

EDERSON LINS ARRUDA

JEAN PEIXOTO DA SILVA

A IMPORTÂNCIA DO USO DA HIDROXIURÉIA NA ANEMIA FALCIFORME

JUAZEIRO

2022

EDERSON LINS ARRUDA
JEAN PEIXOTO DA SILVA

A IMPORTÂNCIA DO USO DA HIDROXIURÉIA NA ANEMIA FALCIFORME

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, pelo Centro Universitário UniFTC.

Orientadora: Ma. Tuane Rodrigues de Carvalho

JUAZEIRO

2022

FACULDADE DE TECNOLOGIA E CIÊNCIAS – UniFTC
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA
UNIDADE DE ENSINO: JUAZEIRO-BA

FOLHA DE APROVAÇÃO

EDERSON LINS ARRUDA

JEAN PEIXOTO DA SILVA

A IMPORTÂNCIA DO USO DA HIDROXIURÉIA NA ANEMIA FALCIFORME

Projeto apresentado Centro Universitário UniFTC, da Unidade Juazeiro BA, como requisito para obtenção do título de TCC do Curso de Graduação em Farmácia.

Aprovado em: 17 de novembro de 2022.

Banca Examinadora

Tuane Rodrigues de Carvalho
M.e Tuane Rodrigues de Carvalho
(ORIENTADOR)

Esp. Fernando Vinícius S. Rodrigues
(MEMBRO INTERNO DA BANCA)

Esp. Arthur A. de S. Pinho
(MEMBRO EXTERNO DA BANCA)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	METODOLOGIA	6
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	7
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	11
	REFERÊNCIAS	13

A IMPORTÂNCIA DO USO DA HIDROXIURÉIA NA ANEMIA FALCIFORME. THE IMPORTANCE OF THE USE OF HYDROXYUREA IN SICKLE CELL ANEMIA.

Ederson Lins Arruda ¹
Jean Peixoto da Silva ²
Tuane Rodrigues de Carvalho ³

RESUMO

A anemia falciforme (AF) pode acometer não só a saúde, como também o psicológico, gerando mudanças de hábitos constantes, exigindo um tratamento bem abrangente. A Hidroxiuréia (HU) ou Hidroxicarbamida; assim como é conhecida, é a droga específica para tratar anemia falciforme, pois é capaz de aumentar a produção da hemoglobina fetal e proporcionar uma melhor qualidade de vida ao portador. O presente trabalho tem como objetivo analisar a importância e os benefícios do uso da hidroxiuréia na anemia falciforme. Trata-se de uma revisão de literatura pautada na pesquisa bibliográfica, de caráter descritivo e exploratório. Para a execução deste trabalho foi feito um levantamento de dados científicos, baseado na análise de artigos relacionados ao assunto. As bases de dados utilizadas na pesquisa foram o SciELO e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos publicados no período de 2007 a 2022. Os resultados sugeriram uma melhora na sobrevivência e na qualidade de vida dos pacientes falcêmicos quando tratados com a HU. A literatura mostra que adultos e crianças tratados com a HU tiveram os níveis de hemoglobina fetal (HbF) aumentados e a concentração total da hemoglobina levemente aumentados, ocorrendo manifestações clínicas mais brandas.

PALAVRAS-CHAVE: Hidroxicarbamida. Doença da Hemoglobina S. Doença de Células Falciformes. Hemoglobina Falciforme.

¹ Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário UniFTC de Juazeiro-BA (UniFTC/Juazeiro- BA), e-mail: ederson.arruda@ftc.edu.br

² Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário UniFTC de Juazeiro-BA (UniFTC/Juazeiro- BA), e-mail: jeando45@outlook.com

³ Professora Orientadora do Centro Universitário UniFTC de Juazeiro-BA (UniFTC/Juazeiro-BA), Nutricionista, e-mail: tuane.carvalho@ftc.edu.br

ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) can affect not only the health, but also the psychological, generating constant changes in habits, requiring a very comprehensive treatment. Hydroxyurea (HU) or Hydroxycarbamide; as it is known, it is the specific drug to treat sickle cell anemia, as it is able to increase the production of fetal hemoglobin and provide a better quality of life for the patient. The present work aims to analyze the importance and benefits of the use of hydroxyurea in sickle cell anemia. This is a literature review based on bibliographic research, with a descriptive and exploratory approach. For the execution of this work, a search of scientific data was carried out, based on the analysis of articles related to the subject. The databases used in the research were SciELO and Google Scholar. Articles published between 2007 and 2022 were selected. The results suggested an improvement in the survival and quality of life of sickle cell patients when treated with HU. The literature shows that adults and children treated with HU had increased fetal hemoglobin (HbF) levels and slightly increased total hemoglobin concentration, with mild clinical manifestations.

