

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
FACULDADE DE BIOMEDICINA

KELIANE MARTINS TRINDADE

PARÂMETROS ERITROCITÁRIOS, NÚMERO DE
HOSPITALIZAÇÕES E DE TRANSFUSÕES ANTES E APÓS O
USO DE HIDROXIURÉIA EM PACIENTES COM SÍNDROMES
FALCIFORMES ACOMPANHADOS NA FUNDAÇÃO HEMOPA
(PARÁ)

BELÉM
2009

KELIANE MARTINS TRINDADE

PARÂMETROS ERITROCITÁRIOS, NÚMERO DE
HOSPITALIZAÇÕES E DE TRANSFUSÕES ANTES E APÓS O
USO DE HIDROXIURÉIA EM PACIENTES COM SÍNDROMES
FALCIFORMES ACOMPANHADOS NA FUNDAÇÃO HEMOPA
(PARÁ)

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de
Biomedicina da Universidade
Federal do Pará, como requisito
parcial para a obtenção do grau
e bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^a Dr^a Rita de Cássia Mousinho

BELÉM
2009

PARÂMETROS ERITROCITÁRIOS, NÚMERO DE
HOSPITALIZAÇÕES E DE TRANSFUSÕES ANTES E APÓS O
USO DE HIDROXIURÉIA EM PACIENTES COM SÍNDROMES
FALCIFORMES ACOMPANHADOS NA FUNDAÇÃO HEMOPA
(PARÁ)

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de
Biomedicina da Universidade
Federal do Pará, como requisito
parcial para a obtenção do grau
de Bacharel em Biomedicina.

Instituto de Ciências Biológicas, 18/12/2009:

Banca Examinadora:

Prof^a Dr^a Rita de Cássia Mousinho
ICB – UFPA
(Orientador)

Prof^o Dr José Alexandre Lemos
ICB - UFPA

Prof Dr^o Nazário de Souza Messias Júnior
ICB – UFPA

Prof Dr^o Ricardo dos Santos Vieira
ICB - UFPA
(Suplente)

*Nunca deixe que lhe digam
que não vale a pena acreditar
no sonho que se tem, ou que
seus planos nunca vão dar
certo, ou que você nunca vai
ser alguém... Quem acredita
sempre alcança.*

Legião Urbana

Aos meus pais e à minha irmã, que sempre estiveram presentes em minha vida em todos os momentos e que deram as condições necessárias para a finalização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar presente em todos os momentos da minha vida, me dar forças e determinação para a realização desse sonho, mesmo quando as dificuldades insistiam em aparecer fazendo o sonho parecer distante e extremamente difícil.

Aos meus pais, pela educação, minha maior herança. Por lutarem junto comigo, transmitindo ânimo nos meus momentos de desânimo, dando força nos momentos em que meus passos pareciam trôpegos, pelo amor incondicional, advertências e carinho. Sou muito grata e reconheço que sem vocês esse momento ímpar não seria possível.

À minha amada irmã, Duliane, nosso amor e afeto vão além do fator biológico. Nossa cumplicidade é algo divino. Amo você.

Meus amigos queridos, graças a Deus essa lista é bem extensa. São os irmãos que eu escolhi, alguns do lado esquerdo do peito, outros, extensão do meu próprio corpo. **Amanda, Carla e Gleyciane**, amigas da Universidade que viveram comigo momento árduos, assim como os de alegria. Ainda recordo os períodos de provas e trabalhos, em que elas dormiam em minha casa e era a maior diversão, mesmo quando era preciso madrugar para terminar artigos.

Karen, Mara, Lívia e Lílian, amigas que a vida me presenteou. A Marinha e a Livoka são amigas de infância, nossa, sabem toda minha vida. E Karen e Lílian são as amigas que conheci no lugar que amo..Mormaço srsr. Fomos unidas pelo reggae music.

Érika, Milena, Bruna, Ingrid, Vicente, Fabrício, Ramon. Nem mesmo a distância consegue apagar o imenso carinho que sinto por vocês. Com todos vocês compartilhei tristezas, lágrimas, aprendizagem e crescimento diário, contudo as alegrias superaram em grande número as tristezas. A ausência da convivência cotidiana tem deixado lacuna e saudade desmedidas em meu peito. Amo muito vocês.

Marcelo, Ellen e à todos os colegas de trabalho do estágio, pelos ensinamentos, carinho e pelas muitas vezes que fizeram-me rir com as brincadeiras diárias e por me ajudarem quando eu não poderia comparecer ao laboratório, pelos conselhos, convivência e amizade. Sou muito grata.

Professora Dr^a Rita de Cássia Mousinho Ribeiro, pela presteza e amabilidade. Pelo incentivo, paciência e dedicação na Orientação deste trabalho de conclusão de curso. Abrindo mão, muitas vezes de teu tempo com a família nos finais de semana e feriado, para poder ajudar-me em tudo que era necessário. Se não fosse a ela, este estudo não teria sido finalizado. A ela o meu muitíssimo obrigada.

À Dr^a Saide Sarmiento pelas orientações antes e após a coleta de dados, assim como as observações feitas, no sentido de melhorar o trabalho.

RESUMO

A doença falciforme (DF) é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo. Ela afeta a hemoglobina (Hb) originando uma hemoglobina anormal denominada S (HbS). Em certas situações ocorre a polimerização da HbS com conseqüente deformação das hemácias em forma de foice, fenômenos de obstrução vascular, episódios de dor e lesão de órgãos. Sendo predominante na raça negra. A eletroforese de hemoglobinas por focalização isoeletrica (IEF), assim como a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) podem ser utilizadas no diagnóstico para DF. Diversos estudos têm sugerido que a terapia com hidroxiuréia pode minimizar o curso clínico da AF por seus efeitos no aumento da expressão da hemoglobina fetal (HbF) e, com isso, reduzir o número de episódios de crises dolorosas, hospitalizações, crises de seqüestro esplênico e a quantidade de transfusões de sangue e hospitalizações em adultos e crianças. No presente estudo foi analisado parâmetros eritrocitários, número de internações e transfusões antes e após o uso do fármaco hidroxiuréia de pacientes em acompanhamento na Fundação Hemopa (PA). Foi observado aumento nas taxas de hemoglobina e VCM em todos os grupos estudados e aumento da taxa de hemoglobina fetal (HbF) no grupo pediátrico, assim como, queda no número de transfusões. Não foi observado sinais de mielotoxicidade em nenhum caso. O uso de hidroxiuréia em todos os grupos parece ser seguro e eficaz e assegura melhora da qualidade de vida e benefícios a seus familiares.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	A DOENÇA DE CÉLULAS FALCIFORMES	1
1.1.1	Fisiopatologia	2
1.1.2	Diagnóstico	7
1.1.3	Aspectos clínicos	8
1.1.4	Tratamento	9
1.2	HIDROXIURÉIA	10
1.2.1	Farmacologia	11
1.3	JUSTIFICATIVA	13
1.4	OBJETIVOS	13
1.4.1	Objetivo geral	13
1.4.2	Objetivos específicos	13
2	METODOLOGIA	14
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
4	CONCLUSÕES	25
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
	ANEXOS	31

1 INTRODUÇÃO

1.1 A DOENÇA DE CÉLULAS FALCIFORMES

A doença de células falciformes (DCF) é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005). Esta afeta a hemoglobina (Hb) originando uma hemoglobina anormal denominada S (HbS). Em certas situações ocorre a polimerização da HbS com conseqüente deformação das hemácias em forma de foice, fenômenos de obstrução vascular, episódios de dor e lesão de órgãos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A DCF é predominante na raça negra, sendo que no continente africano, particularmente na zona equatorial ocidental, de 25% a 40% da população é portadora de hemoglobina falciforme (Hb S) e o estado homozigótico incide em 4% de todos os nascimentos (MILLER *et al.*, 1982 *apud* PRINTES, 2002). Acredita-se que a considerável prevalência africana deva-se a séculos de seleção natural, pela maior resistência dos eritrócitos com HbS à infecção pelo *plasmodium falciparum* (Failace, 2003). Admite-se a hipótese de que os glóbulos parasitados se aderem às paredes dos vasos, onde se tornam desoxigenados e assumem a forma drepanocítica, que, por sua vez, conduz à sua destruição e à do parasito, por fagocitose. Uma vez que, a drepanocitose reduz o tempo de sobrevivência do eritrócito em cerca de 25% (CANÇADO *et al.*, 2008).

A distribuição do alelo S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo da composição negróide ou caucasóide da população. Dessa forma, a prevalência de heterozigotos para a HbS é maior nas regiões Norte e Nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões Sul e Sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (CANÇADO & JESUS, 2007).

Em média, 4% da população brasileira têm traço falciforme (heterozigose simples) em que 25.000 a 50.000 pessoas apresentam a doença em estado homozigótico (SS- anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos (SC; SE; SD; S/beta Talassemia- doença falciforme) (Ministério da saúde, 2009).

A figura 1 mostra os principais dados da DF no Brasil segundo o Ministério da Saúde. Estima-se que para cada mil recém-nascidos vivos um nasce com doença falciforme.

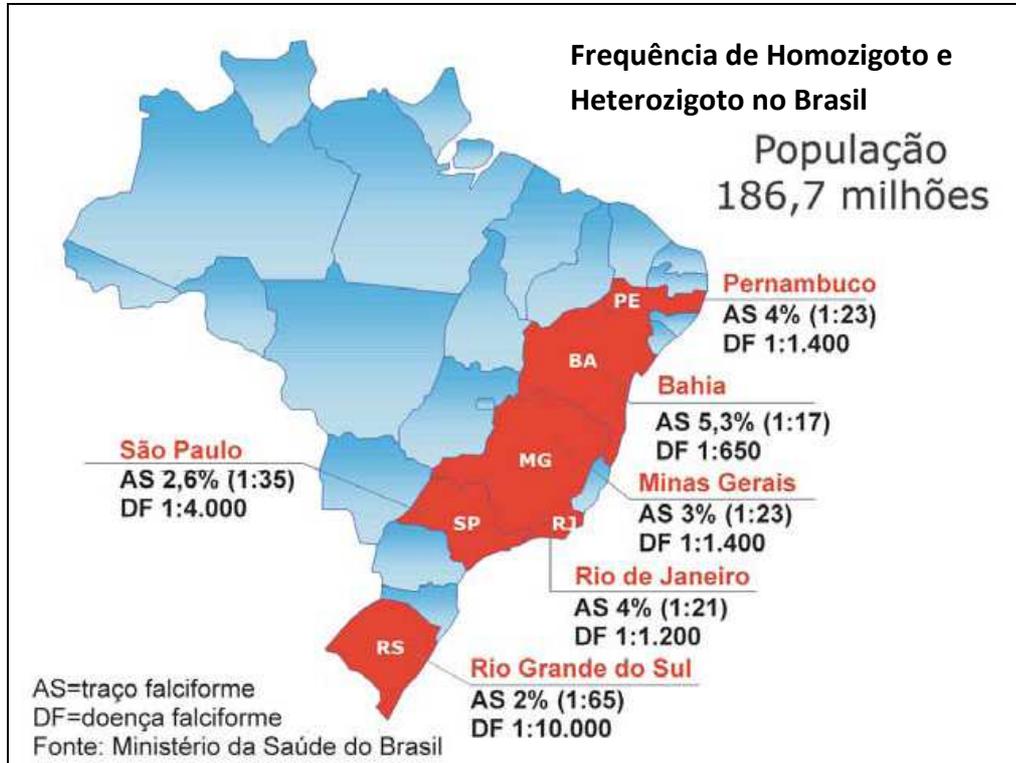


Figura 1: Frequência de heterozigotos e homozigotos no Brasil.

Fonte: Cançado & Jesus (2007).

Segundo Failace (2003) o alelo β^S chegou ao Brasil com a escravatura; a prevalência africana original diluiu-se através da miscigenação racial. De fato, estudos populacionais têm demonstrado a crescente presença de hemoglobina S em indivíduos caucásoides (SILLA, 1999 *apud* DI NUZZO & FONSECA, 2004).

