



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA – *CAMPUS* DE SOBRAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANA KÉLVIA ARAÚJO ARCANJO

**EFEITOS DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DO TRATAMENTO COM
HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO
HEMOCENTRO REGIONAL DE SOBRAL-CEARÁ.**

SOBRAL-CE

2018

ANA KÉLVIA ARAÚJO ARCANJO

**EFEITOS DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DO TRATAMENTO COM
HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO
HEMOCENTRO REGIONAL DE SOBRAL-CEARÁ.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças crônicas.

Orientador: Prof. Dr. Vicente de Paulo Teixeira Pinto.

SOBRAL-CE

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A698e Arcanjo, Ana Kélvia Araújo.
 Efeitos da suspensão temporária do tratamento com hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme do Hemocentro Regional de Sobral-Ceará. / Ana Kélvia Araújo Arcanjo. – 2018.
 84 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2018.
 Orientação: Prof. Dr. Prof. Dr. Vicente de Paulo Teixeira Pinto.
 Coorientação: Profa. Dra. Profa. Dra. Juliêta Maria Mendes Frota de Almeida.
1. Hidroxiureia. 2. Doença falciforme. 3. Tratamento. I. Título.

CDD 610

ANA KÉLVIA ARAÚJO ARCANJO

**EFEITOS DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DO TRATAMENTO COM
HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO
HEMOCENTRO REGIONAL DE SOBRAL-CEARÁ.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças crônicas.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Vicente de Paulo Teixeira Pinto (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

Profª. Dra. Juliêta Maria Mendes Frota de Almeida
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

Prof. Dr. Silvando Carmo de Oliveira
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

Prof. Dr. Paulo Roberto Lacerda Leal
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

À Deus, por tudo que tenho e que sou...

*À Minha família, forte alicerce e apoio
incondicional nas horas difíceis.*

Dedico este trabalho

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, em todo tempo e qualquer hora ao meu lado.

Aos meus pais e irmãos, pelo amor incondicional e por me ensinarem a importância de cultivar os valores da honestidade, respeito e amor ao próximo.

Ao meu esposo, Luís Carlos, que tanto me incentiva, sempre me estimula a ir mais longe e que nunca deixou que eu desistisse dos meus objetivos.

Às minhas filhas, Luana e Amanda, que enchem meu coração de amor, alegria e paz. Vocês são as maiores riquezas da minha vida, peço desculpas, pelos momentos de ausência, pelas vezes, que lhes privei da minha companhia para que esse trabalho fosse terminado. Meus amores, vocês são a melhor parte de mim!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Vicente de Paulo Teixeira Pinto, por acreditar no meu potencial com seus brilhantes ensinamentos. Sempre disposto a ajudar, com extrema competência e profissionalismo, muito obrigada!

À prof.^a Dra. Juliêta Maria Mendes Frota de Almeida, minha coorientadora, pela oportunidade, pela amizade e pela confiança.

Aos professores Dr. Silvando Carmo de Oliveira e Dr. Paulo Roberto Lacerda Leal, pela disponibilidade e estimada participação na banca examinadora.

À Dra. Alaíde Maria Rodrigues Pinheiro, pela preciosa colaboração durante toda a pesquisa.

Ao meu amigo de turma da graduação, o farmacêutico Prof. Dr. Francisco José de Oliveira Rios, pela amizade e inestimável colaboração na confecção do artigo.

Ao professor Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva e Francisco Isaac Fernandes Gomes, pela prestimosa colaboração na análise estatística, tradução e submissão do artigo.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, pelo empenho na formação científica de seus pós-graduandos.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, que serão sempre lembrados pelos valorosos ensinamentos.

Aos amigos e companheiros mestrandos da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, que participaram desse importante momento da minha vida.

À minha amiga Izabelly Linhares Ponte Brito, pela sincera amizade e por compartilhar comigo momentos de aprendizado, alegria e dúvidas, não medindo esforços para me ajudar.

Aos meus amigos do Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, na pessoa de Francisco Régis Araújo Ferreira Gomes, pela amizade, companheirismo e apoio em todos os momentos da pesquisa.

Aos pacientes com anemia falciforme, que consentiram na realização deste trabalho. A vocês meu sincero respeito e gratidão.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a concretização deste trabalho, a minha sincera gratidão.

MUITO OBRIGADA!

"A maior recompensa pelo nosso trabalho, não é o que nos pagam por ele, mas aquilo em que ele nos transforma."

John Ruskin

RESUMO

A doença falciforme (DF) é um grupo de doenças associadas à anemia hemolítica grave, crise dolorosa, distúrbios vasculares e lesões orgânicas. O tratamento de escolha é a hidroxiureia (HU), no entanto a interrupção é um problema atual com um impacto significativo na eficácia do tratamento. Aqui investigamos o impacto da interrupção involuntária e temporária do tratamento com HU em pacientes com anemia falciforme (AF). Foram analisados os parâmetros clínicos e hematológicos em 30 pacientes com AF sob tratamento com HU. O estudo foi realizado em dois períodos diferentes: 1 – durante nove meses de interrupção involuntária (abril/2015 a janeiro/2016) e 2 – durante nove meses após a retomada do tratamento (março/2016 a dezembro/2016). A análise estatística foi realizada com auxílio do software Statistical Packccage for the Social Sciences (SPSS) versão 20,0. A retomada do tratamento com HU melhorou os parâmetros hematológicos, aumentando os níveis de hemoglobina ($+0,65 \pm 0,71$), hematócrito ($+1,16 \pm 2,26$), volume corpuscular médio ($+8,33 \pm 5,89$) e hemoglobina corpuscular média ($+3,15 \pm 2,65$). Houve redução do coeficiente de variação do tamanho dos eritrócitos (RDW) ($-0,66 \pm 1,69$), reticulócitos ($-2,53 \pm 1,96$), leucócitos (-1122 ± 2764) e plaquetas (-79933 ± 162756). Seguiram-se uma redução nas admissões hospitalares ($-0,30 \pm 0,79$) e no número de episódios de dor ($-0,97 \pm 1,19$), enquanto que a negação em episódios de crises de dor aumentou ($+1,43 \pm 1,43$). Após a retomada, no período 2, os níveis de hemoglobina foram inversamente correlacionados com os números de transfusão de sangue ($p=0,034$) e síndrome torácica aguda (STA) ($p=0,017$). O hematócrito foi inversamente correlacionado com o número de consultas ($p=0,030$) e o número de vezes que os pacientes negaram crises ($p=0,002$). Nosso estudo mostra que o tratamento com hidroxiureia melhora os parâmetros clínicos e hematológicos, e destaca os efeitos negativos da descontinuação do tratamento na qualidade de vida em pacientes com AF.

Palavras-chave: Hidroxiureia. Doença Falciforme. Tratamento.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is a group of diseases associated with severe hemolytic anemia, painful crisis, vascular disorders, and organ injury. The treatment of choice is hydroxyurea (HU), however the discontinuation is a current problem with a significant impact in the effectiveness of the treatment. Here we investigate the impact of involuntary and temporary interruption of HU treatment in patients with SCD. Clinical and hematological parameters were explored in 30 patients with SCD under treatment with HU. The study was performed in two different periods: 1 - during nine months of involuntary discontinuation (April/2015 to January/2016) and 2 – During nine months after resumption of the treatment (March/2016 to December/2016). The resumption of HU treatment improved the hematological parameters, by increasing levels of hemoglobin ($+0.65 \pm 0.71$), hematocrit ($+1.16 \pm 2.26$), mean corpuscular volume ($+8.33 \pm 5.89$), mean corpuscular hemoglobin ($+3.15 \pm 2.65$). There was a reduction in red blood cell distribution width (-0.66 ± 1.69), reticulocytes (-2.53 ± 1.96), leukocytes (-1122 ± 2764) and platelets numbers (-79933 ± 162756). These was followed by a reduction in hospital admissions (-0.30 ± 0.79) and in the number of pain episodes (-0.97 ± 1.19), whereas the denial in episodes of pain crisis increased ($+1.43 \pm 1.43$). After resumption, in period 2, hemoglobin levels were inversely correlated with blood transfusion numbers ($p=0.034$) and acute thoracic syndrome ($p=0.017$). The hematocrit was inversely correlated with the number of consultations ($p=0.030$) and the number of times patients denied crisis ($p=0.002$). Our study shows that the treatment with HU improves clinical and haematological parameters in patients and highlights the negative effects of the discontinuation of the treatment in the quality of life in patients with SCD.

Keywords: hydroxyurea; sickle cell disease; treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Estrutura da hemoglobina humana.....	18
Figura 2 -	A gênese das cadeias globínicas.....	19
Figura 3 -	Representação dos diferentes tipos de hemoglobina de acordo com seu período de produção e composição da cadeia globínica.....	20
Figura 4 -	Representação esquemática da expressão dos genes da globina ao longo do desenvolvimento.....	20
Figura 5 -	Mutação no gene da cadeia β	21
Figura 6 -	GLU $\rightarrow$ VAL na posição 6 da cadeia β caracteriza a Hb anormal: HbS.....	22
Figura 7 -	Alterações na membrana das hemácias (He).....	22
Figura 8 -	Distribuição geográfica do alelo β S.....	24
Figura 9 -	Incidência da doença falciforme no Brasil.....	25
Figura 10 -	Esfregaço de sangue periférico de paciente com anemia falciforme.....	27
Figura 11 -	Representação esquemática do processo de vaso-oclusão.....	27
Figura 12 -	Produção de óxido nítrico (NO) pela hidroxiureia (HU).....	32

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, de acordo com o gênero (n=30).....	76
Gráfico 2 - Distribuição da idade, idade do diagnóstico e idade do início do tratamento com HU, dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia (n=30).....	76
Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, de acordo com a procedência (n=30).....	77
Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, de acordo com a ocupação (n=30).....	77
Gráfico 5 - Distribuição dos parâmetros hematológicos dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, avaliados nos dois períodos (n=30).....	78
Gráfico 6 - Distribuição dos parâmetros clínicos (nº de consultas x nº de registro de crises) dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, avaliados nos dois períodos (n=30).....	78
Gráfico 7 - Distribuição dos parâmetros clínicos dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, avaliados nos dois períodos (n=30).....	79

Gráfico 8 -	Distribuição dos parâmetros clínicos (nº de consultas x nº de registro de crises) e a idade dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, avaliados nos dois períodos (n=30).....	79
Gráfico 9 -	Distribuição dos parâmetros clínicos (nº de transfusões x nº de hospitalizações) e a idade dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, avaliados nos dois períodos (n=30).....	80
Gráfico 10-	Distribuição dos parâmetros clínicos e a idade dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, avaliados nos dois períodos (n=30).....	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Genótipos de Hb S relacionados com alterações laboratoriais.....	24
Tabela 2 -	Comparação dos parâmetros hematológicos de pacientes com anemia falciforme tratados no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, avaliados nos dois períodos, sem e com o tratamento com hidroxiureia.....	43
Tabela 3 -	Comparação dos parâmetros clínicos de pacientes com anemia falciforme tratados no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, avaliados nos dois períodos, sem e com tratamento com hidroxiureia (n=30).....	46
Tabela 4 -	Correlação entre os parâmetros clínico e hematológico de pacientes com anemia falciforme tratados no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, sem o tratamento com hidroxiureia (período 1).....	48
Tabela 5 -	Correlação entre os parâmetros clínico e hematológico de pacientes com anemia falciforme tratados no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, após o reinício do tratamento com hidroxiureia (período 2).....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DF	Doença falciforme
HbS	Hemoglobina S
AF	Anemia falciforme
TMO	Transplante de medula óssea
HU	Hidroxiureia
HbF	Hemoglobina fetal
VCM	Volume Corpuscular Médio
HbCM	Hemoglobina Corpuscular Média
RDW	Coeficiente de variação do tamanho dos eritrócitos
SUS	Sistema Único de Saúde
et al.	E outros
OMS	Organização Mundial da Saúde
FDA	Food and Drug Administration
FENAFAL	Federação Nacional Doenças Falciformes
Hb	Hemoglobina
O₂	Gás Oxigênio
NO	Óxido Nítrico
RN	Recém-nascido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GLU	Ácido Glutâmico
VAL	Valina
HBSS	Homozigose para hemoglobina S
IBGE	Instituto Brasileiro Geográfico e Estatístico
MS	Ministério da Saúde
PHHF	Persistência Hereditária de Hemoglobina Fetal
OS	Fosfatidil-serina
STA	Síndrome Torácica Aguda
AVE	Acidente Vascular Encefálico
SEA	Sequestro Esplênico Agudo
GMPc	Guanosina monofosfato cíclica
DMT	Dose Máxima Tolerada
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa

LISTA DE SÍMBOLOS

% -	Porcentagem
O ₂	Gás Oxigênio
ζ	gene zeta
α	alfa
β	beta
γ	Gama
ψ	pseudogene
ε	épsilon
γ ^G	gene gama glicina
γ ^A	gene gama alanina
δ	gene delta
KDa	Kilo Dalton
Fe ²⁺	Ferro ferroso
ζ ₂ ε ₂	Hemoglobina Gower I
α ₂ ε ₂	Hemoglobina Gower II
ζ ₂ γ ₂	Hemoglobina Hb Portland I
ζ ₂ β ₂	Hemoglobina Portland II
α ₂ γ ₂	Hemoglobina Fetal
α ₂ β ₂	Hemoglobina A
α ₂ δ ₂	Hemoglobina A ₂

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1	Estrutura e síntese da hemoglobina.....	21
2.2	Hemoglobina S.....	24
2.3	Anemia falciforme.....	28
2.4	Eventos clínicos mais relevantes na anemia falciforme.....	31
2.5	Tratamento: Hidroxiureia.....	33
3	OBJETIVOS.....	37
3.1	Objetivo geral.....	37
3.2	Objetivos específicos.....	37
4	ARTIGO.....	38
5	REFERÊNCIAS.....	58
6	APÊNDICES.....	62
7	ANEXOS.....	84

1 INTRODUÇÃO

As doenças falciformes (DFs) constituem um conjunto de moléstias qualitativas da hemoglobina nas quais o gene da hemoglobina S (HbS) é herdado sob diferentes genótipos (CARNEIRO, 2016; HOBAN; ORKIN; BAUER, 2016). Nessas doenças, a concentração da HbS costuma encontrar-se acima de 50%. De todos esses quadros, o mais importante é a homozigose para o gene HbS ou anemia falciforme (AF) que, além de ser a forma mais prevalente entre as síndromes falciformes é, em geral, a que revela maior gravidade clínica e hematológica, tanto que seus pacientes apresentam danos orgânicos desde a infância (HOBAN; ORKIN; BAUER, 2016; ARDUINI, 2017).

As opções terapêuticas mais eficazes, atualmente disponíveis para tratamento desta hemoglobinopatia, são transplante de medula óssea (TMO) e hidroxiureia (HU). O TMO apesar de ser a medida curativa é considerado de alto risco por apresentar diversos graus de complicações e significativo nível de mortalidade (SIMÕES, *et al.*, 2016). A HU, uma droga utilizada para o tratamento das neoplasias hematológicas, é considerada como melhor opção terapêutica atualmente disponível. Porém, por ser apontada como droga potencialmente carcinogênica, há questionamentos quanto aos benefícios e toxicidades quando utilizada por longo período (SINGH *et al.*, 2010; ARDUINI; RODRIGUES; MARQUI, 2017).

A hidroxiureia tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocitária, isto é, promove elevação no nível de Hb F em cerca de 60% dos pacientes tratados, eleva a taxa de hemoglobina, do volume corpuscular médio (VCM) e reduz o número de reticulócitos. Outra resposta favorável deste agente terapêutico tem sido a diminuição da expressão de moléculas de adesão, bem como promove a diminuição das proteínas receptoras localizadas nas células endoteliais, diminuindo a adesão vascular e contribuindo desse modo para a redução das crises vaso-oclusivas (SINGH *et al.*, 2010; AGRAWAL *et al.*, 2014).

O Brasil dispõe de uma legislação do Sistema Único de Saúde - SUS abrangente quanto ao tratamento das doenças falciformes. Várias portarias foram publicadas contemplando diferentes aspectos do tratamento destes indivíduos (LIMA *et al.*, 2015). A portaria de nº 872 do Ministério da Saúde, de 6 de novembro de 2002, aprovou o uso de HU para pacientes com DF. Nesta portaria, a dispensa desse medicamento passou a ser de incumbência das Secretarias de Saúde dos Estados da União e Distrito Federal (BRASIL, 2002). A portaria nº55, de 29 de janeiro de 2010, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença Falciforme, indicando HU para indivíduos com mais de 3 anos de idade. Em 12 de junho de

2013, a portaria nº 27, incorporou a hidroxiureia em crianças com doença falciforme no Sistema Único de Saúde – SUS (SIMÕES *et al.*, 2016).

Apesar desta ampla legislação das doenças falciformes o acesso ao tratamento ainda é muito irregular em diferentes partes do país. A situação socioeconômica de parte da população também dificulta o acesso a todos os tratamentos disponíveis pelo SUS (LIMA *et al.*, 2015). O uso de HU em DF é contínuo e por tempo prolongado. Agregando-se a estes números as pessoas com uso de HU para outras patologias, fica evidente a necessidade de produção maior do que a atual. Nos Estados Unidos da América já se tem notícias de escassez do produto (WHO, 2017).

Embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) considere a hidroxiureia um medicamento essencial para o tratamento de crianças e adultos com diversas hemoglobinopatias, o mercado nacional e internacional tem passado por longas fases de desabastecimento, desde 2011 (WHO, 2017).

Os coordenadores da Federação Nacional das Associações de Pessoas com Doença Falciforme (FENAFAL), Elvis Silva Magalhães e Luana Carolina Martins tiveram audiência com o Ministro da Saúde (interino) Ricardo Barros, em junho de 2016, para tratar da problemática relacionada ao desabastecimento da medicação hidroxiureia. “Desde outubro de 2015 o fornecimento dessa medicação tem sido comprometido. Muitas denúncias foram oferecidas aos Ministérios Públicos e Defensorias Públicas em vários Estados. Nossas associações têm realizado manifestações por todo o país, para expor nossa preocupação. Tem sido assustador o número de óbitos de pacientes por conta da interrupção do tratamento”, comenta Maria Zenó Soares, coordenadora-geral da FENAFAL (FENAFAL, 2017).

A FENAFAL deu início a uma campanha, através de redes sociais na internet, cobrando providências do Ministério da Saúde para a solução do problema. A data marca um esforço mundial na conscientização sobre a doença falciforme, suas causas e consequências. Diversas entidades filiadas à FENAFAL realizaram atos públicos, eventos e divulgação na mídia. A entidade defende que o Governo Federal passe a produzir o medicamento na rede federal de laboratórios públicos (FENAFAL, 2017).

No Brasil, pacientes com DF enfrentaram a falta da hidroxiureia nas farmácias do Sistema Único de Saúde (SUS). A Hemorrede do Ceará, que está estruturada para atender a população cearense, com atividades relacionadas ao diagnóstico e tratamento ambulatorial e hospitalar dos pacientes com doença falciforme, apresentou redução do estoque de HU, no ano de 2015, comprometendo a distribuição do medicamento para os pacientes cadastrados na hemorrede. Aqui descrevemos os efeitos, clínicos e hematológicos, da interrupção involuntária

e temporária do tratamento com HU em pacientes com AF, atendidos no ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro Regional de Sobral, da Hemorrede do Ceará.

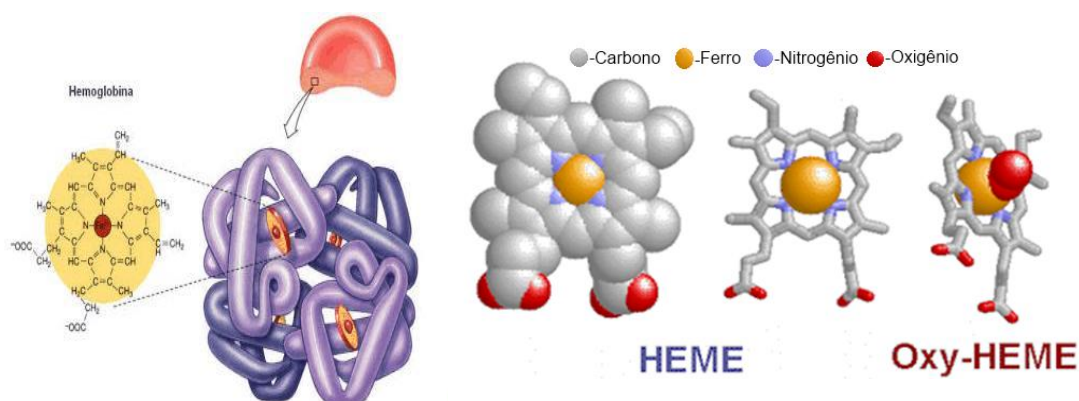
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estrutura e síntese da hemoglobina

A hemoglobina (Hb) é a principal proteína solúvel que se encontra presente nos eritrócitos do sangue de diversos organismos (representa cerca de 75% da proteína total do sangue), e cuja capacidade de ligação a gases é conhecida. É responsável pelo transporte do oxigênio (O_2), dos pulmões até aos tecidos e parte do dióxido de carbono no sentido inverso. A versatilidade da hemoglobina reside na capacidade para se ligar e desligar facilmente ao O_2 , conforme varie a pressão deste gás nos tecidos (CARNEIRO, 2016; COSTA; CONRAM, 2016).

A molécula de Hb apresenta-se como uma estrutura tetramérica, com aproximadamente 64-KDa, composta por um conjunto de quatro cadeias ou subunidades polipeptídicas simétricas, disposta em pares, denominadas de globinas e quatro grupamentos prostético heme (MANCA; MASALA, 2008; CARNEIRO, 2016) (FIGURA 1). As cadeias globínicas são quimicamente unidas ao grupamento prostético denominado heme, que é composto pelo átomo de ferro no estado ferroso (Fe^{+2}) ligado a protoporfirina IX. Esse grupamento possui sítios que facilitam a ligação e/ou liberação do oxigênio para os tecidos. Na hemoglobina A, o grupo heme se associa a uma cadeia polipeptídica alfa, contendo 141 resíduos de aminoácidos e uma cadeia beta que possui 146 aminoácidos. As combinações entre as diversas cadeias de proteínas dão origem às diferentes hemoglobinas presentes nos eritrócitos (BONINI-DOMINGOS, 2006; WEATHERALL, 2010; HOBAN; ORKIN; BAUER, 2016).

