, neutra, no 6º códon da cadeia β globínica, gerando a hemoglobina anormal. Em condição de baixa quantidade de oxigênio, a HbS forma polímeros e precipita, causando alteração na morfologia da hemácia, ficando a mesma em forma de foice (ANVISA, 2002).

Essa anemia é a doença monogênica mais comum no mundo. E se caracteriza por gerar um quadro crônico inflamatório nos pacientes, em que ocorre a liberação de citocinas inflamatórias, adesão de leucócitos, plaquetas e hemácias ao endotélio vascular, contribuindo, dessa forma, para sua fisiopatologia. Esses eventos resultam na vaso-oclusão da microcirculação, seguido de uma isquemia e do infarto tecidual. O surgimento desses eventos, em conjunto com a hemólise, constitui um conjunto de fatores fisiopatológicos nos sinais e sintomas de pacientes com AF (MANFREDINI *et al.*, 2013).

Dentre as principais complicações clínicas em pacientes com AF, observam-se crises de dor, síndrome torácica aguda, osteonecrose, úlceras maleolares, insuficiência renal, priapismo, dactilite, sequestro esplênico e acidente vascular cerebral (AVC), sendo as três últimas complicações mais frequentes de ocorrer em crianças (RESENDE, 2018).

A anemia falciforme é uma doença genética de grande importância principalmente em relação ao continente africano, tendo aspecto epidemiológico de considerável incidência em países de alta miscigenação, como, por exemplo, o Brasil (MARÇAL *et al.*, 2022).

Para o tratamento, atualmente, três abordagens terapêuticas são utilizadas: transfusão de eritrócitos, uso da hidroxiureia e o transplante de células-tronco hematopoiéticas (ARCANJO, 2020).

Por meio das transfusões sanguíneas acontece o aumento da concentração da hemoglobina saudável HbA e a redução da concentração de HbS. No entanto, esse tipo de tratamento pode causar danos, pois pode expor os pacientes a agentes infecciosos (BRASIL, 2012). Atualmente, o único tratamento que apresenta potencial curativo disponível para os pacientes com AF é através do transplante de medula óssea (ARCANJO, 2020).

A hidroxiureia, que é um agente citostático, é a terapia com maior êxito, pois acentua a fração de hemoglobina fetal (HbF) nos glóbulos vermelhos, bloqueando os efeitos da sickle cell anemia, devido à redução da polimerização da HbS em situação de baixa oxigenação, fazendo com que ocorra a redução da sintomatologia (HEMORIO, 2010).

No entanto, a falta de efetividade ou a toxicidade interferem na evolução do quadro clínico dos pacientes em tratamento com esse medicamento, ou seja, 50% dos pacientes não poderão ter o benefício do fármaco por um longo período de tempo, impactando na saúde desses indivíduos (STEINBERG, 2006).

O uso de HU pode resultar em efeitos adversos, tais como mielossupressão, hiperpigmentação cutânea, lesões ulcerativas em membros inferiores e aumento dos níveis de TNF- α , agravando as crises álgicas. Além disso, a segurança e a eficácia do tratamento utilizando esse medicamento a longo prazo permanecem indefinidas (ROCHA, 2014).

Com base nas apresentações clínicas mencionadas, em que os pacientes podem apresentar a longo prazo, resultando em quadros mais graves, como, por exemplo, os episódios de síndrome torácica aguda, sequestro esplênico agudo, acidente vascular encefálico e infecções, faz-se necessário realizar um levantamento do número de pacientes no Estado do Ceará, avaliando a ocorrência das complicações dessa doença identificando os principais órgãos acometidos, relacionando ao aumento de morbimortalidade e mortalidade dos mesmos e o tratamento das principais complicações da AF, bem como a eficácia dos tratamentos atualmente utilizados, uma vez que as complicações podem ocorrer devido à toxicidade do medicamento e a não realização de transplante de medula em decorrência das complicações. A literatura não apresenta dados consistentes sobre as complicações da doença que impedem a realização de transplante, bem como ainda estão em estudo as complicações relacionadas ao uso de hidroxiureia a longo prazo.

É preciso avaliar a adesão ao tratamento pelos pacientes que apresentam AF e verificar a prevalência das complicações. Isso leva aos seguintes questionamentos: existe relação de surgimento de sinais clínicos em pacientes durante o tratamento com hidroxiureia? Os pacientes que estão em tratamento, de um modo geral, podem apresentar piora das complicações? Existem alterações hematológicas relacionando o uso de hidroxiureia e as complicações da doença? Quais as complicações prevalentes em pacientes refratários ao tratamento? Esses questionamentos são importantes para verificar a importância do tratamento e também avaliar a existência de fatores que possam contribuir, de alguma forma, para a piora do quadro clínico dos pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigar a influência do tratamento com uso de hidroxiureia sobre o aparecimento de complicações em pacientes com anemia falciforme no Estado do Ceará.

2.2 Específicos

- Avaliar o perfil sociodemográfico de pacientes com anemia falciforme;
- Verificar a frequência de ocorrência de complicações em pacientes com anemia falciforme;
- Investigar a associação do uso de hidroxiureia com a ocorrência de complicações;
- Associar os parâmetros hematológicos com as complicações e o uso de hidroxiureia.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia qualitativa hereditária, sendo prevalente no Brasil. Isso ocorre devido às diferentes origens da população, ou seja, com um diversificado grau de miscigenação. Logo, devido a essa diversidade da origem da população brasileira, a anemia falciforme pode ser oriunda da imigração (MANFREDINI *et al.*, 2013).

O diagnóstico é realizado nos primeiros meses de vida por meio de técnicas do tipo eletroforese, por focalização isoeétrica, ou por cromatografia líquida de alta eficiência. Por serem técnicas de alta precisão pode-se escolher entre uma delas para a realização da triagem neonatal (FERRAZ; MURÃO, 2007).

Estudos demonstram que as doenças falciformes são doenças hereditárias mais prevalentes no mundo, sendo a região da África tropical a que apresenta maior incidência de HbS. Essa doença é considerada um problema de saúde no Brasil, existindo cerca de 25 a 30 mil portadores e acomete em torno de 0,1 a 0,3% da população negra brasileira. Os estados da Bahia, Rio de Janeiro e Minas Gerais historicamente apresentam os maiores índices de ocorrência (CANÇADO *et al.*, 2007). Para se ter uma melhor compreensão sobre a anemia falciforme, faz-se necessário alguns esclarecimentos sobre a doença falciforme.

3.1 Doença falciforme (DF)

Doença falciforme é um termo utilizado para designar alterações genéticas que se caracterizam pela presença da hemoglobina S (HbS). Essa alteração é decorrente de uma mutação que ocorre no gene que codifica a cadeia β da globina, ocorrendo uma substituição da base nitrogenada do códon GAG para GTG, resultando na troca da tradução do ácido glutâmico por valina na posição seis da globina-beta. Essa troca, conseqüentemente, acarreta em mudanças estruturais e físico-químicas, originando a hemoglobina anormal S ao invés da hemoglobina normal chamada de hemoglobina A (HbA) (MANFREDINE, 2013; RESENDE, 2018).

A anemia falciforme é reservada para a forma da doença que se caracteriza por um estado de homozigose da HbS, ou seja, indivíduos homozigotos HbSS, sendo essa a mais comum e grave. Inclusive, o gene HbS também pode ocorrer em associação com outras anormalidades hereditárias, tendo, por exemplo, a Hemoglobina C (HbC), Hemoglobina D (HbD e talassemias (HbS/ β^0 talassemia, HbS/ β^+ talassemia e HbS/ α talassemia) dentre outras, podendo gerar combinações que são sintomáticas. Portanto, a Doença Falciforme é

caracterizada por formas sintomáticas do gene HbS, em homozigose ou em combinação (MANFREDINI, 2013).

Essa hemoglobina anormal, em condições de baixa oxigenação, forma polímeros de HbS. Dessa forma, ocorrem alterações estruturais na membrana, modificando a forma discóide do eritrócito, passando a ficar com forma de foice. Com isso, os polímeros se apresentam mais viscosos, fazem com que os eritrócitos se tornem menos deformáveis, ou seja, ficam mais rígidos. Isso afeta a velocidade de trânsito da microcirculação, fazendo com que essa seja diminuída (ANVISA, 2002).

O aumento do tempo de trânsito das hemácias na microcirculação proporciona um aumento do fenômeno de hemácias com formato de foice, os drepanócitos, uma vez que, existe uma maior tendência das hemácias em forma de foice nos locais em que a microcirculação, através dos sinusóides, é mais lenta, como ocorre no baço. Logo, acontece um encurtamento da vida média das hemácias, surgimento de fenômenos vaso-oclusivos, gerando dor e lesões nos órgãos e sistemas (BITARÃES, 2006).

3.2 Fisiopatologia da anemia falciforme

3.2.1 Polimerização

Em consequência da formação da hemoglobina S anômala, ocorrem modificações estruturais na molécula da hemoglobina. O ácido glutâmico é carregado negativamente ($pI=2,8$) e a valina ($pI\sim 6$) é um aminoácido neutro. Com essa troca no aminoácido ocorre a alteração no pI da HbS, o que a torna menos negativa. Conseqüentemente, a hemoglobina S (HbS) apresenta uma mobilidade mais lenta em comparação a hemoglobina A, que pode ser visto em eletroforese alcalina em pH 8 a 9. O ácido glutâmico, presente na posição seis da globina beta na hemoglobina A (HbA), vai auxiliar realizando o afastamento de moléculas que se encontram desoxigenadas de hemoglobina. No entanto, quando se tem a presença da valina nessa posição e em uma condição de baixo teor de oxigênio, gera-se uma situação favorável para que ocorra a polimerização (RESENDE, 2018).

Na situação de oxigenada, a molécula HbS encontra-se “relaxada”. Logo, as globinas beta S com essa apresentação de conformação estrutural ficam mais separadas. No entanto, em um estado de desoxigenação, essa molécula torna-se esticada, fazendo com que as globinas S tornem-se mais próximas. Dessa forma, ocorre a união de vários tetrâmeros de HbS, obtendo-se um número elevado de agregação de moléculas, resultando em longos polímeros e, conseqüentemente, alterando a morfologia da hemácia apresentando poiquilocitose com

presença de drepanócito, que pode ser visualizado em esfregaço sanguíneo, conforme figura 1 (BITARÃES, 2006; RESENDE, 2018).

Figura 1: Hemácias falciformes em esfregaço sanguíneo de sangue periférico.



Fonte: Santos, (2016).

Segundo Hoffbrand (2008), esse fenômeno não ocorre de forma instantânea, surgindo após se ter um retardo. Portanto, caso a hemoglobina volte a se oxigenar, não ocorre a formação de drepanócitos, porque com a oxigenação essa célula consegue obter sua conformação original.

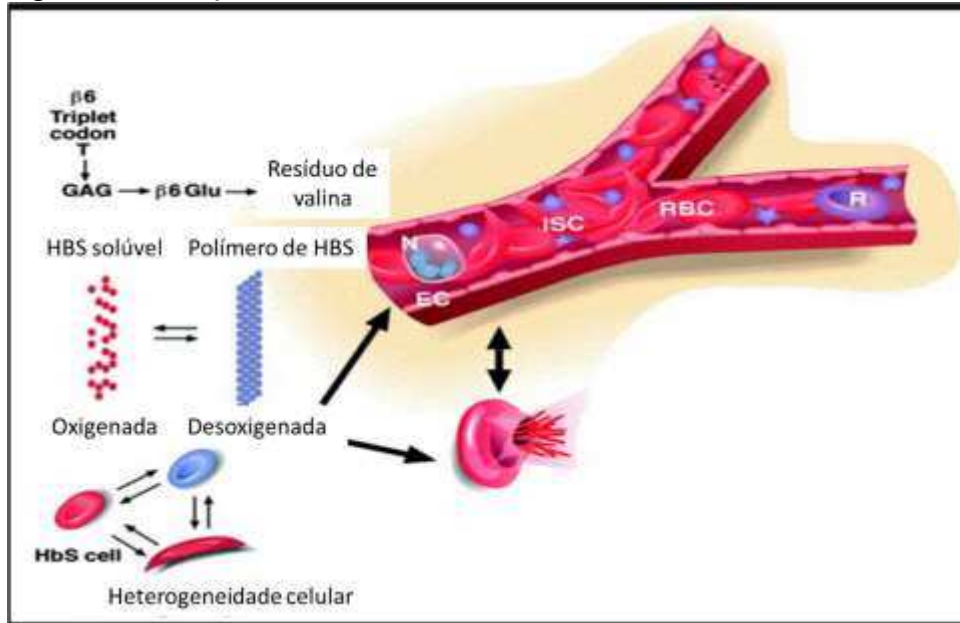
3.2.2 Ocorrência da vaso-oclusão

É importante ressaltar que, em comparação aos eritrócitos normais, a hemácias falciformes expressam maior número de moléculas de adesão na superfície externa da membrana da célula. Essas moléculas vão facilitar a ocorrência de interação com o endotélio e também com outras células, resultando no processo de vaso-oclusão (SOUZA *et al.*, 2016).