1.1.1 Fisiopatologia

As hemoglobinas anormais constituem a base para a classificação das hemoglobinopatias, grupo de anormalidades hereditárias em que a produção da hemoglobina normal é suprimida e substituída, parcial ou totalmente, pela formação de uma ou mais das muitas variantes hemoglobínicas (CANÇADO *et al.*, 2008).

A hemoglobina, subunidade funcional e principal constituinte celular, representa importante fator de controle da integridade do eritrócito. Sua elevada concentração em níveis normais, próxima de 30g/100ml, faculta a hemácia à operar com máxima eficiência, no entanto, implica em um potencial letal. Perutz compara a disposição das moléculas de hemoglobina no glóbulo vermelho à regularidade de moléculas encontradas em metal fundido, que são separadas uma das outras por cerca de 25Å, em comparação à distância de 15Å em cristais da mesma proteína. Dessa forma, a distância entre as moléculas de Hb em células normais não chega ao dobro daquela observada em cristais rígidos. Portanto, não é surpreendente que alterações infinitesimais da molécula possam acarretar conseqüências extremas sobre a solubilidade citoplasmática. A DCF é um exemplo clássico de uma alteração mínima na estrutura da hemoglobina capaz de provocar, sob determinadas circunstâncias, uma singular interação molecular e drástica redução na sua solubilidade (COSTA, 2005).

A doença eritrofalcêmica foi descrita pela primeira vez por Herrick, em 1910, através de observações no sangue de indivíduo negro, de eritrócitos alongados e em forma de foice. No Brasil, a primeira referência a doença se deve a Castro em 1933. Porém, somente em 1949 (Pauling), demonstrado que indivíduos portadores da anemia falciforme possuíam hemoglobinas que diferiam da normal pela ausência de duas cargas negativas (COSTA, 2005).

O portador da doença falciforme possui genótipo HbSS, ou seja, herda de cada genitor um gene HbS sintetizando apenas cadeias beta (β) anormais (LORENZI, 1999).

O processo mutacional que origina a HbS é a causa das profundas alterações fisiopatológicas que afetam a molécula no seu estado desoxigenado, as quais são desencadeadas por meio da forma de polímeros de HbS, degradação oxidativa da mesma, com precipitação de corpos de Heinz (figura 2) e geração de radicais livres oxidantes. Todas essas três formas de agressões intra-eritrocitárias atuam contra a estrutura e o desempenho fisiológico da membrana da hemácia falcêmica, provocando lesões e perda da sua maleabilidade. A polimerização da HbS ocorre em nível molecular, celular e circulatório, respectivamente (NAOUM, 2000).

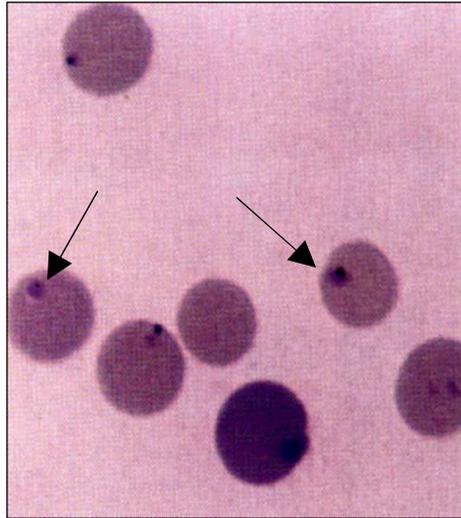


Figura 2: Corpúsculos de Heinz no interior das hemácias.

Fonte: Carr & Rodack (2000).

Em nível molecular, a doença drepanocitêmica ocorre por meio da mutação de base no gene β da globina, havendo substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para GTG e resultando na troca do ácido glutâmico (Glu) pela valina (Val) na posição número seis do gene, dando origem a hemoglobina S (HbS), ao invés da hemoglobina normal com conhecida como hemoglobina A (HbA) (LAWN *et al.*, 1980).

No que diz respeito ao eritrócito, a polimerização transforma células discóides em falcizadas, alterando dessa forma a funcionalidade da bomba de sódio (Na^{2+}) e potássio (K^+), com conseqüente perda de K^+ e água, tornando as hemácias mais densas, favorecendo, dessa forma, o aumento da formação de polímeros HbS. Ocorre, também, a falência da bomba de cálcio/ATPase, que promove o aumento da concentração intracelular de cálcio, fazendo com que os valores da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) da desoxi-HbS tornem-se elevados. Os eritrócitos irreversivelmente falcizados nos homozigotos HbS (HbSS) representam 4 a 44% do total de glóbulos vermelhos, sendo formados logo após sua liberação pela medula óssea. São retirados da circulação 1/3 destes por hemólise intra-vascular e 2/3 por fagocitose (MANFREDINI *et al.*, 2007).

Os eritrócitos falciformados ao sofrerem fagocitose prematura pelo sistema monocítico-macrofágico, ocasionam anemia hemolítica crônica, geralmente, com elevado grau de gravidade (GLADWI & VISHIACK, 2008). A hemólise compromete o

metabolismo do óxido nítrico através de uma via metabólica complexa, ocasionando vasculopatia proliferativa. Em decorrência da hemólise, surgem alterações endoteliais que geram estado inflamatório crônico. O endotélio lesionado expõe o fator tecidual, que desencadeia a cascata de coagulação e libera multímeros de Von Willebrand. Ainda, na DCF, há expressão anômala de moléculas de adesão, onde ocorre maior interação entre os elementos celulares sangüíneos e o endotélio vascular (KATO *et al.*, 2007; WOOD & GRANGER, 2008).

Portanto, os polímeros de hemoglobina S são os responsáveis pela alteração na forma da hemácia e pelos microtrombos que acarretam toda a sintomatologia álgica e pelo comprometimento dos órgãos ocasionado pelos freqüentes microinfartos (GALLO, 2009).

A polimerização da desoxi-hemoglobina S depende de numerosas variáveis, como concentração de oxigênio, Ph, concentração de hemoglobina S, temperatura, pressão, força iônica e presença de hemoglobinas normais (COSTA, 2005).

Em relação à genética da doença falciforme, três características principais são interpretadas como agravantes durante a evolução clínica, são elas: os níveis de hemoglobina fetal (HbF), a concomitância de alfa-talassemia e os haplótipos associados ao gene da HbS (ANVISA, 2002).

Os haplótipos associados ao gene da HbS recebem o nome da região ou grupo étnico em que prevalecem, são denominados Senegal, Benin, Banto, Camarões e Árabe- Indiano. A doença falciforme associada aos haplótipos Senegal e Árabe-Indiano é mais benigna do que aquelas associadas aos demais haplótipos, havendo indícios de que a associação da DCF com o haplótipo Banto, podendo gerar maior gravidade na clínica da drepanocitose que em associação com o haplótipo Benin (ANVISA, 2002).

Nos vasos os drepanócitos interagem com o endotélio e outras células sanguíneas e causam a vaso-oclusão (SOUZA, 2006). A figura 3 resume os eventos que levam ao fenômeno da falcização e a vaso-oclusão promovida pela HbS.

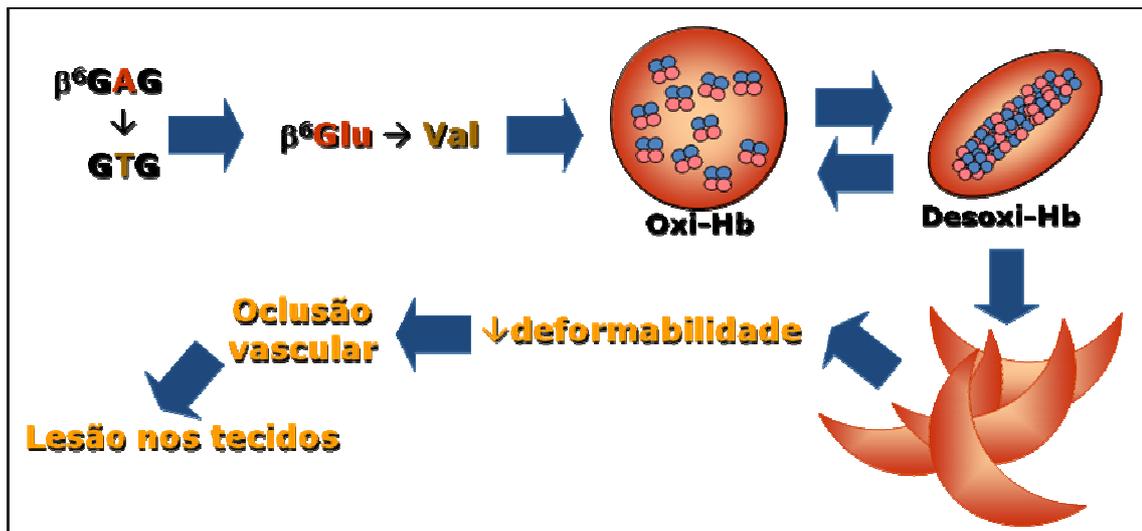


Figura 3: O fenômeno da falcização e a vaso-oclusão promovida pela HbS (modificado de COSTA, 2005).

O heterozigoto para HbS, designado portador do traço falciforme ou de estigma falciforme, possui de 30% a 40% de HbS e de 60% a 70% de HbA, esta inibe a polimerização; assim, os pacientes são geralmente assintomáticos, exceto se submetidos a hipóxia grave como em grandes altitudes, baixas temperaturas, anestesia prolongada, alcoolismo agudo (RAPAPORT, 1990). Isso ocorre porque concentrações de HbS nos eritrócitos inferiores a 50% não polimerizam nas tensões de oxigênio existentes *in vivo* (FAILACE, 2003).

1.1.1 Achados hematológicos

Os recém-nascidos portadores desta patologia possuem níveis elevados de HbF e, por isso, não apresentam manifestações clínicas. Porém, quando os níveis de HbF declinam esses pacientes passam a apresentar anemia. Já nos dois primeiros anos de vida, os níveis de Hb variam entre 6 a 10 g/dL (sendo os valores normais para essa idade de 12 a 16 g/dL de sangue) (FAILACE, 2009).

Na análise do esfregaço sangüíneo a presença dos drepanócitos é usual, mas não constante, podendo faltar nos pacientes em tratamento com hidroxiuréia (figura 2). É comum a presença de eritroblastos, de neutrofilia (às vezes acentuada) e de

trombocitose. Os pacientes que apresentam asplenia funcional costumam apresentar corpos de Howell-Jolly, leptocitose, raros acantócitos e linfocitose. No hemograma desses pacientes, observa-se diminuição do número de eritrócitos, da hemoglobina e do hematócrito. O volume corpuscular médio (VCM) pode encontrar-se normal ou levemente aumentado. A hemoglobina corpuscular média (HCM) costuma estar normal, bem como a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). Embora a reticulocitose seja inferior a esperada para a intensidade da anemia e a gravidade dos sintomas, há elevação do RDW1 (ou seja, anisocitose) (FAILACE, 2003).

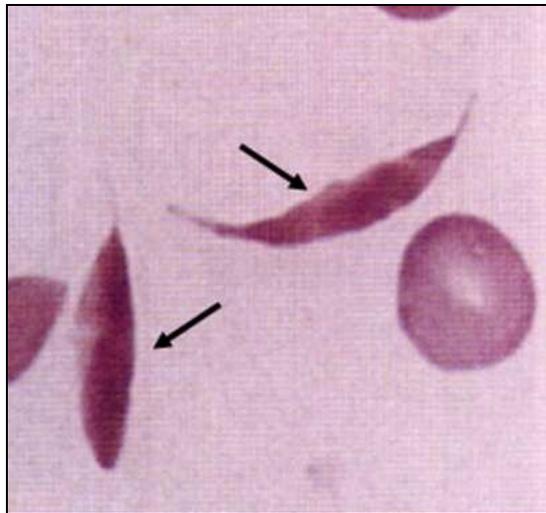


Figura 4: Drepanócitos.