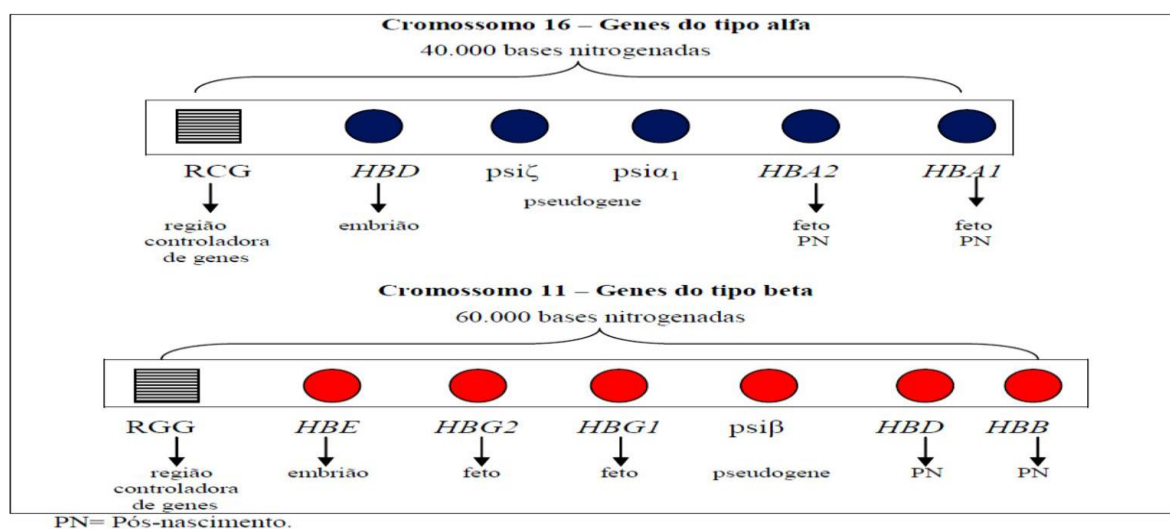
Figura 1 - Estrutura da hemoglobina humana.



Fonte: BONINI-DOMINGOS, 2006.

A gênese das cadeias globínicas é regulada por agrupamentos (clusters) de genes nos cromossomos 11 e 16 (FIGURA 2), na ordem cronológica em que são expressos (sentido 5'→3'), nos períodos embrionário, fetal e adulto, quando diferentes grupos de genes são ativados ou suprimidos e diferentes cadeias globínicas são sintetizadas independentemente. As diferentes combinações das cadeias globínicas possibilitam o surgimento de hemoglobinas distintas, e para que o tetrâmero funcional seja formado é necessário um perfeito equilíbrio na produção destas cadeias (NAOUM, 2012; FORGET; BUNN, 2013; CARNEIRO, 2016).

Figura 2 - A gênese das cadeias globínicas.



Fonte: NAOUM, 2012.

No braço curto do cromossomo 16, em um segmento de DNA de 35kb, localizam-se o gene zeta (ξ), que codifica a cadeia ξ globínica, dois pseudogenes, ($\psi\xi$) e ($\psi\alpha$), e os genes alfa 1 (α_1) e alfa 2 (α_2), que, no ser humano, estão duplicados, devendo-se este fato provavelmente à duplicação gênica no decorrer do processo evolutivo. Estes genes duplos são responsáveis pela codificação das cadeias globínicas alfa (NAOUM, 2012; COSTA; CONRAM, 2016).

No cromossomo 11, localiza-se o complexo dos genes beta, com uma extensão superior a 60kb, onde se observam, no sentido 5' → 3', os genes épsilon- ϵ , gama glicina- γ^G , gama adenina- γ^A , um pseudogene ($\psi\beta$) e os genes delta δ e beta β (NAOUM, 2012; COSTA; CONRAM, 2016).

As Hbs predominantes do período embrionário são as Hb Gower I ($\zeta_2\epsilon_2$), Hb Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$), Hb Portland I ($\zeta_2\gamma_2$) e Hb Portland II ($\zeta_2\beta_2$). Durante a vida fetal, a Hb predominante é a Hb Fetal ($\alpha_2\gamma_2$), porém, no período pós-natal, esta é gradualmente substituída pela Hb A

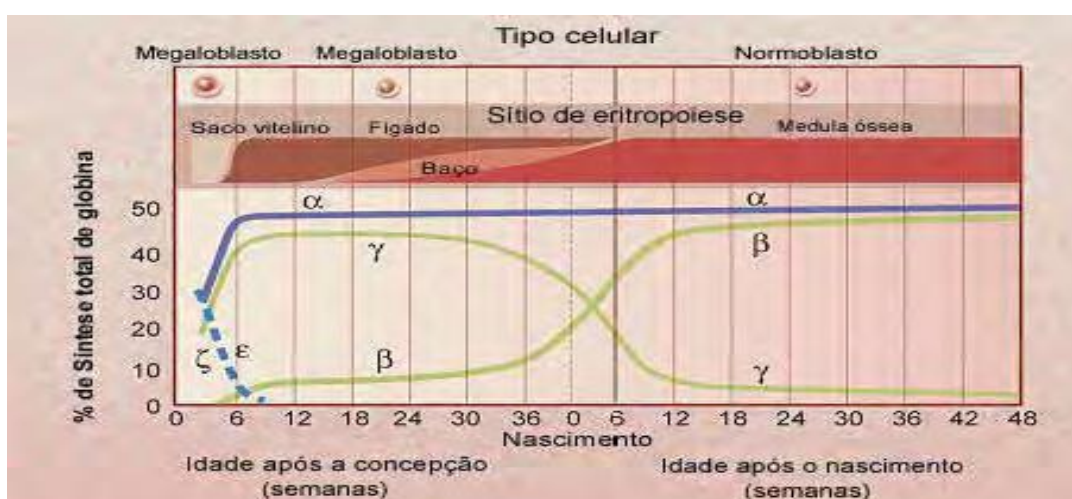
($\alpha_2\beta_2$), majoritária, e Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$), minoritária (FIGURAS 3 e 4). Estabilizadas as taxas de produção das cadeias, na fase adulta, um indivíduo sem hemoglobinopatias apresenta 94,3% a 97,5% de Hb A, de 2,5% a 3,5% de Hb A2 e Hb F em concentrações mínimas, que vão de 0 a 2,0% (HONIG; ADAMS III, 1986; BONINI-DOMINGOS, 2006; FORGET; BUNN, 2013; CARNEIRO, 2016; WARE; MONTALEMBERT; TSHILOLO; ABBOUD, 2017).

Figura 3 - Representação dos diferentes tipos de hemoglobina de acordo com seu período de produção e composição da cadeia globínica.

Tipo de hemoglobina	Período preponderante de síntese	Cadeias globínicas
Gower-1	Embrião/até 3º mês de gestação	$\xi_2\varepsilon_2$
Portland	Embrião/até 3º mês de gestação	$\xi_2\gamma_2$
Gower-2	Embrião/até 3º mês de gestação	$\alpha_2\varepsilon_2$
Hb Fetal	Feto/até 6º mês de vida	$\alpha_2\gamma_2$
HbA ₂	Feto/vida adulta	$\alpha_2\delta_2$
HbA	Vida adulta	$\alpha_2\beta_2$

Fonte: GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003.

Figura 4 - Representação esquemática da expressão dos genes da globina ao longo do desenvolvimento.

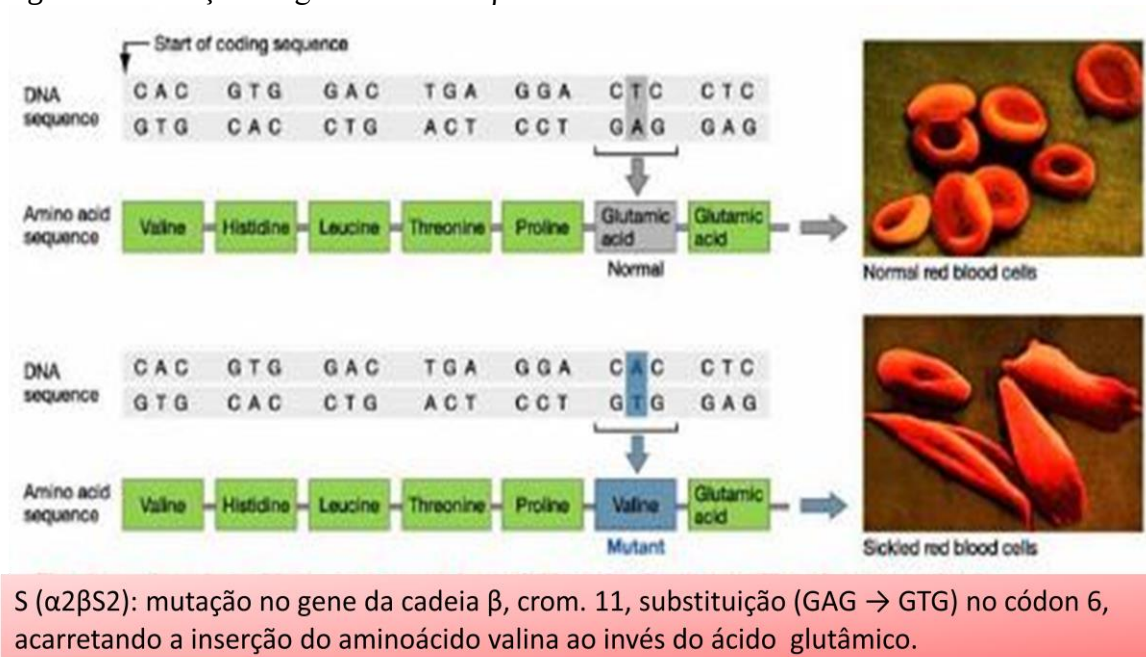


Fonte: SCHECHTER, 2008.

2.2 Hemoglobina S

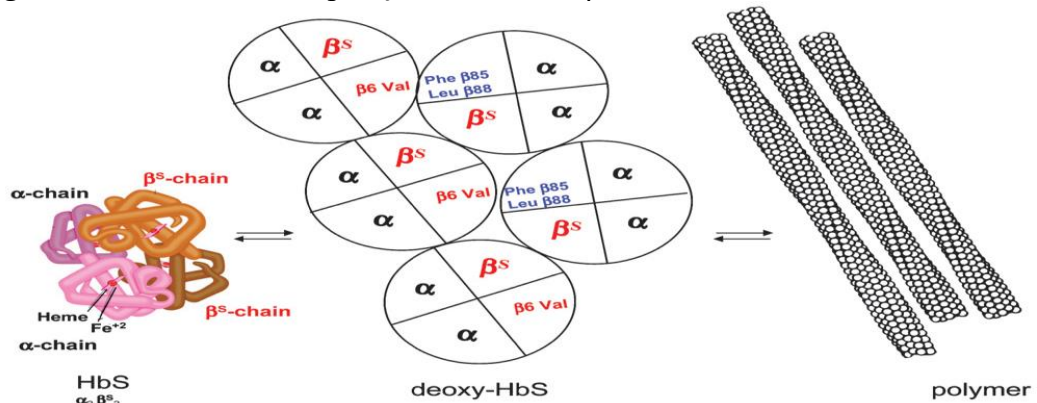
A mutação pontual no gene β globina, com a troca de uma adenina por uma timina (GAG $\rightarrow$ GTG), resulta na substituição de ácido glutâmico por valina na posição seis da cadeia beta (GLU β_6 VAL), acarretando características estruturais e bioquímicas diferentes da Hb normal e caracterizando a Hb S (HONIG; ADAMS III, 1986; FRENETTE; ATWEH, 2007; COSTA; SONATI, 2008; HOBAN; ORKIN; BAUER, 2016). Moléculas de Hb S são normais quanto à capacidade de ligação ao oxigênio, porém, essa mutação produz um estado hidrofóbico na Hb desoxigenada, que leva à ligação entre duas cadeias beta de duas moléculas de Hb, produzindo polímeros que se estendem e preenchem o eritrócito, alterando sua arquitetura e flexibilidade e distorcendo a forma do eritrócito para um aspecto de foice (FIGURAS 5 e 6) (NUSSBAUM *et al.*, 2002; NELSON; COX, 2006; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; WEATHERALL, 2010; FORGET; BUNN, 2013; COSTA; CONRAM, 2016).

Figura 5 - Mutação no gene da cadeia β .



Fonte: ODIÈVRE; VERGER; SILVA-PINTO; ELION, 2011.

Figura 6 - GLU → VAL na posição 6 da cadeia β caracteriza a Hb anormal: HbS.

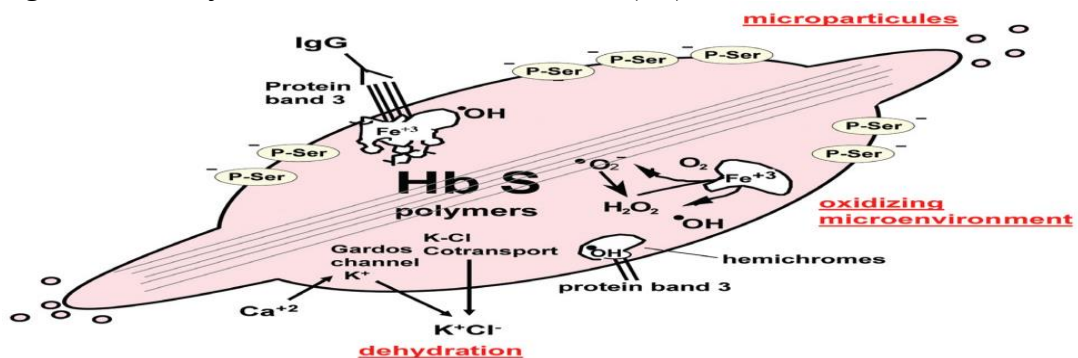


↓ O₂ → polimerização de desoxi-HbS → fibras poliméricas longas que deformam e enrijecem as He, provocando anemia hemolítica e eventos vaso-oclusivos na microcirculação.

Fonte: ODIÈVRE; VERGER; SILVA-PINTO; ELION, 2011.

A polimerização da Hb S dentro das hemácias leva a múltiplas alterações da célula, como o efluxo de potássio, o aumento do cálcio intracelular e a interrupção da ligação da membrana com proteínas do citoesqueleto. Assim, as principais alterações moleculares que ocorrem no interior da célula refletem-se na membrana e têm como consequências: aumento da adesão de hemácias ao endotélio, desencadeando fenômenos inflamatórios; enrijecimento da membrana, encurtando sua sobrevivência na circulação; lesões microvasculares; depleção de NO, que contribui para vasoconstrição e inflamação; e ativação da coagulação (FIGURA 7) (FRENETTE; ATWEH, 2007; ZAGO; PINTO, 2007; ODIÈVRE; VERGER; SILVA-PINTO; ELION, 2011; FORGET; BUNN, 2013; BELLO-MANGA; DEBAUN; KASSIM, 2016).

Figura 7- Alterações na membrana das hemácias (He).



Formação das fibras de polímero desoxi-HbS → alterações da membrana He. Canais iônicos são afetados → desidratação celular → desoxi-HbS polimerização.

Fonte: ODIÈVRE; BONY; BENKERROU, 2008.

As anemias hemolíticas hereditárias que têm em comum a presença da Hb S caracterizam a doença falciforme (DF), que inclui a anemia falciforme (AF), as interações com talassemias, como a Hb S/beta-talassemia, e as associações com outras variantes de Hb, formando os duplos heterozigotos, como a Hb SC (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; WEATHERALL, 2010).

O processo eletroforético foi de grande importância para o entendimento clínico, genético e hematológico dos doentes falcêmicos, pois sua aplicação permitiu explicar que a diversidade clínica e hematológica estava relacionada com a concentração da Hb S, bem como sua associação com outras hemoglobinas. Assim foram identificadas várias situações da doença em que a concentração da Hb S era variável. Hb S com concentrações próximas de 95 a 98% foi geneticamente caracterizada por Hb SS e a doença foi especificamente denominada por anemia falciforme. Com o passar do tempo, o aperfeiçoamento técnico da eletroforese permitiu a identificação de associações de Hb S com outras hemoglobinas variantes, e assim foram descritas as Hb SC, Hb SD e Hb SO Arábia; essas associações foram nominadas por doenças falciformes SC, SD e SO Arábia, respectivamente (NAOUM, 2012; FORGET; BUNN, 2013; BELLO-MANGA; DEBAUN; KASSIM, 2016).

Essas associações de Hb S com outras frações normais e anormais de hemoglobinas, inicialmente estabelecidas por eletroforeses de hemoglobinas, e confirmadas por estudos nos familiares desses pacientes caracterizaram os diferentes genótipos da doença das células falciformes. Dessa forma, o conjunto dos resultados laboratoriais e sintomas clínicos permitiram diferenciar adequadamente os genótipos de Hb S (TABELA 1) (NAOUM, 2012; FORGET; BUNN, 2013;).

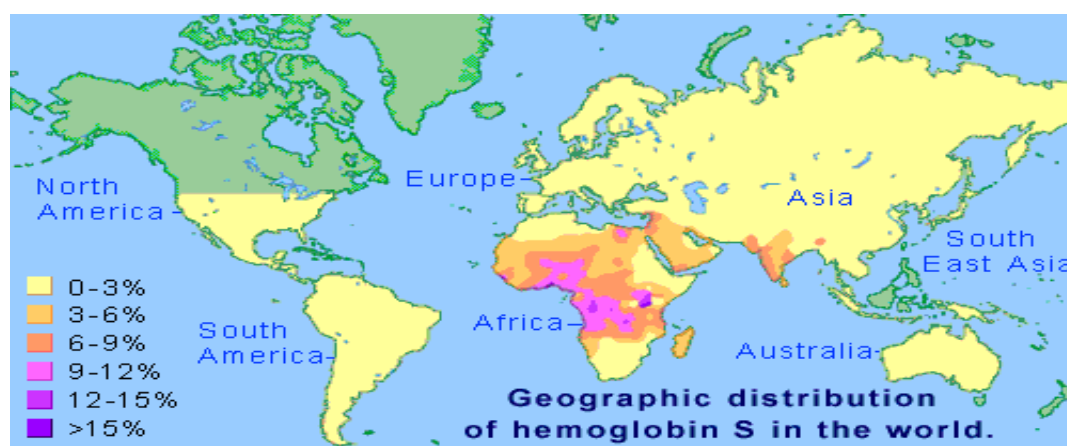
Tabela 1 - Genótipos de Hb S relacionados com alterações laboratoriais.

Diagnóstico	Gravidade clínica	Hb (g/dl)	Ht (%)	VCM (μ 3)	Reticulócito (%)	Morfologia	Eletroforese Hb (%)
SS	Moderada a Severa	7,5 (6,0-9,0)	22 (18-30)	93	11 (4-30)	Frequentes hemácias em foice, em alvo e eritroblastos	S:80-90 F:02-20 A2:<3,5
SC	Leve a moderada	11,0 (9,0-14,1)	30 (26-40)	80	3 (1,5-6)	Frequentes hemácias em alvo e raras em foice	S:45-55 C:45-55 F: 0,2-8
S/ β tal ⁺	Leve a moderada	11,0 (8,0-13,0)	32 (25-40)	76	3 (1,5-6)	Discreta hipocromia microdtose hemácias em foice	S: 55-75 A1: 15-30 F: 01-20 A2> 3,6
S/ β^0 tal	Leve a severa	8,0 (7,0-10,0)	25 (20-36)	69	8 (3-18)	Acentuada hipocromia e microdtose hemácias em alvo e em foice	S: 50-85 F: 02-30 A2> 3,6
AS	Assintom.	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	S:38-45 A1: 55-60 A2: 01-03

Fonte: NAOUM, 2012.

Devido a sua origem ter se dado em continente africano e como reflexo da contribuição do africano na formação étnica de várias populações, por causa da migração, a Hb S apresenta-se amplamente distribuída em todo o mundo (FIGURA 8). A AF, forma mais grave da doença, afeta milhões de pessoas em todo o mundo e está associada com grandes taxas de morbidade e mortalidade, e estima-se que cerca de 2% da população mundial carregam genes responsáveis pela doença. Em cada ano, nascem, aproximadamente, 300.000 crianças com AF, sendo mais de 200.000 casos só na África (WHO, 2006; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; WARE; MONTALEMBERT; TSHILOLO; ABBOUD, 2017).

Figura 8 - Distribuição geográfica do alelo β S.

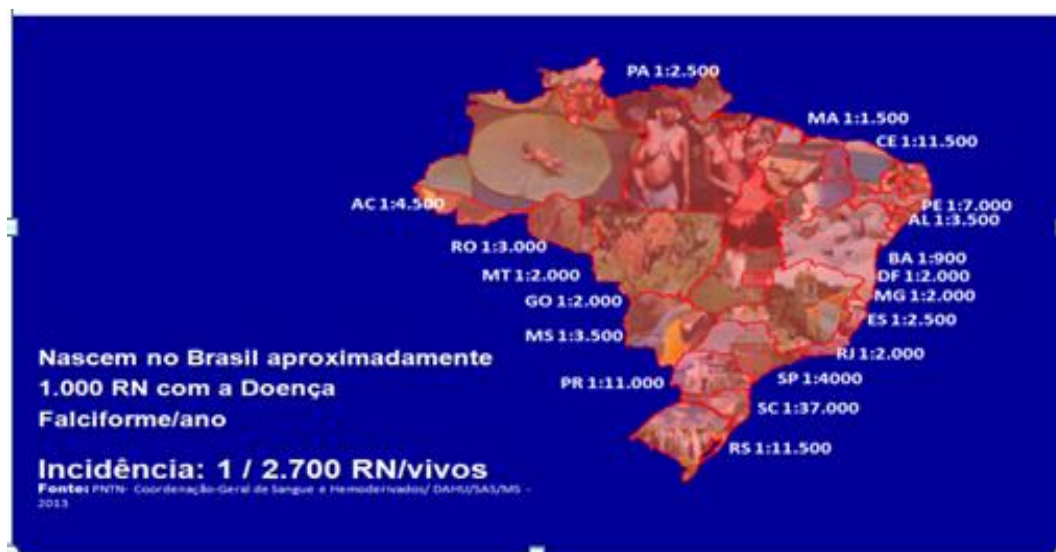


Número anual de indivíduos afetados com Hb SS, Hb SC e Hb S/beta talassemia por região. OMS (Organização Mundial da Saúde).

Fonte: REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010.

A maior prevalência da DF ocorre na África tropical e entre os negros de países que participaram do tráfico de escravos (WANG, 2011; WARE; MONTALEMBERT; TSHILOLO; ABBOUD, 2017). No Brasil, dados do Plano Nacional de Triagem Neonatal, 2013 demonstram que nascem aproximadamente 1000 recém – nascidos (RN) com Doença Falciforme/ano e incidência de 1: 2700 RN nascidos vivos/ano (FIGURA 9). Apresenta prevalência mais alta nos estados com maior concentração de afro descendentes que ocupam os seguimentos sociais mais vulneráveis (IBGE e Secretaria de Vigilância em Saúde do MS). Das crianças não cuidadas, 80% não alcançam cinco anos de vida. (BRASIL, 2017).

Figura 9 - Incidência da doença falciforme no Brasil.



