



Faculdade Santo Agostinho

REVISTA

SAÚDE

[em foco]

www4.fsnet.com.br/revista

Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 4, n. 2, art. 6, p. 104-117, jun./dez.2017

ISSN Eletrônico: 2358-7946

<http://dx.doi.org/10.12819/rsf.2017.5.2.6>

Atividade Farmacológica Hidroxiuréia em Pacientes com Anemia Falciforme

Hydroxyurea Pharmacological Activity in Patients with Falciform Anemia

Ramon Freitas Silva

Graduação em Farmácia pela Faculdade Integral Diferencial Devry Facid.

E-mail: rhamonf06@gmail.com

Marisa de Sousa Rodrigues

Graduação em Farmácia pela Faculdade AESPI

E-mail: maryza23maryza@gmail.com

Sandra Maria Gomes de Azevedo Sousa

Graduação em Farmácia pela Faculdade AESPI

E-mail: sandra_azevedo.sousa@hotmail.com

Jairelda Sousa Rodrigues

Doutorado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí

Professora do curso de Farmácia na Faculdade Integral Diferencial Devry Facid

E-mail: jairelda@hotmail.com

Endereço: Ramon Freitas Silva

R. Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, 64052-410, Teresina – PI-Brasil.

Endereço: Marisa de Sousa Rodrigues

R. Walfran Batista, 91 - São Cristóvão, 64046-470, Teresina – PI-Brasil.

Endereço: Sandra Maria Gomes de Azevedo Sousa

R. Walfran Batista, 91 - São Cristóvão, 64046-47, Teresina – PI-Brasil.

Endereço: Jairelda Sousa Rodrigues

Faculdade Integral Diferencial Devry Facid – R. Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, CEP: 64052-410, Teresina – PI-Brasil.

Editor Chefe: Dr. Tonny Kerley de Alencar Rodrigues

Artigo recebido em 18/05/2017. Última versão recebida em 05/06/2017. Aprovado em 06/06/2017.

Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).

Revisão: Gramatical, Normativa e de Formatação



RESUMO

Hidroxiuréia (HU) constitui o avanço mais importante no tratamento de pacientes com doença falciforme (DF). Fortes evidências confirmam a eficácia da HU em pacientes dos episódios de dor intensa, hospitalização, número de transfusões e demais síndromes. Embora se possa evidenciar a eficácia do tratamento com HU, discute-se aqui, o mecanismo de ação e os verdadeiros efeitos colaterais em pacientes que fazem o uso de hidroxiuréia (HU), através da investigação dos efeitos colaterais prevalentes e os mecanismos de ação. Os dados atuais em relação aos riscos a curto e longo prazos da terapia com HU em adultos são aceitáveis, quando comparados aos riscos dos pacientes não tratados com HU. Neste artigo, apresentamos revisão detalhada sobre os principais aspectos quanto à eficácia, efetividade, toxicidade e barreiras ao uso de HU em pacientes com DF.

Palavras chave: Hidroxiuréia. Anemia Falciforme. Protocolo Clínico.

ABSTRACT

Hydroxyurea (HU) is the most important advance in the treatment of patients with sickle cell disease (FD). Strong evidence confirms the efficacy of HU in patients tending to decrease episodes of severe pain, hospitalization, number of transfusions and other syndromes. Although evidence of the efficacy of treatment with HU, however what mechanism of action and what the true side effects in patients who make use of hydroxyurea (HU), through research of the prevalent side effects and mechanisms of action. Current data regarding the short- and long-term risks of HU therapy in adults are acceptable compared to the risks of patients not treated with HU. In this article, we present a detailed review of the main aspects regarding the efficacy, effectiveness, toxicity and barriers to the use of HU in patients with FD.

Key words: Hydroxyurea. Sickle Cell Anemia. Clinical Protocol.