Fonte: Carr & Rodack (2000).

1.1.2 Diagnóstico

A mais de 30 anos a população negra no Brasil reivindica um diagnóstico precoce, assim como, um programa de atenção integral às pessoas acometidas pela doença drepanocítica, uma vez que o diagnóstico e tratamento precoce comprovadamente melhoram a qualidade de vida das pessoas com DF, devendo serem acompanhadas em centros de referência especializados, capazes de oferecer atendimento global, multidisciplinar e multiprofissional (CANÇADO & JESUS, 2007).

Embora as maiores taxas de mortalidade ocorram nos dois primeiros anos de

¹ Red blood cell Distribution Width.

vida, a inclusão obrigatória da pesquisa de hemoglobinopatias no exame de triagem neonatal (teste do pezinho) vem demonstrando ser um passo importante para a diminuição dessas taxas, pois permite a identificação precoce de DF nesses indivíduos e a conseqüente introdução de profilaxia adequada e seguimento ambulatorial regular (DI NUZZO & FONSECA, 2004).

A eletroforese de hemoglobinas por focalização isoelétrica (IEF), assim como a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) podem ser utilizadas no diagnóstico para DCF. Caso a HPLC tenha sido escolhida pelo programa de triagem neonatal da DCF, os casos alterados nessa metodologia deverão ter sido confirmados por IEF e igualmente serem reportados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

1.1.3 Aspectos clínicos

Os glóbulos vermelhos em forma de foice não circulam adequadamente na microcirculação, resultando tanto em obstrução do fluxo sanguíneo capilar como em sua própria destruição precoce. Este mecanismo fisiopatológico acarreta graves manifestações clínicas, com maior freqüência após os três meses de idade. Durante os seis primeiros meses de vida, esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido aos altos níveis de hemoglobina fetal (HbF) (DI NUZZO & FONSECA, 2004).

A doença drepanocítica apresenta períodos de estabilidade, ou seja, sem manifestação clínica (COSTA, 2005). Uma das manifestações da doença de células falciformes é a dor, que pode ser classificada em aguda ou crônica. Os episódios agudos, com grande participação dolorosa, são a síndrome torácica aguda (STA), colicestite, síndrome mão-pé, priapismo, síndrome do hipocôndrio direito, seqüestro esplênico e crise vasclusiva (CVO). A dor crônica é devida à artrite, artropatia, necrose asséptica, úlceras de perna, colapso de corpos vertebrais e síndromes neuropáticas. No entanto, freqüentemente, os episódios dolorosos são mistos, assim como as complicações citadas podem estar superpostas (ÂNGULO, 2003).

Crise de seqüestro esplênico é uma complicação aguda grave, caracterizada por diminuição nos valores do número de eritrócitos, podendo evoluir para choque hipovolêmico, sendo causa de grande morbidade e mortalidade em pacientes falcêmicos. Os pacientes com síndrome de seqüestro esplênico apresentam mal

estar, piora progressiva da palidez e dor abdominal, acompanhados de sudorese, taquicardia e taquipnéia. No exame físico é observado aumento do baço. Muitas vezes a crise de seqüestro esplênico está associada a infecções virais ou bacterianas (BRUNIERA, 2007).

O acúmulo de eritrócitos falcizados – os drepanócitos – nos vasos sanguíneos provoca a obstrução dos mesmos, produzindo lesão tecidual por hipóxia (figura 3). Os órgãos que sofrem maiores riscos são aqueles com *sinus* venoso, onde a circulação sanguínea é lenta e a tensão de oxigênio e o pH estão em baixas concentrações como rins, fígado e medula óssea. Olhos e cabeça do fêmur, por apresentarem limitada suplementação de sangue arterial, também podem sofrer lesão tecidual (MANFREDINI *et al.*, 2007).

Estima-se que 50% dos pacientes eritrofalçêmicos são acometidos por pelo menos um episódio de síndrome aguda do tórax no decurso da doença, sendo responsável por 25% dos óbitos e representando a segunda causa mais freqüente de hospitalizações destes pacientes. Os sintomas apresentados são febre, dor torácica, leucocitose e opacidade radiológica pulmonar (YOO *et al.*, 2002).

1.1.4 Tratamento

Baseados na patogênese molecular e celular da doença falciforme, abordagens terapêuticas como a inibição farmacológica da polimerização da HbS, a redução da concentração intracelular da HbS e a indução da síntese de HbF, têm sido propostas (GOLDBERG *et al.*, 1990 *apud* PRINTES, 2002).

A conduta global relacionada às infecções em pacientes com doença falciforme inclui: imunização para prevenir infecção, penicilina profilática e tratamento do paciente com febre (COSTA, 2005).

As crises devem ser tratadas com repouso, aquecimento, hidratação por via oral e/ou intravenosa com solução salina e antibióticos se houver infecção (HOFFBRAND *et al.*, 2008).

A HbF é produzida pelos genes γ (cromossomo 11) e α (cromossomo 16) (COSTA, 2005) e está restrita a um pequeno contingente de eritrócitos, as células F, cujo número é determinado geneticamente. Nos pacientes com DF, as células F contêm cerca de 20% de HbF e 80% de HbS, enquanto os outros eritrócitos contêm

somente HbS. Sabe-se hoje que a presença de HbF pode alterar os sítios de contato entre as moléculas de HbS de tal maneira que a formação do polímero fica prejudicada, com conseqüente redução no processo de falcização (FIGUEIREDO, 2007).

Watson e colaboradores descreveram, em 1948, pela primeira vez, os efeitos da hemoglobina fetal na anemia falciforme ao observar que, ao contrário do que ocorria nos eritrócitos de crianças mais velhas, igualmente portadoras da doença, as hemácias de recém-nascidos não sofriam falcização (PRINTES, 2002).

A gestação na DF freqüentemente conduz a morbidade materno-fetal significativa. Por essa razão a contracepção, ao permitir a realização de planejamento familiar adequado, constitui fator importante no cuidado à saúde de mulheres com a doença (ZANETTE, 2007).

Diversos estudos realizados têm sugerido que a terapia com hidroxiuréia pode minimizar o curso clínico da AF por seus efeitos no aumento da expressão da HbF e, com isso, reduzir o número de episódios de crises dolorosas, hospitalizações, crises de seqüestro esplênico e a quantidade de transfusões de sangue e hospitalizações em adultos e crianças (CHARACHE; 1987; CHARACHE *et al.*, 1992, 1995; EL-HAZMI, 1992; HOPPE, 2000; PLATT *et al.*, 1994; RODGERS *et al.*, 1990; SCOTT *et al.*, 1996; SUMOZA; 2002; WANG, 2001; WARE *et al.*, 2002).

1.2 HIDROXIURÉIA

Comercialmente conhecida como Hydrea, a hidroxiuréia é composta de simples estrutura molecular, semelhante à uréia. Diferenciando-se apenas no que diz respeito à hidroxilação do átomo de Nitrogênio adjacente à cetona da uréia, presumindo-se, dessa forma, que sua atuação medicamentosa esteja associada a esse átomo (MUNSON *et al.*, 1995 *apud* PRINTES, 2002).

O uso de hidroxiuréia no tratamento de portadores da DF teve seu início na década de 80, em pacientes adultos. Sendo seu uso posteriormente autorizado em crianças. Nas mesmas, estudos ao longo do tempo têm demonstrado igual eficácia, sem grandes efeitos colaterais (BANDEIRA *et al.*, 2004).

Concentrações elevadas de HbF podem diminuir a gravidade da doença por inibir a polimerização da HbS. A hidroxiuréia é capaz de aumentar as concentrações

de HbF e promover melhora clínica. Apesar de o mecanismo de ação da da hidroxiuréia não ser plenamente conhecido sabe-se que além de elevar os níveis de hemoglobina fetal nos eritrócitos, diminui o números de neutrófilos, aumenta a capacidade de deformação das células falciformes e altera a adesividade das hemácias ao endotélio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

1.2.1 Farmacologia

A hidroxiuréia aumenta o nível de hemoglobina fetal desviando para a direita a curva de oxihemoglobina evitando, dessa forma, a formação de polímeros S, uma vez que mais oxigênio ficará retido dentro do eritrócito. Diminuindo, dessa forma, a gravidade da doença. Além disso, a hidróxiuréia pode diminuir o número de neutrófilos, monócitos e reticulócitos, que são importantes na formação do processo inflamatório da doença drepanócítica.(GALLO, 2009).

A hidróxiuréia atua na fase S do ciclo celular com ação específica na ribonucleotídeo redutase, interferindo assim na conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos e impedindo a divisão celular. As reações adversas causadas pela hidroxiuréia incluem mielossupressão, perturbação gastrointestinal, erupção cutânea, enxaqueca, potencial teratogênico e possível carcinogênese (SILVA & SHIMAUTI, 2006).

O tratamento com hidroxiuréia é indicado para pacientes que possuem história de síndrome torácica aguda, complicação vaso-oclusiva, anemia grave e crises dolorosas freqüentes, podendo ser receitado para adultos, adolescentes e crianças. Exames para admissão ao tratamento são o hemograma, a dosagem de hemoglobina fetal, exames bioquímicos e teste de gravidez (COSTA, 2005).

A administração de Hidroxiuréia em crianças falcêmicas tem sido extremamente útil, visto que transfusões, a longo prazo, pode trazer sobrecarga de ferro, alo-imunizações e infecções viras. Ainda, tem reduzido em cerca de 80% o número de transfusões sangüíneas no grupo pediátrico, além de prevenir potencialmente a lesão de órgãos (SILVA & SHIMAUTI ; 2006). Fato que justifica o uso de hidroxiureia como a primeira intervenção medicamentosa comprovadamente eficaz para melhorar ou prevenir complicações da DCF (GALLO, 2009).

Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da hidroxiuréia, a instituição terapêutica em crianças menores de três anos deve ser criteriosamente analisada, levando-se em consideração o risco de morbi-mortalidade da doença. Sendo levados em consideração: a dactilite antes do primeiro ano de vida, concentração de hemoglobina menor que 7 g/dL e contagem de reticulócitos maior que $20.000/\text{mm}^3$. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Inicialmente, a dose recomendada segundo Bandeira et al (2004) é de 10mg/Kg/dia, a qual deve ser aumentada em 5 mg/kg/dia em intervalos de 8 semanas, até a dose máxima, com critério de suspensão ao surgimento de evidência clínica e / ou laboratorial de intolerância e/ou toxicidade. Ressaltando que exames para verificação do número de granulócitos, plaquetas e reticulócitos são importantes durante a administração do fármaco, uma vez que a Hydrea induz depressão da medula óssea. Os valores não podem ser inferiores a $2 \times 10^9/\text{L}$, $100 \times 10^9/\text{L}$ e $50 \times 10^9/\text{L}$ respectivamente (STUART *et al.*, 2004 *apud* MANFREDINE *et al.*, 2007).

A administração deve ser realizada diariamente por via oral e, para crianças, os responsáveis são orientados a diluir a cápsula de 500 mg em água destilada obtendo a concentração de 50 mg/ml, para facilitar a administração da dose correta por kg de peso (Bandeira *et al.*, 2004).

Durante ocorrência de toxicidade, a hidroxiuréia necessita ser suspensa até a recuperação hematológica, renal, hepática ou gastrointestinal. A dose de reinício do tratamento com o fármaco em questão é de 5 mg/kg/dia menor que a dose utilizada no período de intoxicação, seguindo critérios de controle, até a dose máxima tolerada para cada paciente específico, que poderá ser de 20, 25 ou até mesmo 35 mg/Kg/dia (PLATT *et al.*, 1994; STEINBERG *et al.*, 2003).