Fonte: Portal da Saúde. Ministério da Saúde. Brasil, 2017.

2.3 A anemia falciforme

As doenças falciformes constituem um conjunto de moléstias qualitativas da hemoglobina nas quais o gene da hemoglobina S (HbS) é herdado sob diferentes genótipos. Nessas doenças, a concentração da HbS costuma encontrar-se acima de 50%. De todos esses quadros, o mais importante é a homozigose para o gene HbS ou anemia falciforme (AF) que, além de ser a forma mais prevalente entre as síndromes falciformes é, em geral, a que revela maior gravidade clínica e hematológica, tanto que seus pacientes apresentam danos orgânicos desde a infância, resultantes dos episódios vaso-oclusivos repetidos (CARNEIRO, 2016; HOBAN; ORKIN; BAUER, 2016; ARDUINI, 2017).

A primeira descrição na literatura médica de um caso clínico de anemia falciforme aconteceu em 1910, quando J.B Herrick publicou um artigo científico sobre a presença de hemácias alongadas e em forma de *foice* no esfregaço sanguíneo (FIGURA 10) de um jovem negro, originário de Granada (Índias Ocidentais), admitido no hospital com anemia grave, icterícia e fortes dores nas articulações. Em 1917, Emmel observou a transformação da hemácia na sua forma original, bicôncava, para a forma de *foice*, *in vitro*, e em 1922, o termo anemia falciforme foi utilizado por Manson. Em 1927, Hanh e Gillepsie descobriram que a falcização dos eritrócitos ocorria como consequência da exposição das células a uma baixa tensão de O₂. Em 1947, Accioly, no Brasil, pela primeira vez havia sugerido que a falciformação ocorria como consequência de uma herança autossômica dominante, mas só em 1949, através dos

trabalhos de Neel e Beet, é que se definiu a doença somente em estado de homozigose, sendo os heterozigotos portadores assintomáticos (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003; CANÇADO; JESUS, 2007; SANTOS, 2011).

Figura 10. Esfregaço de sangue periférico de paciente com anemia falciforme.



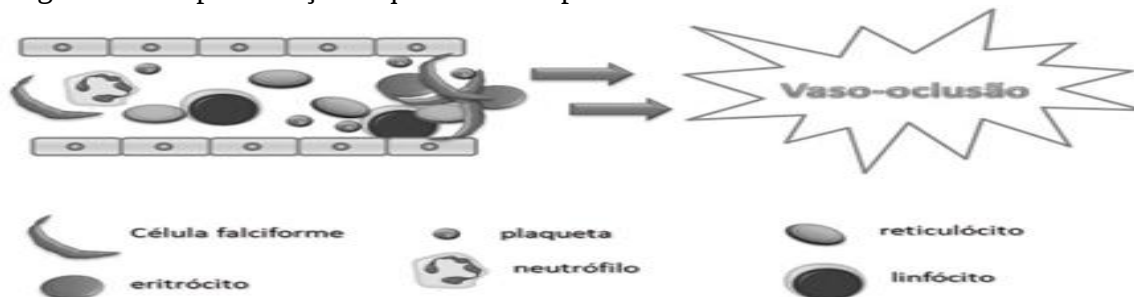
Fonte: NAOUM, 2012.

Ainda em 1949, Linus Pauling *et al.* demonstraram que havia uma diferente migração eletroforética da hemoglobina de pacientes com doença falciforme quando em comparação com a hemoglobina de indivíduos normais. Posteriormente coube a Ingram (1956) elucidar a natureza bioquímica desta doença, quando, através de um processo de *fingerprint* (eletroforese bidimensional associada com cromatografia), fracionou a hemoglobina e estudou os seus peptídeos. Ficou caracterizado que a doença falciforme era ocasionada pela substituição do ácido glutâmico por valina na cadeia β da hemoglobina, dando origem ao conceito de doença molecular. Em 1978, com os estudos de Kan e Dozy, novo impulso foi dado ao estudo da HbS, para introdução de técnicas de biologia molecular (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003; COSTA; SONATI, 2008; COSTA; CONRAM, 2016).

Os principais determinantes da gravidade da doença são a taxa e a extensão da polimerização da Hb S, que são influenciadas pela concentração de Hb S ou de Hb F, tais como a co-herança de talassemia alfa ou a persistência hereditária de Hb F (PHHF) (STEINBERG, 1999; COSTA; SONATI, 2008; RESS; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Eritrócitos contendo Hb S sofrem falcização reversível na circulação sanguínea, de acordo com ciclos de oxigenação e desoxigenação, mas, nem sempre esse processo resulta em vaso-oclusão, pois o tempo médio de permanência dos eritrócitos em trânsito é relativamente pequeno, quando comparado ao tempo para a ocorrência da sua polimerização. Dessa forma, a falcização é um fenômeno necessário, mas não suficiente para a vaso-oclusão. Fatores que retardam o fluxo sanguíneo, como a adesão de células ao endotélio, podem promover a obstrução dos vasos, impedindo a

passagem das células falcizadas pelos capilares (FIGURA 11) (KAUL; FINNEGAN; BARABINO, 2009; COSTA; CONRAM, 2016).

Figura 11 - Representação esquemática do processo de vaso-oclusão.



Fonte: FRENETTE; ATWEH, 2007.

O processo inflamatório dentro da microvasculatura pode desempenhar importante papel na vaso-oclusão e na estimulação do estresse oxidativo e da produção de citocinas. Estas, por sua vez, podem participar de vários mecanismos que contribuem para a patogênese vaso-oclusiva da doença, incluindo ativação do endotélio vascular, adesão de leucócitos e hemácias ao endotélio e alteração da apoptose das células endoteliais (CHIANG; FRENETTE, 2005).

Os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios encontram-se aumentados na AF e a contagem elevada de leucócitos está associada à progressão e gravidade da doença e ao risco de morte precoce. Além disso, a expressão de moléculas de adesão está aumentada nesses pacientes, quando comparada a dos indivíduos normais. Estudos “in vivo” mostraram que, em camundongos falciformes em condições de normóxia, ainda sim, observa-se comprometimento da hemodinâmica vascular, com aumento de leucócitos circulantes e diminuição da velocidade de rolamento, processos esses agravados pela hipóxia (FINNEGAN *et al.*, 2007; SANTOS, 2011).

2.4 Eventos clínicos mais relevantes na anemia falciforme

As manifestações clínicas da doença costumam ocorrer a partir dos primeiros seis meses e estendem-se durante toda a vida do paciente, apresentando grande variabilidade. O problema clínico mais frequente é a crise dolorosa vaso-oclusiva. Outras intercorrências de relevância clínica são a síndrome torácica aguda, as infecções bacterianas, as úlceras de perna, os acidentes vascular-cerebrais e as complicações cardíacas, que, juntamente com as crises dolorosas, levam a internações hospitalares, morbidade e morte. No Brasil, foi observado que 78,6% dos óbitos devidos à AF ocorrem até os 29 anos de idade e 37,5% concentram-se nos menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrange especialmente os jovens, reflete a gravidade da doença (SANTOS, 2011; VICARI; BARRETO; FIGUEIREDO, 2015).

As crises vaso-oclusivas ou crises de dor são caracterizadas por episódios de oclusão microvascular em um ou vários locais, causando dor e inaptidão, acompanhada por uma inflamação local (STUART; NAGEL, 2004). Os episódios são recorrentes, com duração de horas ou dias, podendo chegar a semanas, embora mais comumente tenham de cinco a sete dias de duração (SERJEANT, 1992; LEAL, 2014). Episódios frequentes de dor são associados a níveis mais baixos de hematócrito e baixas concentrações de Hb F (PLATT *et al.*, 1991; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

A segunda maior causa de internação hospitalar em pacientes com AF é a síndrome torácica aguda (STA), caracterizada por infiltrado alveolar envolvendo pelo menos um dos segmentos dos pulmões, causando uma combinação de fatores como infecção, embolismo e vaso-oclusão pulmonar (ZAMBON, 2015; GLADWIN; VICHINSKY, 2008).

O acidente vascular encefálico (AVE) corresponde a uma síndrome neurológica aguda secundária à oclusão de artéria ou hemorragia, que resulta em isquemia e sintomas e sinais neurológicos, no entanto, infartos silenciosos também são comuns na AF (BALLAS *et al.*, 2010).

A constante e elevada excreção de bilirrubina nas anemias hemolíticas faz com que ocorra a formação frequente de cálculos biliares, levando à litíase biliar, com possível evolução para colecistite crônica calculosa, complicação bastante frequente na DF e, mais especialmente, na AF, o que geralmente requer procedimento cirúrgico, a colecistectomia (TRAINA; SAAD, 2007; BALLAS *et al.*, 2010).

A ulceração de perna é uma complicação comum da DF, mas que ocorre principalmente em indivíduos com genótipo SS e tem início geralmente entre os 10 e 25 anos de idade. Obstrução mecânica por hemácias densas, insuficiência venosa, infecções bacterianas,

vasoconstrição, anemia com diminuição da capacidade de transporte de oxigênio e diminuição da biodisponibilidade de NO, levando à deficiência da função endotelial, são fatores que podem contribuir para a ocorrência de úlcera de perna nesses indivíduos. As úlceras são dolorosas, recorrentes e mais comuns em locais com pouco tecido subcutâneo, gordura fina e fluxo sanguíneo reduzido (TRAINA; SAAD, 2007; BALLAS *et al.*, 2010; ZAMBON, 2015).

Complicações ósseas em doentes falciformes podem aparecer, geralmente, em decorrência da vaso-oclusão, e também devido à hemólise e infecção. No local do osso infartado, é comum a presença de dor, inchaço e eritema, além disso, pode haver febre, implicando na possibilidade de infecção, como uma complicação subjacente (BALLAS *et al.*, 2010; ZAMBON, 2015).

O sequestro esplênico agudo (SEA), classicamente definido como aumento súbito do volume esplênico, associado à queda de pelo menos 2 g/dL na concentração de hemoglobina e reticulocitose, é resultado do aprisionamento de sangue no baço, em consequência da falcização das hemácias e obstrução do fluxo vascular. O espectro de gravidade é amplo, com casos raros de aumento agudo do baço acompanhado por colapso circulatório e morte por anemia e choque hipovolêmico. As crises de SEA não têm etiologia definida (STUART; NAGEL, 2004; LEAL, 2014; HOBAN; ORKIN; BAUER, 2016).

Complicações cardíacas também podem ocorrer em portadores da AF e são causadas, principalmente por disfunções diastólicas ou ainda por disfunções sistólicas. Quando isoladas, essas disfunções elevam o risco de morte para esses pacientes, porém, quando associadas a quadros de hipertensão pulmonar mostram forte influência na taxa de mortalidade desses indivíduos (VICARI; BARRETO; FIGUEIREDO, 2015; HOBAN; ORKIN; BAUER, 2016).

Lesões renais, geralmente caracterizadas por hiperfiltração glomerular e disfunção tubular, que ocorrem devido à polimerização da Hb S na medula renal, levam a um quadro de albuminúria e proteinúria (HOBAN; ORKIN; BAUER, 2016). Manifestações oculares também são importantes complicações e podem atingir vários segmentos do olho, incluindo conjuntiva, íris e fundo do olho, porém, seus sintomas são tardios (GARDNER *et al.*, 2016).

O priapismo é a ereção dolorosa, prolongada e involuntária do pênis resultada de influxo arterial aumentado ou, mais comumente, baixo fluxo venoso, levando ao aprisionamento de sangue dentro do corpo erétil. Embora não seja comum na população, a manifestação é bastante frequente na AF (VICARI; BARRETO; FIGUEIREDO, 2015; GARDNER *et al.*, 2016).

Cerca de 30% dos homens com AF com até 20 anos de idade relatam a ocorrência de pelo menos um episódio de priapismo, enquanto frequências de 30% a 40% são estimadas para homens adultos. Dentre os indivíduos com priapismo, cerca de 75% têm sua primeira ocorrência antes dos 20 anos, com média de idade entre 12 e 15 anos (WARE; MONTALEMBERT; TSHILOLO; ABBOD, 2017).

Algumas dessas manifestações têm uma acentuada predominância ou estão limitadas a uma faixa etária: os mecanismos subjacentes e essa predominância etária nem sempre são evidentes. Assim, a insuficiência cardíaca e renal e a retinopatia são manifestações tipicamente tardias, que exigem uma longa evolução da lesão tissular para se manifestarem (DARBARI *et al.*, 2012)

2.5 Tratamento: Hidroxiureia

Na doença falciforme a melhora da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes se baseia em medidas gerais e preventivas, sendo o acompanhamento ambulatorial ponto fundamental para adequado manejo do paciente com a doença, devendo este ser sempre priorizado nos serviços de saúde. Este manejo adequado possibilita diminuição dos sinais e sintomas que acometem os doentes falciformes. O acompanhamento ambulatorial visa não só a avaliação periódica dos diversos órgãos e sistemas, com finalidade de precocemente serem detectadas alterações, mas também, a orientação do paciente e de seus familiares sobre a doença (WARE; DAVIS; SCHULTZ, 2016; BELLO-MANGA; DEBAUN; KASSIM, 2016).

O interesse e o progresso na descoberta de novos tratamentos para a primeira "doença molecular" foram alimentados por múltiplos fatores. A doença falciforme é um campo de testes para os métodos emergentes de terapia genética e edição de genes. Embora estes sejam terapias potenciais para pacientes nos Estados Unidos, não estarão disponíveis por várias décadas para milhões de pacientes na África e em outros lugares. Portanto, o que é necessário para tratar a grande maioria dos pacientes é um medicamento acessível que pode ser tomado oralmente. O desenvolvimento da hidroxiureia tem sido um grande avanço no tratamento da doença falciforme (EATON; BUNN, 2017).

A HU foi sintetizada, pela primeira vez, na Alemanha, por Dressler e Stein, em 1869. Somente um século depois, mais especificamente em 1967, este medicamento foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* - FDA norte-americano para tratamento de doenças neoplásicas e, nos anos subsequentes, para o tratamento de pacientes com leucemia

mieloide crônica, psoríase e policitemia vera (VICARI; BARRETO; FIGUEIREDO, 2015; KATO, 2016).

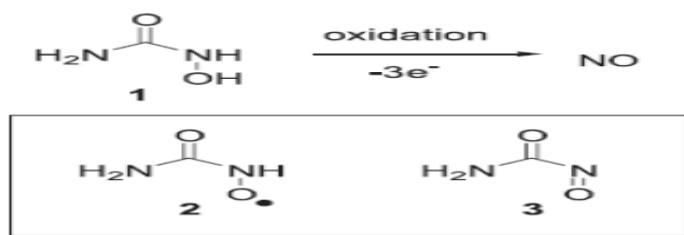
A partir de fevereiro de 1998, a HU passou a fazer parte do arsenal terapêutico para pacientes com DF e se tornou, nos anos subsequentes, o primeiro medicamento que comprovadamente previne complicações clínicas, melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida de pacientes com DF (KATO, 2016; WARE; DAVIS; SCHULTZ, 2016).

Além da vantagem de administração oral, HU é um medicamento seguro, de fácil controle; apresenta poucos efeitos adversos e efeito mielossupressor facilmente detectável e reversível após a suspensão do uso da mesma. Diante da eficácia e efetividade da HU na DF, vários autores têm se manifestado a favor do uso deste medicamento, salientando que os riscos relacionados às complicações secundárias à DF são muito mais elevados e graves que os riscos relacionados aos efeitos adversos da HU (AGRAWAL, 2014; VICARI; BARRETO; FIGUEIREDO, 2015).

O mecanismo de ação da HU não é totalmente conhecido. Ela promove bloqueio da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) pela inibição da ribonucleotídeo redutase, mantendo as células em fase S do ciclo celular (VOSKARIDOU *et al.*, 2010; AGRAWAL, 2014; ZAMBON, 2015).

A HU tem vários efeitos diretos no mecanismo fisiopatológico da DF atuando não só no aumento da síntese da Hb F, o que reduz a polimerização intraeritrocitária da Hb S em condições de desoxigenação, como também promove diminuição do número dos neutrófilos, hidratação eritrocitária, redução da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos. A HU parece, também, agir aumentando a síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico, vasodilatador que desempenha um importante papel na manutenção da pressão e no fluxo sanguíneo normal (VOSKARIDOU *et al.*, 2010). A HU é oxidada por grupos heme produzindo NO *in vivo* (FIGURA 12). A liberação de NO pela HU induz a formação de HbF através da via guanilato ciclase solúvel, produzindo consequente aumento da GMP cíclico intraeritrocitária e endotelial, que induz a expressão da γ -globina e a redução da expressão da molécula de adesão celular VCAM-1 (VICARI; BARRETO; FIGUEIREDO, 2015; BELLO-MANGA; DEBAUN; KASSIM, 2016; EATON; BUNN, 2017).

Figura 12 - Produção de óxido nítrico (NO) pela hidroxiiureia (HU).



Oxidação química da HU (1) à NO e intermediários: radical nitróxido (2) e C-nitrosoformamida (3).

Fonte: Eaton; Bunn, 2017.

Além do aumento da concentração de Hb F, estes mecanismos conferem benefícios como: supressão da eritropoese endógena, redução da hemólise, diminuição da aderência dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular (HU age sobre a membrana dos eritrócitos e plaquetas, reduzindo a exposição da fosfatidilserina, principal determinante da adesão eritrocitária alterada na AF, melhora da reologia com diminuição da viscosidade sanguínea e vasodilatação, contribuindo para a diminuição dos fenômenos inflamatórios e vaso-oclusivos (AGRAWAL, 2014; BELLO-MANGA; DEBAUN; KASSIM, 2016).

A HU administrada por via oral é rapidamente absorvida atingindo nível plasmático máximo entre 20-30 minutos (respondedores rápidos) e 60 minutos (respondedores lentos) após sua administração e meia vida plasmática de três a quatro horas, é metabolizada no fígado e excretada por via renal (80%). Recomenda-se dose inicial de 15 mg/kg/dia, uma única vez ao dia, e monitoramento da contagem do número de leucócitos e plaquetas (hemograma completo) a cada duas semanas. Esta dose inicial pode ser aumentada de 5 mg/kg/dia a cada oito a 12 semanas, sendo que o objetivo é alcançar a dose máxima tolerada (DMT), isto é, a maior dose capaz de promover melhora o mais proeminente possível do curso clínico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica, hepática (definida por aumento de duas vezes o valor referencial máximo das transaminases), renal (elevação da ureia e creatinina) ou gastrointestinal. A DMT não deve ser superior a 35 mg/kg/dia (VOSKARIDOU *et al.*, 2010; AGRAWAL, 2014; BELLO-MANGA; DEBAUN; KASSIM, 2016).

Os pacientes com AF devem ter a oportunidade de desfrutar de uma vida saudável e produtiva com boa qualidade. Deve-se fazer todos os esforços para tratar crianças e adolescentes com AF antes de desenvolver danos crônicos, inexoráveis e, finalmente, fatais nos órgãos. As taxas de mortalidade de crianças mais velhas com DF não mudou em 20 anos, isto indica a necessidade de novas abordagens para o manejo da doença, especialmente em relação à intervenção terapêutica. No momento atual, a terapia curativa com transplante de células

estaminais continua a ser uma opção indisponível para a maioria dos pacientes com AF, embora novas abordagens bem-sucedidas possam aumentar o interesse nesta modalidade. Até que algo melhor esteja disponível, a hidroxiureia parece ser a melhor opção de tratamento, mas ainda com disponibilidade limitada para muitas crianças e adolescentes com DF (CANÇADO, 2009; VOSKARIDOU *et al.*, 2010; REES, 2011; SANTANA, 2017).

O Brasil dispõe de uma legislação do SUS abrangente quanto ao tratamento das doenças falciformes. Várias portarias foram publicadas contemplando diferentes aspectos do tratamento destes indivíduos (LIMA *et al.*, 2015). A portaria de nº 872 do Ministério da Saúde, de 6 de novembro de 2002, aprovou o uso de HU para pacientes com DF. Nesta portaria, a dispensa desse medicamento passou a ser de incumbência das Secretarias de Saúde dos Estados da União e Distrito Federal (BRASIL, 2002). A portaria nº55, de 29 de janeiro de 2010, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença Falciforme, indicando HU para indivíduos com mais de 3 anos de idade. Em 12 de junho de 2013, a portaria nº 27, incorporou a hidroxiureia em crianças com doença falciforme no Sistema Único de Saúde – SUS (SIMÕES *et al.*, 2016).

Apesar desta ampla legislação das doenças falciformes o acesso ao tratamento ainda é muito irregular em diferentes partes do país. A situação socioeconômica de parte da população também dificulta o acesso a todos os tratamentos disponíveis pelo SUS (CANÇADO, 2009; LIMA *et al.*, 2015). O uso de HU em DF é contínuo e por tempo prolongado. Agregando-se a estes números as pessoas com uso de HU para outras patologias, fica evidente a necessidade de produção maior do que a atual (WHO, 2017).

A entidade deu início a uma campanha, através de redes sociais na internet, cobrando providências do Ministério da Saúde para a solução do problema. A data marca um esforço mundial na conscientização sobre a doença falciforme, suas causas e consequências. Diversas entidades filiadas à FENAFAL realizaram atos públicos, eventos e divulgação na mídia. A entidade defende que o Governo Federal passe a produzir o medicamento na rede federal de laboratórios públicos (FENAFAL, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Descrever os efeitos da interrupção, temporária e involuntária, do tratamento com hidroxiureia em pacientes portadores de anemia falciforme, atendidos no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro Regional de Sobral, da Hemorrede do Ceará, Brasil.

3.2 Objetivos Específicos:

- Comparar os parâmetros hematológicos dos pacientes com anemia falciforme de Sobral, Ceará, Brasil, avaliados em dois períodos diferentes: 1 – durante nove meses de interrupção involuntária do tratamento com HU (abril/2015 a janeiro/2016) e 2 – durante nove meses após a retomada do tratamento com HU (março/2016 a dezembro/2016).
- Comparar os parâmetros clínicos dos pacientes da pesquisa avaliados nos dois períodos diferentes: 1 – durante nove meses de interrupção involuntária do tratamento com HU (abril/2015 a janeiro/2016) e 2 – durante nove meses após a retomada do tratamento com HU (março/2016 a dezembro/2016).
- Correlacionar os parâmetros clínicos e hematológicos dos pacientes com anemia falciforme tratados no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, sem o tratamento com hidroxiureia (período 1).
- Correlacionar os parâmetros clínicos e hematológicos dos pacientes com anemia falciforme tratados no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, após a retomada do tratamento com hidroxiureia (período 2).
- Correlacionar os parâmetros clínicos e idade dos pacientes da pesquisa avaliados dois períodos diferentes: 1 – durante nove meses de interrupção involuntária do tratamento com HU (abril/2015 a janeiro/2016) e 2 – durante nove meses após a retomada do tratamento com HU (março/2016 a dezembro/2016).