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma das doenças falciformes mais frequentes no Brasil, sendo que a população negra é a maior portadora deste gene. Esta síndrome apresenta predominância de eritrócitos com hemoglobina S (Hb S), podendo o indivíduo ser homocigoto (SS) ou heterocigoto (AS), sendo este assintomático por apresentar apenas o traço falciforme. O gene da hemoglobina S pode associar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como a hemoglobina C e betatalassemia “é uma desordem hereditária que pode causar anemia. Não é contagiosa, e sim provocada por uma falha genética, a qual leva a uma malformação da hemoglobina”, resultando em outras associações que, em conjunto, são patológicas, sendo chamadas de doenças falciformes (Portaria SAS/MS nº 822, 2002).

A Anemia Falciforme (AF) é uma anemia hemolítica hereditária, caracterizada pela presença de eritrócitos com formato anormal (forma de foice), que são removidas da circulação e destruídas. A alteração de base nos eritrócitos é a presença de uma hemoglobina anormal que, quando desoxigenada, torna-se relativamente insolúvel, formando agregados que distorcem sua forma e impedem seu fluxo no interior dos vasos sanguíneos (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

As síndromes falciformes constituem um conjunto de moléstias qualitativas da hemoglobina, quais se herda o gene da hemoglobina S. Destas, a mais frequente é a anemia falciforme (homocigose SS) cujos pacientes apresentam danos orgânicos desde a infância, resultantes dos episódios vaso-oclusivos repetidos (BANDEIRA *et al.*, 2004).

Estudos em adultos demonstram que o uso de hidroxiuréia mostra-se eficaz no tratamento da anemia falciforme; a hidroxiuréia eleva os níveis de hemoglobina fetal (HbF) em pacientes de síndrome falciforme com pouco ou nenhum efeito colateral. A HU é um agente quimioterápico bastante conhecido e utilizado para tratamento de síndromes mieloproliferativas “é um tipo de câncer do sangue que começa com uma mutação em uma célula-tronco da medula óssea. Essa mutação, ou mudança, causa uma superprodução de qualquer combinação de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas” como leucemia mielóide crônica. Sua principal função encontra-se no bloqueio da síntese de DNA através de inibição da ribonucleotídeo redutase “RNR, também conhecida como ribonucleosídeo difosfato redutase, é uma enzima que catalisa a formação de deoxirribonucleotídeos dos ribonucleotídeos”, mantendo as células em fase S (BANDEIRA *et al.*, 2004).

O presente trabalho pretende pesquisar e fazer um levantamento bibliográfico através de artigos, livros e revistas científicas para avaliar o mecanismo de ação de Hidroxiuréia no tratamento e efeitos de anemia falciforme com efeitos colaterais da Hidroxiuréia em pacientes falciformes ou síndrome falciforme.

2 MÉTODO

2.1. Tipo de Estudo

Esta pesquisa se caracterizou por ser bibliográfica de cunho explicativo, e será desenvolvida a partir de material já elaborado e publicado constituído principalmente de livros, revistas e artigos científicos. Segundo Ruiz (1996), a revisão literária enquanto pesquisa bibliográfica tem por função justificar os objetivos e contribuir para própria pesquisa. “E a pesquisa bibliográfica consiste no exame desse manancial, para levantamento e análise do que já produziu sobre determinado assunto que assumimos como tema de pesquisa científica”. Faremos um levantamento bibliográfico sobre o tema abordado no presente trabalho a ser elaborado com base em artigos, periódicos, sites e livros.

2.2. Procedimentos Éticos

Esse trabalho não necessitou da aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa – CEP baseado na Resolução CNS 1961666 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa, nem da aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA, por não se tratar de teste *in vivo*.

2.3. Cenário e Participante do Estudo

A pesquisa foi feita com base no referencial teórico e bibliográfico, Lilacs, Pubmed, Scielo, livros sobre o uso da hidroxiuréia em pacientes com anemia falciforme em seus variados aspectos, sua importância para a farmácia (atividade farmacológica) e os efeitos adversos com o tratamento deste fármaco em estudo.