As chances do fármaco hidroxiuréia produzir efeitos indesejáveis são muito menores que as chances dessas pessoas apresentarem desfechos fatais em decorrência da doença. O uso de hidroxiuréia diminui em 40% o risco de óbito pela DF, de 4,5 para 5 o número anual de episódios álgicos agudos em adultos e reduz em cerca de 50% as necessidades transfusionais e o número de episódios de síndrome torácica aguda (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

1.3 JUSTIFICATIVA

Uma vez que a doença falciforme é um problema de saúde pública no Brasil, resultando em morte nos primeiros anos de vida, quando não tratada, torna-se de grande importância estudos relacionados ao tratamento dessa afecção hematológica. Levando-se em conta que o tratamento com hidroxiuréia traz aos pacientes com síndromes falciformes uma melhora significativa em seus parâmetros hematológicos e em sua clínica, devido ao aumento na expressão da hemoglobina fetal que este fármaco proporciona, pretende-se realizar uma revisão com relato de casos visando avaliar a eficácia desse tratamento.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

O presente estudo apresentou como objetivo geral comparar a clínica e os achados clínicos e laboratoriais em hemogramas de pacientes com doença de células falciformes em atendimento na Fundação Hemopa (Belém/Pará), antes e depois do uso do fármaco hidroxiuréia.

1.4.2 Objetivos específicos

(i) Comparar a evolução clínica de pacientes adultos e pediátricos, antes e após o início do tratamento com hidroxiuréia, tomando por base o número de hospitalizações e o número de transfusões de sangue recebidas.

(ii) Comparar as alterações hematológicas de pacientes adultos e pediátricos, antes e após o início do tratamento com hidroxiuréia, tomando por base dados do hemograma.

2 METODOLOGIA

O ensaio clínico experimental foi conduzido a partir do levantamento de dados de prontuários médicos e de hemogramas realizados por pacientes adultos e pediátricos de ambos os sexos portadores da doença falciforme em tratamento com hidroxiuréia na Fundação Hemopa (Belém/Pará). Portanto, os pacientes selecionados não foram submetidos a nenhum tipo de exame ou tiveram que se submeter a consultas extras em função da realização da pesquisa em questão. Trata-se de um estudo retrospectivo, em que os dados acima referidos foram coletados mantendo-se em sigilo absoluto as informações que identificavam os pacientes pelo nome. Apenas as pessoas diretamente envolvidas na realização do estudo tiveram acesso às informações pessoais.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemopa e recebeu parecer favorável à sua realização (Anexo). A fase de coleta de dados ocorreu no período de março a outubro de 2009, mediante supervisão da Dr^a Saide Maria Sarmiento Trindade, gerente de Hematologia Clínica da Fundação.

Dos pacientes com doença falciforme acompanhados na Fundação Hemopa, 46 aceitaram realizar o tratamento com hidroxiuréia e, portanto, apenas esses foram objeto de análise no presente estudo. Desses, 41 são crianças menores de 15 anos de idade e cinco são adultos. A quantidade de pessoas que aderiram ao tratamento justifica-se pelo fato de que o tratamento com o referido fármaco necessita de consultas mensais para monitoramento da evolução clínica, e grande parte dos pacientes residirem em outros municípios, o que inviabiliza o tratamento. Além disso, a conscientização desses pacientes dos possíveis efeitos adversos da medicação também contribui para a não aceitação do tratamento em questão.

O critério *idade* foi o adotado na definição dos grupos a serem trabalhados na presente pesquisa, porém, a idade aqui considerada foi a idade de início de acompanhamento médico na Fundação Hemopa e não a idade de início do tratamento com hidroxiuréia.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece como referencial mínimo de hemoglobina para a definição de anemia infantil 11g/dL para crianças entre seis meses e seis anos de idade e 12g/dL para crianças acima de seis (Failace, 2003). Em função disso, dividiu-se o grupo de pacientes infantis em dois, sendo um até seis

anos e o outro após seis anos. Com isso, o grupo de pacientes aqui estudados ficou dividido em três, a saber: **grupo 1** – pacientes infantis menores de seis anos, o qual foi composto por 30 crianças com idade entre oito meses e seis anos de idade, levando-se em conta a data de ingresso para acompanhamento médico na Fundação Hemopa; **grupo 2** – pacientes infantis maiores de seis anos, composto por onze crianças entre sete e 15 anos de idade; e **grupo 3** – paciente adultos com idade entre 16 e 45 anos.

Todos os pacientes estudados foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial antes do início da terapia com a hidroxiuréia para verificação de parâmetros laboratoriais basais. Os exames solicitados incluíam hemograma completo, contagem de reticulócitos, dosagem de HbF, bioquímica, teste de gravidez e sorologia para HIV.

Para a adesão ao tratamento era obrigatória a cientificação do paciente, ou responsável legal no que diz respeito aos riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados a administração da hidroxiuréia, o que era formalizado por meio de Termo de Consentimento Informado específico para tal.

A medicação era fornecida pela Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) da Fundação Hemopa. A adesão ao tratamento era subentendida a partir da evolução clínica laboratorial de cada paciente, assim como pelo quantitativo de medicação fornecida aos mesmos a cada consulta. Em função de todos os dados laboratoriais serem retirados dos arquivos do hemocentro, não foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido para a execução da presente pesquisa.

Os parâmetros analisados dos prontuários médicos foram: (i) número de eritrócitos, (ii) hemoglobina; (iii) hematócrito; (iv) volume corpuscular médio; (v) reticulócitos percentuais e absolutos; (vi) leucócitos totais; (vii) neutrófilos percentuais e absolutos; (viii) linfócitos percentuais e absolutos; (ix) plaquetas; (x) número de transfusões antes e após o uso de hidroxiuréia e (xi) número de internações hospitalares antes e após o uso de hidroxiuréia.

Após a obtenção dos dados e a tabulação dos mesmos no programa Excel, foram obtidos os valores médios de cada parâmetro analisado. A análise estatística foi realizada pelo teste *t student*, 2 caudas, amostra em par para médias, considerando-se significativos os resultados de p inferiores a 0,05.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 46 pacientes aqui estudados foram divididos em três grupos, conforme descrito em metodologia. O **grupo 1** – pacientes infantis menores de seis anos – foi composto por 30 crianças com idade entre oito meses e seis anos de idade, levando-se em conta a data de ingresso para acompanhamento médico na Fundação Hemopa e representou 65% do total. O **grupo 2** – pacientes infantis maiores de seis anos – foi composto por onze crianças entre sete e 15 anos de idade e correspondeu a 24% do total. O **grupo 3** – paciente adultos – foi composto por apenas cinco pacientes com idade entre 16 e 45 e representou 11% do total (gráfico 1).

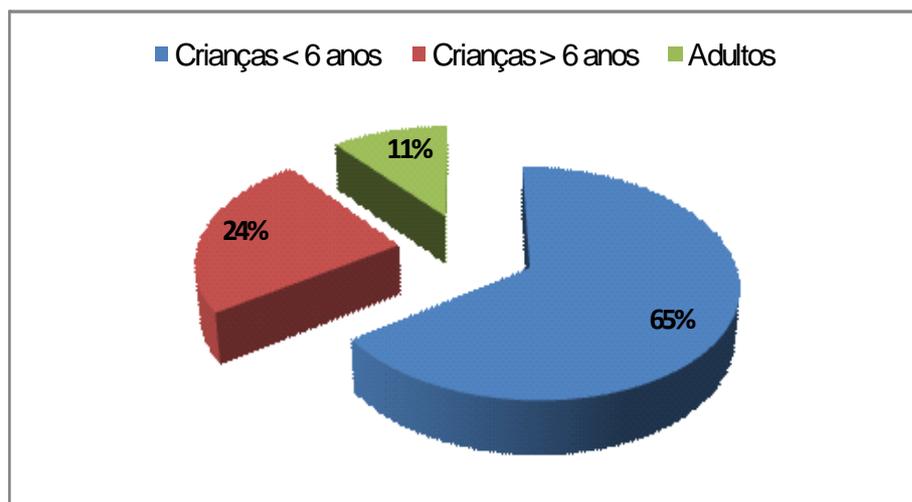


Gráfico 1 – Faixa etária dos pacientes do presente estudo.

Quanto ao sexo dos pacientes estudados, houve predomínio do sexo feminino, perfazendo um total de 52,2% (24 pacientes). No grupo 1, 14 crianças eram do sexo feminino, perfazendo 46,6% dos pacientes, no grupo 2, sete eram meninas, totalizando 63,6%, enquanto no grupo 3, 60% dos adultos eram mulheres (três pacientes) (gráfico 2).

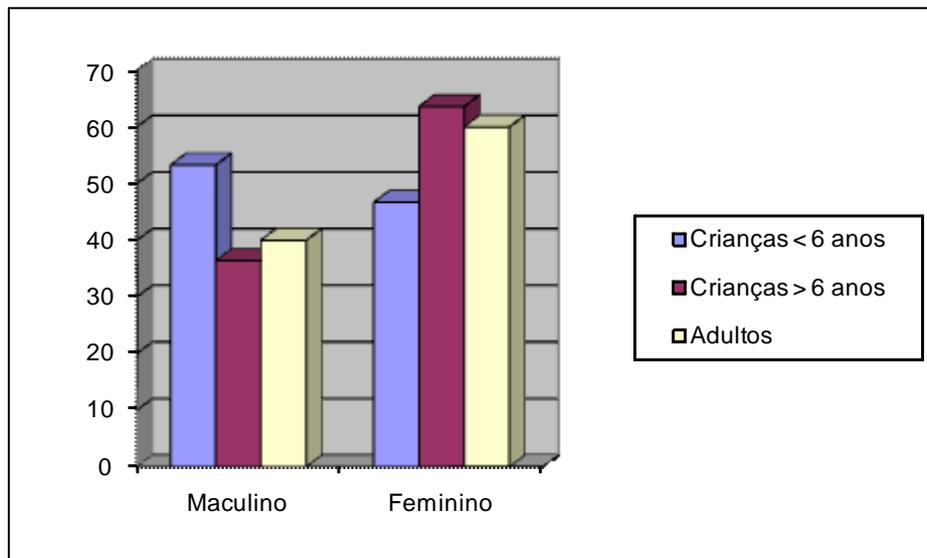


Gráfico 2 – Distribuição de sexo do presente estudo.

Os valores médios de cada parâmetro hematológico estudado, para os três grupos de pacientes, antes e após o uso de hidroxiuréia encontram-se na tabela 1 apresentada a seguir.

Tabela 1 – Comparação entre médias de parâmetros hematológicos de grupos de pacientes com doença falciforme da Fundação Hemopa (Belém/Pará) antes e após o uso de hidroxiuréia.

Parâmetros	Grupo 1 (Crianças < 6 anos) N = 30		Grupo 2 (Crianças > 6 anos) N = 11		Grupo 3 (Adultos) N = 5	
	Antes HU	Após HU	Antes HU	Após HU	Antes HU	Após HU
	Eritrócitos ($10^6/\mu\text{L}$)	2,80	2,55*	2,46	2,34	2,56
Hemoglobina (g/dL)	7,72	7,96	7,21	7,98*	7,34	7,91*
Hematócrito (%)	24,1	23,8	22,8	23,3	23,8	22,6
VCM (fL)	87,1	94,9*	92,9	98,4*	93,4	113,7*
Reticulócitos (%)	289.473	228.177	192.679	261.613	279.983	204.241
Hb Fetal (%)	4,9	6,6*	5,4	6,1	4,1	6,7
Leucócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	13.090	10.870*	15.114	11.436*	10.929	6.838*
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	6.323	5.550*	7.587	5.526*	5.941	2.934*
Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	5.042	3.952*	5.374	4.252*	3.967	3.133*
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	343.080	373.663	403.375	421.375	433.931	346.033

*p < 0,05 (teste *T student* para amostras pareadas). HU= hidroxiuréia. N= número amostral.