Author Agreement Form

Archives of Medical Research -- MANDATORY SUBMISSION FORM

MANUSCRIPT: Effects of the Temporary and Involuntary Suppression of Hydroxyurea Treatment on Patients with Sickle Cell Disease

A Signature Below Certifies Compliance With the Following Statements:

Copyright Transfer. In consideration of the acceptance of the above work for publication, I do hereby assign and transfer to Archives of medical research all rights, title, and interest in and to the copyright in the above titled study. This includes preliminary display/posting of the abstract of the accepted article in electronic form before publication. If any changes in authorship (order, deletions, or additions) occur after the manuscript is submitted, agreement by all authors for such changes must be on file with the APS. An author's name may only be removed at his/her own request. (Note: material prepared by employees of the US government in the course of official duties cannot be copyrighted.)

** Copyright is retained by authors who choose Elsevier's open access option.*

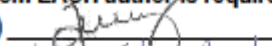
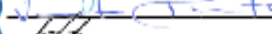
For commercial companies, authorized agent signatures are allowed for copyright transfer but authors must sign for authorship responsibilities.

Authorship Responsibilities. I attest:

- 1) the manuscript is not currently under consideration elsewhere and the research reported will not be submitted for publication elsewhere until a final decision has been made by The Journal of Pain; I also attest that it is not in press at another journal nor will it be submitted elsewhere if accepted by The Journal of Pain; and I acknowledge that posting of submitted material on a website is considered prior publication;
- 2) the manuscript is truthful original work without fabrication, fraud, or plagiarism;
- 3) I have made substantial intellectual contributions to the submitted work, which include: (a) substantial contribution to the conception, design, acquisition or analysis and interpretation of the materials, and (b) drafting of the article or revising it critically for intellectual content; and
- 4) I have read the complete manuscript and take responsibility for the content and completeness of the manuscript and understand that if the paper, or part of the paper, is found to be faulty or fraudulent, I share responsibility.

Conflict of Interest Disclosure. All funding sources supporting the work and all institutional or corporate affiliations of mine are acknowledged. Except as disclosed on a separate attachment, I certify that I have no commercial associations (e.g., consultancies, stock ownership, equity interests, patent-licensing arrangements) that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article (letter attached). The undersigned author(s) certify that my institution has approved the protocol for any investigation involving humans or animals and that all experimentation was conducted in conformity with ethical and human principles of research.

Signature from EACH author is required (Email signed forms as attachments. May use multiple forms.)

Signature (1) 	Print Name: Ana Kélvia Araújo Arcanjo	Date: 22/02/2018
Signature (2) 	Print Name: Jullita Maria Mendes Frota de Almeida	Date: 22/02/2018
Signature (3) 	Print Name: Alalde Maria Deolindo Rodrigues	Date: 22/02/2018
Signature (4) 	Print Name: Izabelly Unhaes Ponte Brito	Date: 22/02/2018
Signature (5) 	Print Name: Vicente de Paulo Teixeira Pinto	Date: 22/02/2018
Signature (6) 	Print Name: Silvano Carmo de Oliveira	Date: 22/02/2018
Signature (7) _____	Print Name: _____	Date: _____

ARTIGO**Effects of the Temporary and Involuntary Suppression of Hydroxyurea Treatment on Patients with Sickle Cell Disease**

Short title: “*Hydroxyurea treatment suppression and sickle cell disease*”

Ana Kélvia Araújo Arcanjo^a, Juliêta Maria Mendes Frota de Almeida^c, Alaíde Maria Deolindo Rodrigues^c, Izabelly Linhares Ponte Brito^a, Silvando Carmo de Oliveira^b, Vicente de Paulo Teixeira Pinto^b

^a Health Science Master Program, Medical School, Federal University of Ceara, Sobral, CE, Brazil.

^b Medical School, Federal University of Ceara, Sobral, CE, Brazil.

^c Regional Center for Hematology and Medical School, Federal University of Ceara, Sobral, CE, Brazil.

Author for Correspondence

Vicente de Paulo Teixeira Pinto

Address: Av. Comandante Maurocélvio Rocha Ponte, 100, Sobral, CE, 62042-280, Brasil.

Telephone: + 55 88 3613.2603 Fax: +55 88 3611.8000

E-mail: pintovicente@gmail.com

ABSTRACT

Background: Sickle cell disease (SCD) is a group of diseases associated with severe hemolytic anemia, painful crisis, vascular disorders, and organ injury. The treatment of choice is hydroxyurea (HU), however the discontinuation is a current problem with a significant impact in the effectiveness of the treatment.

Aim of the study: Here we investigate the impact of involuntary and temporary interruption of HU treatment in patients with SCD.

Methods: Clinical and hematological parameters were explored in 30 patients with SCD under treatment with HU. The study was performed in two different periods: 1 - during nine months of involuntary discontinuation (April/2015 to January/2016) and 2 – During nine months after resumption of the treatment (March/2016 to December/2016).

Results: The resumption of HU treatment improved the hematological parameters, by increasing levels of hemoglobin ($+0.65 \pm 0.71$), hematocrit ($+1.16 \pm 2.26$), mean corpuscular volume ($+8.33 \pm 5.89$), mean corpuscular hemoglobin ($+3.15 \pm 2.65$). There was a reduction in red blood cell distribution width (-0.66 ± 1.69), reticulocytes (-2.53 ± 1.96), leukocytes (-1122 ± 2764) and platelets numbers (-79933 ± 162756). These was followed by a reduction in hospital admissions (-0.30 ± 0.79) and in the number of pain episodes (-0.97 ± 1.19), whereas the denial in episodes of pain crisis increased ($+1.43 \pm 1.43$). After resumption, in period 2, hemoglobin levels were inversely correlated with blood transfusion numbers ($p=0.034$) and acute thoracic syndrome ($p=0.017$). The hematocrit was inversely correlated with the number of consultations ($p=0.030$) and the number of times patients denied crisis ($p=0.002$).

Conclusion: Our study shows that the treatment with HU improves clinical and haematological parameters in patients and highlights the negative effects of the discontinuation of the treatment in the quality of life in patients with SCD.

Keywords: hydroxyurea; sickle cell disease; treatment.

Introduction

Sickle cell diseases encompass a group of disease that affect hemoglobin quality and the genes for such disease is inherited in different genotypes (1,2). In these diseases, HbS concentration is over 50%. Among all the cases, the most relevant is the homozygosis for the HbS gene or sickle cell disease which, besides being the most prevalent form, is generally the one that most presents clinical and hematological complications, culminating in systemic damage since childhood (2). Subjects with sickle cell disease possess heterogeneous clinical features, varying from severe hemolytic anemia to painful crisis as well as different vascular phenomena (3,4).

More efficacious therapeutic approaches available for the sickle cell disease treatment are bone marrow transplantation (BMT) and hydroxyurea (HU) (5). With more than 30 years of published and validated evidence, hydroxyurea emerged as the main therapy for this disease either in adults and children (6). A phase III placebo-controlled multicentric study Hydroxyurea and BABY HUG demonstrated that HU possesses many clinical benefits over time in asymptomatic children and severely affected adults (7). Some studies even documented an increase in the survival rate after HU treatment (8).

The Brazilian legislation is very inclusive regarding sickle cell diseases treatment (9,10), yet the access to treatments is irregular in different parts of the country (11). The socio-economic scenario of most of the population also imposes a stumbling block to access all the available treatment approaches in the Universal Health System (SUS) (12,13). The HU use in the sickle cell disease is continuous for a prolonged time. In addition to these numbers, there are still other people who take HU for treating other pathologies, which therefore reinforces the need for more HU production. In the USA a shortage of this product is already on the course (14).

Albeit hydroxyurea is considered an essential drug for the treatment of children and adults with hemoglobin disorders as per the World Health Organization (WHO), the national and international market have gone through periods of shortage since 2011 (14).

In Brazil, patients with sickle cell disease face HU absence in the Universal Health System (15). The ones followed-up in the ambulatory of the Regional Hematology Center of Sobral involuntarily interrupted medication from April/2015 to January/2016. We found no study comparing clinical and hematological manifestations when HU was withdrawn or during the same period of treatment within the same population with sickle cell disease. Here, clinical and hematological parameters are compared when HU treatment was

involuntarily or temporarily interrupted in patients with sickle cell disease who were followed-up in the ambulatory of hemoglobinopathies of the Regional Hematology Center in Sobral, Ceará, Brazil.

Materials and Methods

A retrospective study was performed by using the information obtained from medical records from the Regional Hematology Center of Sobral (Hemoce/Sobral), Ceará, Brazil. A 30-subject sample was included in this study. The ethnicity of most of the patients was mixed and undetermined (93.3%), 17 subjects are men (57%) while 13 are women (43%) and discontinued the HU treatment from April/2015 to January/2016. One death episode accounted for the exclusion of one subject in July/2015 due to complications after HU suspension. This study was approved by the Local Ethics Committee under the protocol number 2.102.863.

A standardized form for data obtention was used to gather information from the subjects' medical records. All data collected refer to the period from April/2015 – December/2016. The data collection instrument had three sections: 1st part – general information and epidemiological such as gender, race, schooling, profession, age, age of diagnosis, age of HU treatment commencement, and address; 2nd part – comparison of hematological parameters: total red blood cells count, hemoglobin (Hb), hematocrit, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (HbCM), red blood cell distribution width (RDW), reticulocytes, leukocytes, platelets, sickle hemoglobin (HbS), fetal hemoglobin (HbF), and O₂ saturation; 3rd part – general information on the disease, symptoms related to HU treatment discontinuation such as painful crisis, infections, priapism, acute thoracic crisis, hospital admission numbers, and blood transfusions.

The obtained data were exported to the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0 in which analyses were carried out considering a confidence level of 95%. Quantitative data were expressed as means and standard deviation, subjected to normality test Kolmogorov-Smirnov and then analyzed by paired T-test for parametric data or Wilcoxon non-parametric data. Categorical data were expressed as absolute or percentage frequencies and analyzed by McNemar test. Additionally, Spearman correlation was used for clinical and hematological parameters.

Results

The participants of this study were evaluated in terms of their hematologic and clinical conditions in two different moments: Period 1- when they underwent nine months of involuntary interruption of the treatment with hydroxyurea (April 2015 to January 2016); and Period 2 – when they returned to the treatment with hydroxyurea (March 2016 to December 2016).

Twenty-five (83%) of the subjects in this study were in the age range of 11 to 40 years old, and their average age was 22.33 ± 10.01 years. Although these subjects received the diagnose of sickle cell anemia when they were 9.05 ± 7.17 years old, they only started their treatment around 18.63 ± 9.1 years old on average. Ten (34%) of the subjects were from Sobral, CE, whereas the 20 others (66%) were from other cities of the north of Ceara. Regarding the occupation of the subjects in the study, 15 (50%) were students, 7 (23%) unemployed, and 8 (27%) worked in informal jobs.

The average number of red blood cells slightly increased after the treatment with hydroxyurea, but no statistically significant differences were observed (-0.07 ± 0.21 , $p=0.089$). It was observed an increase in the mean levels of hemoglobin ($+0.65 \pm 0.71$, $p<0.001$), hematocrit ($+1.16 \pm 2.26$, $p=0.009$), mean corpuscular volume ($+8.33 \pm 5.89$, $p<0.001$), and hemoglobin mean corpuscular volume ($+3.15 \pm 2.65$, $p<0.001$). On the other hand, it was observed a significant decrease in the red cell distribution width, (-0.66 ± 1.69 , $p=0.041$), reticulocytes (-2.53 ± 1.96 , $p<0.001$), and platelets (-79933 ± 162756 $p=0.012$), and leukocytes (-1122 ± 2764 , $p=0.034$). The levels of fetal hemoglobin ($p=0.195$), oxygen saturation ($p=0.428$), and sickle cell hemoglobin ($p=0.591$) did not vary significantly (Table 1).

After the beginning of the treatment, a significative reduction in the average number of hospitalizations (-0.30 ± 0.79 , $p=0.048$) was observed. It was also observed that the patients referred less pain and allergic crisis (0.97 ± 1.19 , $p=0.001$). Moreover, no statistically significant variation was observed in the number of times in which the subjects sought the physician ($p=0.631$), in the blood transfusions ($p=0.071$), infections ($p=1.000$), times in which the patient reported weakness ($p=0.334$), acute thoracic syndrome ($p=0.317$), or biliary lithiasis ($p=0.180$). However, an increase in the number of times in which the patients denied the crisis was registered ($+1.43 \pm 1.43$, $p<0.001$). The frequency of pain reduced significantly from research period one (no treatment - 77%) to period two (treatment - 26%) ($p<0.001$) (Table 2).

In the subjects not exposed to the treatment, the average number of red blood cells was inversely correlated with the number of blood transfusions ($p=0.027$). The levels of

hemoglobin and hematocrit were inversely correlated with the average number of medical appointments ($p=0.006$ and $p=0.007$), blood transfusions ($p<0.001$ and $p<0.001$), ulcerations ($p=0.035$ and $p=0.028$) e priapism ($p=0.029$ and $p=0.022$). The mean corpuscular hemoglobin volume exhibited a direct correlation with the amount of crisis of thoracic acute syndrome ($p=0.039$). The platelets count was inversely correlated with the number of medical appointments ($p=0.010$), blood transfusions ($p=0.005$), and a number of times when the patient referred weakness ($p=0.034$). The fetal hemoglobin values were inversely correlated with the number of medical appointments ($p=0.027$), while the oxygen saturation was directly correlated with the pain levels ($p=0.049$) (Table 3).

After the treatment with hydroxyurea, the number of red blood cells demonstrated negative correlation with the number of times in which the patient referred frailty ($p=0.022$). The hemoglobin levels were inversely correlated to the number of blood transfusions ($p=0.034$) and acute thoracic syndrome. The reticulocytes numbers were inversely correlated with the times when the patient reported frailty ($p=0.028$). The platelets were directly correlated with the number of blood transfusions ($p=0.024$), and the oxygen saturation was directly correlated to the number of times in which the patients denied the crisis ($p=0.030$) (Table 4).

The results revealed that the clinical parameters demonstrated correlation with the age of the subjects, but there was no statistical significance in this aspect of the study. It was observed an increase in allergic crisis, blood transfusions, and in the number of hospitalization in those patients aging from 11 to 30 years old (Figure 1).

Discussion

Hydroxyurea is used in the treatment of cancer and hematologic diseases (6). Even though the World Health Organization considers it an essential tool in the treatment of children and adults with hemoglobinopathies since 2011 the Brazilian market and the international market have been undergoing a shortage of this drug (14).

“Since October 2015, the supply of hydroxyurea has been impaired. Several complaints have been sent to the government of different Brazilian states. The number of deaths due to the interruption of the treatment is crescent, says Maria Zeno Soares, general-coordinator of the FENAFAL (15). The hematological center of Sobral received a supply of hydroxyurea during the period from April 2015 to January 2016. In July 2015, a child with sickle cell anemia died in Sobral due to a treatment interruption.

Several studies have demonstrated the efficacy of hydroxyurea in the treatment of adults suffering from sickle cell anemia (16,17). Other investigations have shown promising results in pediatric populations (18-21). A peculiar factor about our investigation is the fact that clinical and hematologic parameters of patients under hydroxyurea were compared in two different moments: Period 1 – nine months of involuntary interruption of the treatment with hydroxyurea (April 2015 to January 2016); and Period 2 – nine months after the reinstitution of the treatment with hydroxyurea (March 2016 to December 2016).

The continuous treatment with hydroxyurea presents advantages to the sickle cell disease patients, such as the induction of fetal hemoglobin synthesis. The cytotoxic effects of the hydroxyurea cause a reduction in the number of total leukocytes, reticulocytes, and platelets, which are important inflammatory mediators (6, 22, 23, 24). Regarding the behavior of the hematologic parameters, it was observed an increase in the average levels of hemoglobin, hematócrito, mean corpuscular volume, and mean hemoglobin corpuscular volume. On the other hand, it was seen a significant decrease in the red cell distribution width, number of reticulocytes, leukocytes and platelets. Both neutrophils and reticulocytes promote obstruction of the blood vessels through cell adhesion. The hydroxyurea reduces the absolute number of these type of cells, hindering the expression of adhesion receptors (24).

In 1997, Steinberg and colleagues demonstrated that the increase of fetal hemoglobin is a response to the treatment with hydroxyurea (25). A study performed in Brazil by Borba and colleagues in 2003 showed an increase in the levels of fetal hemoglobin in patients with sickle cell disease as a response to the treatment with hydroxyurea when compared to patients not treated with the same medication (26). Ballas and colleagues in 2010 observed an increase in the levels of fetal hemoglobin in sickle cell disease patients after the treatment with hydroxyurea (27). Montalembert and colleagues evaluated the hematologic tests of European children with sickle cell disease treated with hydroxyurea and found an increase in the levels of fetal hemoglobin too (28). Comparing the concentration of fetal hemoglobin of the patients of our study in the two different moments of this investigation, a 0.55% increase of fetal hemoglobin was found, which did not represent a significant variation.

The clinical characterization of the patients of our study changed in the two moments of the investigation. During period 1, higher rates of allergic crisis, blood transfusions, and hospitalizations were seen. In this period, hydroxyurea was suspended, and 11 patients underwent blood transfusions, 4 patients needed to stay in the hospital. In period 2, when the patients resumed the hydroxyurea therapy, only 7 blood transfusions and 4 hospitalizations were registered. After resuming the HU treatment, a significant decrease in

the hospitalizations, pain crises, and a rise in the amount of pain crisis denial. The number of consultations, transfusions, infections, weakness episodes, ulcers, acute thoracic syndrome, and biliary lithiasis did not vary significantly. The frequency of pain crisis significantly reduced from period 1, without treatment (77%), to period 2, with treatment (26%). Sant'Ana and colleagues observed that algic crisis in 42% of patients was the most common reason for hospitalization (29). In 2015, Zambon reported that common complications of the sickle cell disease are an algic crisis or acute vaso-occlusive crisis. A sickle cell disease painful crisis is defined as the resulting ischemia of tissues caused by occlusion of vessels commonly in the bone marrow and bones. The vaso-occlusive crisis is an acute complication that most traumatize patients as it manifests as an acute pain crisis.

Typically, these crises are of excruciating course and sudden onset, but some patients experience a gradual episode of pain. Almost all affected individuals will present an acute pain crisis episode over their lifetime, often they happen with no prodromes and dampen the quality of life (30). No study comparing clinical and hematological parameters before and after HU therapy within the same population was found.

This study reports that the most common cause of hospitalization is the vaso-occlusive crisis. In 2015, Vikari and colleagues showed that the use of HU halved the number of such crises as well as reduced the need for blood cell transfusions (31). By reducing the frequency of crisis, these patients do not need to be hospitalized, which improves their quality of life and attenuates the global treatment costs (32). In 2017, Martins and Teixeira analyzed 8,103 hospital admissions during 2008-2014 in the State of Bahia. Ninety-six percent of these cases needed an urgent medical assessment due to a vaso-occlusive crisis (33).

In non-treated patients, the mean number of red blood cells showed an inverse correlation with blood transfusion numbers. The hemoglobin levels and hematocrit were inversely correlated with the number of consultations, blood transfusions, ulcers, and priapism. The MCHb values showed a direct correlation with the number of acute thoracic syndrome episodes, the platelets numbers were inversely correlated with the number of consultations, blood transfusions and weakness episodes. The fetal Hb levels were inversely correlated with the number of consultations, and the oxygen saturation was directly correlated with pain levels.

After restarting the HU therapy, the number of red blood cells negatively correlated with weakness episodes, the hemoglobin levels were inversely correlated with the number of blood transfusions and acute thoracic syndrome, while the hematocrit inversely correlated with the number of acute thoracic syndrome episodes. The number of reticulocytes

showed an inverse correlation with the number of times patients referred weakness episodes, the leukocyte numbers were inversely correlated with the number of consultations and denial of pain crisis. The platelet numbers were directly correlated with the number of transfusions and the oxygen saturation did the same regarding the number of times patients denied a pain crisis.

It is interesting to highlight that the clinical manifestations were much more present in patients ranging from 11 to 30 years old, who most received blood transfusions, hospitalizations and clinical occurrence of pain crises, acute thoracic syndrome, infections, the flu, ulcers, priapism in both periods of the study. This demonstrates that the clinical state of patients with sickle cell disease can be correlated with age. However, such correlation did not present significant results. Other results evidenced a vast predominance of children and adolescents from 1 to 14 years old presenting many complications (33), while Felix and colleagues in 2010 demonstrated a higher prevalence of young individuals ranging from 18 to 30 years old (34, 35).

The clinical evolution of the sickle cell disease which characterizes itself as acute complications that afflict different age ranges and accounts for urgent hospital admissions (36). The vaso-occlusive crisis is the most common cause of hospitalization and is not preventable, except when hydroxyurea treatment can reduce the frequency of crisis (37). The treatment with HU improves clinical and haematological parameters in patients and highlights the negative effects of the discontinuation of the treatment in the quality of life in patients with SCD.

Conflicts of Interests

The authors declare none to mention.

References

1. Carneiro JS, Gonçalves MS, Albuquerque SRL, Fraiji NA, Neto JPM. Beta-Globin Haplotypes and alpha-thalassemia 3.7Kb deletion in sickle cell disease patients from the occidental Brazilian Amazon. *J Hematol* 2016; 5:123-128.
2. Hoban MD, Orkin SH, Bauer DE. Genetic treatment of a molecular disorder: gene therapy approaches to sickle cell disease. *Blood* 2016; 127:839-848
3. Arduini GAO, Rodrigues LP, Marqui ABT. Mortality by sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 12:285-318.

4. Costa FF, Conram N. Sickel Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice. Springer 2016; 29:258-274.
5. Simões PS. Allogenic bone marrow transplantation in sickle-cell diseases. Rev Assoc Med Bra 2016; 62:16-22.
6. Agrawal RK, Patel RK, Varsha S, Nainiwal L, Trivedi B. Hydroxyurea in Sickel Cell Disease: Drug Review. Indian J. Hematol Blood Transfus 2014; 30: 91-96.
7. Wang WC, Ware RE, Miller ST. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anemia: a multicentre, randomized, controlled trial (BABY HUG). Lancet 2011; 377:1663-1672.
8. Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. Blood 2014; 124:3850-3857.
9. Cançado RD, Lobo C, Angulo IL, Araujo PIC, Jesus JA. Clinical protocol and therapeutic guidelines for the use of hydroxyurea in sickle cell disease. Rev Bras Hematol Hemoter 2009; 39:1-6.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Doença falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso / 1ª.ed. 2014; 56-61.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Falciforme. Portaria SAS / MS n ° 55, de 29 de janeiro de 2010.
12. William AE, Bunn HF. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization Blood 2017; 129:2719-2726.
13. Lima AR, Ribeiro VS, Nicolau DI. Trends in mortality and hospital admissions of sickle cell disease patients before and after the newborn screening program in Maranhao, Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter 2015; 37(1):12-16.
14. Who. Model List of Essential Medicines. Disponível online em: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines>. Accessed on 08/01/2017.
15. Fenafal Blog. Novo Ministro da Saúde promete resolver abastecimento de hidroxiureia no país, junho, 2016. Federação Nacional das Associações de Pessoas com doença falciforme. Disponível on line em: <https://fenafal.wordpress.com> accessed on 08/01/2017.
16. Bandeira FMGC. Hydroxyurea in sickle cell disease patients in Recife, Brazil. Rev. Bras Hematol Hemoter 2004; 26(3):189-194.
17. Gardner K, Douiri A, Drasar E, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. Blood 2016; 128:1436-1438.