Na microcirculação, os glóbulos vermelhos que não circulam de forma adequada provocam uma obstrução do fluxo sanguíneo capilar ou podem ser destruídos precocemente. Tem-se como exemplo o que ocorre no baço, em que as condições de circulação nesse órgão facilitam a formação de hemácia em forma de foice. Isso provoca repetidos infartos, resultando na fibrose e destruição do órgão na maioria dos pacientes, fenômeno chamado de autoesplenectomia (MANFREDINI *et al.*, 2013).

A vaso-oclusão trata-se um processo complexo, no qual ocorre a interrupção do fluxo sanguíneo dentro dos vasos. Isso ocorre devido ao acúmulo de células e também de outros elementos que conseguem aderir ao endotélio, que pode ser visualizado na figura 2 (RESENDE, 2018).

Figura 2: Formação de vaso-oclusão.



Fonte: Adaptado de Steinberg (2006).

Além da polimerização, existem outros fatores que desencadeiam esse processo, tais como a interação que ocorre entre as hemácias em forma de foíce; o aumento da viscosidade; a redução do fluxo sanguíneo; ativação do endotélio, dos mediadores inflamatórios, dos neutrófilos, dos monócitos e a ativação/ agregação plaquetária. Como passo inicial para a vaso-oclusão, tem-se a adesão de drepanócitos e de neutrófilos ao endotélio. Essa adesão contribui de forma significativa nas crises vaso-oclusivas (MANWANI; FRENETTE, 2013; RESENDE, 2018).

3.2.3 Disfunção do endotélio

O endotélio apresenta um papel importante na modulação do tônus vascular, pois por meio dele são liberados mediadores, vasodilatadores e vasoconstritores, regulando o fluxo na circulação sanguínea (SEPÚLVIDA *et al.*, 2017).

Segundo Zago e Pinto (2007), o mecanismo primário mais provável, pelo qual as alterações moleculares na hemácia são transmitidas ao tecido, ocorre por meio da adesão de eritrócitos ao endotélio vascular. Com essa adesão, pode ocorrer a obstrução e, conseqüentemente, a hipóxia local, ocorrendo o agravamento da presença de drepanócitos e

também o desencadeamento de fenômenos inflamatórios, sendo mais intensos em caso de necrose do tecido. Também ocorre, simultaneamente, alterações da coagulação, bem como a mobilização de células inflamatórias agudas (granulócitos) e crônicas (monócitos).

As hemácias em forma de foice, em comparação com eritrócitos normais, expressam maior número de moléculas de adesão na superfície externa da membrana celular (PS, CD36, CD47, CD49d e BCAM/LU). Essas moléculas vão permitir com que haja uma maior interação do endotélio e também com outras células, permitindo a propagação do processo de vaso-oclusão. Algumas dessas moléculas mencionadas (CD36 e o CD49d) vão ser encontradas nos reticulócitos. Nos pacientes com anemia falciforme, as células jovens são mais aderentes e encontram-se em maior quantidade, tendo um papel importante no fenômeno de vaso-oclusão (AZEVEDO, 2018).

A molécula CD36 trata-se de um receptor glicoprotéico que consegue se ligar a várias proteínas da matriz extracelular, como a trombospondina, a qual faz a intermediação da ligação da célula com o endotélio. Também é importante ressaltar que existe um antígeno de ativação tardia, VLA-4 ou $\alpha 4\beta 1$, sendo uma integrina que promove a interação entre célula e o endotélio, por meio da ligação direta com a VCAM-1, que está expressa no endotélio, ou por via fibronectina na matriz extracelular (RESENDE, 2018).

A molécula CD49d é um marcador que corresponde a cadeia $\alpha 4$ dessa integrina. E o CD47 é uma glicoproteína de transmembrana que no eritrócito parece ter associação com o complexo Rh. Essa glicoproteína vai servir de receptor da trombospondina (TSP), a qual faz a ligação entre o endotélio e o eritrócito por meio do receptor de vitronectina ($\alpha v\beta 3$), facilitando a quimiotaxia de leucócitos (AZEVEDO, 2018; RESENDE, 2018).

Um dos fenômenos de adesão mais bem caracterizados da anemia falciforme é a interação entre os eritrócitos falciformes com a laminina por meio do receptor de BCAM/LU. Esse receptor (*basal cell adhesion molecule*) trata-se de uma proteína que é produzida pelo grupo sanguíneo Lutheran e vai agir promovendo interações entre célula-célula e célula e matriz (TELEN, 2000; ZAGO; PINTO, 2007).

Em eritrócitos normais, a molécula de adesão fosfatidilserina (PS) está presente em maior quantidade na parte interna da membrana celular do que exposta na superfície do eritrócito. No entanto, em uma parcela dos eritrócitos falciformes essa situação se inverte. E uma maior exposição dessa molécula no eritrócito vai permitir uma adesão três vezes maior. Por meio da via TSP, a fosfatidilserina consegue se ligar ao receptor da vitronectina ($\alpha v\beta 3$) presente no endotélio. Existem estudos que fazem a relação da exposição da fosfatidilserina nos eritrócitos com a produção de trombina, que é uma substância fundamental para a formação de

coágulos de fibrina. Dessa forma, confirmando a relevância da exposição da PS, tendo um papel importante na adesão celular e também na ativação da cascata de coagulação no período da crise vaso-oclusiva (HEBBEL, 1997).

Por meio do tratamento, utilizando hidroxiureia, várias dessas alterações que ocorrem nas moléculas de adesão podem reduzir ou desaparecer, o que reforça a importância desses achados nas manifestações clínicas (ZAGO; PINTO, 2007).

3.2.4 Hemostasia

A hemostasia é um complexo mecanismo fisiológico de defesa contra a perda não controlada de sangue. As propriedades não trombogênicas das paredes intactas das células do vaso são responsáveis por manter o estado normal de fluidez do sangue na circulação. Uma vez ocorrido um dano nesses vasos, tem-se uma resposta hemostática que vai prevenir a hemorragia, ou seja, nesse processo ocorre um equilíbrio entre as vias pró-coagulantes e anticoagulantes, a fim de cessar o sangramento no local em que ocorreu a lesão, manter o fluxo sanguíneo contínuo e impedir o desenvolvimento da coagulação (BERGER *et al.*, 2014; RESENDE, 2018).

Depois de ocorrer uma lesão vascular e a exposição do subendotélio, ocorre ativação das plaquetas, que vão interagir com neutrófilos e monócitos no vaso em que se teve a lesão, e elas vão se agregar por meio de receptores, resultando na desgranulação com liberação de proteínas e moléculas, ativando novas plaquetas e participam também da reparação tecidual. Ainda no local da lesão tem-se a presença do colágeno e da trombina, que são potentes ativadores de trombócitos e vão contribuir no aumento do *pool* da formação do tampão plaquetário (RESENDE, 2018).

A coagulação pode ocorrer por meio da ativação sequencial de fatores plasmáticos em três fases (iniciação, amplificação e propagação) dependente de FT e também pela hemostasia primária mediada pelas plaquetas. Uma vez exposto, o FT vai se ligar ao FVII, clivando-o em FVIIa, resultando no complexo FT-FVIIa. Esse complexo vai clivar os fatores FIX e FX, respectivamente, em FIXa e FXa. Na superfície celular, FXa vai se associar ao FVa, que forma o complexo protrombinase, esse, por sua vez, converte protrombina em trombina. Na fase de iniciação, a quantidade pequena de trombina que foi gerada vai ativar plaquetas que vão aderir ao local da lesão. Concomitantemente, a trombina vai ativar o FV em FVa e o FVIII em FVIIIa, os quais atuam como cofatores do complexo protrombinase. Esse complexo vai agir ativando os fatores FII, FIX e FX, respectivamente, em FIIa, FIXa e FXa na superfície das plaquetas, gerando a amplificação da coagulação. Na fase de propagação, ocorre a formação de complexos tenases e protrombinases, sendo agrupados na superfície das plaquetas que estão

ativadas, isso faz com que intensifique a geração de trombina e a ativação plaquetária, resultando na formação de fibrina e a estabilização do coágulo (FERREIRA *et al.*, 2010; VERSTEEG *et al.*, 2013; PALTA; SAROA; PALTA, 2014).

Segundo Stypulkowski e Manfredini (2010), o FT, que é um importante iniciador da coagulação, em condições fisiológicas, geralmente não está expresso em células que estão em contato direto com o sangue, tais como, as células endoteliais e os leucócitos. No entanto, apresenta elevada expressão em pacientes com anemia falciforme e que pode aumentar nos episódios de dor aguda. Componentes plasmáticos podem fazer com que ocorra o aumento da expressão de FT em células endoteliais e/ou hematopoéticas, por exemplo, trombina, interleucina 1 (IL-1), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C reativa e endotoxinas. E estudos realizados revelaram que esses fatores encontram-se elevados em pacientes com anemia falciforme. A interação entre o FT com o fator VIIa vai gerar a ativação de serinoproteases, que inclui os fatores IX, X, XII e a trombina, que desencadeia a cascata da coagulação.

Na hemostasia tem-se um equilíbrio em que uma via vai agir interrompendo o sangramento e a outra vai remover o excesso de fibrina. Essa remoção do excesso de fibrina ocorre por meio do sistema fibrinolítico, o qual envolve enzimas que evitam o acúmulo desnecessário de fibrina intravascular e permite a fluidez do sangue. Nesse mecanismo tem-se a plasmina, um precursor inativo de plasminogênio, que vai lisar a rede de fibrina, resultando em produtos com diferentes pesos moleculares. Dentre esses produtos, tem-se o D dímero, que apresenta menor peso molecular, sendo constituído por duas subunidades as quais são derivadas de duas moléculas de fibrina, enquanto que a anti-plasmina vai agir inibindo a plasmina, realizando o controle da fibrinólise (RESENDE, 2018).

Pacientes com anemia falciforme apresentam, de forma crônica, níveis elevados de D dímero, isso significa que nesses pacientes, mesmo não estando em crise, ocorre a ativação da coagulação (STYPULKOWSKI; MANFREDINI, 2010; RESENDE, 2018).

3.3 Complicações da anemia falciforme

A anemia falciforme é conhecida como uma doença que apresenta natureza crônica, porém muitas de suas complicações são agudas. Algumas dessas podem se desenvolver ainda na infância até a adolescência e outras podem se manifestar após a fase adulta (OLIVEIRA, 2019). Essas complicações vão variar entre indivíduos, apresentando pacientes com poucas intercorrências clínicas e outros com múltiplos eventos. O quadro 1 apresenta as principais complicações clínicas de pacientes com anemia falciforme.

O paciente com anemia falciforme pode sentir dor, sendo esse um sintoma do tipo agudo ou crônico. Quando a dor é aguda, a mesma está associada a isquemia tecidual aguda, que é resultado da vaso-oclusão. Nos casos mais graves, essa dor sendo na região torácica pode ser acompanhada de febre, dispnéia e hipoxemia, caracterizando a síndrome torácica aguda, essa complicação aguda apresenta maior índice de mortalidade nessa doença. Durante o quadro agudo, faz-se necessário o controle imediato da dor. A escolha do analgésico a ser administrado para tratar essa dor vai depender da intensidade da mesma. Por meio de escalas subjetivas de dor, utilizadas na maioria dos serviços especializados no atendimento desses pacientes, os mesmos pontuam escolhendo de 1 a 10 a sua dor (ZAGO; PINTO, 2007).