KEYWORDS: Hydroxycarbamide. Hemoglobin S Disease. Sickle Cell Disease. Sickle Cell Hemoglobin.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é considerada um transtorno genético hereditário mais comum no mundo, pois ao receber um gene anormal de cada um dos pais há uma alteração no cromossomo onze. Sendo detectada em pacientes com mutação no gene beta da globina, ocorrendo troca das bases nitrogenadas do códon de GAG para GTG. Com isso, resultará na produção do aminoácido valina ante a produção normal do ácido glutâmico, produzindo a hemoglobina S (HbS), que, em homozigose estabelece a Anemia Falciforme (AF) (VELOSO, 2019; TOLEDO et al., 2020).

A HbS quando desoxigenada, polimeriza levando os eritrócitos a sofrer alterações em sua morfologia, resultando em forma semelhante de foice. Nesse caso, as hemácias nesses pacientes têm uma menor sobrevivência, devido à baixa tensão de oxigênio e pelo aumento da fagocitose dos eritrócitos que em níveis baixos causará a anemia. Diante disso, é preciso que a AF seja diagnosticada precocemente através de exames, como o teste do pezinho, cromatografia líquida de alta resolução e a eletroforese de hemoglobina, sendo este último considerado padrão-ouro para definição diagnóstica da doença (ALMEIDA; BERETTA, 2017).

A justificativa para este estudo fundamenta-se na alta proporção de indivíduos com AF no Brasil, tornando-se no cenário brasileiro uma doença predominante entre

as doenças genéticas com maior incidência no mundo todo, pois apresenta sérias manifestações clínicas, como as crises vaso oclusivas, infecções recorrentes, episódios de dores, entre outras, constituindo um problema de saúde pública. Tal fato decorre de que a mutação que caracteriza a AF é originária do continente africano, além de serem identificáveis em diferentes populações espalhadas pelo mundo (MARÇAL, 2022).

Os medicamentos que integram e compõem o processo de tratamento da AF que são mais utilizados e que fazem parte da Farmácia Básica podem ser destacados o ácido fólico, a penicilina oral ou injetável (o uso é obrigatório até os 5 anos de idade), os antibióticos (Fenoximetilpenicilina Potássica, Benzilpenicilina Benzatina e Estolato de Eritromicina), anti-inflamatórios e analgésicos. A hidroxiuréia (HU) e os quelantes de ferro formam um processo de assistência farmacêutica destinado ao cuidado de moderada complexidade (ROMAN; BUENO, 2018; CARDOSO; PETITO; OLIVEIRA, 2020).

A hidroxiuréia (HU) de fórmula molecular $CH_4N_2O_2$ é um quimioterápico de uso oral utilizado para tratar doenças hematológicas e o único tratamento especificamente aprovado para o tratamento da AF. Diante disso, esse fármaco pode minimizar o curso clínico da doença, pois é capaz de aumentar a expressão da hemoglobina fetal (HbF), ao qual inibirá a falcização dos eritrócitos e evitará a vaso-occlusão e a hemólise. Vários tipos de estudos realizados relatam que a Hidroxiuréia provoca inibição imediata da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), agindo como um inibidor da ribonucleotídeo redutase (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

A HU é classificada como antineoplásico e antimetabólito e seu uso é considerada como um dos principais avanços para o tratamento da AF. Sendo possível iniciar o tratamento em crianças a partir de 9 meses de idade, com dose baseada no peso em apresentação sólida inferior a 500 mg por dia de HU em 10ml de água destilada, obtendo a concentração de 50mg/mL (DUQUE, 2022).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar a importância e os benefícios do uso da HU no tratamento da AF e seus objetivos específicos identificar as reações adversas e demonstrar o risco de toxicidade.