Nas comparações realizadas pelo teste *T de student*, foram obtidas diferenças significativas ao nível de 5% para os seguintes parâmetros:

- Em relação ao grupo 1 (crianças menores de seis anos): número de eritrócitos, VCM, HbF, leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos.
- Em relação ao grupo 2 (crianças maiores de seis anos): hemoglobina, VCM, leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos.
- Em relação ao grupo 3 (adultos): número de eritrócitos, hemoglobina, VCM, leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos.

Como pode ser notado pela análise da tabela 1, em todos os grupos de pacientes observou-se eritropenia considerável e taxa de hemoglobina bastante inferior ao recomendado pela OMS, caracterizando anemia. Os valores de hematócrito também acompanharam tal redução. O VCM esteve normal em todos os casos, com exceção do grupo 3 após o uso de hidroxiuréia. Nos pacientes em análise, houve reticulocitose em todos os casos. Considerando-se as taxas de 3 a 7% como referências de níveis normais de Hb fetal observou-se, nos pacientes aqui estudados, taxas médias de Hb fetal dentro da faixa de normalidade antes e após o uso do fármaco hidróxiuréia.

A doença falciforme se caracteriza hematologicamente por ser uma anemia hemolítica, normocítica e hiperregenerativa (Failace *et al.*, 2009). Em outras palavras, espera-se que o hemograma padrão do paciente com esta doença apresente eritropenia, reduzidas taxas de hemoglobina e de hematócrito, VCM normal, com reticulocitose. Todos esses achados foram observados nos hemogramas avaliados nesse estudo antes do uso da hidroxiuréia.

Em relação ao número médio de eritrócitos, não houve aumento em nenhum grupo de pacientes considerando as situações antes e após o uso de hidroxiuréia, havendo, inclusive, redução significativa em nível de 5% pelo teste *t de student* no caso dos pacientes do grupo 1 ($t = 3,3101$; $p = 0,0025$) e do grupo 3 ($t = 4,3946$; $p = 0,0117$). No grupo 2 não houve significância ($t = 2,0786$; $p = 0,0643$)

A diminuição da vida média dos eritrócitos é uma alteração presente nas anemias hemolíticas e está, obviamente, presente na DF, indicando hemólise (ANVISA, 2001; FAILACE, 2003). Logo, a eritropenia encontrada no presente estudo, corrobora com os dados da literatura. Sabe-se que a base para o

encurtamento da vida média das hemácias, com a conseqüente anemia hemolítica, gerando dentre elas, episódios de dor e lesão orgânica crônica, encontra-se no fato de que as células irreversivelmente falcizadas exibem níveis aumentados de imunoglobulinas ligados à superfície, levando ao seu reconhecimento por monócitos e macrófagos, sendo mais sensíveis à lise pelo complemento e fragmentação mecânica, dando suporte à hipótese de que esta sub-população de glóbulos vermelhos exerce um papel chave na hemólise da anemia falciforme (GALILI *et al.*, 1986; Green, 1993; Test *et al.*, 1991).

No presente estudo, houve aumento na taxa de hemoglobina média em dois grupos – crianças maiores de seis anos (grupo 2) e adultos (grupo 3) - conforme pode ser notado na tabela 1. Apesar do aumento observado no grupo 1, este não apresentou diferença significativa ($t = -0,7416$; $p = 0,4642$).

Entre as crianças do grupo 2 e nos adultos (grupo 3), os aumentos observados nas taxas médias de hemoglobina após o uso de hidroxiuréia apresentaram significância estatística ao nível de 5%. No primeiro caso, os valores de t e de p foram de $-0,9864$ e $0,0136$. Enquanto no segundo caso foram de $-3,1037$ e $0,0359$, respectivamente. Tais resultados concordam com os estudos conduzidos por Gallo (2009) com pacientes adultos e pediátricos (até 15 anos) do Rio de Janeiro e por Bandeira *et al.* (2004) com pacientes pediátricos (até 17 anos) do Hospital Hemope de Recife (PE) nos quais foram obtidos aumentos significativos nas taxas de hemoglobina após o início do tratamento com hidroxiuréia.

Em relação à média do hematócrito nenhuma alteração com o uso da hidroxiuréia apresentou significância estatística para os grupos de pacientes avaliados: nem a discreta redução desse parâmetro observada no grupo 1 ($t = 0,5547$; $p = 0,5834$), nem o modesto aumento obtido no grupo 2 ($t = -0,7009$; $p = 0,4993$) e nem a pequena redução notada no grupo 3 ($t = 2,1193$; $p = 0,1014$).

Houve significância ao nível de 5% no aumento dos valores de VCM após o uso de hidroxiuréia em todos os grupos considerados, com valores de $p < 0,0001$ (grupo 1: $t = -6,1988$; $p < 0,0001$; grupo 2: $t = -3,9238$; $p = 0,0028$; e grupo 3: $t = -4,2413$; $p = 0,0132$), fato que corrobora em parte com os dados de Gallo (2009) onde, após a administração do fármaco em questão, também observaram-se taxas significativas no aumento do VCM, porém apenas em pacientes adultos e não nos pediátricos. Os resultados de Bandeira *et al.* (2004), por sua vez, mostraram diferenças significativas de elevação de taxas de VCM em pacientes infantis.

O número de reticulócitos (bem como o de neutrófilos e de monócitos) é muito importante na formação do processo inflamatório (GALLO, 2009) devido tais células interagirem com o endotélio vascular, aumentando a adesividade deste com as hemácias e as plaquetas. De fato, a aderência aumentada das células vermelhas falcizadas e das plaquetas ao endotélio está relacionada ao processo de vaso-occlusão e as conseqüências deste ao paciente com doença falciforme (revisão em CARDOSO, 2005), daí a importância de sua redução no processo de tratamento da doença falciforme.

Em geral, os valores de reticulócitos em pessoas sem crises hemolíticas variam de 20.000 – 80.000/ μ L (FAILACE, 2003). Considerando tais valores, observa-se que os pacientes do presente estudo apresentavam números médios de reticulócitos bastante elevados configurando a presença de reticulocitose antes do uso da hidroxiuréia.

Nos pacientes do grupo 1, após o uso de hidroxiuréia, houve redução no número médio de reticulócitos, que passou de 289.473 para 228.177/ μ L, muito embora esta redução não tenha apresentado significância estatística ao nível de 5% pelo teste *t student* ($t = 1,9088$; $p = 0,0677$).

Também foi observada redução no número de reticulócitos no grupo de adultos (grupo 3), o qual passou de 279.983 para 204.241/ μ L. Novamente, a redução observada não apresentou significância estatística ao nível de 5% ($t = 0,9846$; $p = 0,4286$).

No caso das crianças do grupo 2 (maiores de seis anos) houve aumento do número médio de reticulócitos, porém sem significância estatística ao nível de 5% ($t = -0,9561$; $p = 0,3640$). Tal aumento, contudo, não era esperado com o uso do fármaco em questão, uma vez que, o uso de hidroxiuréia está relacionado com a redução do número de reticulócitos, de leucócitos (principalmente os neutrófilos) e de plaquetas na circulação, sendo esta, justamente, uma das comprovações de sua eficácia (ZEMMERMAN *et al.*, 2004; COVAS *et al.*, 2004). Porém, ainda que a ação da hidroxiuréia atue no sentido contrário, de promover a reticulocitopenia, pelo fato da doença falciforme ser hemolítica, faz com que a medula óssea continue a lançar células jovens na circulação, ou seja, reticulócitos (FAILACE, 2003; HOFFBRAND *et al.*, 2008). Assim, pode-se justificar a discreta redução de reticulócitos nos pacientes estudados, tal como observado aumento dos mesmos no grupo 2.

A utilização da hidroxiuréia está relacionada positivamente ao aumento das taxas de HbF (CHARACHE *et al.*, 1992). De fato, um dos principais interferentes na clínica da doença falciforme são, justamente, os níveis de HbF presentes no indivíduo com a doença (NAOUM, 2000; MOUSINHO-RIBEIRO *et al.*, 2008). Aqui, torna-se importante ressaltar que os níveis de HbF variam entre pacientes com Hb S (STEINBERG *et al.*, 1997). A HbF influencia também a manifestação clínica de outras hemoglobinopatias, por sua afinidade aumentada ao oxigênio, melhorando, com isso, os sintomas apresentados (revisão em MOUSINHO-RIBEIRO *et al.*, 2008).

Como já comentado, a concentração máxima de HbF no sangue de um indivíduo com idade superior a seis meses é variável. Para alguns autores, varia de 0 a 1% (Costa, 2005), enquanto para outros esta taxa é um pouco mais expressiva, dependendo do método usado para sua avaliação, estando restrita a poucos eritrócitos identificados por células-F (Naoum, 2000). Considerando-se a estimativa de Naoum (2000), que é de cerca de 3% a 7%, observou-se que a taxa média de Hb F em todos os grupos estudados esteve dentro da normalidade, sofrendo ligeiro aumento com o uso do fármaco hidroxiuréia. Apenas no caso dos pacientes do grupo 1 tal aumento apresentou significância estatística ao nível de 5% ($t = -2,3317$; $p = 0,0292$). Os aumentos médios nas taxas dessa hemoglobina para os pacientes do grupo 2 ($t = -1,0948$; $p = 0,3054$) e do grupo 3 ($t = -4,0806$; $p = 0,1014$) não apresentaram significância estatística. Resultados similares ao observado no grupo 1, ou seja, com aumento significativo na taxa de HbF, foram obtidos por Bandeira *et al.* (2004) e Gallo (2009) em seus grupos de pacientes após o uso do fármaco em questão.

Em relação ao número de leucócitos totais, houve leucocitose, considerando os valores referenciais apresentados na tabela 2, para as crianças do grupo 2 (15.114/ μ L) antes do uso da hidroxiuréia, o que é possível ocorrer uma vez que Failace e colaboradores (2009) afirmam que, em relação à série leucocitária, a doença falciforme caracteriza-se por causar leucocitose à custa, principalmente, de neutrofilia, que pode ser acentuada ou não.

O número médio de leucócitos totais após o uso de hidroxiuréia mostrou redução quando comparado com o número médio antes do uso do fármaco em questão em nível estatístico para o grupo 1 ($t = 3,7818$; $p = 0,0007$), grupo 2 ($t = 5,0242$; $p = 0,0005$) e grupo 3 ($t = 2,9817$; $p = 0,0406$). A redução no número médio de neutrófilos foi significativa em nível estatístico para os grupos 1 ($t = 2,2754$; $p =$

0,0304), 2 ($t = 2,7408$; $p = 0,0208$) e 3 ($t = 2,9361$; $p = 0,0425$). De igual modo, significância em nível estatístico de 5% foi observada entre os números médios de linfócitos antes e após o uso do fármaco em estudo para o grupo 1 ($t = 4,6798$; $p < 0,0001$), 2 ($t = 3,9996$; $p = 0,0025$) e 3 ($t = 3,2262$; $p = 0,0321$).

Tais resultados corroboram com a literatura, uma vez que, como já citado, o uso de hidroxiuréia está relacionado com a redução do número de leucócitos totais, em especial de neutrófilos na circulação (bem como de reticulócitos e de plaquetas), sendo esta, justamente, uma das comprovações de sua eficácia (ZEMMERMAN *et al.*, 2004; COVAS *et al.*, 2004). Os estudos realizados por Bandeira *et al.* (2004) e por Gallo (2009) também encontraram redução da série branca após o uso do fármaco em questão.

O número total de plaquetas esteve dentro dos valores referenciais para todos os grupos avaliados antes do uso do fármaco em questão, considerando os referenciais da tabela 2.

Após o uso de hidroxiuréia, contudo, não houve redução do número de plaquetas nos grupos 1 ($t = -1,6035$; $p = 0,1196$) e 2 ($t = -5,729$; $p = 0,5793$). Pelo contrário, observou-se aumento no número médio de trombócitos. No caso dos adultos, a redução observada não foi acompanhada de significância estatística ao nível de 5% ($t = 2,6240$; $p = 0,0585$).