O mecanismo que desencadeia a dor nessa doença é complexo e corresponde ao local em que ocorre. Como, por exemplo, a dactilite (síndrome mão-pé), que trata-se de um processo inflamatório, tendo como início a necrose da medula óssea nas porções distais dos membros. Logo, junto com a dor, tem-se sinais evidentes inflamatórios (edema e calor). No entanto, a síndrome torácica aguda apresenta uma origem mista, ou seja, envolvendo a vaso-oclusão e a infecção, que podem estar associadas. Existem evidências de casos em que ocorrem infecções primárias e secundárias por *Mycoplasma*, *Legionella* e *Chlamidia*, mesmo que a cultura de escarro e hemocultura para bactérias que apresentem resultados negativos (VICHINSKY *et al.*, 2000).

Quadro 1: Principais complicações da Anemia Falciforme.

continua

| |
|--|
| Grupo 1. Complicações hematológicas e suas sequelas |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Exacerbação aguda da anemia ● Hiperhemólise ● Crise aplásica |
| Grupo 2. Síndromes de dor da doença falciforme e complicações correlatas |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Síndromes de dor ● Episódios de vaso-oclusão |
| Grupo 3. Complicações que afetam órgãos maiores |
| Complicações neurológicas <ul style="list-style-type: none"> ● Acidente vascular encefálico (AVE) – Isquêmico ou hemorrágico ● Síndrome Moya-Moya ● Infarto cerebral silencioso ● Velocidade elevada no Doppler transcraniano (DTC) ● Ataque isquêmico transitório |

Quadro 1: Principais complicações da Anemia Falciforme.*conclusão***Complicações oftalmológicas**

- Retinopatia

Complicações cardíacas

- Cardiomegalia
- Hipertensão arterial sistêmica

Complicações pulmonares

- Síndrome torácica aguda

Complicações gastrointestinais/ hepatobiliares

- Colelitíase

Complicações renais/ geniturinárias

- Insuficiência renal crônica
- Priapismo

Complicações esplênicas

- Sequestro esplênico agudo

Complicações musculares/ esqueléticas/ cutâneas

- Osteonecrose ou necrose avascular
- Dactilite ou Síndrome de mão-pé
- Úlceras de perna

Distúrbios do crescimento e desenvolvimento**Infecções recorrentes**

Fonte: Adaptado de ARCANJO, 2020.

No caso de dor crônica, a mesma é mais complexa, pois apresenta, na maioria dos casos, mais de uma causa. Frequentemente, pode estar associada a necrose asséptica da cabeça do fêmur ou úmero, em decorrência de uma isquemia óssea crônica em locais com pouca vascularização. Para essa situação, o paciente utiliza analgésico de forma contínua, porém pode não ter um controle satisfatório do quadro. Um tratamento definitivo para essa situação é a colocação de próteses ortopédicas, que é um modalidade terapêutica utilizada nos casos com um importante comprometimento da deambulação, pois essas próteses apresentam uma meia vida diminuída nesses pacientes em consequência de uma alta taxa de infecção (JEONG *et al.*, 2005; ZAGO; PINTO, 2007).

A síndrome torácica aguda, seguida de crises de dor, é a segunda maior causa de internação dos pacientes com (AF), pois a primeira é a crise algica. Trata-se de uma complicação pulmonar dessa doença, estando associada a elevadas taxas de mortalidade e morbimortalidade. Essa complicação caracteriza-se pela presença do infiltrado pulmonar, que pode ser evidenciado através de radiografia do tórax, podendo o paciente apresentar febre, dor torácica e sintomas respiratórios, como taquipneia, dispneia, tosse e hemoptise (ARCANJO, 2020).

O sequestro esplênico agudo (SEA) é uma complicação grave e comum dentre esses pacientes, sendo uma das principais causas de mortalidade infantil. Caracteriza-se por inchaço do baço que ocorre de forma rápida em consequência da vaso-oclusão de eritrócitos, os quais ficam aprisionados nos sinusóides esplênicos devido a uma relativa acidez e hipóxia local, e subsequente queda dos níveis de hemoglobina com contagem normal de reticulócitos, resultando em um quadro de anemia grave e hipovolemia. As crianças que apresentam esse quadro clínico, elas frequentemente necessitam da hospitalização e terapia transfusional e também esplenectomia é fundamental em decorrência da elevada taxa de recorrência de SEA (OLIVEIRA, 2019). Também pode ocorrer com frequência, além dos eventos vaso-oclusivos, pequenos infartos de tecidos que, com o decorrer do tempo, podem resultar em um quadro de hipoesplenismo funcional com redução de forma gradual das funções imunológicas do baço, favorecendo o surgimento de infecções (ARCANJO, 2020).

O acidente vascular cerebral (AVC) é outro evento agudo que contribui de forma significativa para a morbimortalidade dos pacientes com AF. O AVC é descrito como um evento neurológico agudo, sendo secundário a estenose e oclusão de artérias cerebrais, tendo como consequência a isquemia tecidual, o que leva a manifestação de sinais e sintomas neurológicos por menos de 24 horas. No paciente com AF, o AVC ocorre com frequência nas grandes artérias poligonais de Willis, local em que as artérias cerebrais médias, cerebrais anteriores e carótida interna são frequentemente relacionadas a esse desfecho. As crianças que apresentam AF apresentam altas chances, ou seja, 300 vezes a mais, em desenvolver AVC ao serem comparadas à população pediátrica em geral. O mecanismo fisiopatológico da AF que contribui para o desfecho em AVC inclui um aumento da adesão de hemácias em forma de foíce, a ativação endotelial anormal, respostas inflamatórias e a coagulação desregulada (OLIVEIRA, 2019; ARCANJO, 2020).

O priapismo é uma condição patológica comum do trato geniturinário na AF. Estudos apontam que aproximadamente 30-45% dos pacientes do sexo masculino poderão apresentar pelo menos 1 episódio de priapismo no decorrer da vida. Tem como característica a ereção persistente e dolorosa peniana sem a ocorrência do estímulo sexual. Caso essa condição não seja amenizada em um período de 4 a 6 horas, podem ocorrer danos irreversíveis ao órgão genitário masculino, tais como, necrose do tecido erétil e fibrose (ANELE *et al.*, 2018).

Além das complicações mencionadas, os pacientes com AF podem desenvolver, porém em menor frequência em decorrência a elevação do risco com a idade, complicações como colelitíase, necrose asséptica de cabeça de fêmur, cardiopatias, nefropatias e úlceras de membros inferiores (ARCANJO, 2020).

3.4 Tratamento

Para o tratamento, atualmente, três abordagens terapêuticas são utilizadas: transfusão de eritrócitos, medicamento hidroxiureia e transplante de células-tronco hematopoiéticas (ARCANJO, 2020).

Por meio das transfusões sanguíneas acontece o aumento da concentração de HbA e a redução da concentração de HbS. Isso ocorre devido à diluição do sangue do paciente por receber hemácias do doador. Essa redução de HbS ou a elevação da concentração de Hb é benéfica para o paciente, pois ambos vão antagonizar os efeitos hemolíticos causados pela doença. Através dessa transfusão, a produção endógena de eritropoetina é suprimida, consequentemente reduz posteriormente a produção de novas hemácias contendo HbS. Para determinar a frequência de utilização dessa terapia é preciso avaliar a concentração total de hemoglobina do paciente, porcentagem de HbS, contagem de reticulócitos, bem como os níveis de ferritina sérica, pois existe o risco de ocorrência de sobrecarga de ferro relacionado a terapia de transfusões crônicas (PARISE; BERLINER, 2016; AZAR; WONG, 2017).

Esse tratamento por meio da transfusão pode causar danos, pois pode expor os pacientes a agentes infecciosos, resultando em aloimunização, hiperviscosidade sanguínea e hemossiderose (BRASIL, 2015).

O deferasirox é um agente quelante que é utilizado para reduzir os níveis de ferro do paciente devido ao tratamento com uso da transfusão sanguínea (TELES *et al.*, 2021). No tratamento paliativo, faz-se o uso de penicilina oral ou injetável, sendo obrigatória até os 5 anos de idade, analgésicos, antibióticos e anti-inflamatórios (BRASIL, 2014).

Segundo Cançado *et al.* (2009), para a terapia medicamentosa é recomendável o uso de ácido fólico e a hidroxiureia (HU). O ácido fólico, complemento vitamínico, tem importância na formação de eritrócitos, sendo de uso contínuo pelos pacientes, pois o uso de HU causa macrocitose, dificultando o reconhecimento da deficiência de ácido fólico, portanto, recomendado o seu uso de forma profilática concomitante à HU.

A hidroxiureia, que é um agente citostático, é a terapia com maior êxito, pois acentua a fração de hemoglobina fetal nos glóbulos vermelhos, bloqueando os efeitos da siclemia, devido à redução da polimerização da HbS em situação de baixa oxigenação, fazendo com que ocorra a redução da sintomatologia. Esse fármaco permite o aumento da hidratação das hemácias, da taxa hemoglobínica e também promove uma produção maior de óxido nítrico, bem como diminui a expressão de algumas moléculas de adesão. No entanto, esse medicamento

é contraindicado para crianças, pois não possui forma farmacêutica líquida (TELES *et al.*, 2021).

Para iniciar o tratamento com hidroxiureia é necessário seguir os critérios definidos na Portaria nº 55, de 29 de janeiro de 2010, em que estabelece o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – anemia falciforme. O paciente atender as seguintes informações: ter mais de três anos de idade, comparecer às consultas e realizar os exames laboratoriais periódicos, mulheres em idade reprodutiva devem ter teste de gravidez negativo (beta-HCG sérico) e se comprometerem em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia com HU. Também é preciso nos últimos 12 meses obedecer a um dos seguintes critérios: ter três ou mais episódios algícos agudos com necessidade de atendimento médico, mais de um evento de síndrome torácica aguda, hipoxemia crônica ou outras situações em que se tenha comprovação de lesão crônica de órgão, Hb < 7g/dL, HbF < 8%, leucocitose >20.000/mm³, desidrogenase láctica 2 vezes acima do valor de referência para a idade e alterações do exame ecodoppler transcraniano (BRASIL, 2010).

Pesquisas demonstraram que o tratamento utilizando a hidroxiureia permite que o perfil imunológico dos pacientes em uso deste fármaco apresentasse um perfil mais próximo de indivíduos saudáveis. Também pode-se verificar que ocorre um aumento de linfócitos TCD4+. Isso permite uma melhora em relação aos status imunológico dos pacientes tratados com hidroxiureia em relação aqueles que recebem tratamento por meio da transfusão. No entanto, há registros na literatura de crianças que realizaram o tratamento da AF utilizando hidroxiureia e as mesmas tiveram redução das células TCD4 de memória. Essa diminuição nas células de memória é um fator de grande importância, pois apresenta como consequência respostas mais lentas de determinadas vacinas, porém sem prejuízo para a eficácia final (LIMA, 2018).

A resposta ao tratamento com uso de hidroxiureia em paciente adulto pode ser condicionada a capacidade da medula óssea de suportar doses moderadas de hidroxiureia, que permite os precursores eritróides, que sintetizam HbF, regenerarem-se. Um teste *in vitro* para prever a resposta eritróide ao tratamento com hidroxiureia seria útil, porém existem poucos dados relatados sobre isso. Pesquisas apontam que elementos genéticos, ligados ou não ao *cluster* de genes do tipo β -globina, modulam a expressão de HbF e, provavelmente, a resposta de HbF à hidroxiureia (STEINBERG, 2006).

A hidroxiureia apresenta inúmeros benefícios, tendo um perfil seguro de toxicidade a curto prazo. Logo, o início precoce do tratamento com esse fármaco pode diminuir ou prevenir danos crônicos aos órgãos, que são conhecidos por ter início ainda na primeira infância, especificamente lesões relacionadas à foice no cérebro, rim e baço. Em estudos pilotos pode-se

verificar que o tratamento com HU pode levar a preservação da função esplênica e cerebral e não apresentou, como resultado, atraso no crescimento ou outras toxicidades agudas (MCGANN; WARE, 2015).

No entanto, não existem evidências sugerindo que a HU tenha efeitos adversos sobre a função renal ou hepática. Porém, a função renal precisa ser medida no início do tratamento, pois esse medicamento apresenta eliminação principalmente por excreção renal. Dentre os efeitos colaterais clínicos mais comumente relatados da terapia com HU, tem-se o desconforto gastrointestinal leve, o escurecimento da pele e raramente leve afinamento do cabelo (MCGANN; WARE, 2015).