METODOLOGIA

Revisão bibliográfica de caráter descritivo e exploratório sobre a importância do

uso da hidroxiuréia na anemia falciforme. O levantamento de dados foi realizado durante o período compreendido entre 10 de setembro a 10 de novembro do ano de 2022. Utilizou-se à pesquisa as bases de dados LILACS, Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Google acadêmico.

Como critério de inclusão, adotou-se artigos científicos, que se encontram disponíveis online em português, estudos conduzidos em seres humanos, publicados nos últimos 5 anos e que possua alguns dos descritores utilizados à busca de artigos como: hidroxiuréia; anemia falciforme, doença falciforme.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para compor a pesquisa foram avaliados 42 artigos, delimitando-os conforme os descritores. Após a leitura de título e resumos dos artigos e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 8 artigos e exposto no quadro abaixo (**Quadro 1**) para fundamentar a análise das publicações.

Quadro 1 - Distribuição da produção científica acerca da HU no tratamento da AF.

Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Resultados	Conclusões
DE ALMEIDA, R. A.; BERETTA, A. L. R. Z. (2017)	Revisão Bibliográfica	Estabelecer os principais meios para o diagnóstico laboratorial da anemia falciforme	A triagem laboratorial fornece subsídios para o norteamento clínico, desde exames simples, como o hemograma com a contagem de reticulócitos, até exames mais sofisticados, como resistência osmótica em solução de cloreto de sódio a 0,36%, eletroforese em pH alcalino em acetato de celulose, pesquisa de corpos de Heinz e agregados de hemoglobina H, entre outros.	O estudo mostrou que a eletroforese de hemoglobina é o exame padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico.

FERREIRA; GOUVÊA, (2018)	Artigo de Revisão	Analisar os recentes avanços no tratamento da anemia falciforme	O único medicamento aprovado para o tratamento da anemia falciforme é a hidroxiuréia (HU; hidroxycarbamida ou Hydrea®).	O único medicamento aprovado para o tratamento da anemia falciforme é o antineoplásico Hidroxiuréia e, apesar de seu sucesso terapêutico, não é curativo, além de ser tóxico para o organismo
ROMAN; BUENO, (2018)	Estudo descritivo com desenho transversal	identificar os pacientes com doença falciforme e verificar a sua distribuição espacial no Rio Grande do Sul	Em relação ao tratamento medicamentoso preconizado para a doença, a hidroxiureia é tida como o principal medicamento por prevenir complicações, devido ao aumento da síntese da hemoglobina fetal (HbF), reduzindo as crises dolorosas, hospitalizações e regressão dos danos em órgão ou tecidos, aumentando a sobrevida dos pacientes	O geoprocessamento pode atuar de maneira estratégica para a identificação geográfica de pacientes com DF e que a assistência farmacêutica tem participação importante neste processo
VELOSO, G. M. (2019)	Pesquisa de Campo (transversal)	Determinar as características de pacientes portadores de anemia falciforme no município de Cacheira-Bahia	Como resultado da pesquisa, foi observado que o uso da HU também diminui as taxas de mortalidade, tem a sobrevida maior que os pacientes que não fazem uso desse fármaco.	Uma pequena porcentagem de pessoas faz o uso de HU, o que é preocupante pois, a HU é um fármaco padrão ouro para o tratamento da AF
CARDOSO; PETITO;	Estudo retrospectivo	Analisar aspectos	O Farmacêutico pode atuar no diagnóstico da	O farmacêutico é profissional