18. Bello-Manga H, Debaun MR, Kassim AA. Epidemiology and treatment of relative anemia in children with sickle cell disease in sub-Saharan Africa. *Expert Rev Hematol* 2016; 9:1031-1042.
19. Ware RE, Montalembert M, Tshilolo L, Abboud, MR. Sickle cell disease. *The Lancet* 2017; 390: 311-323.
20. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia — TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387:661-670.
21. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Leveillé E, *et al.* Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. *Blood* 2016; 127(15):1814-22.
22. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, et al. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease: a cooperative study of sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 84:500–508.
23. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639–1644.
24. Odievre MH, Bony V, Benkerrou M. Modulation of erythroid adhesion receptor expression by hydroxyurea in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2008; 93:502–510.
25. Steinberg MH, Barton FB, Terrin ML, Charache S, Dover GJ. Multicenter Study of Hydroxyurea: Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. *Blood* 1997; 89:1078-1088.
26. Borba R, Lima CSP, Grotto HZW. Reticulocyte Parameters and Hemoglobin F Production in Sickle Cell Disease Patients Undergoing Hydroxyurea Therapy. *J Clin Lab Anal* 2003; 17:66–72.
27. Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, Brugnara C, Kling G, Bauserman RL, Waclawiw MA. Early detection of response to hydroxyurea therapy in patients with sickle cell anemia. *Hemoglobin* 2010; 34:424–429.
28. Montalembert MD, Benkerrou M, Grosse R, Kordes U. Assessment of Hematological Data in a Cohort of European Children with Sickle Cell Anemia Treated with Hydroxyurea: Can European Centers Apply Today the Lessons from the Twitch Study. *Blood* 2016; 128:2494-2499.

29. Santana PG, Araujo AM, Pimenta CT, Bezerra ML, Junio SP, Neto VM, Dias JS, Lopes AF, Rios DR, Pinheiro MB. Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 39:40-45.
30. Zambon LS. Diretriz – Manejo da Crise Álgica Vaso-Oclusiva da Anemia Falciforme. *Medicina Net* 2015.
31. Vicari P, Barreto AM, Figueiredo MS. Effects of hydroxyurea in a population of Brazilian patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2015; 78:243-244.
32. Lanzkron S. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Inter Med* 2008; 148:939-955.
33. Martins MMF, Teixeira, MCP. Analysis of hospitalization costs for sickle cell disease in the state of Bahia. *Cad Saúde Colet* 2017; 25: 24-30.
34. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2005; 39:943-949.
35. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32:203-208.
36. Nevitt SJ, Ashley P.J, Jo Howard. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Library* 2017.
37. Joep WRS, David JM, Shyrin CATD, Bart J.B, Karin F. Pharmacotherapeutical strategies in the prevention of acute, vaso-occlusive pain in sickle cell disease: a systematic review. *Blood Advances* 2017; 1:1598-1616.

Table 1: Comparison of hematological parameters of subjects with sickle cell disease treated in the Regional Hematology Center of Sobral evaluated in two periods: with and without hydroxyurea.

	Period 1	Period 2	p-Value	Δ
Hematological parameters				
Red blood cells	2.60±0.55	2.54±0.49	0.089	-0.07±0.21
Hemoglobin	8.24±1.32	8.89±1.17	<0.001	+0.65±0.71
Hematocrit	24.65±4.05	25.81±3.56	0.009	+1.16±2.26
MCV	95.67±9.49	104.00±10.31	<0.001	+8.33±5.89
MCHb	32.62±3.94	35.77±4.15	<0.001	+3.15±2.65
RDW	19.04±2.86	18.39±2.47	0.041	-0.66±1.69
Reticulocytes	10.04±2.76	7.51±2.23	<0.001	-2.53±1.96
Leukocytes	11532±3476	10409±2894	0.034	-1122±2764
Platelets	390529±107505	310595±170206	0.012	-79933±162756
Fetal Hb	11.38±6.75	12.14±7.35	0.195	+0.76±3.14
O ₂ saturation	93.90±6.90	95.33±6.68	0.428	+1.43±9.77
Sickle Hb	81.41±7.70	80.89±7.62	0.591	-0.52±5.20

*p<0.05 paired T-test (mean ± SD)

Period 1 – nine months of involuntary interruption of the HU treatment (April/2015 to January/2016).

Period 2 – after restarting the HU treatment (March/2016 to December/2016).

MCV: mean corpuscular volume. MCHb: mean corpuscular hemoglobin. RDW: Red blood cell distribution width.

Hb: hemoglobin.

Table 2: Comparison of clinical parameters of subjects with sickle cell disease treated in the Regional Hematology Center of Sobral evaluated in two periods: with and without hydroxyurea.

	Period 1	Period 2	p-Value*	Δ	Period 1	Period 2	p-Value [†]
Clinical Parameters							
Consultations	3.23±1.50	3.43±1.70	0.631	+0.20±1.45	30 (100%)	30 (100%)	1.000
Blood transfusion	0.93±1.53	0.53±1.20	0.071	-0.40±1.19	11 (37%)	7 (23%)	0.219
Hospital admission	0.43±0.68	0.13±0.35	0.048	-0.30±0.79	10 (33%)	4 (13%)	0.146
Pain crisis	1.30±1.02	0.33±0.61	0.001	-0.97±1.19	23 (77%)	8 (26%)	<0.001
Denial of pain crisis	1.10±0.88	2.53±1.28	<0.001	+1.43±1.43	21 (70%)	30 (100%)	1.000
Infections	0.23±0.57	0.23±0.63	1.000	-0.00±0.53	5 (17%)	5 (17%)	1.000
Weakness	0.17±0.53	0.07±0.25	0.334	-0.10±0.61	3 (10%)	2 (7%)	1.000
Ulcers	0.10±0.40	0.03±0.18	0.317	-0.07±0.37	2 (7%)	1 (3%)	1.000
Acute thoracic syndrome	0.40±0.77	0.17±0.38	0.107	-0.23±0.77	8 (27%)	5 (17%)	0.453
Priapism	0.10±0.40	0.03±0.18	0.157	-0.07±0.25	2 (7%)	1 (3%)	1.000
Biliary lithiasis	0.10±0.40	0.00±0.00	0.180	-0.10±0.40	2 (7%)	0 (0%)	1.000

*p<0.05 Wilcoxon test (mean ± SD); [†]p<0.05 McNemar test (n, %).

Period 1 – nine months of involuntary interruption of the HU treatment (April/2015 to January/2016).

Period 2 – after restarting the HU treatment (March/2016 to December/2016).

Table 3: Correlation between clinical and hematological parameters of subjects with sickle cell disease treated in the Regional Hematology Center of Sobral evaluated in periods 1 - without hydroxyurea treatment.

		Consultation	Blood transfusion	Hospital admission	Pain crisis	Denial of pain crisis	Infection	Weakness	Ulcers	Acute thoracic syndrome	Priapism	Biliary lithiasis
Age	<i>R</i>	-0.027	-0.086	-0.145	0.123	-0.073	-0.202	-0.114	0.158	-0.171	0.002	0.064
	<i>p-Value</i>	0.888	0.651	0.443	0.517	0.701	0.285	0.549	0.404	0.366	0.994	0.737
Age when treatment started	<i>R</i>	0.016	-0.072	-0.063	0.217	-0.184	-0.159	-0.068	0.066	-0.109	-0.061	0.101
	<i>p-Value</i>	0.933	0.706	0.740	0.249	0.332	0.401	0.722	0.731	0.565	0.747	0.595
Age of diagnosis	<i>R</i>	-0.189	-0.264	-0.127	0.209	-0.141	-0.274	-0.151	-0.011	0.018	-0.402*	0.175
	<i>p-Value</i>	0.318	0.159	0.504	0.268	0.458	0.144	0.424	0.956	0.926	0.028	0.354
Treatment time	<i>R</i>	0.190	0.246	0.154	-0.050	0.008	-0.025	0.166	-0.011	-0.204	0.280	-0.093
	<i>p-Value</i>	0.314	0.189	0.418	0.792	0.965	0.897	0.380	0.955	0.280	0.134	0.626
Red blood cells	<i>R</i>	-0.263	-0.405*	-0.094	0.120	-0.002	-0.278	-0.043	-0.274	-0.276	-0.296	-0.276
	<i>p-Value</i>	0.161	0.027	0.623	0.526	0.991	0.137	0.821	0.143	0.140	0.112	0.139
Hemoglobin	<i>R</i>	-0.491*	-0.625*	-0.104	0.071	-0.064	-0.156	-0.315	-0.387*	-0.210	-0.400*	-0.300
	<i>p-Value</i>	0.006	<0.001	0.586	0.708	0.738	0.411	0.090	0.035	0.265	0.029	0.107
Hematocrit	<i>R</i>	-0.479*	-0.615*	-0.173	0.115	-0.094	-0.169	-0.259	-0.402*	-0.211	-0.416*	-0.307
	<i>p-Value</i>	0.007	<0.001	0.361	0.543	0.621	0.371	0.166	0.028	0.263	0.022	0.099
MCV	<i>R</i>	-0.275	-0.093	0.092	-0.103	-0.108	0.192	-0.212	-0.277	0.232	-0.084	0.089
	<i>p-Value</i>	0.142	0.627	0.628	0.588	0.570	0.310	0.261	0.138	0.218	0.657	0.640
MCHb	<i>R</i>	-0.176	-0.106	0.143	-0.063	-0.139	0.355	-0.275	-0.230	0.379*	0.021	0.025

	<i>p-Value</i>	0.352	0.578	0.450	0.740	0.465	0.054	0.141	0.221	0.039	0.912	0.895
RDW	<i>R</i>	0.351	0.243	0.003	0.174	0.069	-0.119	0.161	0.338	0.223	0.252	-0.130
	<i>p-Value</i>	0.057	0.195	0.987	0.359	0.716	0.530	0.394	0.068	0.236	0.180	0.493
Reticulocytes	<i>r</i>	0.083	0.017	0.205	0.133	0.050	0.152	-0.202	0.054	-0.104	0.204	-0.241
	<i>p-Value</i>	0.663	0.929	0.278	0.484	0.793	0.424	0.285	0.777	0.584	0.280	0.199
Leukocytes	<i>r</i>	-0.149	0.037	0.086	0.102	-0.240	0.213	0.280	-0.244	0.032	-0.294	-0.052
	<i>p-Value</i>	0.432	0.848	0.650	0.591	0.201	0.257	0.135	0.193	0.868	0.115	0.783
Platelets	<i>r</i>	0.460*	0.500*	0.195	0.164	-0.126	0.159	0.388*	-0.081	0.174	0.240	0.221
	<i>p-Value</i>	0.010	0.005	0.302	0.387	0.506	0.401	0.034	0.669	0.357	0.201	0.241
Fetal Hb	<i>r</i>	-0.404*	-0.290	-0.198	-0.112	-0.245	<0.001	-0.094	-0.282	0.034	-0.311	0.159
	<i>p-Value</i>	0.027	0.120	0.295	0.556	0.192	0.999	0.623	0.131	0.857	0.094	0.402
Oxygen saturation	<i>r</i>	-0.051	-0.111	-0.099	0.363*	-0.326	-0.059	-0.069	-0.044	0.343	-0.328	0.116
	<i>p-Value</i>	0.788	0.560	0.604	0.049	0.078	0.758	0.716	0.816	0.064	0.077	0.543
Sickle Hb	<i>r</i>	0.311	0.133	0.005	0.193	0.081	0.056	-0.030	0.336	-0.025	0.298	-0.276
	<i>p-Value</i>	0.094	0.482	0.979	0.308	0.669	0.768	0.874	0.070	0.897	0.109	0.140

*p<0.05, Spearman correlation

Table 4: Correlation between clinical and hematological parameters of subjects with sickle cell disease treated in the Regional Hematology Center of Sobral evaluated in period 2 - with hydroxyurea treatment.

		Consultation	Blood transfusion	Hospital admission	Pain crisis	Denial of pain crisis	Infection	Weakness	Ulcers	Acute thoracic syndrome	Priapism	Biliary lithiasis
Age	<i>r</i>	-0.027	-0.268	-0.204	0.010	0.052	-0.132	-0.147	0.032	-0.109	0.032	0.000
	<i>p-Value</i>	0.887	0.152	0.279	0.957	0.786	0.486	0.439	0.866	0.568	0.866	1.000
Age when treatment started	<i>r</i>	0.005	-0.226	-0.176	0.046	0.135	-0.099	-0.116	-0.032	-0.124	-0.032	0.000
	<i>p-Value</i>	0.978	0.230	0.352	0.811	0.476	0.602	0.541	0.865	0.512	0.865	1.000
Age of diagnosis	<i>r</i>	-0.094	-0.260	-0.142	0.270	0.115	-0.297	-0.193	-0.280	-0.119	-0.280	0.000
	<i>p-Value</i>	0.623	0.165	0.454	0.148	0.547	0.111	0.306	0.135	0.531	0.135	1.000
Treatment time	<i>r</i>	0.090	0.055	-0.040	-0.313	0.043	0.268	0.070	0.226	-0.073	0.226	0.000
	<i>p-Value</i>	0.636	0.774	0.835	0.092	0.820	0.153	0.715	0.230	0.703	0.230	1.000
Red blood cells	<i>r</i>	-0.321	-0.328	-0.125	-0.016	-0.226	-0.040	-0.417*	-0.204	-0.336	-0.204	0.000
	<i>p-Value</i>	0.084	0.077	0.512	0.933	0.231	0.834	0.022	0.280	0.070	0.280	1.000
Hemoglobin	<i>r</i>	-0.303	-0.389*	-0.125	0.123	-0.112	-0.080	-0.224	-0.290	-0.434*	-0.290	0.000
	<i>p-Value</i>	0.104	0.034	0.512	0.517	0.556	0.675	0.234	0.120	0.017	0.120	1.000
Hematocrit	<i>r</i>	-0.299	-0.332	-0.159	0.100	-0.088	-0.090	-0.247	-0.290	-0.450*	-0.290	0.000
	<i>p-Value</i>	0.109	0.073	0.403	0.599	0.645	0.638	0.188	0.121	0.013	0.121	1.000
MCV	<i>r</i>	0.183	0.121	-0.045	0.204	0.284	-0.138	0.247	-0.204	-0.047	-0.204	0.000
	<i>p-Value</i>	0.333	0.523	0.812	0.280	0.128	0.466	0.188	0.280	0.807	0.280	1.000
MCHb	<i>r</i>	0.180	0.112	0.113	0.289	0.215	-0.120	0.262	-0.054	0.067	-0.054	0.000
	<i>p-Value</i>	0.341	0.556	0.551	0.122	0.253	0.527	0.161	0.778	0.724	0.778	1.000
RDW	<i>r</i>	0.070	0.356	0.147	-0.032	-0.126	0.043	0.077	0.311	0.150	0.311	0.000

	<i>p-Value</i>	0.715	0.054	0.437	0.866	0.508	0.823	0.685	0.094	0.429	0.094	1.000
Reticulocytes	<i>r</i>	-0.021	-0.334	-0.040	0.036	-0.013	-0.251	-0.402*	-0.011	-0.165	-0.011	0.000
	<i>p-Value</i>	0.914	0.071	0.835	0.851	0.947	0.181	0.028	0.955	0.382	0.955	1.000
Leukocytes	<i>r</i>	-0.396*	-0.085	0.085	-0.017	-0.544*	-0.161	-0.340	0.182	0.036	0.182	0.000
	<i>p-Value</i>	0.030	0.655	0.655	0.930	0.002	0.396	0.066	0.335	0.849	0.335	1.000
Platelets	<i>r</i>	-0.079	0.411*	0.079	-0.338	0.030	-0.040	0.046	0.118	0.067	0.118	0.000
	<i>p-Value</i>	0.677	0.024	0.677	0.067	0.873	0.833	0.808	0.535	0.724	0.535	1.000
Fetal Hb	<i>r</i>	-0.076	-0.178	-0.215	0.223	0.042	-0.147	0.054	-0.268	0.010	-0.268	0.000
	<i>p-Value</i>	0.690	0.345	0.253	0.236	0.827	0.440	0.777	0.152	0.957	0.152	1.000
Oxygen saturation	<i>r</i>	0.189	0.057	-0.150	-0.185	0.396*	0.309	0.165	-0.295	-0.247	-0.295	0.000
	<i>p-Value</i>	0.318	0.765	0.429	0.329	0.030	0.097	0.383	0.114	0.188	0.114	1.000
Sickle Hb	<i>r</i>	0.244	0.050	0.096	-0.083	0.037	0.054	-0.062	0.311	0.047	0.311	0.000
	<i>p-Value</i>	0.193	0.794	0.613	0.663	0.845	0.776	0.746	0.094	0.807	0.094	1.000

*p<0.05, Spearman correlation

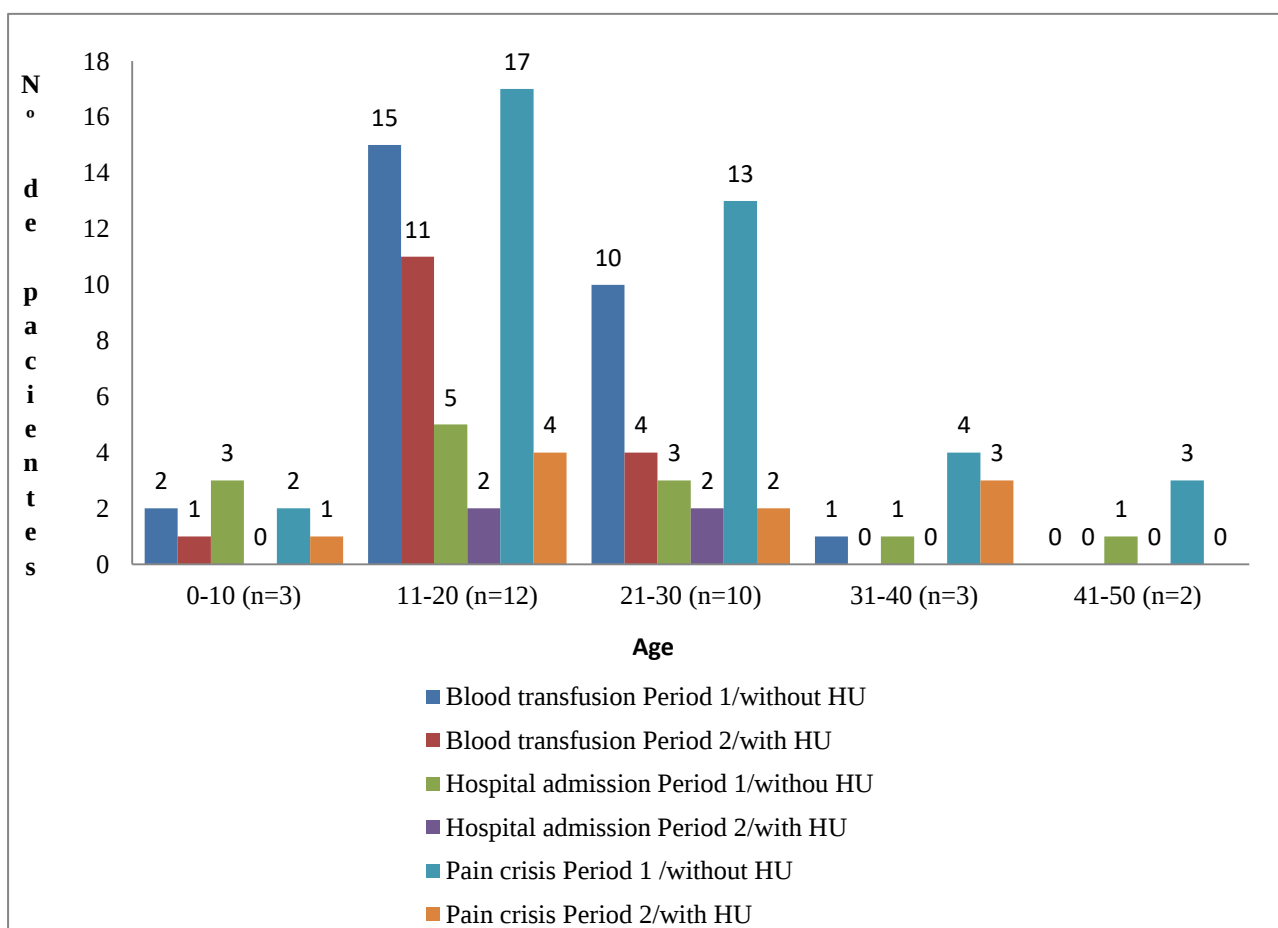


Figure 1. Clinical parameters correlation (number of blood transfusions vs number of hospital admissions vs number of pain crisis) and age of patients with sickle cell disease under follow-up in the regional hematology center of Sobral evaluated in two periods: with and without hydroxyurea treatment (n=30).

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL,R.K; PATEL, R.K.; VARSHA,S.; NAINIWAL, L.; TRIVEDI, B. Hydroxyurea in sickle cell disease: Drug Review. **Indian J. Hematol Blood Transfus.** v.30, n.2, p. 91-96, 2014.
- ARDUINI, G.A.O; RODRIGUES, L.; MARQUI A.B.T. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v.39, p.52-56, 2017.
- BALLAS, S. K. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. **American Journal of Hematology.** v.85, n.1, p. 6-13, 2010.
- BELLO-MANGA, H.; DEBAUN, M.R.; KASSIM, A.A. Epidemiology and treatment of relative anemia in children with sickle cell disease in sub-Saharan Africa. **Rev Hematol.** v.9, p.1031-1042, 2016.
- BONINI-DOMINGOS, C. R. **Metodologias Laboratoriais para o diagnóstico de hemoglobinopatias e talassemias.** São José do Rio Preto: HN, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Perfil demográfico da doença falciforme.** Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/biblioteca>. Acesso em: 15 junho 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciforme.** Brasília: ANVISA; 2002. Acesso em: 15 junho 2017.
- CANÇADO, R. D.; JESUS J. A. A doença falciforme no Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.,** v. 29, n.3, p. 204-206, 2007.
- CANÇADO, R.D *et al.* Clinical protocol and therapeutic guidelines for the use of hydroxyurea in sickle cell disease. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2009.
- CARNEIRO, J.S.; GONCALVES, M.S.; ALBUQUERQUE, S.R.L.; FRAIJI, N.A.; NETO, J.P.M. Beta-Globin Haplotypes and alpha-thalassemia 3,7Kb deletion in sickle cell disease patients from the occidental Brazilian Amazon. **J Hematol.** v.4, n.5, p.123- 128, 2016.
- CHIANG, E. Y.; FRENETTE, P. S. Sickle Cell Vasocclusion. **Hematology/Oncology Clinics of North America.** v. 19, n. 5, p. 771-784, 2005.
- COSTA, F.F.; CONRAM, N. Sickle Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice. **Springer.** v.16, n. 29, p.258-274, 2016.
- COSTA, F.F.; SONATI, M.F. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. **J Pediatr.** v.84, p.40-51, 2008.
- DARBARI, D.S.; ONYEKWERE, O.; NOURAIE, M.; MINNITI, C.P.; LUCHTMAN-JONES, L.; RANA, S. *et al.* Markers of severe vasocclusive painful episode frequency in children and adolescents with sickle cell anemia. **J Pediatr.** v. 160, p. 286-290, 2012.