Para Steinberg (2006), a falta de efetividade ou a toxicidade interferem na evolução do quadro clínico dos pacientes em tratamento com hidroxiureia, ou seja, 50% dos pacientes não poderão ter o benefício do fármaco por um longo período de tempo, impactando na saúde desses indivíduos.

Para o caso de dor leve, os medicamentos mais utilizados são analgésicos como dipirona e paracetamol, sendo administrados por via oral. Porém, para os casos mais graves, faz-se necessário o uso de opióides como, por exemplo, a morfina. Nos casos mais graves e moderados faz-se a hidratação do paciente por via endovenosa com salina a 0,9% para que ocorra a redução da viscosidade sanguínea e também corrigir possível desidratação, que favorece a formação drepanócitos (ZAGO; PINTO, 2007).

Atualmente, o único tratamento que apresenta potencial curativo disponível para os pacientes com AF é através do transplante de medula óssea. Em crianças que apresentavam eventos sintomáticos cerebrovasculares e que foram submetidas ao transplante de medula óssea, não houveram relatos de recorrência de acidente vascular encefálico (ARCANJO, 2020).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo

O presente trabalho trata-se de um estudo observacional, descritivo, de delineamento transversal (prevalência-período) e de base populacional, com processo de amostragem de pessoas com mais de 18 anos diagnosticadas com anemia falciforme residentes no Estado do Ceará, sendo atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE e Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC, no período de 2017 a 2018.

4.2 Critérios de inclusão e não inclusão

Em relação aos critérios de inclusão, os prontuários analisados eram de pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de Anemia Falciforme (subtipo SS, SC, SF e Sβeta talassemia), de ambos os sexos, sendo atendidos pelo HEMOCE e HUWC. Para os critérios de não inclusão, os pacientes que apresentaram concomitantemente outras doenças hematológicas.

4.3 Variáveis avaliadas

As variáveis investigadas estão relacionadas às características demográficas e socioeconômicas: sexo (feminino; masculino); faixa etária; região geográfica.

Em relação aos dados sobre a saúde, as respostas obtidas foram “sim ou não”, ou seja, avaliou se o paciente apresentava ou não complicações que eram conhecidas da literatura e também outras doenças que possam ser identificadas no estudo, com base nas informações registradas no prontuário de cada paciente, sendo analisadas: hipertensão, úlcera, AVC, síndrome torácica aguda, sepse, astenia, sequestro esplênico, hepatite, pneumonia, alterações renais, necrose óssea, hepatomegalia, dispnéia, convulsões, crises vaso-oclusivas, colelitíase, osteomielite, úlcera de membros, crise algica e uso do medicamento hidroxiureia.

4.4 Análises de laboratório

Os dados laboratoriais coletados dos resultados de exames de rotina, fixados nos prontuários dos pacientes, foram avaliados quanto aos parâmetros: hemácia, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), Leucócitos, Neutrófilos, Plaqueta, HbA2 (hemoglobina A2), HbF (hemoglobina fetal), HbA (hemoglobina normal), HbS (hemoglobina S), Reticulócitos, Ferro sérico, CLLF (Capacidade Latente de Ligação de Ferro),

CTLF (Capacidade Total de Ligação de Ferro), Transferrina, IST (índice de saturação da transferrina), Ferritina.

4.5 Análise estatística

Os dados foram submetidos a uma análise no programa estatístico SPSS versão 22.0, utilizando o conjunto de comandos apropriados para a análise de amostras complexas e garantindo a necessária ponderação, considerando-se o desenho amostral. Realizou-se análise descritiva de forma exploratória das variáveis do estudo, sendo demonstradas as frequências relativas e os respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). Para a realização da comparação das médias, utilizou-se o teste t de *student* e as frequências de variáveis categóricas serão comparadas com o teste de qui-quadrado.

4.6 Aspectos éticos

Este trabalho apresenta aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, envolvendo seres humanos do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) e Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC, através do parecer de aprovação nº 2.979.265. Serão respeitados todos os preceitos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Como os pacientes não serão abordados para a realização da pesquisa, o projeto ocorrerá mediante a apresentação de um termo de solicitação de dispensa de TCLE para o comitê de ética.

5 RESULTADOS

Os 89 pacientes incluídos nesta coorte retrospectiva foram avaliados no período de 2017 a 2018, acompanhados pelo HEMOCE e HUWC, dos quais foram analisados seus prontuários. Dentre os pacientes, 87 eram do Ceará, 1 do Rio de Janeiro e 1 de São Paulo. Desses 89 pacientes, 43% deles residiam em Fortaleza.

Dentre os pacientes, 55 (62%) eram do sexo feminino e 34 (38%) eram do sexo masculino. A média geral de idade, incluindo todos os participantes, foi de $31,66 \pm 10,73$ anos, indicando que a maioria dos pacientes eram adultos jovens, informações que podem ser visualizadas na tabela 1.

Tabela 1 – Características demográficas e socioeconômicas. (Continua)

| Variável | N total = 89 |
|--------------------------|--------------|
| Idade (anos) | |
| 18 – 20 | 11 |
| 21 – 30 | 36 |
| 31 – 40 | 25 |
| 41 – 50 | 11 |
| Acima de 50 | 6 |
| Sexo | |
| Feminino | 55 |
| Masculino | 34 |
| Região geográfica | |
| Fortaleza | 40 |
| Juaribe | 4 |
| Maranguape | 4 |
| Tauá | 4 |
| Canindé | 2 |
| Crateús | 2 |
| Pacajus | 2 |
| Pedra Branca | 2 |
| Quixeramobim | 2 |
| São Benedito | 2 |
| Trairi | 2 |
| Milha | 2 |
| Várzea Alegre | 2 |
| Alcântara | 1 |

Tabela 1 – Características demográficas e socioeconômicas. (Conclusão)

| | |
|-------------------------|---|
| Amontada | 1 |
| Banabuiú | 1 |
| Cascavel | 1 |
| Caucaia | 1 |
| Chorozinho | 1 |
| Itapagé | 1 |
| Itapipoca | 1 |
| Itatira | 1 |
| Jaguaretama | 1 |
| Morada Nova | 1 |
| Palmácea | 1 |
| Paraipaba | 1 |
| Paramoti | 1 |
| Quixadá | 1 |
| Quixeré | 1 |
| Redenção | 1 |
| São Gonçalo do Amarante | 1 |
| Senador Pompeu | 1 |

Fonte: Elaborado pela autora.

Dentre os pacientes em acompanhamento, realizou-se um levantamento da frequência das complicações clínicas apresentadas. Dessas complicações, as mais frequentes foram: crise álgica (97,8%), pneumonia (61,8%), colelitíase (53,9%), doença cardíaca (44,9%), hepatomegalia (43,8%), dispneia (40,4%), alterações renais (37,1%) síndrome torácica aguda (30,3%), úlcera de membros (30,3%) e infecções recorrentes (28,1%). Essas complicações estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Frequência das Complicações em Pacientes com Anemia Falciforme. (Continua)

| Variável | Presença de complicações (n total=89) | |
|-------------------------|---------------------------------------|------------|
| | SIM (%) | NÃO (%) |
| Crise Álgica | 97,8 | 2,2 |
| Pneumonia | 61,8 | 38,2 |
| Colelitíase | 53,9 | 46,1 |
| Doença cardíaca | 44,9 | 53,9 |
| Hepatomegalia | 43,8 | 56,2 |
| Dispneia | 40,4 | 59,6 |
| Alterações renais | 37,1 | 62,9 |
| Síndrome torácica aguda | 30,3 | 69,7 |
| Úlcera membros | 30,3 | 69,7 |
| Infecções recorrentes | 28,1 | 71,9 |
| Crise vaso-oclusiva | 22,5 | 77,5 |

Tabela 2 - Frequência das Complicações em Pacientes com Anemia Falciforme.

| | | (Conclusão) |
|--------------------------------------|------|-------------|
| Necrose óssea | 20,2 | 79,8 |
| Hepatite | 15,7 | 84,3 |
| Acidente Vascular Cerebral (AVC) | 12,4 | 87,6 |
| Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) | 11,2 | 88,8 |
| Astenia | 10,1 | 89,9 |
| Crises convulsivas | 10,1 | 89,9 |
| Sepse | 3,4 | 95,5 |
| Osteomielite | 3,4 | 96,6 |
| Tuberculose | 2,2 | 96,6 |
| Sequestro esplênico | 1,1 | 98,9 |

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Dos pacientes acompanhados, 63 deles faziam o tratamento com o medicamento hidroxiureia.

Na Tabela 3 são apresentadas as relações das complicações e o uso ou não de HU. Verificou-se uma associação em relação à crise convulsiva e o uso de HU, em que das 9 pessoas que apresentaram a mencionada complicação, 14,3% delas faziam o uso de HU, e 26 pessoas que não faziam o uso desse medicamento não apresentaram essa complicação.

As outras complicações não demonstraram associação significativa em relação ao uso de hidroxiureia.

Tabela 3 – Relação das complicações e o uso de hidroxiureia.

(Continua)

| Variável | Uso de Hidroxiureia | | p |
|---------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| | Sim, n (%) | Não, n (%) | |
| Acidente Vascular Cerebral | | | |
| Sim | 10 (15,9) | 1 (3,8) | 0,117 |
| Não | 53 (84,1) | 25 (96,2) | |
| Hipertensão Arterial Sistêmica | | | |
| Sim | 8 (12,7) | 2 (7,7) | 0,496 |
| Não | 55 (87,3) | 24 (92,3) | |
| Hepatite | | | |
| Sim | 8 (12,7) | 6 (23,1) | 0,221 |
| Não | 55 (87,3) | 20 (76,9) | |
| Pneumonia | | | |
| Sim | 42 (66,7) | 13 (50) | 0,141 |
| Não | 21 (33,3) | 13 (50) | |
| Sepse | | | |
| Sim | 3 (4,8) | 0 (0) | 0,258 |
| Não | 60 (95,2) | 26 (100) | |

Tabela 3 – Relação das complicações e o uso de hidroxiureia.*(Continuação)*

| | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|--------|
| Tuberculose | | | |
| Sim | 2 (3,2) | 0 (0) | 0,527 |
| Não | 60 (95,2) | 26 (100) | |
| Infecções recorrentes | | | |
| Sim | 20 (31,7) | 5 (19,2) | 0,232 |
| Não | 43 (68,3) | 21 (80,8) | |
| Alterações renais | | | |
| Sim | 21 (33,3) | 12 (46,2) | 0,255 |
| Não | 42 (66,7) | 14 (53,8) | |
| Necrose óssea | | | |
| Sim | 16 (25,4) | 2 (7,7) | 0,059 |
| Não | 47 (74,6) | 24 (92,3) | |
| Doença cardíaca | | | |
| Sim | 32 (50,8) | 8 (30,8) | 0,084 |
| Não | 31 (49,2) | 18 (69,2) | |
| Dispneia | | | |
| Sim | 22 (34,9) | 14 (53,8) | 0,098 |
| Não | 41 (65,1) | 12 (46,2) | |
| Astenia | | | |
| Sim | 6 (9,5) | 3 (11,5) | 0,774 |
| Não | 57 (90,5) | 23 (88,5) | |
| Hepatomegalia | | | |
| Sim | 30 (47,3) | 9 (34,6) | 0,261 |
| Não | 33 (52,4) | 17 (65,4) | |
| Crises convulsivas | | | |
| Sim | 9 (14,3) | 0 (0) | 0,042* |
| Não | 54 (85,7) | 26 (100) | |
| Crise vaso –oclusiva | | | |
| Sim | 17 (27,0) | 3 (11,5) | 0,112 |
| Não | 46 (73,0) | 23 (88,5) | |
| Colelitíase | | | |
| Sim | 38 (60,3) | 10 (38,5) | 0,060 |
| Não | 25 (39,7) | 16 (61,5) | |
| Osteomielite | | | |
| Sim | 3 (4,8) | 0 (0) | 0,258 |
| Não | 60 (95,2) | 26 (100) | |
| Sequestro esplênico | | | |
| Sim | 0 (0) | 1 (3,8) | 0,117 |
| Não | 63 (100) | 25 (96,2) | |
| Síndrome torácica aguda | | | |
| Sim | 19 (30,2) | 8 (30,8) | 0,955 |
| Não | 44 (69,8) | 18 (69,2) | |
| Úlcera membros | | | |
| Sim | 21 (33,3) | 6 (23,1) | 0,339 |
| Não | 42 (66,7) | 20 (76,9) | |

Tabela 3 – Relação das complicações e o uso de hidroxiureia. (Conclusão)

| Crise álgica | | | |
|---------------------|-----------|-----------|-------|
| Sim | 62 (98,4) | 25 (96,2) | 0,513 |
| Não | 1 (1,6) | 1 (3,8) | |

Nota: valor *p* menor que 0.05 foi considerado estatisticamente significativo – teste de qui-quadrado.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Em relação às análises de laboratório, realizou-se um levantamento dos resultados dos prontuários dos pacientes em tratamento com uso de hidroxiureia e aqueles que não estavam, conforme a Tabela 4.