OLIVEIRA, (2020)		clínicos da anemia falciforme e a atuação do Farmacêutico em relação a essa doença	anemia falciforme que pode ser realizado através de eletroforese por focalização isoelétrica ou por cromatografia líquida de alta resolução, sendo positiva quando detecta bandas ou picos de hemoglobina S	qualificado garantindo ao portador da DF assistência, atenção e cuidado farmacêutico de qualidade.
TOLEDO, (2020)	Estudo epidemiológico observacional	Avaliar a QV de pacientes portadores de DF, suas características sociodemográficas e clínicas	É importante destacar que a maioria dos pacientes com DF estudados apresentou uma boa QVG e percepção individual da QV, além disso, estava satisfeita com a própria saúde	Os pacientes com DF apresentaram boa QV, sendo mais comprometida pelos aspectos relacionados ao domínio meio ambiente, e físico que se correlacionam com as características clínicas e sociais relacionadas a DF
DUQUE, (2022).	Estudo descritivo	Avaliar as estratégias de adaptação da forma farmacêutica sólida para o uso em crianças com doença falciforme	Apesar dos riscos de administração incorreta de HU em crianças, foi identificado no estudo apenas uma criança que estava utilizando dose superior ao recomendado	Identificou-se, no estudo, falta de padronização das estratégias de prescrição da HU, risco de administração incorreta do medicamento e risco ambiental por descarte inadequado.
MARÇAL, (2022)	revisão bibliográfica	analisar as características da anemia falciforme e a toxicidade	A HU aumenta o HbF, reduz a hemólise, a adesão de eritrócitos, plaquetas no endotélio, na vasodilatação,	A hidroxiuréia apresenta-se como a primeira opção medicamentosa em pacientes que

		apresentada pela hidroxiuréia em seu tratamento	leucócitos, ajudando a reduzir o vaso-oclusão implicações do tipo inflamatória.	apresentam quadros clínicos considerados de moderados a graves
--	--	---	---	--

De acordo com o quadro acima (**Quadro 1**), pode-se observar a apresentação dos autores, ano, tipo de estudo, objetivos, principais resultados e conclusões, acerca da HU no tratamento da AF, dos 8 artigos selecionados. Sendo 3 dessas publicações referente a base de dados LILACS, 1 na base de dados SciELO e 4 na base de dados Google Acadêmico.

Benefícios

Os resultados referentes a importância da HU e seus benefícios mostram que o quimioterápico foi estudado durante muitos anos com diversos tipos de estudos e delineamentos. Diante disso, comprovadamente traz melhora na qualidade de vida dos portadores da AF, mas para isso tem que ser monitorado pelos profissionais habilitados, passando pela prescrição e adesão ao tratamento (RIBEIRO, 2015).

Dada a semelhança na abordagem incluídas nesta revisão, os autores apontam os diversos benefícios promovidos pela HU no tratamento dos portadores de AF, a destacar: redução de hospitalizações, tempo de internação, transfusões de sangue, crises dolorosas e incidência de síndrome torácica aguda (STA) (CANÇADO et al., 2009; COLOMBO; KOHLER, 2012; RIBEIRO, 2015).

O uso deste quimioterápico de forma correta também tem demonstrado que pode contribuir para a diminuição de eventos vaso-oclusivos, levando à regressão ou estabilização do dano do órgão, reduzindo a mortalidade nesses pacientes (MOUSINHO-RIBEIRO et al., 2008; HANKINS, 2010; PÁDUA; MARTINEZ, 2012; OLIVEIRA 2014).

A HU continua sendo o principal tratamento da anemia falciforme até os dias de hoje e é considerada promissora entre os tratamentos disponíveis principalmente pelo aumento da HbF. Tornando-se o único tratamento especificamente aprovado, limitado a condições categorizadas de moderadas a graves, e o único medicamento

que teve um impacto significativo na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, pela manifestação clínica mais branda (FIGUEIREDO, 2007).

Toxicidade e efeitos adversos

Apesar dos bons resultados da HU no tratamento da AF serem evidenciados nos artigos utilizados para este estudo, nenhum medicamento está isento de reações adversas, por isso pacientes de moderados a graves que recebem terapia com HU por ser um fármaco citotóxico, devem fazer uso correto para minimizar os efeitos adversos como a supressão da medula óssea (trombocitopenia e neutropenia) e evitar riscos de toxicidade e genotoxicidade causada por doses em excesso por períodos longos (OLIVEIRA 2014; FAINSTEIN et al, 2006).