Era de se esperar a redução significativa no número médio de plaquetas após o uso de hidroxiuréia, uma vez que estudos anteriores (Bandeira *et al.*, 2004; Gallo, 2009) obtiveram tais resultados.

Sabe-se que as plaquetas ativadas dos pacientes com DF expressam maior quantidade de P-selectina (CD62p), que favorece a ligação com o endotélio e com neutrófilos via PSGL-1 e de $\alpha v \beta 3$ (CD61), receptor de vitronectina. A ativação plaquetária também aumenta a afinidade da GP1b-IX-V pelo fator de von Willebrand e da GPIIb-IIIa pelo fibrinogênio. As células endoteliais ativadas expressam moléculas como VCAM-1 (*vascular-cell adhesion molecule 1*) e ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*), que facilitam a adesão de células sanguíneas ao endotélio (SOLOVEY *et al.*, 2001 *apud* ZAGO & PINTO, 2007), daí a importância da redução de plaquetas no tratamento desses pacientes. Durante o tratamento com hidroxiuréia, muitas dessas alterações de moléculas de adesão desaparecem ou se reduzem, mostrando o benefício da medicação e reforçando o possível papel desses achados em relação às manifestações clínicas (COVAS *et al.*, 2004; STYLES *et al.*,

1997 *apud* ZAGO & PINTO, 2007). Assim, é possível que, embora sem redução numérica das plaquetas, esses pacientes tenham se beneficiado da redução nas moléculas de adesão, o que não pode ser aqui inferido.

Entre crianças há relatos de surgimento de mielotoxicidade, principalmente plaquetopenia e neutropenia, durante o uso da medicação, sendo em sua maioria reversível após a suspensão da droga (SILVA & SHUMAUTI, 2006). Embora esses efeitos não tenham sido observados entre os pacientes desta avaliação, assim como no estudo conduzido por Gallo (2009), eles ocorreram em uma criança (plaquetopenia além do esperado) que foi retirada do estudo.

O número médio de internações antes e após o uso de hidroxiuréia, para os três grupos de pacientes considerados, bem como o número médio de transfusões encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 – Número médio de transfusões e de internações antes e após o uso de hidroxiuréia em pacientes com doença falciforme em tratamento na Fundação Hemopa (Belém/Pará).

Pacientes	No médio de internações		No médio de transfusões	
	Antes HU	Após HU	Antes HU	Após HU
Grupo 1 Crianças < 6 anos	1,48	0,51*	4,06	2,13
Grupo 2 Crianças > 6 anos	1,09	0,18*	1,63	0,54
Grupo 3 Adultos	3,8	0,4	2,0	0,4

HU =hidroxiuréia.

Nas comparações realizadas pelo teste *t de student*, foram obtidas diferenças significativas ao nível de 5% somente para o número médio de internações em relação ao grupo 1 ($t = 3,3417$; $p = 0,023$) e o grupo 2 ($t = 3,1944$; $p = 0,096$). O achado de redução no número médio de internações em crianças do presente estudo corrobora com o estudo de Fester *et al.* (2001) o qual demonstrou que o uso de hidroxiuréia em crianças, em longo prazo, mostrou quedas significativas no número de internações.

Embora tenham havido reduções no número médio de transfusões, esses não apresentaram diferenças significativas ao nível de 5% nem no caso do grupo 1 ($t = 1,9900$; $p = 0,560$), nem no caso do grupo 2 ($t = 2,2056$; $p = 0,5019$). Com isso, os resultados aqui apresentados não corroboram com os estudos obtidos por De Montalembert (2008) no qual foi observado que o grupo pediátrico apresentava melhoras no que diz respeito ao número de transfusões após o uso de hidroxiuréia, mais significativas que o observado no grupo de adultos, o que demonstra a eficácia do tratamento com hidroxiuréia na redução das necessidades transfusionais.

Para o grupo de adultos, não houve significância em nenhuma comparação quanto aos parâmetros acima. A redução no número médio de internações não apresentou diferença significativa ($t = 1,2448$; $p = 0,2811$), bem como a redução no número médio de transfusões antes e após o uso de hidroxiuréia ($t = 1,7253$; $p = 0,1595$). Em relação ao número de transfusões, tais resultados estão de acordo com Zago (2009) que em seu estudo também não observou diminuição significativa no número de transfusões em pacientes adultos. Em discordância com Cançado *et al* (2009) que ao contrário de Zago(2009) e do referido estudo, encontra sim, melhoras no número de internações e transfusões .

Embora os resultados aqui apresentados tenham mostrado diferenças em alguns pontos importantes com outros estudos já desenvolvidos, isso não colocar em questionamento a eficácia do uso da hidroxiuréia nesses pacientes. De fato, de acordo com Figueiredo (2007), a hidroxiuréia é a única terapia especificamente aprovada para anemia falciforme, estando reservada para pacientes com manifestações consideradas de moderadas a graves. Apesar dos bons resultados obtidos no mundo todo, cerca de 25% dos pacientes graves não apresentam melhora com este tratamento, o que tem estimulado a pesquisa de novos compostos.

4 CONCLUSÕES

As principais conclusões obtidas com o presente estudo foram:

1. Houve diferença significativa dos seguintes parâmetros hematológicos com o uso de hidroxiuréia:
 - a) Em relação ao grupo 1 (crianças menores de seis anos): número de eritrócitos, VCM, HbF, leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos.
 - b) Em relação ao grupo 2 (crianças maiores de seis anos): hemoglobina, VCM, leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos.
 - a) Em relação ao grupo 3 (adultos): número de eritrócitos, hemoglobina, VCM, leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos.
2. Em relação ao número médio de eritrócitos, não houve aumento em nenhum grupo de pacientes considerando as situações antes e após o uso de hidroxiuréia, porém, isso está de acordo com a literatura visto que a diminuição da vida média dos eritrócitos é uma alteração presente nas anemias hemolíticas.
3. Houve aumento na taxa de hemoglobina média entre crianças maiores de seis anos e adultos. Tais resultados concordam com estudos anteriores conduzidos com pacientes adultos e pediátricos submetidos a tratamento com o mesmo fármaco.
4. Houve significância ao nível de 5% no aumento dos valores de VCM após o uso de hidroxiuréia em todos os grupos considerados, corroborando dados da literatura.
5. Não houve redução significativa do número de reticulócitos em nenhum dos grupos estudados, o que discordou dos estudos anteriores.
6. A taxa média de HbF em todos os grupos estudados esteve dentro da normalidade, sofrendo ligeiro aumento com o uso do fármaco hidroxiuréia, sendo significativo apenas o aumento observado nas crianças menores de seis anos.
7. Em relação ao número de leucócitos totais, de neutrófilos e de linfócitos, foram observadas reduções significativas ao nível de 5%, corroborando dados anteriores que apontam a redução de leucócitos e de neutrófilos como prova da eficácia do medicamento.

- 8.** O número total de plaquetas esteve dentro dos valores referenciais para todos os grupos avaliados antes do uso do fármaco em questão. Após o uso de hidroxiuréia, contudo, não houve redução do número de plaquetas nos pacientes pediátricos. No caso dos adultos, a redução observada não foi acompanhada de significância estatística ao nível de 5%, embora fosse esperado que houvesse plaquetopenia após o uso de hidroxiuréia, uma vez que estudos anteriores obtiveram tais resultados.
- 9.** Sabe-se que as plaquetas ativadas dos pacientes com DF expressam maior quantidade de moléculas de adesão, porém, há comprovação da redução dessas com o uso de hidroxiuréia. Assim, é possível que, embora sem redução numérica das plaquetas, esses pacientes tenham se beneficiado da redução nas moléculas de adesão que aumentam no curso da doença e que aumentam a adesividade de plaquetas e neutrófilos ao endotélio.
- 10.** Nas comparações realizadas pelo teste *t de student*, foram obtidas diferenças significativas ao nível de 5% somente para o número médio de internações em relação ao grupo de pacientes pediátricos, não sendo observada redução nem no número médio de internações, nem no de transfusões em adultos. A redução no número de internações concorda com resultados obtidos por outros autores, porém não o número de transfusões.
- 11.** Embora os resultados aqui apresentados tenham mostrado diferenças em alguns pontos importantes com outros estudos já desenvolvidos, isso não coloca em questionamento a eficácia do uso da hidroxiuréia nesses pacientes.
- 12.** Em resumo, a utilização da hidroxiureia provoca o aumento da Hb fetal e reduz a gravidade da doença falciforme, ao prevenir a formação de polímeros de HbS. Ademais, o uso de hidroxiuréia em crianças e adultos portadores de doença falciforme é seguro e eficaz e ainda pode promover melhora na qualidade de vida destes pacientes e benefícios a seus familiares, principalmente em regiões como o Norte do Brasil, carente de leitos e de pessoal especializado para o acompanhamento de tais pacientes.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- TEST, T.; KLEMA, K; LUBIN, B. Characterization of the complement sensitivity of density-fractionated sickle cells. **Blood**, **78**:p.202.1991.
- ÂNGULO, I.L. Crises falciformes. **Medicina**, **36**: 427-430. 2003.
- BANDEIRA, F. M. G. C.; PERES, J. C.; CARVALHO, E. J.; BEZERRA, I.; ARAÚJO, A. S.; MELO, M. R.B.; MACHADO, C. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope. **Rev bras hematol. Hemoter**, **26**:189-194.2004.
- BRUNIERA, P. Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme. **Rev bras hematol hemoter**, **29**: 259-261. 2007.
- CANÇADO R.D, JESUS J.A. A doença falciforme no Brasil. **Rev bras hematol hemoter**, **29**: 203-206.2007.
- CANÇADO, J.R; GALIZZI, J; GRECO, J.B; SOARES, J.B.; LIMA, A.O. **Métodos de laboratório Aplicados à Clínica. In :Técnica e Interpretação. Hematologia**, Ed Guanabara Koogan. Rio de Janeiro.2008. 21-2;21-13.
- CARR, J. H., RODACK, B. Atlas de hematologia clínica. Editora Santos. 217 páginas. 2000. Santos (SP).
- CHARACHE, S. Hydroxyurea – induced augmentation of fetal hemoglobin production in patients with sickle cell anemia. **Blood**, **69**: 109-116. 1987.
- CHARACHE, S.; DOVER, G.J.; MOORE, R.D.; ECKERT, S.; BALLAS, S.K.; KOSHY, M.; MILNER, P.F.; ORRINGER, E.P.; PHILLIPS, G. & PLATT, O.S. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. **Blood**, **79**: 2555-2565. 1992.
- CHARACHE, S.; TERRIN, M.L.; MOORE, R.D.; DOVER, G.J.; BARTON, F.B.; ECKERT, S.V.; MCMAHON, R.P. & BONDS, D.R. Multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. **N Engl J Med**, **332**: 1317-1322. 1995.
- COSTA, F.F. Anemia Falciforme. In: **Hematologia. Fundamentos e Prática**. Zago, M.A.; Falcão, R.P. & Pasquini, R. (eds.). São Paulo. Ed. Atheneu. São Paulo, 2005. P. 289-307.
- COVAS, D.T; DE LUCENA, Ângulo I.; VIANNA BONINI, Palma P.; ZAGO, M.A. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia.**Haematologica**,**89**:173-80.2004.
- DE MONTALEMBERT, M. Hydroxyurea treatment in patients affected with sickle cell anemia: Efficacy and safety. **Transfus Clin Biol**. May 20;2008.
- DI NUZZO, D.V.P. & FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. **J Pediatr**, **80**: 347-54. 2004.
- EL-HAZMI, M.A.F. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. **Acta Hematol**, **88**: 170-174. 1992.
- FAILACE, R. **Hemograma. Manual de interpretação**. Ed. Artmed. Porto Alegre, 2003. 298p.