Tabela 4 – Variáveis laboratoriais e o uso de HU.

(Continua)

| Variável | Uso de HU | | <i>p</i> |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| | Sim (n=63) | Não (n=26) | |
| HbF, (g/dL) | 16,20 ± 0,9633 | 18,79 ± 1,708 | 0,1660 |
| HbA2, (%) | 3,384 | 3,315 | 0,6085 |
| HbS, (g/dL) | 78,36 ± 1,297 | 82,39 ± 1,283 | 0,0688 |
| Hemácias, (milhões/mm ³) | 2,416 ± 0,06385 | 2,609 ± 0,09961 | 0,1056 |
| Hemoglobina, (g/dL) | 9,403 ± 0,1896 | 8,962 ± 0,3058 | 0,2170 |
| Hematócrito, (%) | 27,19 ± 0,5656 | 26,03 ± 0,9219 | 0,2761 |
| VCM, (fL) | 112,8 ± 2,258 | 100,9 ± 2,097 | 0,0022* |
| HCM, (pg) | 39,51 ± 0,5468 | 34,81 ± 0,8661 | < 0,0001* |
| CHCM, (g/dL) | 34,62 ± 0,1927 | 34,45 ± 0,2987 | 0,6273 |
| Leucócitos, (/mm ³) | 9224 ± 432,1 | 11219 ± 663,9 | 0,0141* |
| Neutrófilos, (/mm ³) | 4687 ± 326,0 | 5844 ± 435,2 | 0,0491* |
| Plaquetas, (/mm ³) | 348497 ± 13004 | 388892 ± 23721 | 0,1142 |
| Reticulócitos, (/mm ³) | 214817 ± 10363 | 240387 ± 15020 | 0,1774 |

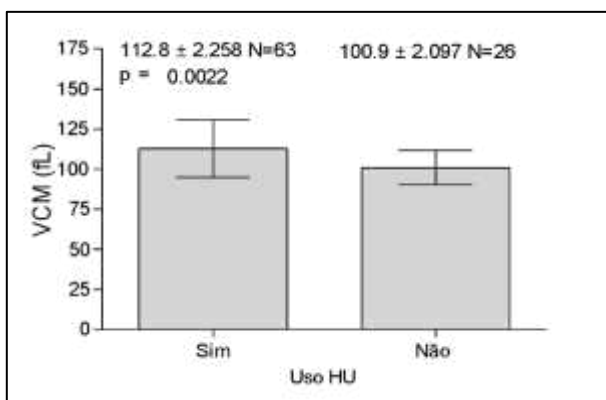
Tabela 4 – Variáveis laboratoriais e o uso de HU. (Conclusão)

| | | | |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Ferro sérico, ($\mu\text{g/dL}$) | $125,6 \pm 5,991$ | $101,7 \pm 8,235$ | 0,0282* |
| CLLF, ($\mu\text{g/dL}$) | $286,2 \pm 13,46$ | $283,0 \pm 21,72$ | 0,8991 |
| CTLF, ($\mu\text{g/dL}$) | $411,8 \pm 13,93$ | $384,7 \pm 23,49$ | 0,3068 |
| Transferrina, (mg/dL) | $286,5 \pm 11,15$ | $264,8 \pm 18,79$ | 0,3068 |
| IST, (%) | $31,67 \pm 1,611$ | $27,90 \pm 2,328$ | 0,2001 |
| Ferritina, | $472,8 \pm 53,65$ | $445,2 \pm 110,4$ | 0,8016 |

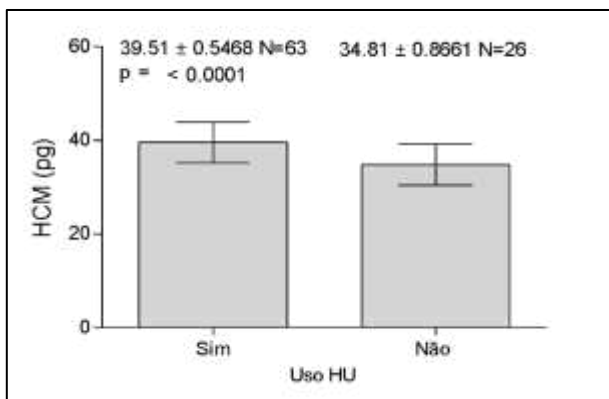
Nota: HbF- Hemoglobina Fetal/ Hemoglobina A2/ VCM – Volume corpuscular médio / HCM – Hemoglobina Corpuscular média/ CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média/ CLLF - Capacidade Latente de Ligação do Ferro/ CTLF - Capacidade Total de Ligação ao Ferro/ IST – Índice de Saturação da Transferrina/ Interferon gama. * Valores de *p* com diferença significativa ao nível 0,05 entre os parâmetros dos pacientes em uso ou não de HU – teste T não pareado.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

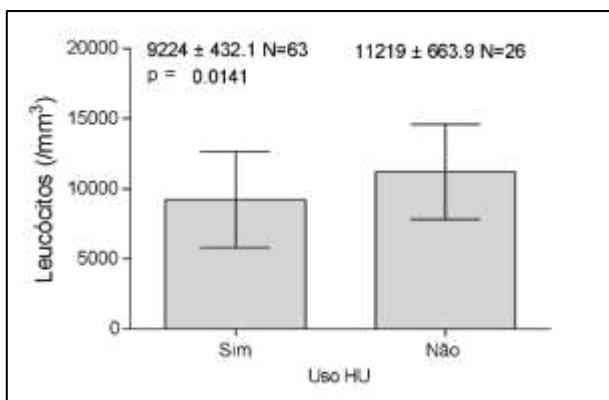
O teste T não pareado dessa avaliação demonstrou resultados com diferenças entre as seguintes variáveis: volume corpuscular médio (VCM) (figura 3) hemoglobina corpuscular média (HCM) (figura 4), leucócitos (figura 5), neutrófilos (figura 6) e ferro sérico (figura 7). O resultado dessas análises em pacientes que estavam em uso de hidroxiureia apresentou valor maior em relação aos parâmetros VCM, HCM e ao ferro sérico e menor para leucócitos e neutrófilos.

Figura 3 – Relação do uso de HU e o Volume Corpuscular Médio

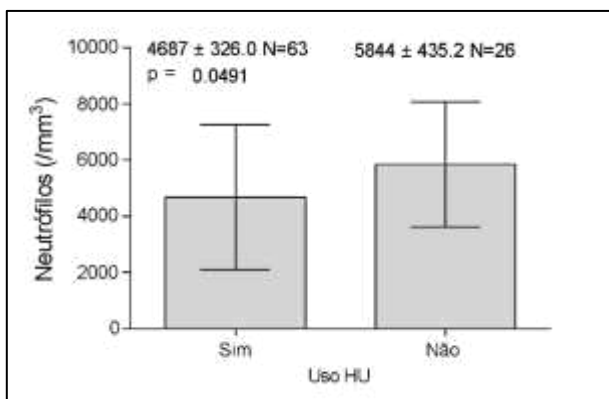
Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Figura 4 – Relação do uso de HU e a Hemoglobina Corpuscular Média

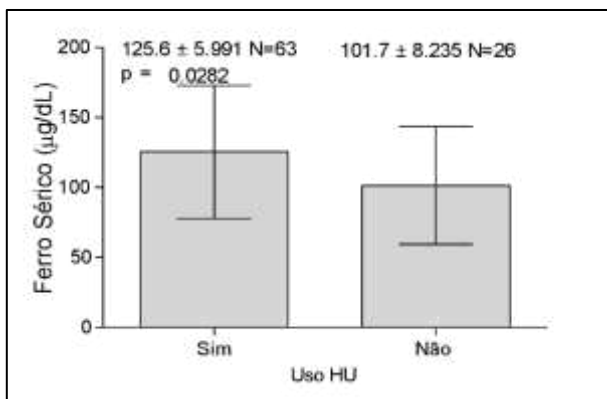
Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Figura 5 – Relação do uso de HU e os Leucócitos

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Figura 6 - Relação do uso de HU e os Neutrófilos

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Figura 7 - Relação do uso de HU e o Ferro

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

6. DISCUSSÃO

O elevado número de complicações da anemia falciforme demonstra o alto grau de importância para o profissional da saúde pública em relação ao atendimento desses pacientes. No presente estudo, ao se comparar pacientes com anemia falciforme do sexo masculino com feminino, verificou-se a predominância de mulheres 55 (62%) em relação aos homens 34 (38%), que pode ser devido ao pequeno número da amostra, uma vez que a doença não é ligada ao sexo (IRALA; RODRIGUES, 2019). Dessa população, acompanhada pelo HEMOCE e HUWC, identificou-se que a maioria eram de adultos jovens. Essa predominância de faixa etária em acompanhamento também foi observada na pesquisa realizada por Pires *et al* (2022), em que a predominância de adultos jovens pode ser em decorrência da expectativa de vida desses pacientes.

Identificou-se um baixo percentual de idosos nos prontuários. A literatura informa que a expectativa de vida desses pacientes é de 40 e 50 anos, ou seja, ainda é baixa (RODRIGUES *et al.*, 2018). O diagnóstico precoce da anemia falciforme é de grande importância e também fator de prevenção no que se refere às complicações dessa doença, pois um acompanhamento desses pacientes e o uso de medidas preventivas podem interferir de forma positiva (SILVA *et al.*, 2017).

Em relação a frequência das complicações, a crise algica apresentou maior frequência (97,8%). Segundo Souza *et al* (2016), essa é a complicação mais frequente em pacientes com anemia falciforme e tem duração de 3 a 5 dias, sendo uma das primeiras manifestações da doença. Isso ocorre devido ao dano tissular isquêmico, formado devido à obstrução do fluxo sanguíneo em decorrência das hemácias em forma de foice. Logo, a redução do fluxo sanguíneo leva a hipóxia regional e acidose, podendo acelerar a formação de drepanócitos e, conseqüentemente, aumentar o dano isquêmico. O paciente com AF pode apresentar dor aguda, devido a vaso oclusão; e crônica, sendo essa mais complexa devido à associação, na maioria dos casos, a outro fator, por exemplo, a necrose asséptica da cabeça do úmero ou do fêmur (SOUZA *et al.*, 2016).

No que se refere as complicações pulmonares, pneumonia e síndrome torácica aguda, verificou-se que mais da metade dos pacientes em estudo tiveram essas complicações, sendo pneumonia com 61,8% e síndrome torácica aguda com 30,3%. Segundo Irala e Rodrigues (2019), as complicações pulmonares estão diretamente relacionadas aos fenômenos vaso-oclusivos. Segundo Oliveira *et al* (2022), o pulmão é um dos órgãos mais afetado pela anemia falciforme e pode causar morbimortalidade em decorrências dos eventos vaso-oclusivos. Em

relação a síndrome torácica aguda, essa causa no paciente dor torácica, tosse febre e hiperventilação, gerando uma lesão pulmonar em consequência de infecção, embolia gordurosa e sequestro de células falciformes nos vasos pulmonares, culminando em infarto pulmonar.

No presente estudo, 44,9% dos pacientes do estudo apresentaram complicações cardíacas. Segundo Gladwin (2016), pesquisas mostram que a medida que a população com anemia falciforme envelhece, a prevalência e o impacto da doença cardiovascular aumentam.