2.4. Procedimento para Análise e Escolha dos Artigos

A partir do levantamento realizado para a pesquisa bibliográfica sobre o tema abordado, estabeleceram-se critérios de inclusão e exclusão para artigos. Para a realização deste projeto foi levado em consideração artigos em português e publicados entre 2002 a 2015, contendo dados importantes para a pesquisa.

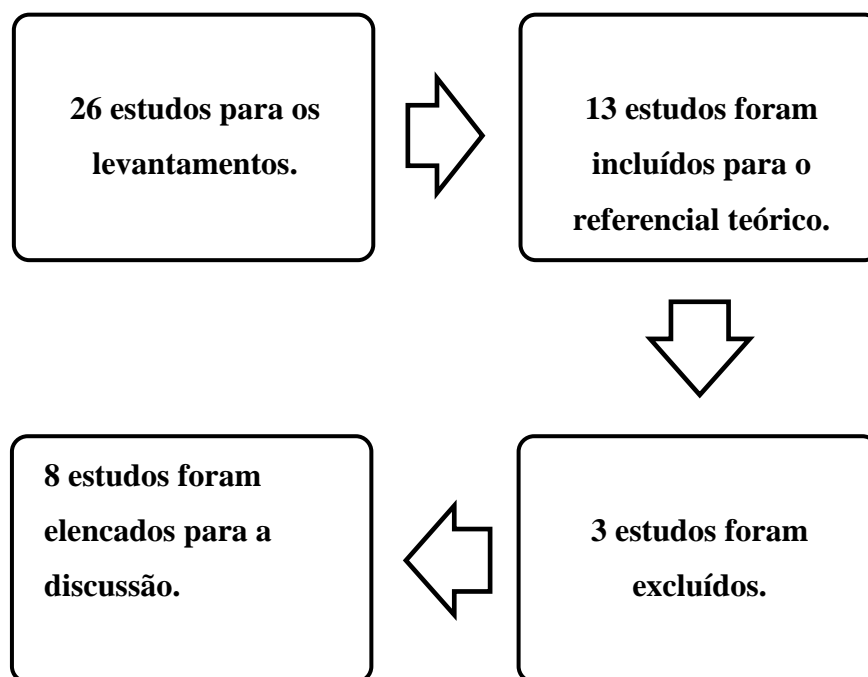
2.5. Organização e Levantamento dos Dados

A identificação das fontes foi realizada por meio dos sistemas informatizados de busca, como Literatura Latino Americana de Ciências da Saúde (LILACS), o Banco de Dados Bibliográficos do Scielo e o Pubmed, a partir dos seguintes descritores: Anemia falciforme; Anemia; Hidroxiuréia. Posteriormente foi realizada uma análise descritiva dos artigos buscando estabelecer uma compreensão e ampliar o conhecimento sobre o tema pesquisado e elaborar o referencial teórico.

Os critérios de inclusão e exclusão foram relacionados com base na abordagem do tema “**Ação do uso da hidroxiuréia em pacientes anêmicos falciformes**”, cujas pesquisas bibliográficas em língua portuguesa foram analisadas em relação à base apresentada no estudo dos pacientes e proclamado através das palavras-chaves do artigo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