- FAILACE, R. **Hemograma. Manual de interpretação.** Ed. Artmed. Porto Alegre, 2003. 298p.
- FAILACE, R.; FERNANDES, F. B. **Hemograma: Manual de interpretação.** 5 edição, Porto Alegre, editora Artmed, 2009. 424 p.
- FESTER, A; TAHRI, P.; VERMYLEN, C.; STURBOIS, G.; GORAZZA, F., FONDU, P.; DEVALCK C. Five years of experience with hydroxyurea in children and Young adults with sickle cell disease. **Blood**, **97** :3628-34.2001.
- FIGUEIREDO, M.S. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. **Rev bras hematol hemoter**, **29**: 313-315. 2007.
- GALILI, U; CLARK, M.R; SHOEHT S.B. Excessive binding of natural anti-alpha galactosyl immunoglobulin G to sickle cell erythrocytes may contribute to extravascular destruction. **J Clin Invest**, **77**: 27-33.1986.
- GALLO, H.H.A. O tratamento com hidroxiuréia em pacientes com anemia falciforme. **Laes & Haes**, **180**: 154-174.2009.
- GLADWIN M.R.; VICHINSKY, E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008; 359; 21:2254-2265.
- GREEN, G.A. Autologous IgM, IgA and complement binding to sickle erythrocytes in vivo. Evidence for existence of dense sickle cells subsets. **Blood**, **82**:985-992.1993.
- HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H. & PETTIT, J.E. **Fundamentos em hematologia.** Ed. Artmed. Porto Alegre, 2008. 400p.
- HOPPE, C. Use of hydroxyurea in children aged 2 to 5 years with sickle cell disease. **J Pediatr Hemat Oncol**, **22**: 330-334. 2000.
- KATO, G.J.; GLADWIN, M.T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Rev**, **21**:37-47.2007.
- LAWN, R.M.; EFSTRATIADIS, A.; O'CONNELL, C. & MANIATIS, T. The nucleotide sequence of the human beta-globin gene. **Cell** **21**: 647-651, 1980.
- LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia. Propedêutica e clínica.** Ed. Medsi. Rio de Janeiro, 1999. 641p.
- LOUREIRO, M. M. & ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Rev Saúde Pública**, **39**: 943-949. 2005.
- MANFREDINI, V.; CASTRO, S.; WAGNER, S. & BENFATO, M.S. A fisiopatologia da anemia falciforme. **Infarma**, **19**: 3-6. 2007.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília (DF): **Anvisa**; 2002. P.9-11.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Atenção à Saúde.** Consulta pública N 3, . Brasília (DF); **2009**. P.9-11.

- NAOUM, P.C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Rev bras hematol hemoter**, **22**: 5-22. 2000.
- PLATT, O.S.; BRAMBILLA, D.J.; ROSSE, W.F.; MILNER, P.F.; CASTRO, O.; STEINBERG, M.H. & KLUG, P.P. Mortality in sickle cell disease: Life expectancy and risk factors for early death. **N Engl J Med**, **330**: 1639-1644. 1994.
- PRINTES, L.D.S. **Avaliação e monitoramento da cototoxicidade em pacientes portadores de anemias de células falciformes tratados com hidroxiuréia**. Trabalho de conclusão de curso. Belém. Universidade Federal do Pará, 2002. 48p.
- RAPAPORT, S.J. **Hematologia: introdução**. Ed. Roca. São Paulo, 1990. 450p.
- RIBEIRO, R. de C.M; CARDOSO, G.L; SOUZA, I.E.L; MARTINS, P.K.C. Importância da avaliação clínica da anemia falciforme. **Rev bras hematol. Hemoter**, **30**: 136-141. 2008.
- RODGERS, G.P.; DOVER, G.J.; NOGUCHI, C.T.; SCHECHTER, A.N. & NIENHUIS, A.W. Hematologic responses of patients with sickle cell disease to treatment with hydroxyurea. **N Engl J Med**, **332**: 1037-1045. 1990.
- SCOTT, J.P.; HILLERY, C.A.; BROWN, E.R.; MISIEWICZ, V. & LABOTKA, R.J. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. **J Pediatr**, **128**: 820-828. 1996.
- SILVA, M.C. & SHIMAUTI, E.L.T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Rev bras hematol hemoter**, **28**: 144-148. 2006.
- SOUZA, L.R. **Ação de citocinas na hematopoiese em pacientes com doenças falciformes**. Dissertação de Mestrado. Campinas. Universidade Estadual de Campinas, 2006. 87p.
- STEINBERG, M.H; BARTON, F; CASTRO, O.; PEGELOW, C.H; BALAS, S.K; KUTLAR, A; ORRINGER, E; BELLEVUE, R; OLIVIERI, N; BIGELOW, C; SAUNTHARAJAH, Y; TELFER, M; VICHINSKY, E; CLASTER, S; SHURIN, S; BRIGGES, K; WACLAWIN, M; BONDES, D; TERRIN, M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **JAMA**, **289**: 1645-1651.2003.
- SUMOZA, A. Hydroxyurea (HU) for prevention of recurrent stroke in sickle cell anemia (SCA). **Am J Hematol**, **71**: 161-165. 2002.
- WANG, W.C. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. **J Pediatr**, **139**: 763-764. 2001.
- WARE, R.E.; EGGLESTON, B.; REDDING-LALLINGER, R.; WANG, W.C.; SMITH-WHITLEY, K.; DAESCHNER, C.; GEE, B.; STYLES, L.A.; HELMS, R.W.; KINNEY, T.R. & OHENE-FREMPONG, K. **Predictors of fetal hemoglobin response** in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. **Blood**, **99**: 10-14. 2002.
- WOOD, KC, GRANDER, DN. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. **Clin Exp Pharmacol Physiol**,**34**:926-32.2007.

- YOO, H.H.B.; PELEGRINO, N.R.; CARLOS, A.L.O.; GODOY, I. & QUELUZ, T.T. Síndrome aguda do tórax como primeira manifestação de anemia falciforme em adulto. **J pneumol**, **28**: 237-240.2002.
- ZAGO, M.A; PINTO, A.C.S. Fisiologia das doenças falciformes: Da mutação genética a falência de múltiplos órgãos. **Rev bras hematol. Hemoter**, **29**:207-214.2007.
- ZANETTE, A.M. Gravidez e contracepção na doença falciforme. **Rev bras hematol. Hemoter**, **29**:309-312.2007.
- ZIMMERMAN, S. A.; SCHULTZ, W. H.; DAVIS, J.S. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. **Blood**, **103**:2039-2045.2004.

ANEXOS

Tabela 1 – Parâmetros hematológicos antes e após o uso de hidróxiuréia (HU) em pacientes adultos com doença falciforme em tratamento na Fundação Hemopa (Belém/Pará).

P=paciente

Parâmetros	Antes	Após								
	P1	P1	P2	P2	P3	P3	P4	P4	P5	P5
N ^o de eritrócitos (10 ⁶ /μL)	2,46	2,25	2,24	1,63	2,85	1,90	3,07	2,64	2,18	1,70
Hemoglobina (g/dL)	7,51	8,84	6,67	6,68	7,41	7,85	8,70	9,39	6,45	7,05
Hematócrito (%)	23,7	24,0	20,8	19,8	24,6	22,5	27,9	27,5	22,2	19,2
VCM (fL)	90,7	107,0	101,9	121,3	81,3	120,3	91,8	106,3	70,9	113,9
Reticulócitos (%)	5,4	9,1	22,15	9,79	-	5,40	11,80	9,05	0,7	6,7
Reticulócitos (10 ³ /μL)	129.300	200.036	359.000	169.269	-	104.600	351.650	243.918	0.00	112.490
Hb F (%)	3,3	5,0	6,5	8,67	-	9,07	-	2,10	0,27	3,23
Leucócitos totais (10 ³ /μL)	9.219	7.366	6.412	5.365	17.180	8.650	11.074	6.276	10.761	7.536
Neutrófilos (%)	44,9	39,7	50	40,0	61,5	47,7	56,1	37,4	50,1	39,1
Neutrófilos (10 ³ /μL)	3.494	2.962	4.017	2.122	11.099	4.471	6.661	2.123	5.435	2.945
Linfócitos (%)	43,0	44,3	44,0	50,8	30,0	44,2	35,8	52,9	39,0	47,3
Linfócitos (10 ³ /μL)	3.907	3.236	2.763	2.725	4.991	3.556	3.941	2.573	4.237	3.578
Plaquetas (10 ³ /μL)	367.091	328.056	299.429	293.750	569.917	370.767	533.588	444.186	379.650	282.833

Tabela 2 – Parâmetros hematológicos antes e após o uso de hidróxiuréia (HU) em pacientes infantis com idade entre oito meses e seis anos de idade com doença falciforme em tratamento na Fundação Hemopa (Belém/Pará).

Parâmetros	Antes	Após								
	P1	P1	P2	P2	P3	P3	P4	P4	P5	P5
N ^o de eritrócitos (10 ⁹ /μL)	3,27	2,93	2,99	2,69	2,96	2,54	2,64	2,68	3,09	2,70
Hemoglobina (g/dL)	8,40	6,60	7,70	8,58	8,53	7,88	6,72	7,71	8,35	7,60
Hematócrito (%)	27,8	24,0	26,1	24,5	25,3	23,1	21,3	23,4	24,9	23,0
VCM (fL)	40,3	79,3	89,8	95,3	85,8	91,8	50,1	84,6	80,9	85,5
Reticulócitos (%)	0,0	4,9	1,9	8,5	3,1	3,0	0,1	8,2	1,8	7,8
Reticulócitos (10 ⁹ /μL)	0,00	148,857	56,054	239,317	64,480	63,900	0,00	149,458	54,990	235,500
Hb F (%)	0,20	6,80	4,34	2,31	0,27	0,00	0,13	0,52	0,41	2,05
Leucócitos totais (10 ⁹ /μL)	9,337	5,640	14,818	12,162	7,682	5,875	8,738	11,165	12,400	10,465
Neutrófilos (%)	17,5	36,0	48,0	53,6	44,1	44,0	7,76	33,0	40,9	49,0
Neutrófilos (10 ⁹ /μL)	1,577	2,074	6,999	6,600	3,335	2,711	1,073	3,900	4,946	5,089
Linfócitos (%)	36,9	37,9	36,5	28,8	45,0	47,8	35,0	37,4	43,0	35,5
Linfócitos (10 ⁹ /μL)	3,062	2,118	5,500	3,373	3,469	2,692	3,182	3,956	5,309	3,724
Plaquetas (10 ⁹ /μL)	193,074	122,947	366,182	433,913	187,000	100,710	275,667	465,047	455,300	530,000

Parâmetros	Antes	Após								
	P6	P6	P7	P7	P8	P8	P9	P9	P10	P10
N ^o de eritrócitos (10 ⁹ /μL)	2,30	2,24	2,94	3,14	2,80	2,23	3,45	3,42	2,84	2,09
Hemoglobina (g/dL)	6,31	7,74	8,28	10,25	6,77	6,83	6,20	8,08	7,37	6,61
Hematócrito (%)	20,8	22,1	25,0	29,1	24,0	21,8	24,2	25,4	26,0	23,3
VCM (fL)	90,6	97,4	48,3	92,6	86,6	94,9	62,0	74,4	18,2	112,3
Reticulócitos (%)	3,5	8,1	3,2	8,6	5,3	5,7	1,6	4,9	0,9	6,5
Reticulócitos (10 ⁹ /μL)	84,680	191,566	94,790	270,300	145,694	131,360	57,272	166,176	22,560	135,495
Hb F (%)	0,15	1,32	0,27	1,64	0,34	1,35	0,00	1,36	0,28	2,88
Leucócitos totais (10 ⁹ /μL)	17,820	10,104	13,315	10,112	13,836	8,687	9,267	4,856	11,460	9,386
Neutrófilos (%)	47,4	45,6	19,5	35,7	56,1	57,5	49,7	53,7	45,0	54,8
Neutrófilos (10 ⁹ /μL)	8,418	4,692	2,198	3,831	8,080	5,690	4,481	2,577	5,007	5,210
Linfócitos (%)	40,0	42,8	31,0	45,7	35,0	31,8	37,0	38,1	30,0	38,2
Linfócitos (10 ⁹ /μL)	7,125	4,249	3,795	4,408	4,543	2,995	3,447	1,891	3,305	3,536
Plaquetas (10 ⁹ /μL)	468,733	463,839	376,091	515,667	387,176	342,092	184,636	124,924	224,600	264,667