Pacientes com anemia falciforme podem apresentar insuficiência cardíaca direita e progressiva, sendo uma consequência da hipertensão arterial pulmonar, que é causada pelo aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, proliferação do músculo liso e da íntima e trombose *in situ*, lesando as arteríolas pulmonares e aumentando a resistência vascular pulmonar (LAI *et al.*, 2014). A prevalência de hipertensão pulmonar é maior em indivíduos com anemia falciforme (HOEPER *et al.*, 2014). A insuficiência cardíaca é uma complicação pouco frequente na anemia falciforme, porém, segundo a literatura, as taxas de incidência podem estar crescendo em virtude do aumento da sobrevida dos indivíduos (SACHDEV; ROSING; THEIN, 2021).

A dispneia de esforço apresentou uma frequência de 40,4%. Segundo Machado (2015), a dispneia de esforço é um sintoma associado à hipertensão pulmonar. Os indivíduos que tem anemia falciforme apresentam dispneia ao realizar atividade do tipo caminhar, subir escada, executar atividades de esforço elevado, indicando um prejuízo da capacidade funcional dessa população (SILVA, 2019).

Em relação a hepatomegalia, verificou-se a ocorrência de 43,8% dos pacientes do estudo. Na anemia falciforme, a anormalidade hepática pode ter como causa vários fatores, que dentre eles incluem a obstrução falciforme dos sinusóides, levando ao aumento de infarto hepático durante os episódios vaso-oclusivos, sequestro esplênico e insuficiência cardíaca. Além desses fatores, a isquemia, hepatite viral relacionada à transfusão sanguínea, sobrecarga de ferro e cálculos biliares contribuem para a patogênese da doença hepática (UCHE, 2022).

No que diz respeito a relação das complicações e o uso de hidroxiureia, verificou-se uma observação importante acerca da crise convulsiva, em que dentre os 89 pacientes em acompanhamento, 9 (14,3%) que estavam em tratamento apresentaram crise convulsiva; dos que não apresentaram a referida complicação, 54 (85,7%) estavam em tratamento e 26 (100%) não estavam em tratamento. Logo, avaliando esses valores, pode-se verificar que todos os pacientes que estavam em tratamento tiveram crise convulsiva. Segundo Marçal *et al.* (2022), a HU pode causar efeitos adversos, dentre eles a convulsão. Em raras ocasiões, houve relatos de alucinações e convulsões (HUMPHREYS, 2012).

A crise convulsiva nos indivíduos com anemia falciforme tem maior prevalência em ocorrer do que na população em geral, sendo mais difícil de se tratar nas pessoas com a doença falciforme, e estudos apontam que está associada ao aumento da taxa de mortalidade e também a morte precoce (DEBAUN; KIRKHAM, 2016).

Os fatores de risco para as convulsões na anemia falciforme são poucos demonstrados, tendo algumas causas apresentadas na literatura, tais como: a ocorrência maior em homens e crianças que tiveram dactilite; AVC envolvendo o córtex durante a infância, aumentando o risco do desenvolvimento de convulsão. A convulsão pode ocorrer nas primeiras 24 horas após ocorrer um AVC e o paciente pode desenvolver epilepsia nos próximos 6 meses (NAWAISEH *et al.*, 2021).

No entanto, pode-se verificar que mesmo em tratamento com HU, outras complicações apresentaram elevado valor de incidência, tais como: pneumonia 42 (66,7%), doença cardíaca 32 (50,8) e hepatomegalia 30 (47,3).

Um estudo de coorte retrospectivo realizado com pacientes de 30 anos com objetivo de estimar a sobrevida, mortalidade e causas de óbito de indivíduos que estão ou não em tratamento com HU com anemia falciforme apontou 10 óbitos no período da pesquisa, sendo 40% das causas eram de pneumonia (ARAÚJO *et al.*, 2015).

Outro estudo do tipo experimental realizado com camundongos demonstrou que o uso de HU reduziu a inflamação pulmonar e apontou que o medicamento confere proteção contra pneumonia pneumocócica. Esse fármaco tem como ação afetar as interações leucócito-endotelial na doença falciforme e, conseqüentemente, gerar proteção contra a sepse pneumocócica letal. Essa informação é de grande importância, uma vez que qualquer quadro de infecção bacteriana nesses pacientes pode evoluir para sepse, tendo um quadro toxêmico associado. Caso não seja identificado de forma precoce e tratado, pode ser, muitas vezes, letal (PRETTO, 2017).

Segundo Bispo (2013), a função esplênica diminuída em paciente com anemia falciforme pode contribuir com uma maior probabilidade de se ter infecções, que podem ocorrer em áreas acometidas pela doença como, por exemplo, os pulmões, gerando pneumonias de repetição.

Muitos pacientes com anemia falciforme têm benefícios clínicos do tratamento com HU, porém há descrições na literatura de que um pequeno número de pacientes que aderiram ao tratamento com HU não respondeu, mesmo realizando altas doses desse medicamento. No entanto, as razões para a falta de resposta no tratamento não são tão claras (DAVIES; GILMORE, 2003).

A avaliação da relação dos parâmetros laboratoriais dos pacientes em tratamento com HU comparado a aqueles que não estavam, demonstrou que houve redução dos leucócitos e neutrófilos nos pacientes em tratamento. Segundo Bispo (2013), a hidroxiureia tem efeitos hematológicos resultando em reduções significativas nos leucócitos e neutrófilos. No entanto, a HU não tem pape terapêutico em crises iniciadas e o indivíduo com anemia falciforme em tratamento pode ter redução reversível e transitória da concentração leucócitos (CHARACHE *et al.*, 1996).

Um estudo de coorte retrospectiva com 32 pacientes, com o objetivo de avaliar a efetividade da hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme, demonstrou uma redução da leucocitose e neutrófilos após o início do tratamento, porém mesmo ocorrendo a redução dos valores médios dos leucócitos, ainda foi identificada uma oscilação desse parâmetro (PRETTO, 2017).

O paciente com AF pode apresentar anemia e leucocitose. O tratamento com o uso de HU gera alterações no perfil do hemograma, levando a redução do quadro anêmico, dos leucócitos. Isso ocorre devido à atuação citorredutora desse fármaco, além da elevação de HbF. Avaliando a literatura, resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos (JUNIOR *et al.*, 2015; LAURENTINO *et al.*, 2018; NADER *et al.*, 2018).

Outro estudo de coorte com pacientes em tratamento com HU demonstrou que os níveis aumentados de HbF e os alelos promotores de HbF em loci modificadores de HbF reduzem de forma significativa a leucocitose, porém esse resultado pode ser menos evidente em um cenário em que os pacientes com anemia mais grave são transfundidos regularmente (MTATIRO *et al.*, 2014).

Em relação VCM, HCM e ao ferro sérico, esse estudo identificou valores maiores para esses parâmetros. Resultado semelhante foi encontrado em um estudo observacional realizado com o objetivo de avaliar o efeito da hemoterapia em pacientes com anemia falciforme com ou sem uso de hidroxiureia, em que o resultado do VCM teve aumento no 4º ano após o início do tratamento com HU (SGARBI, 2021).

Outro estudo realizado com 95 pacientes com AF em uso de HU com exames anteriores e posteriores ao tratamento para avaliar a adesão ao tratamento. Identificou-se que houve um aumento do VCM após a realização do tratamento, obtendo, para adultos, média basal de 87,8 fL e a média final de 100,7 fL (RIBEIRO, 2015).

Um estudo realizado do tipo observacional com a análise de 57 prontuários de pacientes com AF com o objetivo caracterizar o perfil clínico dos pacientes portadores de anemia falciforme acompanhados em uma unidade de assistência farmacêutica na cidade de

Teresina – Piauí em uso de HU, obteve como resultado do aumento dos valores médios do VCM e HCM (SILVA; BEZERRA; NOGUEIRA, 2020). Fato esse esperado, uma vez que o mecanismo de ação do fármaco age inibindo a ribonucleotídeo redutase que promove o bloqueio da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), fazendo com que as células se mantenha em fase S ciclo celular, conseqüentemente, sem a divisão celular, estacionando o ciclo da célula na interfase, gerando o aumento do VCM. O aumento dos níveis de hematócrito quanto hemoglobina induzidos pela HU, induz o aumento do HCM (BRUNTON; GOODMAN, 2012; BISPO, 2013).

Com relação ao ferro sérico, um estudo na literatura avaliou pacientes em tratamento com HU e a relação com aumento do ferro. Nesse estudo identificou-se uma associação da absorção do ferro envolvendo à relação neutrófilo-linfócito (NLR) com a ferritina, em consequência da mutação no gene H63D, resultando em casos graves de AF, sendo necessário juntamente um diagnóstico de hemocromatose hereditária (RIBEIRO, 2022).

Resultado semelhante também foi encontrado em outro estudo realizado com o objetivo de avaliar a variabilidade da carga de ferro em pacientes com anemia falciforme (HbSS), no leste da Índia, em que obteve como resultado uma sobrecarga de ferro em decorrência de transfusão sanguínea regular e aumento da absorção de ferro no trato gastrointestinal devido à eritropoese ineficaz (MOHANTY; JENA; SETHY, 2017). A fisiologia e fenótipos do haplótipo árabe-indiano são diferentes de outros haplótipos, pois tem apresentação mais comum de “Viscosidade – fenótipo VOC”, obtendo uma menor taxa hemolítica e necessita de menos transfusão, que gera menos carga de ferro, mas outros parâmetros de hemólise e nível sérico de hepcidina desempenha importantes papeis (DAIGVANE; JENA; KAR, 2013; WARADE *et al.*, 2013).

A hepcidina é um peptídeo rico em cisteína e que contem 25 aminoácidos, sintetizado no fígado a partir de um pré-peptídeo de 84 aminoácidos, e que apresenta papel importante na homeostasia do ferro, atuando como ferroportina, fazendo o controle da saída do ferro de enterócitos e macrófagos (WEIZER-STERN *et al.*, 2006; GARDENGHI *et al.*, 2007). Existem estudos que documentaram a expressão da hepcidina, sendo o principal mecanismo de sobrecarga de ferro não dependente de transfusão ocorrendo na AF, em decorrência de mutação, porém ainda são poucos os estudos para estabelecer o papel da hepcidina entre os pacientes de AF (HbSS) em contribuir para o status de ferro (MOHANTY; JENA; SETHY, 2017).

Segundo Cançado (2007), a sobrecarga de ferro pode levar ao comprometimento cardíaco, sendo essa complicação de importância expressiva na morbimortalidade de pacientes com anemia falciforme. O acúmulo de ferro nas células miocárdicas, principalmente as que

estão na parede ventricular e no septo nos músculos papilares e no epicárdio, incluem: miocardiopatia (dilatação e hipertrofia cardíaca), arritmia (ventricular, supraventricular, taquiarritmia paroxística, *flutter* atrial, fibrilação atrial e bloqueio atrioventricular) e insuficiência cardíaca, tais condições podem se agravar quando ocorrem em conjunto com outras condições de miocardite e também de hipertensão pulmonar (PORTER, 2001).

Realizar o acompanhamento dos pacientes com anemia falciforme é fundamental para identificar, de forma preventiva, o surgimento de complicações. O estudo possibilitou a caracterização de indivíduos com anemia falciforme assistidos pelo HEMOCE e HUWC através de dados encontrados em prontuários desses pacientes. Dentre as limitações do estudo, o tamanho da amostra e ausência de informações mais detalhadas dos prontuários dos pacientes impediram a realização de análises mais complexas.

7. CONCLUSÃO

Os resultados encontrados no presente trabalho demonstram que grande parte dos pacientes com anemia falciforme podem apresentar alguma complicação, podendo ter limitações ao longo da vida, mesmo realizando tratamento com hidroxiureia. Sobre os pacientes em tratamento e a frequência da ocorrência das complicações, identificou-se uma associação da doença com a ocorrência de crise convulsiva em comparação aos pacientes que não realizavam tratamento, avaliando que todos os pacientes que tiveram crises convulsivas estavam realizando o tratamento com hidroxiureia.