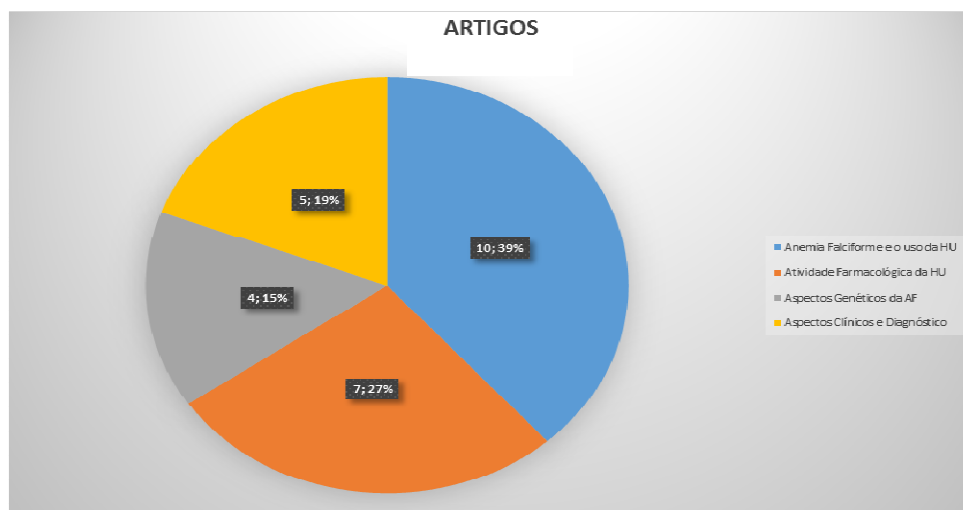
A partir do levantamento bibliográfico realizado neste trabalho, fez-se uma síntese detalhada do material abordando o tema em questão, seguindo as buscas pelos descritores, os quais estão dispostos no diagrama a seguir:

Figura 1 - Diagrama do levantamento bibliográfico

A seleção criteriosa baseou-se na avaliação das publicações nas bases de dados utilizadas nesta revisão segundo a leitura dos estudos seguida a partir dos descritores sobre o uso da hidroxiuréia no tratamento de anemia falciforme.

No gráfico 1 estão distribuídos os artigos referentes aos estudos em relação a anemia falciforme e o uso da HU, tendo sido analisados 10 artigos com descritores anemia falciforme e HU, Atividade Farmacológica da HU, 7 artigos; Aspectos genéticos da AF, 4 artigos; Diagnóstico e efeitos adversos do tratamento da AF com HU, 5 artigos. As buscas pelos descritores basearam-se nas bases de dados Lilacs, Pubmed, Scielo.

Gráfico 1 – Percentual correspondente à quantidade de artigos referentes à pesquisa e levantamento bibliográfico sobre os estudos e achados durante a realização desta revisão bibliográfica, de acordo com os descritores usados nas bases Scielo, Lilacs, Pubmed.



Fonte: Dados da pesquisa.

Segundo os estudos elencados, a hidroxiuréia, até os dias atuais constitui-se o avanço mais importante no tratamento de pacientes com AF. Considerada como promissora dentre as terapias disponíveis é o único medicamento que tem forte impacto na melhora da qualidade de vida desses pacientes, com redução das crises vaso-oclusivas, da necessidade de transfusão sanguínea, do número de hospitalização e do tempo de internação (VARGAS, 2009).

Com isso, diminui-se o estado de falcemização da hemoglobina F (HbF), utilizando-se a hidroxiuréia como fármaco útil no tratamento de anemia falciforme, pois a HU aumenta os níveis de HbF com modificação das interações entre os eritrócitos e as células endoteliais.

Em relação às características clínicas da AF, observa-se que os pacientes acometidos pela doença são mais susceptíveis a infecções, principalmente, por pneumococos; além disso, as crises vaso-oclusivas estão diretamente ligadas com a falcemização dos eritrócitos que, por sua vez, comprometem o funcionamento de diversos órgãos, por obstruir os vasos sanguíneos, dificultando a irrigação dos mesmos (VARGAS, 2009).

No Brasil, a portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde incluiu a Anemia Falciforme no PNTN – Programa Nacional de Triagem Neonatal permitindo, assim, o diagnóstico precoce, já ao nascimento, como uma maneira eficiente e efetiva para reduzir a morbimortalidade da

Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 4, n. 2, art. 6, p. 104-117,
jun./dez.2017 www4.fsanet.com.br/revista

doença e proporcionar a inserção do paciente em programas de saúde multidisciplinares, com a utilização de cuidados preventivos e orientação aos pais, promovendo melhora na qualidade de vida e a promoção da saúde desses pacientes (BRASIL, 2009).