EATON, W. A.; BUNN, H.F. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization. **Blood**. v. 129, p. 2719-2726, 2017.

FENAFAL Blog. Novo Ministro da Saúde promete resolver abastecimento de hidroxiureia no país. **Federação Nacional das Associações de Pessoas com Doença Falciforme**. Disponível on line em: <https://fenafal.wordpress.com> Acesso em: 08/01/2017.

FINNEGAN, E. M. *et al.* Adherent Leukocytes Capture Sick Erythrocytes in an In Vitro Flow Model of Vaso-Occlusion. **American Journal of Hematology**. v. 82, n.4, p. 266–275. 2007.

FORGET, B.G.; BUNN, H.F. Classification of the disorders of hemoglobin. **Cold spring harbor perspectives in medicine**.v.3, 2013.

FRENETTE, P. S, ATWEH, G. F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. **The Journal of Clinical Investigation. Science in medicine**. v. 117, n.4, p. 850-859, 2007.

GARDNER, K.; DOUIRI, A.; DRASAR, E.; *et al.* Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. **Blood**. v. 128, p.1436-1438, 2016.

GALIZA NETO, G.C.; PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v.39, p.51-56, 2003.

GLADWIN, M. T., VICHINSKY, E. Pulmonary complications of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**. v. 359, n.21, p. 2254–2265, 2008.

HOBAN, M.D., ORKIN, S.H, BAUER, D.E. Genetic treatment of a molecular disorder: gene therapy approaches to sickle cell disease. **Blood**. v.127, p.839-848, 2016.

HONIG, G. R.; ADAMS III, J. G. Human hemoglobin genetics. **Wien: Springer**. p. 19- 36, 1986.

KATO, G.J. New insights into sickle cell disease: mechanisms and investigational therapies. **Curr Opin Hematol**. v. 23, n.3, p. 224-232, 2016.

KAUL, D. K.; FINNEGAN, E. M.; BARABINO, G. A. Sickle Red Cell-Endothelium Interactions. **Microcirculation**. v.16, n.1, p. 97-111, 2009.

LEAL, AS. “Haplótipos da Bs-Globina e sua correlação clínica-hematológica em portadores de Anemia Falciforme atendidos no Serviço de Hematologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro/Hemocentro Regional de Uberaba”. Dissertação (Mestrado) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2014.

LIMA, A.R.; RIBEIRO, V.S.; NICOLAU, D.I. Trends in mortality and hospital admissions of sickle cell disease patients before and after the newborn screening program in Maranhão, Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter**. v. 37, n.1, p.12-16, 2015.

MANCA, L.; MASALA, B. Disorders of the synthesis of Human Fetal Hemoglobin. **Iumbm Life**. v.60, n.2, p.94-111, 2008.

NAOUM, P.C. **Eletroforeses: hemoglobinopatias, proteínas séricas, lipoproteínas, DNA**. São Paulo, 2012.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Princípios de Bioquímica**. São Paulo: Sarvier, 2006.

NUSSBAUM, R. L. *et al.* **Thompson & Thompson: Genética Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002:162-167.

ODIEVRE, M.H.; BONY, V.; BENKERROU, M. Modulation of erythroid adhesion receptor expression by hydroxyurea in children with sickle cell disease. **Haematologica**. v.93, p. 502–510, 2008.

ODIÈVRE, M.H.; VERGER, E.; SILVA-PINTO, A.C.; ELION, J. **Pathophysiological insights in sickle cell disease**. Indian J Med Res. 2011 Oct; 134(4): 532–537.

PLATT, O. S.; THORINGTON, B. D.; BRAMBILLA, D. J.; MILNER, P. F.; ROSSE, W. F.; VICHINSKY, E.; KINNEY, T. R. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. **N. Engl. J. Med.** v.325, p.11-16, 1991.

POWARS, D.; HITI, A. Sickle cell anemia: Bs gene cluster haplotypes as genetic markers for severe disease expression. **Am. J. Dis. Child**. v.147, p.1197-1202, 1993.

REES, D. C. The rationale for using hydroxycarbamide in the treatment of sickle cell disease. **Haematologica**. v.96, n.4, p.488-491, 2011.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **Lancet**. v.376, n.9757, p.2018-2031, 2010.

SANT'ANA, P.G.; ARAUJO, A.M.; PIMENTA, C.T.; BEZERRA, M.L.; JUNIOR, S.P.; NETO, V.M.; DIAS, J.S.; LOPES, A.F.; RIOS, D.R.; PINHEIRO, M.B. Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. **Rev Bras Hematol Hemoter**. v.39, n.1, p.40-45, 2017.

SANTOS, NJG. Avaliação de marcadores associados à síntese de hemoglobina fetal em indivíduos com anemia falciforme e persistência hereditária da hemoglobina fetal. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2011.

SCHECHTER, A. N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. **Blood**. v.112, p.3927-3938, 2008.

SERJEANT, G. R. Sickle cell disease. **Oxford University Press**. New York, 1992.

SINGH, H., *et al.*. Effective control of sickle cell disease with hydroxyurea therapy. **Indian J. Pharmacol**. v. 42, n.1, p.32-35, 2010.

SIMÕES B.P., *et al.* Allogenic bone marrow transplantation in sickle-cell diseases. **Rev. Assoc. Med. Bra.** v.62, n.1, p.16-22, 2016.

STEINBERG, M.H. Management of Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine.** v. 340, n.13, p.1021-1030, 1999.

STUART, M.; NAGEL, R. Sickle-cell disease. **Lancet.** v.364, n. 9442, p. 1343-1360, 2004.

TRAINA, F.; SAAD, S. T. O. Complicações hepáticas na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** v.29, n.3, 2007.

VICARI, P.; BARRETO, A.M.; FIGUEIREDO, M.S. Effects of hydroxyurea in a population of Brazilian patients with sickle cell anemia. **Am J Hematol.** v.78, p. 243-244, 2015.

VOSKARIDOU, E *et al.*. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). **Blood.** v.115, n.12, p. 2354-2363, 2010.

WANG, W.C.; WARE, R.E.; MILLER, S.T. *et al.* Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). **Lancet.** v.377, n.9778, p.1663-1672, 2011.

WARE, R.E.; DAVIS, B.R.; SCHULTZ, W.H.; *et al.* Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia — TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet.** v. 387, p. 661-670, 2016.

WARE, R.E.; MONTALEMBERT, M.; TSHILOLO, L.; ABBOUD, M.R. Sickle cell disease. **The Lancet.** v.390, p. 311-323, 2017.

WEATHERALL, D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. **Blood.** v. 115, n.22, p.4331-4336, 2010.

WHO. **Model List of Essential Medicines.** Disponível on line em: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines>. Acesso em: 08/01/2017.

WHO. **World Health Organization, 2006.** Disponível em www.who.int/en. Acesso em: 20/02/2016.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** v.29, n.3, p.207-214, 2007.

ZAMBON, L.S. Diretriz – Manejo da Crise Álgica Vaso-Oclusiva da Anemia Falciforme. **Medicina Net.** 2015.

APÊNDICES

Formulário de extração de dados

EFEITOS DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME DO HEMOCENTRO REGIONAL DE SOBRAL-CEARÁ.

Período 1 – nove meses de interrupção involuntária do tratamento com HU (abril/2015 a janeiro/2016)

Período 2 – após o reinício do tratamento com HU (março/2016 a dezembro/2016)

PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBf	HBA2	CONSULTA	
1	CRISE VASO OCLUSIVA NECROSE ASSÉPTICA CABEÇA Fêmur; CRISE TORÁCICA ARTRITES TRANSF. ANEMIA	11/05/1989 28 anos SOBRAL	1999 10 ANOS	01/2015	INÍCIO																	5	4
				16/04/15	FALTA	S/Queixa	-	2,65	8,2	25,8	91	31,0	20,1	8.400	533.000	12,3	97/80	-	-	-	-		
				21/05/15	FALTA	S/QUEIXA	-	2,74	8,7	25,1	91	31,6	19,5	9.500	446.000	13,7	-	-	-	-	-		
				30/07/15	FALTA	DORES PERNAS	7 dias	3,03	9,0	27,2	90	29,8	21,2	13.200	461.000	14,0	99/86	-	-	-	-		
				18 E 19/08/15	FALTA	DORES FREQUEN	X										-	2CH		-			
				26/11/15	FALTA	DORES FREQUEN	-	2,73	9,1	27,8	102	33,3	18,8	11.800	392.000	17,9	94/98	-	88,8	3,3	4,4		
				09/06/16	EM USO	BEM,	-	3,44	9,9	30,1	96	28,9	20,1	7.900	425.000	9,1	99/76	-	-	-	-		
				14/07/16	EM USO	INFECÇÃO	-	2,87	8,7	25,5	95	29,8	21,2	8.500	447.000	9,7							
				10/08/16	EM USO 100CP	SEM QUEIXA	-																
				07/12/16	EM USO 100CP	SEM QUEIXA																	
2	CRISES ÁLGICAS ITIASE RENAL (JUN/16) POLITRANSFU SÃO+ ANEMIA	01/09/1989 27 ANOS SOBRAL	04/05/1993 3 ANOS	10/2014	INÍCIO																	02	04
				02/07/15	FALTA	FRAQUEZA/ TONTURA	-	2,41	8,1	24,3	101	33,4	14,7	10.600	441.000	6,9	96/88						
				17/12/15	FALTA	FRAQUEZA/ TONTURA	-	2,11	7,1	20,6	97	33,4	19,3	14.400	467.000	7,1	96/102	01CH 01 CH	79,7	15,9	4,4		
				28/04/16	EM USO	S/QUEIXAS	-	2,19	8,4	24,3	111	38,4	17,4	11.500	441.000	6,6	98/88	-					
				02/06/16	200CP	S/QUEIXAS	-	2,30	8,1	22,8	113	36,5	17,8	7.900	438.000	7,2	-	-	78,6	15,7	3,1		
				11/08/16	EM USO	S/QUEIXAS	-	2,32	8,9	25,7	111	38,3	15,5	12.700	499.000	8,1							

[illegible]

5	CRISES ÁLGICAS DOR TORÁCICA	23/04/1986 (31 ANOS) CRATEÚS	14/01/2014	01/2014	INÍCIO																		
				25/06/15	FALTA	S/QUEIXA	-	3,05	11,8	32,5	107	36	16,9	6.400	311.000	5,7	-	-	82,9	12,0	5,1	02	03
				01/10/15	FALTA	CRISE FORTE DOR PERNA	X	3,10	11,1	34,1	95	35,2	17,1	9.400	325.000	6,2	99/72	-					
				09/06//16	200 CP	S/QUEIXA	-	3,19	11,3	33,1	104	35,4	18,4	10.100	312.000	5,6	98/80	-	84,8	8,1	3,7		
				13/10/16	EM USO	S/QUEIXA		3,32	12,6	35,4	102	38,0	17,5	19.000	291000	7,5							
				07/12/16	100 CP	CRISE DOR		3,03	9,4	28,5	94	36,6	17,9	9500	312000	5,2	99/64						
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBF	HBA2	CONSULTA	
6	AVIISQUEMICO /HEMIPLEGIA ANEMIA+ EDEMÁS	05/07/2010 7 ANOS TIANGUÁ	2014 4 anos	01/2015	INÍCIO																		
				29/03/15	FALTA	AVI.- ISQUEMICO HEMIPLEGIA	X SC	2,67	8,4	25,2	90,6	28,9	20,5	25.170	341.000		-	CHD					O+
				23/04/15	FALTA	S/QUEIXA	-	2,70	7,5	23	85	27,8	16,6	18.200	554.000	10,6	96/95						
				03/07/15	FALTA	INFECÇÃO/ FRAQUEZA	10d X	2,29	6,5	19,9	87	28,4	23,1	34400	480000	8,5	99/103	CHD	67,0	7,0	4,4	04	03
				23/07/15	FALTA	S/QUEIXA		2,58	7,9	23,0	89	30,5	21,8	19.200	690.000	15,3							
				29/10/15	FALTA	S/QUEIXA	-	2,26	7,4	23,0	102	33	21,3	20.800	339.000	12,0	93/107						
				31/03/16	EM USO	S/QUEIXA	-	2,36	8,3	25,3	107	35,2	18,3	19.200	491.000	7,9	95/99						
				11/08/16	100 CP	S/QUEIXA	-	2,16	8,3	24,1	111	38,5	16,8	15600	323.000	10,6	95/103						
				15/12/16	EM USO	S/QUEIXA		2,34	8,3	24,9	107	35,7	17,3	17200	234000	11,5	99/97	CHD					
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBF	HBA2	CONSULTA	
7	AVC ÚLCERA	28/01/1987 30 ANOS SOBRAL	2009	02/2010	INÍCIO																	05	05
				21/05/15	FALTA	LESÃO PÉ ESQUERDO	-	1,85	6,1	17,7	96	32,8	20,4	9.500	318.000	6,9	95/79	-					
				26/06/15	FALTA	ASSINTOMÁTICO		2,08	6,3	18,4	88	30,8	23,7	9.700	403.000	7,2	98/72	-					
				26/11/15	FALTA	DOR		1,95	6,0	17,0	88	30,7	22,5	12.800	318000	7,0							
				03/12/15	FALTA	ÚLCERA E DOR PÉ	-	1,84	5,6	16,4	89	30,3	24,7	11.100	385.000	10,9	88/76	CH					
				10/12/15	FALTA	CURATIVO ULCERA-BEM	-	2,32	7,0	19,8	85	30,1	19,6	9.000	345.000	8,9	93/74						

				20/03/16	EM USO	S/QUEIXAS	-	1,96	6,6	17,4	88,8	33,6	22,8	11.100	190.000	9,7	91/93	-					
				30/06/16	EM USO	S/QUEIXAS	-	2,25	8,9	24,9	111	39,5	18,3	8.700	383.000	11,8		-					
				18/08/16	EM USO	SEM QUEIXA	-	2,11	8,5	24,2	115	40,1	19,6	11600	332000	11,7	97/78		87,7	6,9	3,3		
				20/10/16	EM USO	SEM QUEIXA	-	1,91	7,6	21	110	39,6	21,5	8800	186000	7,0							
				22/12/16	EM USO	SEM QUEIXA		2,26	8,4	24,5	108	37,3	20,1	8100	311000	9,5							
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBf	HBA2	CONSULTA	
8	CRISES ÂLGICAS DOR TORÁCICA POLITRANSFUNDIDA ICTERÍCIA	09/03/1995 22 ANOS IPUEIRAS	FEV/2014	01/2015	INÍCIO																		
				23/04/15	100	STA DOR PERNA	-	2,72	7,4	22,7	84	27,3	20,8	12.300	813.000	7,8	99/140	-	89,6	6,4	4,0	03	02
				08/05/15	FALTA	S/QUEIXA	-	2,18	7,6	22,4	102	34,9	20,3	10.900	522.000	8,1	99/126	-					
				17/09/15	FALTA	DOR PERNA	-	2,65	9,0	27,6	97	35,6	21,8	10.500	411.000	5,8	97/71	-					
				14/05/16	EM USO	CIRURGIA/ CISTO OVARIANO/A BD. AGU	15dias											03CHD					
				11/08/16	EM USO	S/QUEIXA	-	2,51	8,7	24,8	99	34,8	20,2	14100	459.000	3,4	97/74		74,7	6,1	3,0		
				15/12/16	EM USO	S/QUEIXA		2,39	9,0	25,7	107	37,7	16,9	10500	624.000	6,1							
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBf	HBA2	CONSULTA	
9	PRIAPISMO ÚLCERA IRMÃO SS	22/02/1992 25 ANOS SOBRAL	07/1992 4 MESES	05/2009	INÍCIO																		
				23/04/15	FALTA	S/QUEIXA	-	2,29	6,6	19,4	85	28,9	26,7	7.400	382.000	12,6	95/75	-				06	05
				11/06/15	FALTA	PRIAPISMO/C RISSES ÂLGICAS	-	2,50	7,3	21,9	87	29,0	25,8	9.400	513.000	12,3		-					
				06/08/15	FALTA	ÚLCERA ABERTA PÉ	-	2,39	7,0	20,1	84	29,3	23	7.900	363.000	13,4	94/75	-	92,3	3,4	4,3		
				13/08/15	FALTA	SEM QUEIXA	-	2,34	6,9	19,5	84	29,7	23,7	11500	420000	11,8	96/78						
				29/10/15	FALTA	HPV(VERRUGA PÊNIS), FERIM. PÉ;	-	2,24	7,2	20,7	93	32,3	21,7	9.000	451.000	11,5	87/94	-					

						EDEMA FACE																	
				10/12/15	FALTA	PRIAPISMO CONSTANTE	X4D	2,33	7,3	21,6	93	31,1	21,5	9.700	462.000	11,5	92/87	-					
				28/12/15	FALTA													2CHD					
				1801/16	FALTA													3CHD					
				10/03/16	EM USO	CRISE PRIAPISMO – ABSCESO PENIS- ENXERTO NO PENIS		2,30	7,6	21,2	92	33,2	22,4	13.800	365.000	4,5		-					
				17/06/16	EM USO 100CP	NÃO CONSEGUE EREÇÃO PENIANA/TE NTATIVA SUICIDIO		1,58	6,2	17,7	112	38,9	26,4	21300	352000	12,7							
				30/06/16	EM USO	QUEDA DE MOTO/DOR TORÁCICA	2DIA S											1CHD			06	05	
				01/12/16	EM USO	Úlcera sensível indicado pelo Urologista implante prótese peniana		2,10	7,4	20,9	99	35,4	25,5	12600	369000	9,6	83/57						
					EM USO	SEM QUEIXA		1,91	6,5	18,9	99	34,2	23,9	11100	439000	7,0							
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBf	HBA2	CONSULTA	
10	INFECÇÕES CRISES ÁLGICAS POLITRANSFUNDIDO	23/01/1991 26 ANOS SOBRAL	01/09/2008	01/2014	INÍCIO													VÁRIAS				O+	
				21/05/15	FALTA	STA		2,26	7,2	20,5	91	31,9	26,4	8.800	511.000	10,9		-				03	02
				09/07/15	FALTA	STA		2,49	8,3	24,1	97	33,3	24,7	9.500	449.000	10,7							
				DEZ/2015	FALTA	DOR COSTA		2,32	7,9	22,5	91	34,5	23,6	8.400	480.000	8,1	96/63	-					
				26/06/16	EM USO	S/QUEIXA		2,00	7,6	20,6	103	37,0	22,8	8100	442.000	7,5	88/72	-					
				29/09/16	EM USO	S/ QUEIXA		2,16	8,2	22,6	104	37,9	23	11500	429000	10,5	91/69						
11	CRISES ÁLGICAS	06/07/1991 26 ANOS	02/2011	10/2014	INÍCIO	DORES PERNAS			9,6	28,4	104			14200	380000		-	-				CONSULTA	
				09/07/15	falta	s/queixa	-	2,69	9,5	27,5	103	35,2	17,4	11000	399.000	13,8	91/86	-	84,2	11,6	4,2	02	03

		SÃO BENEDITO		10/09/15	falta	s/queixa	-	2,71	9,0	27	101	33,3	19,8	16.300	418.000	11,0	-	-					
				28/04/16	100CP	s/queixa	-	2,48	9,9	28,8	116	39,9	20,5	13.000	403.000	10,3	933/81	-					
				04/08/16	Em uso	S/QUEIXA		2,58	9,6	28,5	111	37,3	17,6	13000	503000	9,6							
				11/08/16	100CP	Dores no corpo		2,85	10,6	30,6	100	37,1	17,7	10.900	550.000	9,6	96/98						
12	CRISES ÁLGICAS ESPLENOMEG ALIA ANEMIA+FALE CIMENTO DE 01 IRMÃO SS NEGA TRANSFUSÃO	16/07/2005 12 ANOS SANTA QUITÉRIA	05/2011 6 ANOS	07/2014	INÍCIO																		
																						CONSULTA	
				17/04/15	FALTA	S/QUEIXA																03	03
				jun/2015	FALTA	GRIPE, DOR ABDOMINAL	-	3,21	9,4	28,5	84	26,7	17,5	8.800	270.000	8,1	99/122	-	64,5	27,8	4,1		
				15/10/15	FALTA	S/QUEIXA	-	3,61	9,4	30,0	83	26,0	17,4	4.300	234.000	7,8	99/108	-					
				14/03/16	EM USO 100 CP	S/QUEIXA		2,83	10,3	28,8	102	36,2	15,3	3700	199000	5,5	99/108						
				09/06/16	EM USO 200 CP	S/QUEIXA	-	2,81	10,2	29,1	104	36,2	16,2	3.100	187.000	3,1	99/107	-	66,2	27,5	3,7		
				13/10/16	EM USO	S/QUEIXA		2,80	10,3	28,8	102	36,1	17,1	3.700	199.000	4,1	99/108						
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBFB	HBA2	CONSULTA	
13	INFECÇÕES AVC ANEMIA+PNEU MONIA+POLIT RANSFUSÃO	30/09/2001 16 ANOS SOBRAL	01/2004 02 ANOS	01/2010	INÍCIO																	02	03
				09/04/15		S/QUEIXA		2,32	8,0	24,0	103	34,4	15,6	12800	300000	15,9	96/116		78,2	14,3	4,2		
				06/08/15	FALTA 6 MESES	CONVULSÃO		2,40	8,1	23,7	99	33,7	15,2	13100	430000	11,0	91/82	CHD					
				02/06/16	EM USO	BEM		2,54	8,8	25,0	112	34,4	16,7	13600	344000	10,1	92/89		85,8	8,3	3,3		
				01/08/16	100	CRISES CONVULSIVAS LEVE, ENC. NEURO																	
				03/11/16	100	BEM		2,70	9,2	27,0	108	35,1	16,9	10800	410000	8,6	96/94						
	JMDV	ÓBITO JUN/2016		09/04/15				2,40	8,1	23,5	98	33,5	23,5	13100	308000	7,3							
				06/08/15				2,56	8,9	26,0	101	34,8	18,2	10400	471000	8,6							
				03/12/15				2,89	7,9	24,4	85	27,5	21,6	15600	567000	7,6							