Houveram diferenças significativas entres variáveis de laboratório, em que ocorreram valores maiores de VCM, HCM e ferro sérico e menores de leucócitos e neutrófilos, em relação aos pacientes em uso de HU;

A hidroxiureia apresenta inúmeros benefícios, tendo um perfil seguro de toxicidade a curto prazo, sendo, atualmente, o fármaco indicado para o tratamento com objetivo de diminuir as complicações. No entanto, mesmo em tratamento, pode-se verificar que é necessário a realização de mais estudos para avaliar a relação do tratamento e as complicações da anemia falciforme.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. ISBN 85-88233-04-5. Disponível em: < <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf> > . Acesso em: 01 de mai. de 2022.
- ANELE, Uzoma A.; LE, Brian V.; RESAR, Linda M. S.; BURNETT, Arthur L. How I treat priapism. **Blood**, [S.L.], v. 125, n. 23, p. 3551-3558, 4 jun. 2015. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-09-551887>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/125/23/3551/34113/How-I-treat-priapism>. Acesso em: 01 maio 2022.
- ARCANJO, Gabriela da Silva. **Análise de variantes genéticas no gene VDR e sua influência no desenvolvimento de complicações clínicas em pacientes com anemia falciforme**. 2020. 150 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/38270>. Acesso em: 01 maio 2023.
- ARAUJO, Olinda Maria Rodrigues de; IVO, Maria Lúcia; FERREIRA JÚNIOR, Marcos Antonio; PONTES, Elenir Rose Jardim Cury; BISPO, Ieda Maria Gonçalves Pacce; OLIVEIRA, Eveny Cristine Luna de. Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 67-73, fev. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0104-1169.3385.2526>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/HdpHX7VtyZdvBPRb8RBC4qq/?lang=en>. Acesso em: 16 jun. 2023.
- AZAR, Sharl; WONG, Trisha E.. Sickle Cell Disease. **Medical Clinics Of North America**, [S.L.], v. 101, n. 2, p. 375-393, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.009>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28189177/>. Acesso em: 24 abr. 2022.
- AZEVEDO, Júlia Teixeira Cottas de. **Perfis imunológico e hematológico de pacientes com doença falciforme tratados com transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas.**: doutorado em imunologia básica e aplicada. 2018. 211 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17147/tde-14112019-123958/publico/JULIATEIXEIRACOTTASDEAZEVEDOco.pdf>. Acesso em: 01 maio 2023.
- BERGER, Markus; SILVA, Walter Orlando Beys da; SANTI, Lucélia; GUIMARÃES, Jorge Almeida. HEMOSTASIA: UMA BREVE REVISÃO. **Revista Caderno Pedagógico**, [S.L.], v. 11, n. 1, jul. 2014. ISSN 1983-0882. Disponível em: <<http://www.meep.univates.br/revistas/index.php/cadped/article/view/905/894>>. Acesso em: 13 jul. 2023.
- BITARÃES, Enio Latini. **Estudo da adesão à antibioticoterapia profilática em crianças portadoras de doença falciforme: estudo prospectivo no Hemocentro de Belo Horizonte (2005-2006)**. 2006. 112 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/MEDD-6VCJH4/1/enio_latini_bitar_es.pdf. Acesso em: 01 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde (org.). Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia para uso de hemocomponentes** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 136 p. Disponível em: https://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes_2ed.pdf. Acesso em: 01 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde (org.). **Doença falciforme: hidroxiureia: uso e acesso**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 56 p. ISBN 978-85-334-2069-4. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Hidroxiureia-Uso-e-Acesso.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GN/MS no 55 de 29 de janeiro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Anemia Falciforme. Disponível em: https://www.hemoce.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/105/2021/02/Portaria-n%C2%BA-55_2010_Protocolos-cl%C3%ADnicos_Doen%C3%A7a-Falciforme-portaria-n-55_2010_protocolos-clnicos_doena-falciforme.pdf. Acesso em: 13 jul. 2023.

BISPO, Ieda Maria Gonçalves Pacce. **Avaliação dos parâmetros hematológicos e incidência de episódios decorrentes de vaso oclusão na pessoa com anemia falciforme, antes e depois do tratamento com hidroxiureia**. 2013. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/1750/1/Ieda.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2023.

BRUNTON, Laurence L. (Org.). *As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. ISBN 9788580556148. 2112 p.

CANÇADO, Rodolfo Delfine. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 316-326, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/vVBBhtXR47NMZhpv9qb8Znk/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 20 de jun. de 2023.

CANÇADO, Rodolfo D.; LOBO, Clarisse; ANGULO, Ivan L.; ARAËJO, Paulo I. C.; JESUS, Joice A.. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 361-366, 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842009005000076>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/vhhZSsvrSh9NzwVK3BnHQCf/?lang=pt>. Acesso em: 16 jun. 2023.

CHARACHE, S; DOVER, G; MOORE, R; ECKERT, S; BALLAS, S; KOSHY, M; MILNER, P; ORRINGER, E; PHILLIPS, G Jr; PLATT, O. Hydroxyurea: effects on hemoglobin f production in patients with sickle cell anemia [see comments]. **Blood**, [S.L.], v. 79, n. 10, p. 2555-2565, 15 maio 1992. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v79.10.2555.2555>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/79/10/2555/166868/Hydroxyurea-effects-on->

hemoglobin-F-production-in. Acesso em: 16 jun. 2023.

DAIGAVANE, Mayoor M.; JENA, Rabindra K.; KAR, Tushar J.. Perinatal Outcome in Sickle Cell Anemia: a prospective study from india. **Hemoglobin**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 507-515, 19 ago. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/03630269.2013.828301>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03630269.2013.828301>. Acesso em: 20 jun. 2023.

DAVIES, Sally C; GILMORE, Annette. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 99-109, jun. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0268-960x\(02\)00074-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0268-960x(02)00074-7). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X02000747?via%3DiHub>. Acesso em: 16 jun. 2023.

DEBAUN, Michael R.; KIRKHAM, Fenella J.. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. **Blood**, [S.L.], v. 127, n. 7, p. 829-838, 18 fev. 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-09-618579>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/127/7/829/35223/Central-nervous-system-complications-and>. Acesso em: 16 jun. 2023.

OLIVEIRA, Daphne Batista de; LIMA, Julia Oliveira de; FIOCO, Evandro Marianetti; VERRI, Edson Donizetti; FABRIN, Saulo Cesar Vallin. A importância do diagnóstico precoce e os tratamentos apresentados na Anemia Falciforme: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 287-292, 2022. Revista Brasileira de Análises Clínicas. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.202202143>. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/a-importancia-do-diagnostico-precoce-e-os-tratamentos-apresentados-na-anemia-falciforme-revisao-sistemica/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

FERRAZ, Maria Helena C.; MURAO, Mitiko. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 218-222, set. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842007000300005>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/6xykMK3SWJNQMy8MfG6ZkRk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 01 abr. 2022.

FERREIRA, Cláudia Natália; SOUSA, Marinez de Oliveira; DUSSE, Luci Maria Sant'Ana; CARVALHO, Maria das Graças. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010000500016>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/rDLP3JcrWkbWpQWrCLBpyNL/#>. Acesso em: 24 abr. 2022.

GARDENGHI, Sara; MARONGIU, Maria F.; RAMOS, Pedro; GUY, Ella; BREDA, Laura; CHADBURN, Amy; LIU, Yifang; AMARIGLIO, Ninette; REHAVI, Gideon; RACHMILEWITZ, Eliezer A.. Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. **Blood**, [S.L.], v. 109, n. 11, p. 5027-5035, 1 jun. 2007. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-09-048868>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17299088/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

GLADWIN, Mark T. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. **The Lancet**, [S.L.], v. 387, n. 10037, p. 2565-2574, jun. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00647-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00647-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616006474?via%3Dihub>. Acesso em: 16 jun. 2023.

HEBBEL, R P. Perspectives series: cell adhesion in vascular biology. adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium.. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 99, n. 11, p. 2561-2564, 1 jun. 1997. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jcil19442>. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/119442>. Acesso em: 24 abr. 2022.

HOEPER, Marius M.; BOGAARD, Harm Jan; CONDLIFFE, Robin; FRANTZ, Robert; KHANNA, Dinesh; KURZYNA, Marcin; LANGLEBEN, David; MANES, Alessandra; SATOH, Toru; TORRES, Fernando. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 62, n. 25, p. 55-66, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355641/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

HUMPHREYS, Josév. A. The management of sickle cell disease in a primary care setting. **Journal Of Family Medicine And Primary Care**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 56, 2012. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2249-4863.94454>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893939/>. Acesso em: 18 jul. 2023.

IRALA, Lais de Cassia Pinheiro; RODRIGUES, Renata Lope. AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PULMONARES NA ANEMIA FALCIFORME EM PACIENTES DO HEMOCENTROUNICAMP. **Foco: Caderno de Estudos e Pesquisas**, [s. l.], v. 1, n. 13, p. 24-37, 01 jan. 2019. Disponível em: <https://revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/view/495>. Acesso em: 03 jun. 2023.

JEONG, Gerard K.; RUCHELSMAN, David E.; JAZRAWI, Laith M.; JAFFE, William L.. Total Hip Arthroplasty in Sickle Cell Hemoglobinopathies. **Journal Of The American Academy Of Orthopaedic Surgeons**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 208-217, maio 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.5435/00124635-200505000-00007>. Disponível em: https://journals.lww.com/jaaos/Fulltext/2005/05000/Total_Hip_Arthroplasty_in_Sickle_Cell.7.aspx. Acesso em: 01 abr. 2022.

JUNIOR, Edis Belini; SILVA, Danilo Grünig Humberto; TORRES, Lidiane de Souza; OKUMURA, Jéssika Viviani; LOBO, Clarisse Lopes de Castro; BONINI-DOMINGOS, Claudia Regina. Severity of Brazilian sickle cell disease patients: severity scores and feasibility of the bayesian network model use. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 321-327, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.01.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979615000315>. Acesso em: 16 jun. 2023.

LAI, Yen-Chun; POTOKA, Karin C.; CHAMPION, Hunter C.; MORA, Ana L.; GLADWIN, Mark T.. Pulmonary Arterial Hypertension. **Circulation Research**, [S.L.], v. 115, n. 1, p. 115-130, 20 jun. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.115.301146>. Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4096686/#:~:text=Pulmonary%20arterial%20hypertension%20\(PAH\)%20is,vascular%20resistance%20and%20pulmonary%20pressures..](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4096686/#:~:text=Pulmonary%20arterial%20hypertension%20(PAH)%20is,vascular%20resistance%20and%20pulmonary%20pressures..) Acesso em: 03 jun. 2023.

LAURENTINO, Marília R.; BARBOSA, Maritza C.; SANTOS, Talyta Ellen J.; PERDIGÃO, Anne Caroline B.; ARAUJO, Fernanda M. C.; LEMES, Romelia P. G.. Analysis of BCL11A gene polymorphisms and hemolysis parameters in patients with sickle-cell disease. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 132-137, 2018. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20180025>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/3tpzxcCCQQ6F9NS9TgnY4Fv/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 16 jun. 2023.

LIMA, Keli Cristina de. **Níveis séricos de biomarcadores de inflamação, ativação endotelial e plaquetária e imunomodulação em pacientes com doença falciforme submetidos a diferentes modalidades terapêuticas**. 2018. 104 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Biociências Aplicadas À Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/UsP, Ribeirão Preto, 2018. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-23052019-073256/publico/Dissertacao_corrigeida_completa.pdf. Acesso em: 25 maio 2022.

MANFREDINI, Vanusa; CASTRO, Simone; WAGNER, Sandrine; BENFATO, Mara da Silveira. A Fisiopatologia da Anemia Falciforme. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S.L.], v. 19, n. 1/2, p. 3-6, jan. 2013. ISSN 2318-9312. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=216&path%5B%5D=204>. Acesso em: 01 abr. de 2022.

MANWANI, Deepa; FRENETTE, Paul S. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. **Blood**, [S.L.], v. 122, n. 24, p. 3892-3898, 5 dez. 2013. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-498311>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/122/24/3892/31938/Vaso-occlusion-in-sickle-cell-disease>. Acesso em: 24 abr. 2022.

MARÇAL, P. H. F. .; PAULA, C. C. da S. .; SILVA, C. A. .; TRINDADE, Z. C. G. .; LIMA, M. R. .; PEÇANHA, M.; MENEZES, C. de .; BRANDÃO, M. B. F. .; SILVA, L. O. L. e .; RODRIGUES, S. M. .; MARÇAL, P. H. F. . Toxicity of hydroxyurea in the treatment of sickle cell anemia. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. e51211426264, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.26264. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26264>. Acesso em: 18 jul. 2023.