As técnicas utilizadas para avaliar amostras de sangue encaminhadas ao laboratório com suspeitas de AF, ou para acompanhamento e controle da doença, incluem testes que podem ser subdivididos em quatro grupos: I- confirmatórios da presença de HbS nas hemácias: teste de falcização ou teste de solubilidade; II-determinantes de genótipos (AS, SS, SC, dentre outros): eletroforese de hemoglobinas em meios alcalino e ácido, isoeletrofocalização, dosagem de HbF e HbA2, e cromatografia líquida de alta pressão (HPLC); III- determinantes de haplótipos por meio de técnicas de biologia molecular; IV- monitoração: hemograma, contagem de reticulócitos, morfologia eritrocitária, dosagens de: ferritina, bilirrubina, ácido úrico, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase (LDH) e metaemoglobina, e pesquisas intracelulares de corpos de Heinz, HbH e HbF. (BRASIL, 2002; Brasil, 2009).

Em seus estudos, Cançado *et al.* (2009) descreveu diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiuréia na doença falciforme em pacientes diagnosticados com doença, com avaliação para critérios clínicos nos casos de crises de dor com necessidades de atendimento médico hospitalar apresentando sintomas como: síndrome torácica aguda, tosse, hipoxemia crônica com saturação de oxigênio persistentemente menor que 94%. Em alguns casos podem ocorrer lesões crônicas de órgãos (necrose óssea por exemplo).

O tratamento deve ser de, pelo menos, dois anos e mantido por tempo indeterminado de acordo com a resposta laboratorial e evolução clínica do paciente, exceto no período gestacional e puerperal. Porém, é importante lembrar que cerca de 25% dos pacientes não apresentam melhora com HU e, portanto, nestes casos o tratamento deve ser descontinuado e que, uma monitoração laboratorial (hemograma completo, contagem de reticulócitos e plaquetas, sorologias: hepatites B e C e HIV, dosagens de transaminases hepáticas, uréia, creatinina, LDH, etc.) deve ser realizada antes de iniciar o tratamento e durante o mesmo, a fim de obter a “DMT”, dose máxima tolerada individual, e avaliar a resposta do quadro clínico do paciente ao medicamento (CANÇADO *et al.*, 2009).

Inúmeros estudos têm reportado a eficácia da HU em portadores de anemia falciforme por conduzir à melhora clínica e hematológica pela redução da incidência de episódios vaso-oclusivos. A droga é indicada para pacientes, incluindo crianças, com três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico, uma crise torácica aguda recidivante, ou um ou mais acidentes vasculares encefálicos. Estudos prévios mostraram que a

HU tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocitária, isto é, promove elevação no nível de HbF em cerca de 60% dos pacientes tratados, eleva a taxa de hemoglobina, do VCM (volume corpuscular médio) e reduz o número de reticulócitos.

A concentração da HbF apresenta correlação com redução das crises dolorosas durante o tratamento. Em portadores de anemia falciforme, a redução na taxa de hemoglobina total associada à acentuada reticulócitose caracteriza a gravidade da anemia hemolítica; assim, a redução no nível de reticulócitose durante o tratamento sugere a redução na hemólise.

Neste caso, observamos outra resposta favorável deste agente terapêutico a diminuição da expressão de moléculas de adesão, tais como fosfatidilserina da superfície eritrocitária e plaquetária, a anexina V, bem como a diminuição das proteínas receptoras localizadas em células endoteliais contribuindo, desse modo, para a redução das crises vaso-oclusivas (SILVA *et al.*, 2006).

Apesar dos prováveis efeitos adversos já referidos, a HU é considerada um medicamento seguro, de fácil controle, apresentando efeitos adversos e mielossuppressores facilmente detectáveis e reversíveis após a suspensão do uso da HU. Sendo assim, vários pesquisadores têm se manifestado a favor do uso deste medicamento, salientando que os riscos relacionados às complicações secundárias à AF são muito mais elevados e graves que os riscos relacionados aos efeitos adversos da HU (CANÇADO *et al.*, 2009).