				05/05/16				2,31	7,5	23,7	103	32,3	21,1	19.500	471000	7,9							
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBf	HBA2	CONSULTA	
14	CRISES ÂLGICAS/ INFECÇÕES	02/06/2006 10 ANOS	2007 6 meses	01/2015	INÍCIO																		
				02/04/15	100 CP	CRISE DOR MEMBROS SUPERIORES	X	2,64	8,4	25,3	80	33,5	16,1	19.200	407.000	6,3	97/110	-	81,1	13,5	5,4		
				07/05/15	FALTA	S/QUEIXA	-	2,55	8,0	24,2	82	34,1	16,9	15.000	350.000	7,1	96/89	-	69,4	13,4	4,9	04	03
				JUN/15	FALTA	GRIPE		3,01	8,2	25,0	88	33,3	16,5	16.100	3,29.000	8,5	96/89						
				03/09/15	FALTA	GRIPE	-	2,98	9,3	29,1	98	31,3	14,5	11.700	325.000	7,5	99/106	-					
				05/05/16	100 CP	GRIPE REPETIÇÃO	-	2,87	9,6	28,5	99	33,4	14,7	10.700	363.000	6,6	98/100						
				29/09/16	EM USO	SEM QUEIXA	-	2,50	8,8	25,4	102	35,1	16,9	8900	426000	6,4	91/93						
				12/12/16	EM USO	SEM QUEIXA		2,85	9,8	29,4	102	34,1	15,9	9900	376000	6,4	96/93						
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBf	HBA2	CONSULTA	
15	CRISES ÂLGICAS INFECÇÕES DE REPETIÇÃO- PNEUMONIA 01 irmão SS	17/08/1996 20 ANOS ALCÂNTARA RAS	9 anos	01/2015	INICIO																		
				17/04/15	FALTA	DOR PERNAS		3,5	8,8	28,1	88	29,5	17,8	15.200	447.000	15,7	96/93		86,1	9,6	4,3		
				JUN/15	FALTA	DOR PERNA		3,5	8,9	26,2	86	29,3	18,6	15600	403.000	19,0						03	03
				26/11/15	FALTA	DOR FORTE	X	3,00	9,4	28,4	95	31,2	15,3	10800	559000	17,2	97/65						
				17/03/16	EM USO	SEM DORES		3,35	12,5	39,1	100	31,3	16,0	14720	312.000	15,8							
				14/07/16	EM USO	S/QUEIXAS		3,19	10,6	31,4	99	33,2	16,2	13800	329000	13,4	97/75						
				17/11/16	EM USO	S/QUEIXAS		3,14	11,9	34,4	109	35,8	14,4	9700	438000	9,4							
16	SÍNDROME TORÁCICA	02/11/1999 18 ANOS	2001	12/2010	INÍCIO																	02	01
				03/09/15	FALTA	STA/ DOR LOMBAR		3,07	9,9	29,3	95	32,2	17,9	13.700	448.000	9,2	-						

	NECROSE CABEÇA FEMUR	VIÇOSA	1 ano	12/11/15	FALTA	S/QUEIXA		2,97	10,9	30,5	102	36,8	16,6	19.700	345.000	10,6	97/80	-	75	18,8	3,8		
				10/03/16	100	S/QUEIXA		2,81	9,3	26,5	94,2	33,2	18,5	16.500	213.000	5,6	96/69						
				02/06/16	100	S/QUEIXA		2,90	10,9	28,6	102	35,8	15,7	11300	203,000	5,5	98/80						
17	CRISES ÂLGICAS IRMÃO SS	18/04/1990 27 ANOS VARJOTA	1993 03 anos	12/2010	INÍCIO																		
				02/04/15	200 CP	S/QUEIXAS		2,45	8,0	23,0	96	34,1	16,8	10.700	440.000	6,9	96/80		88,4	6,9	4,7	02	02
				09/07/15	FALTA	S/QUEIXAS		2,48	8,5	24,4	98	34,3	17,5	9.200	561.000	7,3	94/81						
				25/02/16	EM USO 100 CP	FEBRE/ MIALGIA		2,32	8,1	23,1	100	34,9	18,1	13.600	484.000	5,0	96/78						
				02/06/16	EM USO 200 CP	S/QUEIXA		2,40	7,9	22,6	102	34,8	18,7	11300	503,000	5,5	98/80		88,9	6,5	2,8		
18	ANEMIA+DORE S	06/07/1996 20 ANOS NOVA RUSSAS	1998 2 ANOS	10/2014	INÍCIO																		
				09/04/15	200	FRAQUEZA		1,80	3,7	12,1	67	20,8	20,3	7600	704000	2,1	99/119	CHD	90,5	4,5	5,0	05	05
				30/04/15	Em falta	S/QUEIXA		2,75	5,1	18,0	65	18,5	23,4	7000	627.000	6,2							
				28/05/15		FRAQUEZA		2,65	5,4	17,6	66	20,4	22,2	8800	488.000	8,6							
				23/07/15	Em falta	DOR BRAÇO E COXA		3,87	9,7	30,8	80	25,2	22,6	14000	453000	7,3	98						
				19/11/15	Em falta	DOR		2,57	6,7	21,8	84	26,1	21,6	17300	459000	7,0		CHD					
				02/01/16	Em falta	DOR												CHD					
				14/01/16	Em falta	FRAQUEZA												CHD					
				31/03/16	EM USO 100 CP	S/QUEIXA		3,03	7,5	23,8	93	29,8	21,2	8900	393000	4,6	99/95						
				05/05/16	EM USO	S/QUEIXA		2,45	7,3	22,7	93	30	24,5	9.200	443.000	5,6	95/80	CHD					
				09/06/16	EM USO	S/ QUEIXA		2,98	8,3	24,9	84	27,8	21,3	6300	600.000	4,5	98/72	CHD					
				21/07/16	EM USO 200 CP	S/QUEIXA		3,00	8,8	24,3	81	27,9	21,0	11.100	474000	4,9	99/89						
				13/10/16	EM USO	S/ QUEIXA		3,02	7,8	24,6	81	26	21,2	9.600	486.000	3,6	99/82						
				10/11/16	EM USO 100 CP	S/ QUEIXA																	
PACIENT	COMPLICAÇÃO	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BA	TRANSF	HBS	HBF	HBA2	CONSULTA	

E	ES																T	.						
19	CRISES ÁLGICAS LITÍASE BILIAR INFECÇÕES DORES PERNAS CANSAÇO ESPLENOMEG ALIA	03/09/1970 47 ANOS ITAPIPOCA	2010	08/2010	INÍCIO																		02	03
				16/07/15	FALTA	DOR MEMBROS/FE BRE DIÁRIA		2,06	7,9	22,8	111	38,2	17,0	10000	467000	11,0								
				12/11/15	FALTA	DORES		2,06	8,0	23,3	113	38,8	16,3	11800	499.000	11,0	92/64		77,9	16,3	4,1			
				01/03/16	EM USO 100 CP	S/QUEIXA		2,04	7,9	22,3	109	38,6	18,2	12900	474000	10,9								
				05/05/16	EM USO 100 CP	S/QUEIXA		2,26	9,1	25,6	114	40,3	17,2	12200	500000	9,1	96/72							
				29/09/16	EM USO	BEM/ CRISE ASMÁTICA		2,16	8,8	25,1	116	40,6	16,6	11.100	590.000	11,6	94/72							
20	CRISES ÁLGICAS PNEUMONIA DORES ÓSSEAS ICTERÍCIA	12/04/2002 15 ANOS MORRINH OS	20/02/2006 3a 10 MESES	07/2014	INÍCIO																			
				02/04/15	EM USO 100 CP	RESFRIADO/I NFECÇÃO		1,96	7,4	21,9	114	41,2	15,9	11000	466.000	9,6	96/81		82,3	13,4	3,6	05	03	
				21/05/15	FALTA	STA(TOSSE SECA)		2,44	8,1	23	117	39,8	16,2	12300	438.000	8,9	98/80		74,7	16,7	3,8			
				05/09/15	FALTA	DORES												CHD						
				17/09/15	FALTA	CRISES DOLOROSAS INTENSAS NOS OMBROS E REGIÃO LOMBAR STA	X 5 DIAS	2,40	8,1	24,6	96	37,9	15,8	12.800	433.000	10,8	99/75							
				29/10/15	FALTA	DOR/TOSSE		2,35	8,3	24,6	105	35,3	20,5	14.500	467.000	11	91/108							
				09/01/16	FALTA		X 13DI AS											CHD						
				31/03/16	EM USO 100 CP	S/QUEIXA		2,18	8,1	24,2	111	37,2	21,9	9800	502.000	7,0	94/70							
				11/04/16	EM USO	S/QUEIXA												CHD						
				18/08/16	EM USO	S/QUEIXA		2,12	9,2	26,1	123	43,5	17,4	8800	534.000	9,1								
				02/09/16	EM USO	S/QUEIXA											2CHD							
				22/12/16	EM USO	S/QUEIXA		2,31	8,9	25,3	135	41,0	18,0	7500	398.000	8,7	94/105							
PACIENT	COMPLICAÇÃO	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BA	TRANSF	HBS	HBf	HBA2	CONSULTA		

E	ES																T	.							
21	ANEMIA + HEMORRAGIA S NASAL 02 ABORTOS	25/04/1970 47 ANOS	1983 13 anos	08/2010	INÍCIO																		03	03	
				09/04/15	100 CP	S/QUEIXAS		1,99	7,6	22,4	112	38,1	14,5	4.400	276.000	7,9									
				06/08/15	FALTA	DORES NAS PERNAS	X HRN	1,96	7,9	22,2	114	40,1	14,7	3.500	326.000	12			72,1	21,8	3,2				
				03/12/15	FALTA	NAUSEAS EMPAIXAME NTO		1,87	7,0	21,2	114	37,8	16,8	6100	268000	10,8	86/80								
				02/05/16	EM USO 100 CP	S/QUEIXA		2,00	8,2	23,6	113	40,1	15,8	5.900	293.000	7,1´									
				09/06/16	EM USO 100 CP	S/QUEIXA		1,90	8,0	22,6	119	42,1	16,8	5.100	293.000	6,7			80,5	13,9	3,1				
				15/09/16	EM USO 100CP	S/QUEIXA		1,90	8,1	22,8	120	42,7	15,9	4700	270000	6.3	97/61								
22	LITÍASE BILIAR CRISES ÁLGICAS DORES ARTICULAÇÕP ES	30/06/1984 33 anos IPÚ DIAG AOS 21 ANOS	2005 21 ANOS	11/2012	INÍCIO																		04	02	
				11/06/15	FALTA	DORES COLICAS		2,57	8,0	24,3	95	31,3	16,3	8100	336000	7,9	96/70								
				13/08/15	FALTA	S/QUEIXAS		2,23	7,7	22,5	101	34,5	15,6	8700	402000	7,1	94/71		77,2	16,5	2,1				
				15/10/15	FALTA	ENC. P/ CIRURGIA- LITIASE BILIAR(MUITA DOR E ICTERICIA)		2,44	7,5	22,9	94	30,7	16,9	11600	609000	11,0									
				12/11/15	FALTA	CIRURGIA COLECISTEC TOMIA- LITIASE BILIAR		1,86	5,8	18,3	98	31,3	15,9	10800	625000	9,4	94/96	CH							
				02/02/16	EM USO 100 CP	S/QUEIXA		2,34	8,2	24,3	104	35	15,6	7800	237000	7,3	96/78								
				28/04/16	EM USO	S/INTERCORR ENCIA		2,41	8,4	24,9	103	35	15,2	7900	347000	3,9	97/80								
				15/09/16	EM USO	S/QUEIXA		2,40	8,6	25,8	100	34,4	15,9	8700	270000	5.3	96/88								
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBF	HBA2	CONSULTA			
23	AVC	17/07/1997 20 anos	1999 2 anos	12/2010	INÍCIO																				
				17/04/15	100	BEM; S/QUEIXA		2,59	7,3	23,9	89	31,3	14,4	10200	364000	10,8	99/77						03	04	

		ALCANTARA		30/07/15	FALTA	NEGA CRISE		2,67	8,5	26	97	31,8	13,4	9700	339000	12,0	98/75		86,7	8,4	4,9		
				26/11/15	FALTA	DORES PERNAS		2,49	7,4	22,4	90	32,4	29,4	11600	435000	8,3	96/67						
				17/03/16	EM USO	S/QUEIXA		2,69	8,4	26,8	95,9	32,2	17,8	9880	412000	8,9	98/69						
				14/07/16	EM USO 100 CP	Dor braço		2,89	9,4	28,2	98	32,5	15,9	10600	431.000	9,6	99/68						
				17/11/16	EM USO	S/QUEIXA		2,92	9,4	27,2	111	32,4	16,2	6300	244000	9,1	99/85						
				Dez/2016	EM USO	S/QUEIXA																	
24	PRIAPISMO GRIPE/INFECÇÃO DOR TORÁCICA	01/10/1996 20 ANOS SOBRAL	1997 6 MESES																				
				05/2010	INÍCIO																		
				23/04/15	FALTA	GRIPE		1,58	5,4	16,1	102	33,9	20,5	6900	466000	7,3	99/77	2CH				08	9
				09/07/15	FALTA	S/QUEIXA	X AGO/15 HRN	2,31	7,1	20,8	93	31,9	20,0	9700	572.000	12,8	91/79						
				21/10/15	FALTA	DOR TORACICA		1,55	4,9	15,1	104	38,6	19,8	10600	510.000	10,9		2CH					
				DEZ/15	FALTA	PRIAPISMO		1,96	6,5	19,2	98	38,9	19,1	10600	50.3000	10,9			61,5	6,5	3,9		
				14/01/16	100	CRISE DOR TORÁCICA		1,66	5,9	17,1	103	35,5	20,7	8600	427000	8,1		CHD					
				14/04/16	100	S/QUEIXA		1,81	7,1	20,7	109	35,0	18,9	8800	491000	8,7	91/82						
				14/06/16	100	FEBRE		1,70	6,1	19,8	117	38,9	17,6	13000	490.000	6,1			86,6	6,5	3,4		
				19/06/16	EM USO	GRIPE		1,72	6,2	21,2	117	39,3	18,1	6900	656000	6,3							
				30/06/16	EM USO	QUEDA MOTO/fraqueza		1,32	5,4	15,2	116	41,2	17,6	6900	439000	4,8		CH					
				22/08/16	100	BEM MELHOR		1,32	7,1	20,7	114	39,2	17,5	7.500	466.000	7,0	97/78						
				26/09/16				1,14	4,6	12,5	110	40,6	19,7	8800	370.000	5,0		02CHD					
				29/09/16	EM USO	GRIPE		1,53	5,6	15,2	100	36,5	20	5500	393000	3,9	99/93	02CHD					
				06/10/16	EM USO	ASSINTOMÁTICO		2,23	7,4	21,3	95	33	17,7	7.300	547.000	4,3							
				03/11/16	EM USO	PSICOSE, MANIA DE PERSEGUIÇÃO		2,30	7,0	20	99	33,7	17,0	7900	449.000	4,2	99						

						O																		
				01/12/16	EM USO	CONSULTA		2,10	7,3	21	100	34,8	21,6	9500	475000	4,2								
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBf	HBA2	CONSULTA		
25	CRISES ÂLGICAS LITÍASE BILIAR ANEMIA+DOR+ INFECÇÕES	26/08/1982 34 ANOS CAMOCIM	2012	12/2012	INÍCIO																	03	04	
				09/07/15	FALTA	DORES COLUNA		2,30	8,4	24,9	108	36,7	16,1	8000	361000	6,9								
				13/08/15	FALTA	SEM QUEIXA		2,12	8,1	23,2	109	38,2	15,2	9700	324000	10,5	98/62		70,5	18,5	4,2			
				10/12/15	FALTA	DORES NA COLUNA LOMBAR .STA		1,95	7,1	21	108	36,5	17,4	12500	353000	12,5								
				17/03/16	EM USO 200CP	SEM QUEIXAS		2,10	7,4	22,7	106	37,1	15,5	11040	400000									
				07/07/16	EM USO	DORES NA COLUNA CERVICAL E TORÁCICA		2,29	9,1	25,5	112	39,8	14,8	10100	311000	6,7	95/63							
				22/09/16	EM USO	DORES NA COLUNA CERVICAL		2,03	8,4	23,7	117	41,4	15,7	7.100	291.000	7,1			76,3	19,7	2,7			
				26/12/16	EM USO 100CP	BEM																		
PACIENTE	COMPLICAÇÕES	NASC.	DIAG.	MÊS	HU	EVENTOS	HOSP	RBC	HB	HT	VCM	HCM	RDW	LEUC	PLAQ	RET	SAT/BAT	TRANSF.	HBS	HBf	HBA2	CONSULTA		
26	CRISES ÂLGICAS Convulsão crise abdominal grave	02/12/2002 14 SOBRAL	2007 5 anos	10/2014	INÍCIO																	03	08	
				30/04/15	EM USO COMPROU	S/QUEIXUS: COLELITIASE BILIAR		2,14	7,1	21,2	99	33,0	19,5	11900	411000	8,9								
				13/08/15	FALTA	DOR COSTA	X	2,12	7,1	20,1	95	33,6	20,4	10500	451000	6,3								
				24/09/15	FALTA			2,13	7,0	21,4	95	33,6	20,4	11500	451000	6,2		CHD						
				06/10/15	FALTA														CHD					
				14/10/15	FALTA														CHD					
				05/11/15	FALTA	DOR TORÁCICA		1,90	7,6	21,9	113	38,9	18,9	15100	417000	3,9	99/112		66,9	9,8	4,3			

[illegible]

[illegible]

QUESTIONÁRIO DE PESQUISA

“EFEITOS DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO HEMOCENTRO REGIONAL DE SOBRAL-CEARÁ”.

1- Nome Completo: _____

2- Idade: _____ Data de Nascimento: _____ Sexo: (1) M (2) F

3- Endereço (PROCEDÊNCIA): _____

4- Raça: (1) branca (2) parda (3) negra (4) amarela (5) outra _____

5- Tamanho da família:

a) número de pessoas que habitam a casa do paciente: _____

b) número de pessoas com quadro clínico semelhante: _____

c) saneamento básico: água encanada: (1) sim (2) não Rede de esgoto (1) sim (2) não

d) luz elétrica (1) sim (2) não

6- Você estuda? () NÃO () SIM ;

Nível de escolaridade: (1) Nenhuma (2) I grau incompleto (3) I grau completo (4) II grau incompleto

(5) II grau completo (6) Superior incompleto (7) Superior completo (8) Pós-graduação

7- Religião: (1) Nenhuma (2) Católica (3) Evangélica (4) Espírita (5) Outra: _____

8- Profissão atual: _____

9- Data do diagnóstico: _____ Perfil Eletroforético: () % HbS () % HbF () % HbA2

Idade do diag AF: () <6 m () 6m - 4anos () 5 - 9anos () 10 - 14anos () 15 - 17anos () > 17 anos

10- Pratica esportes? () NÃO () SIM ; Qual?? _____

11- Fuma?? (1) Não, nunca fumei (2) Não, mas já fumei (3) Sim

12- Consome bebidas alcoólicas? (1) sim (2) não

13 – Possui alguma dessas doenças?

(1) Câncer (2) Cardiopatia (3) Diabetes (4) Hipertensão (5) LER/Doença Ocupacional

(6) Reumatismo/artrite (7) Outra: _____

14- Faz uso de Hidroxiureia (HU)? (1) sim (2) não. Idade que iniciou o tto? _____

15- Sente-se melhor com o tratamento? (1) sim (2) não

16- Teve ou tem esplenomegalia? (1) sim (2) não

17- Teve crise de seqüestro esplênico? (1) sim (2) não ; Idade? _____ () Antes HU () Depois HU

18- Já teve AVC? (1) sim (2) não ; Se Sim, quantas vezes? _____ () Antes HU ()

Depois HU

Se SIM, seqüelas do AVC?(1) sim (2) não

19 Alterações cardíacas: (1) sim (2) não ; Qual ?? _____ () Antes HU () Depois

HU

20- Crises algícas?:(1) sim (2) não ; Quantas vezes? _____ () Antes HU () Depois

HU

21- Vasooclusão: (1) sim (2) não; Quantas vezes? _____ () Antes HU () Depois

HU

22- Infecções: (1) sim (2) não ; Qual? _____ () Antes HU () Depois

HU

23- Síndrome Torácica Aguda:(1) sim (2) não ;Quantas? _____ () Antes HU () Depois

HU

24- Priapismo: (1) sim (2) não; Quantas vezes? _____ () Antes HU () Depois

HU

25- Úlcera Maleolar: (1) sim (2) não; Tratou? _____ () Antes HU () Depois

HU

26- Cirurgia:(1) sim (2) não ; Qual?? _____ () Antes HU () Depois

HU

27- Já interrompeu o tratamento com HU?? (1) sim (2) não

Motivo? _____ Por quanto tempo? _____

28- Apresentou alguma queixa durante o período sem a

HU? _____ Qual? _____

Intensidade: () Leve 1+ () Moderada 2+ () Forte 3+ () Muito Forte 4+

29- Teve internado nesse período? (1)Sim (2) Não. Onde? _____ Quanto tempo

internado: _____ Número de vezes transfundidos(1)até 3 vezes (2)de 04 a 10 vezes (3) de 11 a

30 vezes (4) mais de 30 vezes;

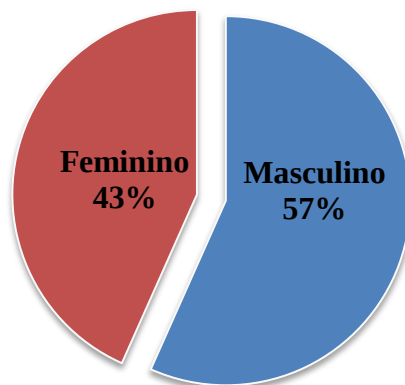
30- Foi transfundido? (1)Sim (2) Não; Qual HC? _____ Local: _____

Número de vezes transfundidos: (1)até 3 vezes (2)de 04 a 10 vezes (3) de 11 a 30 vezes (4) mais de

30 vezes

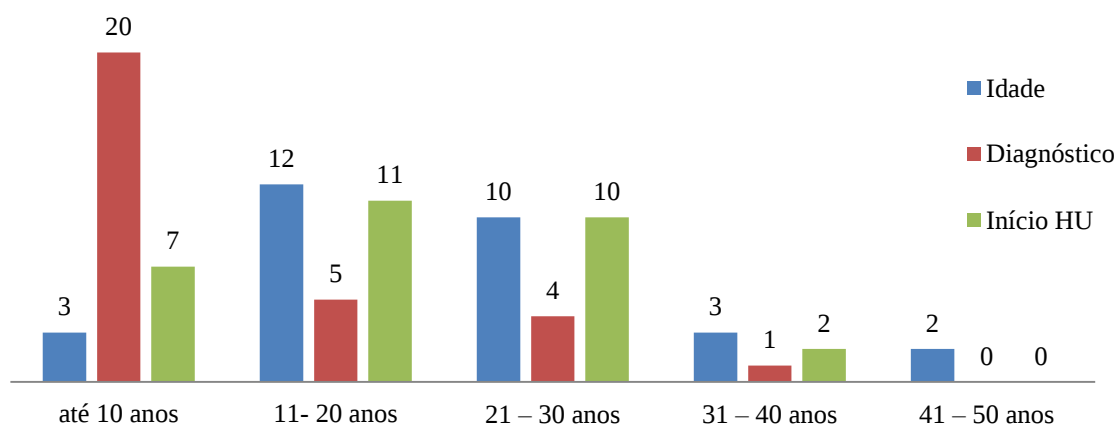
GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, de acordo com o gênero (n=30).