MTATIRO, Siana Nkya; MAKANI, Julie; MMBANDO, Bruno; THEIN, Swee Lay; MENZEL, Stephan; COX, Sharon E.. Genetic variants at HbF-modifier loci moderate anemia and leukocytosis in sickle cell disease in Tanzania. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 90, n. 1, p. 1-4, 20 out. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23859>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737118/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

MCGANN, Patrick T; WARE, Russell e. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. **Expert Opinion On Drug Safety**, [S.L.], v. 14, n. 11, p. 1749-1758, 14 set. 2015. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1088827>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868345/>. Acesso em: 20 maio 2022.

MOHANTY, Pranati; JENA, Rabindra Kumar; SETHY, Sudha. Variability of Iron Load in Patients of Sickle Cell Anaemia (HbSS): a study from eastern india. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 19-22, 2017. JCDR Research and Publications. <http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2017/23286.9492>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511389/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

NAWAISEH, Mohammed; SHABAN, Ala; ABUALIA, Mohammad; HADDADIN, Rund; NAWAISEH, Yara; ALRYALAT, Saif Aldeen; YASSIN, Ahmed; SULTAN, Iyad. Seizures risk factors in sickle cell disease. The cooperative study of sickle cell disease. **Seizure**, [S.L.], v. 89, p. 107-113, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105913112100162X#:~:text=We%20found%20that%20cerebrovascular%20accident,developing%20seizures%20among%20adult%20patients..> Acesso em: 16 jun. 2023.

NADER, Elie; GRAU, Marijke; FORT, Romain; COLLINS, Bianca; CANNAS, Giovanna; GAUTHIER, Alexandra; WALPURGIS, Katja; MARTIN, Cyril; BLOCH, Wilhelm; POUTREL, Solène. Hydroxyurea therapy modulates sickle cell anemia red blood cell physiology: impact on rbc deformability, oxidative stress, nitrite levels and nitric oxide synthase signalling pathway. **Nitric Oxide**, [S.L.], v. 81, p. 28-35, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2018.10.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342855/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

OLIVEIRA, Jessica Maria Florencio de. **Avaliação da Influência de Polimorfismos do Gene Thbs1 nas Complicações Clínicas da Anemia Falciforme**. 2019. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pósgraduação em Genética, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/34398/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20J%20essica%20Maria%20Florencio%20de%20Oliveira.pdf>. Acesso em: 01 maio 2022.

PARISE, L. V.; BERLINER, N.. Sickle cell disease: challenges and progress. **Blood**, [S.L.], v. 127, n. 7, p. 789-789, 12 jan. 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-12-674606>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/127/7/789/35208/Sickle-cell-disease-challenges-and-progress>. Acesso em: 16 jun. 2023.

PALTA, Sanjeev; SAROA, Richa; PALTA, Anshu. Overview of the coagulation system. **Indian Journal Of Anaesthesia**, [S.L.], v. 58, n. 5, p. 515, 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.144643>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260295/>. Acesso em: 24 abr. 2022.

PIRES, Rosana Paula; OLIVEIRA, Mário César; ARAËJO, Lucio Borges; OLIVEIRA, João Carlos; ALCÂNTARA, Tânia Machado. Impact of sickle cell disease on work activity. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, [S.L.], v. 20, n. 02, p. 272-278, 2022. EDITORA SCIENTIFIC. <http://dx.doi.org/10.47626/1679-4435-2022-641>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9458333/#:~:text=Conclusions,working%2Dage%20people%20were%20inactive..> Acesso em: 16 jun. 2023.

PORTER, John B.. Practical management of iron overload. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 115, n. 2, p. 239-252, nov. 2001. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03195.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703317/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

PRETTO, Liz Andréa. **Efetividade da hidroxiureia em pacientes com Anemia Falciforme**. 2017. 51 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2017. Disponível em: <https://inisa.ufms.br/files/2019/06/EFETIVIDADE-DA-HIDROXIUREIA-EM-PACIENTES-COM-ANEMIA-FALCIFORME.pdf>. Acesso em: 16 jun. 2023.

RESENDE, Gláucia Aparecida Domingos. **Expressão de Fator Tecidual por Monócitos em Pacientes com Doença Falciforme**. 2018. 73 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde-Patologia Humana, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2018. Disponível em: <http://200.131.62.27/bitstream/tede/652/5/Tese%20Glaucaia%20A%20D%20Resende.pdf>. Acesso em: 24 maio 2022.

RIBEIRO, Camila Blos. **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. 24 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/183814>. Acesso em: 16 jun. 2023.

RIBEIRO, Thaís Fernandes. **Perfil Leucocitário em Portadores de Hemoglobina S e de Mutações no Gene HFE (H63D, C282Y e S65C)**. 2022. 52 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, São José do Rio Preto, 2022. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/216255/ribeiro_tf_tcc_sjrp.pdf?sequence=4&isAllowed=y. Acesso em: 16 jun. 2023.

ROCHA, Liliâne Brito da Silva. **Lesão no DNA, alterações cromossômicas e sua correlação com polimorfismos genéticos em pacientes com anemia falciforme tratados com hidroxiuréia**. 2014. 98 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/13695/1/2014_tese_lbsrocha.pdf. Acesso em: 16 jun. 2023.

RODRIGUES, Catharine da Silva Souza; XAVIER, Aline Silva Gomes; CARNEIRO, Jayanne Moreira; SILVA, Tamillys Damasceno; ARAËJO, Roberta Lima Machado de Souza; PASSOS, Sílvia da Silva Santos. Caracterização das Pessoas com Doença Falciforme em Uma Cidade do Estado da Bahia. **Revista Baiana de Enfermagem**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 1-12, 9 nov. 2018. *Revista Baiana de Enfermagem*. <http://dx.doi.org/10.18471/rbe.v32.26065>. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/enfermagem/article/view/26065/16987>. Acesso em: 16 jun. 2023.

SACHDEV, Vandana; ROSING, Douglas R.; THEIN, Swee Lay. Cardiovascular complications of sickle cell disease. **Trends In Cardiovascular Medicine**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 187-193, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2020.02.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139143/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

SANTOS, Vanda Maria Lima Novaes. **Diagnóstico Laboratorial da Anemia Falciforme**. 2016. 12 f. Monografia (Especialização) - Curso de Pós Graduada em Hematologia Clínica e Laboratorial, Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2016. Disponível em:

https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_falciforme/34.pdf. Acesso em: 03 maio 2022.

SGARBI, Aniandra Karol Gonçalves. **Hemoterapia em pessoas com anemia falciforme em uso ou não de hidroxiureia**. 2021. 100 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2021. Disponível em:

<https://repositorio.ufms.br/handle/123456789/3938>. Acesso em: 16 jun. 2023.

SEPULVEDA, Cesar; PALOMO, Iván; FUENTES, Eduardo. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: predisposition to thrombosis. **Mechanisms Of Ageing And Development**, [S.L.], v. 164, p. 91-99, jun. 2017. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2017.04.011>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047637416302573?casa_token=RNmLimAZzqgAAAAA:DbIT74Y1FYvxE367hJ4RQ0GsnY_UQ1geBTITjC3xwH-vMC60DViQr-2JJBN9ExVi4oX8fLMzPE. Acesso em: 24 abr. 2022.

SILVA, Jonathan Luiz da. **Avaliação da capacidade funcional e da função pulmonar em crianças e adolescentes com anemia falciforme**. 2020. 120 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Mestrado em Ciências de Reabilitação, Universidade Nove de Julho, São Paulo, 2020. Disponível em:

<https://bibliotecatede.uninove.br/bitstream/tede/2313/2/JONATHAN%20LUIZ%20DA%20SILVA.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2023.

SILVA, N. C. H. da; SILVA, J. C. G. da; MELO, M. G. N. de; SOUZA, I. F. A. C. de. PRINCIPAIS TÉCNICAS PARA O DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - PERNAMBUCO**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 33, 2017. Disponível em:

<https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/5154>. Acesso em: 19 jul. 2023.

SILVA, Wdson Magalhães; BEZERRA, Wallyson André dos Santos; NOGUEIRA, Eliamara Barroso Sabino. Perfil da toxicidade ao tratamento clínico com Hidroxiureia em pacientes portadores de anemia falciforme no estado do Piauí. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], n. 40, p. 1-9, 21 fev. 2020. Revista Eletronica Acervo Saude.

<http://dx.doi.org/10.25248/reas.e2801.2020>. Disponível em:

<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2801>. Acesso em: 18 jul. 2023.

SOUZA, Janaina Martins de; ROSA, Patrick Elan Lemos; SOUZA, Roberta Lemos; CASTRO, Geane Freitas Pires de. FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA

FALCIFORME. **Revista Transformar**, Itaperuana, v. 8, n. 8, p. 162-178, 01 jan. 2016.

Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/60/56>.

Acesso em: 24 abr. 2022.

STEINBERG, Martin H.. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. **Trends In Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 204-210, abr. 2006.

Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2006.02.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530854/>. Acesso em: 25 maio 2022.

STYPULKOWSKI, Jaïne B.; MANFREDINI, Vanusa. Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 56-62, fev. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010005000001>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/qZNkVBCmvpchbLtytZLNcdv/>. Acesso em: 25 maio 2022.

TELEN, Marilyn J. Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. **Seminars In Hematology**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 130-142, abr. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0037-1963\(00\)90038-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0037-1963(00)90038-6). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196300900386>. Acesso em: 16 jun. 2023.

TELES, W. de S.; DE JESUS, P. A. C.; SILVA, L. C. M. N.; DA SILVA, M. C.; TORRES, R. C.; AZEVEDO, M. V. C.; BARROS, Ângela M. M. S.; SANTOS JÚNIOR, P. C. C.; MORAIS, A. L. de J.; DE ANDRADE, A. F. S. M.; DEBBO, A.; SILVA, M. H. S. Frequência de casos de anemia falciforme, transfusão e tratamento – Experiência de um centro de hemoterapia em uma região do nordeste brasileiro / Frequency of sickle cell anemia cases, transfusion and treatment - Experience of a hemotherapy center in a region of northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 5, p. 20426–20441, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n5-155. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/36730>. Acesso em: 19 jul. 2023.

UCHE, Chika L.; ISIAAH, Abali O.; EZIRIM, Edmund O.; AIRAODION, Augustine I. Sickle Cell Anemia Contributes to Liver Abnormality. **International Journal Of Research And Reports In Hematology**. Hooghly, 21 jun. 2022. p. 122-134. Disponível em: <http://stmllibrary.uk/id/eprint/1544/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

VERSTEEG, Henri H.; HEEMSKERK, Johan W. M.; LEVI, Marcel; REITSMA, Pieter H. New Fundamentals in Hemostasis. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 93, n. 1, p. 327-358, jan. 2013. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23303912/>. Acesso em: 24 abr. 2022.

VICHINSKY, Elliott P.; NEUMAYR, Lynne D.; EARLES, Ann N.; WILLIAMS, Roger; LENNETTE, Evelyne T.; DEAN, Deborah; NICKERSON, Bruce; ORRINGER, Eugene; MCKIE, Virgil; BELLEVUE, Rita. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 342, n. 25, p. 1855-1865, 22 jun. 2000. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200006223422502>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200006223422502>. Acesso em: 01 maio 2022.

WARADE, J. P.; Apte, I. C.; Dahake, H. S.; Pawade, Y. R.. Study of iron profile in sickle cell disease patients. **Int J Biol Med Res**, v. 4, n. 3, p. 3271-74, 2013.

WEIZER-STERN, Orly; ADAMSKY, Konstantin; AMARIGLIO, Ninette; LEVIN, Carina; KOREN, Ariel; BREUER, William; RACHMILEWITZ, Eliezer; BREDA, Laura; RIVELLA, Stefano; CABANTCHIK, Z. Ioav. Downregulation of hepcidin and haemojuvelin expression

in the hepatocyte cell-line HepG2 induced by thalassaemic sera. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 135, n. 1, p. 129-138, out. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06258.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16939499/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 207-214, set. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842007000300003>. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300003>. Acesso em: 24 abr. 2022.

ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO Roberto Passeto; PASQUINI Ricardo. **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, p. 205-223, 2013. Disponível em: <https://mega.nz/file/PypRhCAY#IEWp7HspuRkTvcsQYeSJZ-2VLOJEWfeC1AIZBaAH4qI>. Acesso em: 13 jul. 2023.