Quanto às suas características químicas, a HU é um derivado hidroxilado da uréia utilizado em diversas desordens hematológicas, e seu papel farmacológico na AF é muito importante, pois atua na fase do ciclo celular com ação específica na ribonucleotídeo redutase, interferindo, assim, na conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos, e impedindo a divisão celular.

A droga, ao inibir a enzima RR, promove a parada do ciclo celular, e permite que o gene beta-globulina seja mais ativamente expressado. Ao interferir na divisão celular, a HU altera a cinética da proliferação eritróide, forçando que mais eritrócitos sejam produzidos a partir de células progenitoras primitivas, além de estimular diretamente a produção de HbF (FRANCO *et al.*, 2006).

Já Silva *et al.* (2006), relata que a HU tem diversos efeitos sobre a linhagem eritrocitária produzindo, assim, elevação nos níveis de Hemoglobina Fetal, elevando os níveis hematológicos relacionados à doença e reduz os níveis reticulócitos. A anemia grave deve ser corrigida antes do início do tratamento com HU. As reações adversas causadas pela HU

incluem mielossupressão, perturbação gastrointestinal, erupção cutânea, enxaqueca, potencial teratogênico e possível carcinogênese.

Diversos estudos, tanto brasileiros como internacionais, apontaram a eficácia da HU na melhora de algumas características clínicas e laboratoriais. Estes trabalhos envolveram indivíduos em diferentes faixas etárias de ambos os sexos. Os dados laboratoriais e hematológicos mostram que, além do aumento dos níveis de HbF, houve elevação nas taxas de hemoglobina, volume corpuscular médio, hidratação eritrocitária, biodisponibilidade de óxido nítrico, além da diminuição da expressão de moléculas de adesão. Notou-se também a supressão da eritropoiese endógena, redução da hemólise, aderência dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular, melhora da reologia, com diminuição da viscosidade e vasodilatação, contribuindo para a diminuição dos fenômenos inflamatórios.

No Brasil, a portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde inclui a AF no PNTN, permitindo assim o diagnóstico precoce, já ao nascimento, como uma maneira eficiente e efetiva para reduzir a morbimortalidade da doença e proporcionar a inserção do paciente em programas de saúde multidisciplinares, com a utilização de cuidados preventivos e orientação, promovendo melhora na qualidade de vida e promoção da saúde desses pacientes (BRASIL, 2009).

A dose de HU varia de 10 a 30 mg/kg/dia, e deve ser administrada de uma só vez. Como somente se encontra disponível em cápsulas de 500 mg, para uso em crianças, utiliza-se o método de diluição do conteúdo de uma cápsula em água com consequente administração da dose proporcional. Há, no caso, os seguintes inconvenientes: a manipulação do fármaco em domicílio e o desperdício do restante da dose, além de possibilitar erros na dose administrada devido à dificuldade na compreensão da metodologia de diluição.

No Brasil, o Departamento de Atenção Farmacêutica (DAF/MS) está envolvido nessa questão, já que a tendência é reduzir ainda mais a idade de indicação do uso de HU. Vários encaminhamentos têm sido feitos para tornar a HU um fármaco com produção contínua e em dosagem pediátrica, a exemplo da Portaria ministerial nº 27, de 12 de junho de 2013, que incorporou a hidroxiureia no tratamento de crianças com doença falciforme, no SUS, possibilitando aos laboratórios incluírem na bula do medicamento comercializado que ele é indicado para tratamento com DF, o que hoje não ocorre.

Quanto à distribuição e acesso da HU para pacientes com anemia falciforme ou doença falciforme, o fármaco HU 500mg/cápsula faz parte do rol de medicamentos do grupo 1B: medicamentos financiados com transferência de recursos pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência

Farmacêutica. De acordo com a referida portaria, os medicamentos do Grupo 1 são integralmente financiados pelo MS nos termos da Portaria MS/GM nº 2.981, de 26 de novembro de 2009 (BRASIL, 2009).