Há casos de pacientes que ao usar a HU poderá acarretar aparecimento de úlceras nos membros inferiores, mielodepressão e pancitopenia, apresentação de excreção renal, potencial teratogênicos e enxaqueca. Também está associada à baixo nível de plaquetas, hemoglobina e neutrófilos em consequência a efeitos adversos da HU quando parte do princípio da mielotoxicidade (MARÇAL, 2022).

Um documento de protocolo clínico e diretrizes terapêuticas foi elaborado em 2010, no qual se avaliou o uso da hidroxiuréia, quanto aos benefícios, reações adversas e os efeitos citotóxicos do fármaco, além disso, o potencial carcinogênico e teratogênico, por isso o paciente deve ser monitorado pelo seu médico e feito os exames mensais e acompanhada a adesão terapêutica com o farmacêutico para avaliar o risco-benefício (Portaria SAS/MS nº 55/2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a AF não tenha cura, há a esperança de uma qualidade de vida melhor para os portadores dessa patologia, através do tratamento com a HU. Perante o exposto, para se obter o melhor tratamento e seus benefícios com essa terapia e minimizar e/ou eliminar os efeitos adversos e a toxicidade é preciso avaliar o risco-benefício para cada caso relacionado aos pacientes, principalmente pelo fato de ser um medicamento capaz de aumentar os níveis da HbF no sangue, ocasionando em manifestações clínicas mais brandas da doença.

Espera-se com esse trabalho contribuir para a divulgação quanto a importância e os benefícios do uso da HU no tratamento da AF, difundindo o conhecimento para que as barreiras do uso desse medicamento sejam eliminadas e através disso se observem resultados mais sólidos.

REFERÊNCIAS

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

CARDOSO, D. C.; PETITO, G.; OLIVEIRA, L. N. Doença falciforme e o papel do farmacêutico. **Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-RRS-FESGO**, v. 3, n. 2, 2020.

COLOMBO, D. S.; KOHLER, L. M. **UTILIZAÇÃO DA HIDROXIURÉIA EM PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME: ESTUDO DE CASO**.

DE ALMEIDA, R. A.; BERETTA, A. L. R. Z. Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 49, n. 2, p. 131-4, 2017.

DUQUE, F. A. T. et al. Avaliação de prescrições pediátricas de hidroxiureia para pacientes com doença falciforme. **O Mundo da Saúde**, v. 46, p. 369-379, 2022.

FAINSTEIN, R. S. Q. et al. Uso de hidroxiuréia no tratamento da doença falciforme. **Revista Baiana de Pediatria**, v. 2, n. 1, p. 46-55, 2006.

FERREIRA, R.; GOUVÊA, C. M. C. P. **Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme**. 2018.

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

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

MARÇAL, P. H. F. et al. Toxicidade da hidroxiueria no tratamento da anemia falciforme. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e51211426264-e51211426264, 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria SAS/MS Nº 55, de 29 de janeiro de 2010**. Doença Falciforme: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Brasília, DF; 2010.

MOUSINHO-RIBEIRO, R. de C.; CARDOSO, G. L.; SOUSA, Í. E. L. & MARTINS, P. K. C. (2008). Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**. 30(2)p.136-141.

OLIVEIRA, S.S. **Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em pacientes com anemia falciforme: uma revisão de literatura**. 2014.

PADUA, A. I.; MARTINEZ, J. A. B. Anemia falciforme: uma importante causa potencial de hipertensão pulmonar no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, p. 143-144, 2012.

RIBEIRO, C. B. **Avaliação da adesão à terapêutica medicamentosa de pacientes em uso de hidroxiuréia atendidos pelo Centro de Referência em Doença Falciforme do Rio Grande do Sul–Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. 2015.

ROMAN, C.; BUENO, D. Distribuição espacial de casos da Doença Falciforme em um estado do sul do Brasil com base no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Saúde em Redes**, v. 4, n. 2, p. 99-111, 2018.

SOUZA, J. M. et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista transformar**, v. 8, n. 8, p. 162-178, 2016.

TOLEDO, S. L. O. et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com Doença Falciforme. **Rev. méd. Minas Gerais**, p. [1-8], 2020.

VELOSO, G. M. **Caracterização de pacientes portadores de anemia falciforme no município de Cachoeira-Bahia**. 2019.