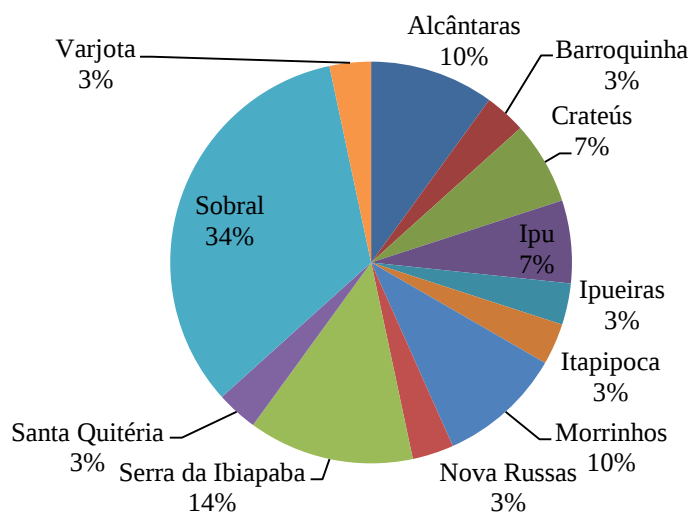
Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 2 - Distribuição da idade, idade do diagnóstico e idade do início do tratamento com HU, dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia (n=30).



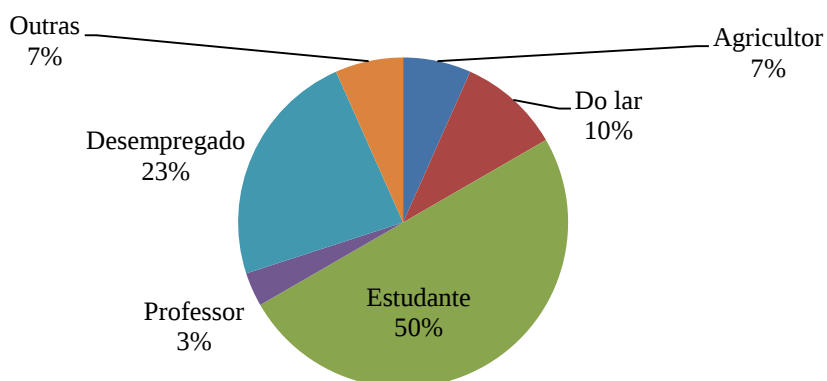
Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, de acordo com a procedência (n=30).



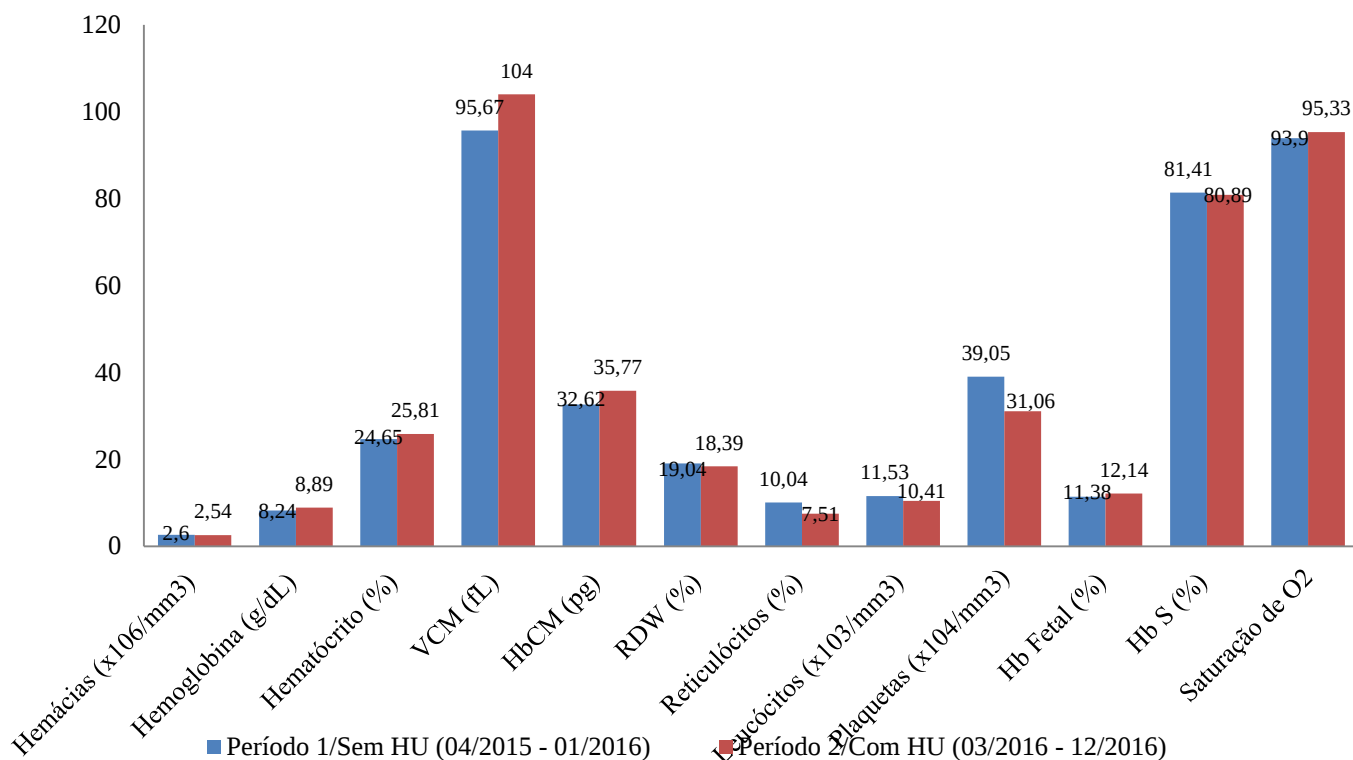
Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará submetidos à interrupção temporária e involuntária do tratamento com hidroxiureia, de acordo com a ocupação (n=30).



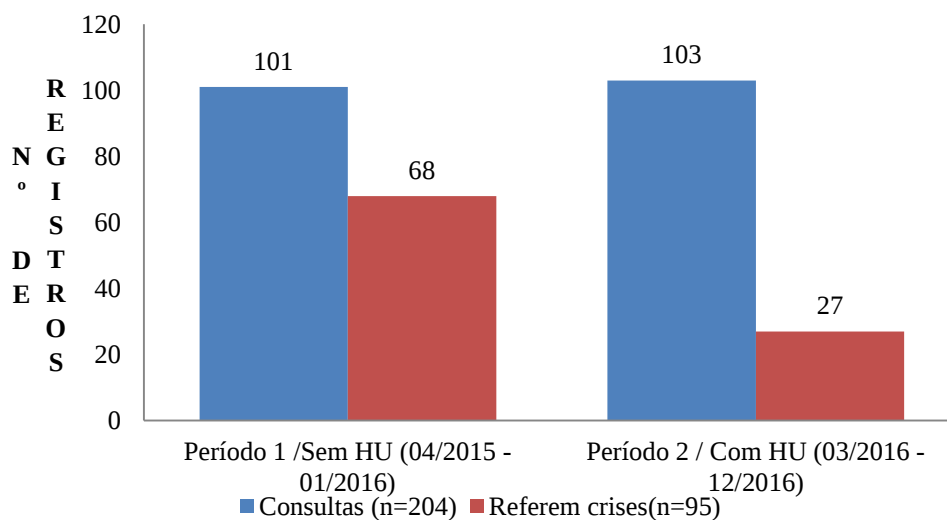
Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 5 - Distribuição dos parâmetros hematológicos dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, avaliados nos dois períodos, sem e com o tratamento com hidroxiureia (n=30).



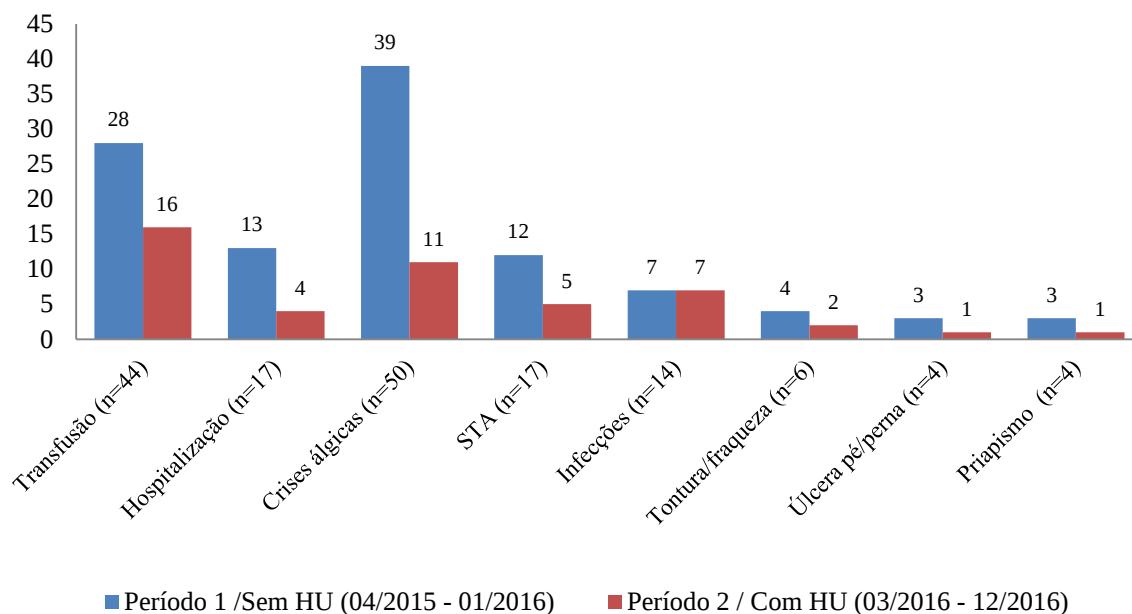
Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 6 - Distribuição dos parâmetros clínicos (nº de consultas x nº de registro de crises) dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, avaliados nos dois períodos, sem e com o tratamento com hidroxiureia (n=30).



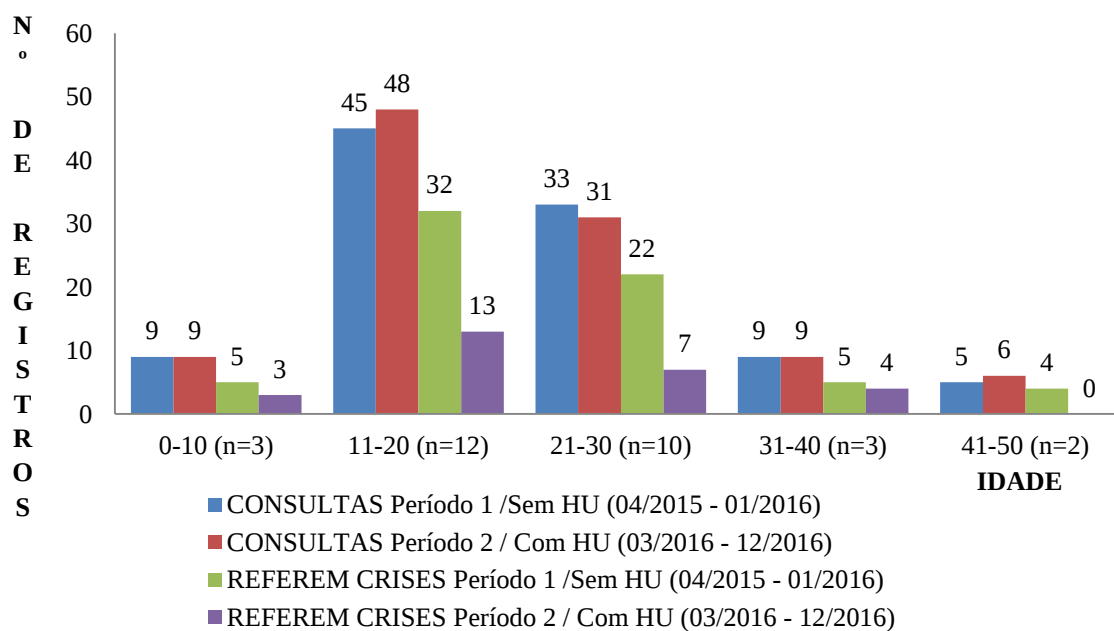
Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 7 - Distribuição dos parâmetros clínicos dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, avaliados nos dois períodos, sem e com tratamento com hidroxiureia (n=30).



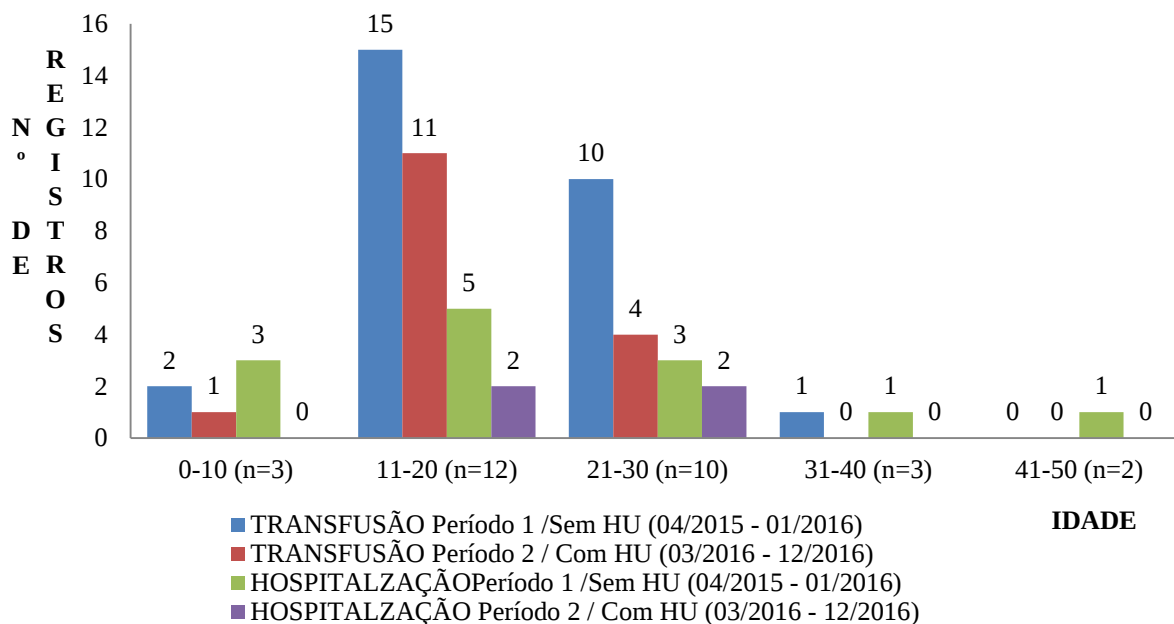
Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 8 - Distribuição dos parâmetros clínicos (nº de consultas x nº de registro de crises) e a idade dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, avaliados nos dois períodos, sem e com tratamento com hidroxiureia (n=30).



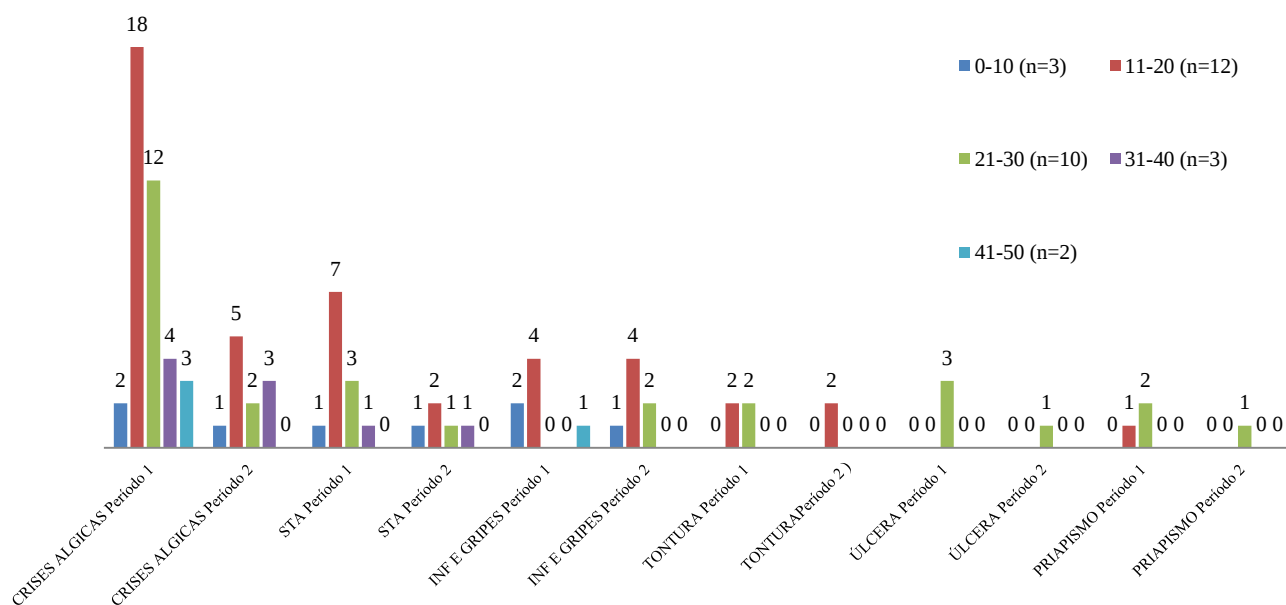
Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 9 - Distribuição dos parâmetros clínicos (nº de transfusões x nº de hospitalizações) e a idade dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, avaliados nos dois períodos, sem e com o tratamento com hidroxiureia (n=30).



Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 10 - Distribuição dos parâmetros clínicos e a idade dos pacientes com anemia falciforme, atendidos no Hemocentro Regional de Sobral, Ceará, avaliados nos dois períodos, sem e com o tratamento com hidroxiureia (n=30).



Fonte: Elaborado pela autora.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Caro participante:

Sou farmacêutica, funcionária do Hemocentro Regional de Sobral-Ceará e estou desenvolvendo uma pesquisa sobre os efeitos da suspensão temporária do tratamento com hidroxiureia (HU) em pacientes com anemia falciforme. Por isso solicito sua colaboração em participar da pesquisa, pois ficaram sem receber a medicação no período de abril/20015 a janeiro/2016.

Os dados serão apresentados na Universidade Federal do Ceará - Sobral e divulgados junto à comunidade acadêmica, respeitando o caráter confidencial das identidades. Garanto-lhe que sua participação ficará no anonimato, não será divulgado seu nome. Pretendemos com esta pesquisa descrever os efeitos da interrupção involuntária e temporária do tratamento com HU em pacientes portadores de anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Sobral-Ceará.

Você tem o direito de não participar dessa pesquisa se assim o desejar, mas seria importante sua participação. Aceitando participar, se por qualquer motivo, durante o andamento da pesquisa, resolver desistir, tem toda liberdade para retirar seu consentimento a qualquer momento. Reforço que sua colaboração e participação poderão trazer benefícios para o desenvolvimento científico. Participar da pesquisa não lhe trará riscos para sua saúde, nem mesmo risco de receber advertência por ter participado ou não. Tudo ocorrerá em sigilo. Além disto, se alguma informação importante for encontrada que possa melhorar o seu tratamento, esta informação será imediatamente comunicada a equipe médica.

Para possíveis esclarecimentos entrar em contato comigo no endereço: Rua Jânio Quadros s/n – Santa Casa - 62010-680 – Sobral – CE, telefone (88) 3677.4624 Ramal 204 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UVA, Avenida Comandante Maurocêlio Rocha Pontes, 150 - Derby - 62042-280- Sobral – CE, telefone (88) 3677-4255.

Atenciosamente,

Ana Kélvia Araújo Arcanjo
Pesquisador UFC – Sobral

Consentimento Pós-Informado

Declaro que tomei conhecimento do estudo que pretende descrever os efeitos da interrupção involuntária e temporária do tratamento com HU em pacientes portadores de anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Sobral-Ceará, cujo título é “EFEITOS DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HEMOCENTRO REGIONAL DE SOBRAL-CEARÁ”, realizado pela pesquisadora Ana Kélvia Araújo Arcanjo, compreendi seus propósitos e, concordo em participar da pesquisa, não me oponho, e também sei que em qualquer momento posso retirar meu consentimento em participar da mesma.

Sobral, ____ de _____ de 2017.

Ciente, Assinatura do Sujeito, responsável ou testemunha: _____

Documento de identificação do participante: _____

Assinatura do Pesquisador

Polegar Direito



ANEXO

MINISTERIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Avaliação dos efeitos relacionados à suspensão temporária do tratamento com Hidroxiureia em pacientes com doença falciforme acompanhados no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro Regional de Sobral-Ceará			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 30			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: ANA KELVIA ARAÚJO			
6. CPF: 800.331.895-53		7. Endereço (Rua, n.º): DOUTOR JOAO DO MONTE 529 CENTRO SOBRAL CEARA 52010220	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: 83999524673	10. Outro Telefone:	11. E-mail: kelvis2003@yahoo.com.br
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tanto ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: <u>11</u> / <u>04</u> / <u>2017</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Universidade Estadual Vale do Acaraú - UVA		13. CNPJ: 07.621.822/0001-20	
14. Unidade/Órgão:		15. Telefone: (86) 3677-4255	
16. Outro Telefone:		17. E-mail:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, e iniciar sua execução.			
Responsável: <u>Gibely Cleiny Aguiar Lima Brito</u>		<u>775.594.523-53</u>	
Cargo/Função: <u>Direção do CCS</u>			
Data: <u>11</u> / <u>04</u> / <u>2017</u>		 Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			