Nos estudos analisados nesta revisão, vários autores descreveram o grande potencial da HU como fármaco essencial no tratamento da AF, seu mecanismo de ação ainda seja incerto. No entanto a HU reduziu a taxa de mortalidade, de internações e de crises dolorosas nos pacientes que sofrem de AF pois é sabido que a terapia para o tratamento de doenças falciformes ainda é bastante restrito.

Estudos recentes descrevem que a atividade da HU aumenta os níveis de HbF e aumenta a produção de óxido nítrico; com isso ocorre o aumento da atividade da guanilato cilcase solúvel e da síntese da hemoglobina fetal (HbF) em pacientes que fazem uso da HU na terapia da anemia falciforme.

Rocha e Lemes (2014), em seu estudo avaliaram os danos e lesões no DNA decorrentes do uso da HU em pacientes com anemia falciforme, a partir de avaliações do sangue periférico de pacientes que faziam uso de HU na AF e de indivíduos saudáveis como controle. Nesta avaliação foi descrita a atividade dos genótipos e haplótipos relacionados a heterogeneidade fenotípica da doença correlacionada à toxicidade da HU.

Em relação aos efeitos adversos Cançado *et al.* (2009) destacam os efeitos adversos relacionados ao uso da HU, tais como: neurológicos, letargia, cefaleia, tonturas e alucinações; gastrointestinais, estomatites, anorexia, vômitos, diarreia e constipação; dermatológicos, eritema, pele seca, erupção da pele, alopecia, hiperpigmentação da pele; problemas renais, elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina; problemas hepáticos, elevação das aminotransferases (ALT, AST). Além dos efeitos adversos, as causas ou falhas do tratamento com HU podem provocar danos à saúde do paciente com AF, a má aderência ao tratamento ou fatores genéticos que podem interferir na resposta a HU.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A propriedade da HU se baseia na formação de um agente antineoplásico que parece atuar de maneira específica na fase S do ciclo celular, afetando a divisão das células. Acredita-se que interfere na síntese de DNA, sem produzir efeitos sobre a síntese de RNA ou das proteínas, sendo absorvida por via gastrintestinal; seu metabolismo é principalmente

hepático, e se elimina por via renal aproximadamente 50% inalterados, e o resto, como dióxido de carbono, por via respiratória. A hidroxiuréia atravessa a barreira hematoencefálica.

A Posologia é indicada em doses habituais para o adulto, tais como em tumores sólidos: oral, 60 a 80mg por kg de peso corporal, ou 2.000 a 3.000mg por m² de superfície corporal, em uma dose única a cada três dias, isoladamente ou em associação com radioterapia, ou 20 a 30mg por kg de peso corporal ao dia, em dose única. As precauções em relação ao uso da hidroxiuréia em pacientes submetidos ao tratamento geram em torno de amenorréia ou azoospermia devido à supressão gonadal, que parece estar relacionada com a dose e a duração do tratamento e podem ser irreversíveis. Também produz toxicidade reversível nas células germinativas. Recomenda-se evitar seu uso durante o primeiro trimestre da gravidez, já que é teratogênica em animais e, além disso, o feto pode sofrer os efeitos adversos observados no adulto.

Em suma, não se tem um mecanismo de ação ainda estabelecido, entretanto a Hidroxiuréia é o tratamento mais eficaz na anemia falciforme, apesar de apresentar efeitos adversos neurológicos, renais e gástricos.

REFERÊNCIAS

BANDEIRA, F. M. G. C. *et al.* Hidroxiureia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife - PE. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**, v. 26, n. 3, p. 189-94, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes**, Brasília, DF: ANVISA, 2002.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de educação em saúde: Linha de cuidado em doença falciforme**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, v. 1, n. 1, p. 72, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de educação em saúde: Linha de cuidado em doença falciforme**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, v. 2, n. 1, 2009.

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

CAVALCANTI, J. M; MAIO, M. C. **Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940**. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.18, n.2, p.377-406, abr/jun. 2011.