P=paciente

Parâmetros	Antes	Após								
	P11	P11	P12	P12	P13	P13	P14	P14	P15	P15
N ^o de eritrócitos (10 ⁹ /μL)	3,07	2,27	3,01	2,03	2,24	1,71	2,95	2,34	2,51	2,59
Hemoglobina (g/dL)	8,54	7,66	8,66	6,43	6,39	7,22	13,74	7,58	6,75	8,64
Hematócrito (%)	26,8	22,0	25,4	19,0	20,5	20,1	25,9	24,0	23,9	25,8
VCM (fL)	88,1	97,2	84,8	93,4	87,1	117,0	60,4	100,0	94,1	95,9
Reticulócitos (%)	0,8	13,8	0,0	10,8	1,3	6,5	5,6	5,7	1,3	4,5
Reticulócitos (10 ⁹ /μL)	20,416	306,102	0,0	217,275	29,189	113,767	65,166	136,675	36,776	120,618
Hb F (%)	0,33	1,01	0,0	0,90	1,04	1,21	0,84	1,57	1,24	1,64
Leucócitos totais (10 ⁹ /μL)	15,866	14,122	11,633	12,900	14,321	9,239	9,111	14,650	9,175	8,280
Neutrófilos (%)	27,6	41,3	50,3	51,4	36,3	48,2	44,7	45,4	60,7	48,4
Neutrófilos (10 ⁹ /μL)	4,269	5,969	5,803	6,686	5,114	4,482	4,236	6,989	5,649	4,283
Linfócitos (%)	39,0	40,4	36,0	34,0	45,0	37,0	33,0	37,6	28,0	34,2
Linfócitos (10 ⁹ /μL)	6,112	5,596	4,245	4,348	6,320	3,461	2,860	5,200	2,522	2,835
Plaquetas (10 ⁹ /μL)	428,500	435,889	241,333	161,188	455,838	583,963	191,333	423,328	236,950	454,607

Parâmetros	Antes	Após								
	P16	P16	P17	P17	P18	P18	P19	P19	P20	P20
N ^o de eritrócitos (10 ⁹ /μL)	2,31	2,40	2,79	2,86	2,51	2,54	2,90	2,75	2,31	2,27
Hemoglobina (g/dL)	7,04	7,96	8,08	8,73	7,06	8,36	7,47	8,59	6,75	8,34
Hematócrito (%)	21,1	22,2	24,2	25,5	23,0	24,3	24,7	25,5	21,4	24,2
VCM (fL)	91,3	93,0	87,2	89,5	79,7	95,8	91,4	92,8	74,5	990,3
Reticulócitos (%)	3,2	9,8	1,1	5,6	2,3	6,4	2,0	6,0	0,9	7,4
Reticulócitos (10 ⁹ /μL)	63,110	236,964	30,325	161,169	29,379	203,806	54,000	165,254	25,405	182,000
Hb F (%)	0,23	1,13	0,23	0,00	0,07	0,17	1,40	1,68	0,22	7,76
Leucócitos totais (10 ⁹ /μL)	18,867	13,090	10,751	10,036	16,439	11,542	12,200	10,135	12,278	8,419
Neutrófilos (%)	45,9	53,9	43,2	43,1	41,0	44,4	41,4	44,6	40,7	47,3
Neutrófilos (10 ⁹ /μL)	8,874	7,297	4,672	4,407	6,928	5,142	5,050	4,695	6,513	4,215
Linfócitos (%)	39,0	34,8	44,0	41,0	47,0	44,6	47,0	41,0	42,0	38,8
Linfócitos (10 ⁹ /μL)	7,486	4,353	4,571	4,089	7,535	5,142	5,648	4,024	4,020	3,349
Plaquetas (10 ⁹ /μL)	468,050	496,727	257,250	547,737	321,143	438,821	360,600	435,359	322,263	346,840

P=paciente

Parâmetros	Antes	Após								
	P21	P21	P22	P22	P23	P23	P24	P24	P25	P25
Nº de eritrócitos ($10^5/\mu\text{L}$)	3,59	3,91	3,23	3,10	2,16	2,06	2,57	3,02	3,11	1,67
Hemoglobina (g/dL)	7,78	9,18	6,76	8,71	5,31	6,69	7,76	9,03	8,62	6,74
Hematócrito (%)	26,2	29,6	25,0	26,8	18,7	20,3	22,5	26,6	26,4	18,2
VCM (fL)	69,5	77,5	77,4	83,0	72,2	92,9	87,7	88,4	84,8	107,9
Reticulócitos (%)	2,4	7,2	0,7	4,3	2,9	7,6	1,4	5,9	1,3	11,1
Reticulócitos ($10^5/\mu\text{L}$)	86.562	283.945	25.988	143.096	71.257	177.514	37.960	172.399	35.143	193.330
Hb F (%)	0,12	0,90	0,37	2,06	0,61	1,40	1,40	0,84	0,00	5,03
Leucócitos totais ($10^3/\mu\text{L}$)	13.747	12.731	15.525	7.898	13.883	9.979	14.260	13.764	7.618	10.230
Neutrófilos (%)	41,6	45,4	42,5	42,1	46,0	50,3	40,8	49,4	38,4	41,9
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	5.941	5.884	6.702	3.450	7.631	5.401	6.958	6.940	2.889	4.349
Linfócitos (%)	41,0	45,3	42,0	42,1	30,0	33,3	36,0	29,6	46,0	46,5
Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	5.135	5.680	6.577	3.396	5.080	3.483	4.948	4.047	3.746	4.710
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	250.176	286.773	573.375	407.500	263.333	266.800	252.800	207.480	202.000	211.500
Parâmetros	Antes	Após								
	P26	P26	P27	P27	P28	P28	P29	P29	P30	P30
Nº de eritrócitos ($10^5/\mu\text{L}$)	2,79	2,28	2,57	2,48	2,16	1,84	2,56	2,21	2,41	2,67
Hemoglobina (g/dL)	8,30	7,25	8,04	8,16	6,73	6,65	8,00	7,21	6,46	8,61
Hematócrito (%)	25,0	21,3	24,4	24,8	20,1	19,0	23,2	20,8	22,2	25,1
VCM (fL)	89,7	93,5	91,1	100,1	93,7	103,2	91,1	93,9	92,0	84,7
Reticulócitos (%)	1,8	10,2	2,4	6,7	10,4	12,6	00,0	11,2	1,5	5,6
Reticulócitos ($10^5/\mu\text{L}$)	48.600	223.800	61.415	167.600	213.714	226.800	0.000	247.972	41.538	154.865
Hb F (%)	0,00	0,64	2,85	5,66	0,00	3,33	0,66	0,46	0,40	0,57
Leucócitos totais ($10^3/\mu\text{L}$)	11.975	14.360	10.720	10.995	14.400	14.000	13.620	14.446	17.769	12.682
Neutrófilos (%)	43,5	51,4	46,0	63,6	38,0	60,0	53,8	56,3	57,4	47,1
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	5.366	7.531	5.148	7.008	5.541	8.400	7.306	8.568	10.240	6.694
Linfócitos (%)	44,0	37,2	39,0	26,8	38,0	21,0	34,0	30,6	34,0	33,0
Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	5.057	5.196	4.230	2.794	5.373	2.940	4.626	4.136	5.983	4.624
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	336.250	231.800	402.061	522.000	375.867	367.000	617.200	480.333	233.154	387.865

P=paciente

Tabela 3 – Parâmetros hematológicos antes e após o uso de hidróxiuréia (HU) em pacientes infantis com idade entre sete e quinze anos de idade com doença falciforme em tratamento na Fundação Hemopa (Belém/Pará).

Parâmetros	Antes	Após										
	P1	P1	P2	P2	P3	P3	P4	P4	P5	P5	P6	P6
Nº de eritrócitos ($10^6/\mu\text{L}$)	2,52	2,38	2,75	2,80	2,51	2,40	1,84	2,17	2,59	2,17	2,37	2,30
Hemoglobina (g/dL)	7,90	7,20	7,66	8,75	8,00	8,08	5,53	8,02	7,79	7,73	6,76	7,23
Hematócrito (%)	25,5	23,7	24,1	25,3	22,6	22,9	17,6	23,1	21,4	21,6	23,1	25,2
VCM (fL)	83,2	99,7	86,7	97,2	90,3	95,5	95,8	106,1	82,5	83,2	85,6	110,0
Reticulócitos (%)	2,3	2,9	7,0	6,2	2,8	23,1	1,4	7,1	2,1	7,4	7,9	9,9
Reticulócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	20.800	66.544	17.500	164.427	73.460	573.820	21.545	152.928	49.600	164.250	190.129	162.776
Hb F (%)	0,00	1,00	3,02	2,07	0,30	0,60	0,41	3,48	1,00	2,13	0,57	2,97
Leucócitos totais ($10^3/\mu\text{L}$)	12.228	9.756	14.060	9.894	19.820	16.300	16.536	10.347	20.100	12.025	14.371	13.115
Neutrófilos (%)	37,2	50,7	40,6	58,4	45,3	46,6	46,0	52,3	50,3	24,6	44,0	47,4
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	5.247	5.062	5.879	5.841	8.944	7.595	7.709	5.434	10.773	3.033	6.174	6.267
Linfócitos (%)	28,1	38,4	28,0	30,0	27,0	32,0	30,0	33,3	42,0	48,9	45,0	44,8
Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	3.482	3.639	3.954	2.921	5.285	5.272	4.744	3.456	7.703	6.105	6.663	5.875
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	376.429	344.111	264.600	302.545	464.200	503.667	342.727	402.111	514.000	494.167	289.143	333.138
Parâmetros	Antes	Após										
	P7	P7	P8	P8	P9	P9	P10	P10	P11	P11		
Nº de eritrócitos ($10^6/\mu\text{L}$)	2,28	2,33	2,41	2,40	1,93	1,93	2,47	2,55	2,33	2,29		
Hemoglobina (g/dL)	7,21	8,24	7,02	8,80	6,93	6,96	6,09	7,27	7,01	7,88		
Hematócrito (%)	23,1	23,6	22,9	25,0	20,6	19,6	20,6	21,6	22,6	22,8		
VCM (fL)	36,4	101,1	86,2	96,2	95,2	101,5	75,9	84,6	97,7	99,9		
Reticulócitos (%)	0,0	4,7	0,8	4,2	3,9	5,2	1,8	10,5	1,0	18,4		
Reticulócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,000	108,167	21,600	107,820	80,169	98,800	47,745	279,400	22,587	424,155		
Hb F (%)	0,69	5,80	1,00	1,15	2,32	8,20	0,66	0,00	0,18	1,20		
Leucócitos totais ($10^3/\mu\text{L}$)	9.430	7.058	12.600	8.941	10.023	10.300	18.445	16.733	10.310	10.560		
Neutrófilos (%)	54,3	55,1	40,7	42,8	49,6	52,0	33,4	45,0	48,9	55,0		
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	6.039	3.931	5.815	4.282	5.449	5.356	6.647	7.831	5.059	5.793		
Linfócitos (%)	25,0	35,3	43,0	41,6	34,0	41,0	35,0	29,0	40,0	36,2		
Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	2.527	2.442	6.816	3.915	3.650	4.223	7.049	4.770	4.174	3.819		
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	297.750	304.333	237.000	241.447	424.538	561.000	317.273	611.667	533.200	516.250		

P=paciente