ELIAS, D. B. D. *et al.* Standardization method for measurement of hydroxyurea by Ultra High Efficiency Liquid Chromatography– “Método de normalização para a medição de hidroximetilglutimidilglicoxilato pela Alta Eficiência Ultra Cromatografia Líquida”. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 3, jul./sep., 2014.

FRANCO, R. S.; YASIN, Z.; PALASCACK, M. B.; CIRAOLO, P.; JOINER, C. H.; RUCKNAGEL, D. L. The effect of fetal hemoglobin on the survival characteristics of sickle cells. **Blood**, v. 108, p. 1073-1076, 2006.

FIGUEIREDO, A. K. B, *et al.* falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial. **Revista Ciência Saúde Nova Esperança**, v. 12, n. 1, p. 96-103. 2014.

GALIZA NETO, G. C.; PITOMBEIRA, M. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J Bras Patol Med Lab**, v. 39, n. 1, p. 51-6, 2003.

KALCKMANN, S. *et al.* **Racismo Institucional**: um desafio para a equidade no SUS? *Saúde Soc.*, v.16, n.2, p.146-55, 2007. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/sausoc/article/viewFile/7532/9049>. Acesso em: 23 mai 2016.

MANUAL DA ANEMIA FALCIFORME PARA A POPULAÇÃO. Série A. **Normas e Manuais Técnicos**. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Editora MS. Brasília – DF, 2007.

MANFREDINI, V. *et al.* A fisiopatologia da anemia falciforme. **Infarma**, v. 1/2, n. 19, p. 3-6, 2007.

MOUSINHO-RIBEIRO, R. C. *et al.* Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia.**, v.30, n.2, p. 136-141, 2008.

NAOUM, P. C.; RADISPIEL, J.; MORAES, M. S. Dosagem espectrométrica de metaemoglobina sem interferentes químicos ou enzimáticos. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**, v. 26, n. 1, p. 19-22, 2004.

PEDROSA, A. M. **Estudo da citotoxicidade, inflamação e estresse oxidativo em neutrófilos de pacientes com anemia falciforme**: influência do tratamento com hidroximetilglutimidilglicoxilato. 2013. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/4827> Acesso em 16 nov 2016.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – DOENÇA FALCIFORME. PORTARIA SAS/MS n 872, de 06 de novembro de 2002. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_d14_01.pdf > Acesso Em: 22/09/16 - 16:35hs

ROCHA, L. B. S.; LEMES, R. P. G. **Lesão no DNA**: alterações cromossômicas e sua correlação com polimorfismos genéticos em pacientes com anemia falciforme tratados com hidroximetilglutimidilglicoxilato. 2014. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/13695>. Acesso em: 16 nov 2016.

RUIZ, J. A. **Metodologia Científica**: guia para a eficiência nos estudos. São Paulo, Atlas, 1996.

SILVA-PINTO, A. C. *et al.* Clinical and hematological effects of hydroxyl urea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. São Paulo, **Med J**, v. 131, n. 4, p. 238-43, 2013.

SILVA M. C; SHIMALTIE L. T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemias falciformes. **Revista Brasileira de Dermatologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 144 – 148, 2006.

VARGAS, A. E. **Expressão gênica e perfil imunogenético de pacientes com anemia falciforme**. REPOSITÓRIO DIGITAL-UFRGS. 2009. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/21417> acesso em 16 nov 2016.

Como Referenciar este Artigo, conforme ABNT:

SILVA, R. F; RODRIGUES, M. S; SOUSA, S. M. G. A; RODRIGUES, J. S. Atividade Farmacológica Hidroxiuréia em Pacientes com Anemia Falciforme. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 4, n. 2, art. 6, p. 104-117, jun./dez.2017.

Contribuição dos Autores	R. F. Silva	M. S. Rodrigues	S. M. G. A. Sousa	J. S. Rodrigues
1) concepção e planejamento.	X	X	X	X
2) análise e interpretação dos dados.	X	X	X	X
3) elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo.	X	X	X	X
4) participação na aprovação da versão final do manuscrito.	X	X	X	X