

USO DE HIDROXIURÉIA POR 9 ANOS EM UMA PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME: RELATO DE CASO

USE OF HYDROXYUREA FOR 9 YEARS IN A PATIENT WITH SICKLE CELL DISEASE: CASE REPORT

TATIANE CIRENE SCHUARB JACINTO¹, WELLINTON MUNIZ DO NASCIMENTO², GERSON ZANUSSO JUNIOR³

1. Biomédica, graduada pela Faculdade Ingá, Maringá – PR; 2. Biomédico graduado pela Faculdade Ingá, Mestre em Ciências da Saúde (UEM), Especialista em Anatomia e Histologia (UEM), Bolsista de Apoio Técnico (CNPq) do Laboratório de Imunologia Aplicada da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); 3. Mestre em Ciências Farmacêuticas (UEM), e docente do curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ (UNINGÁ).

* Rua Gov. Manoel Ribas 245, apto 101, Nova Esperança, Paraná, Brasil. CEP 87600-000. gersonjr17@hotmail.com

Recebido em 04/09/2015. Aceito para publicação em 10/11/2015

RESUMO

Originária no continente africano, a anemia falciforme (AF) se espalhou por toda a América através do tráfico negreiro e difundida com a miscigenação racial. É uma doença hereditária, que entre suas principais características fisiopatológicas estão, alterações na estrutura molecular da hemoglobina, doença hemolítica crônica e alteração morfológica da hemácia em forma de foice. Atualmente seu tratamento é feito por meio do transplante de medula óssea, medida considerada de alto risco devido a suas complicações e elevada taxa de mortalidade, e por administração de hidroxiuréia (HU), sendo a primeira terapia com eficiência comprovada no controle da AF. O objetivo deste trabalho foi realizar um relato de caso de uma paciente, com uso prolongado por nove anos da hidroxiuréia no tratamento da AF, avaliando seus efeitos, benefícios, reações adversas relevantes e o impacto na qualidade de vida do paciente durante o período do estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Hidroxiuréia, anemia falciforme, tratamento.

ABSTRACT

Originating in the african continent, the sickle cell anemia (FA) has spread across America through the slave trade and with widespread racial miscegenation. It is a hereditary disease, which among its main pathophysiological characteristics are, changes in the molecular structure of hemoglobin, chronic hemolytic disease and morphologic alteration of sickle-shaped red blood cells. Currently treatment is done through the bone marrow transplant, as considered high risk due to its complications and high mortality rate, and administration of hydroxyurea (HU), the first therapy proven efficiency in controlling AF. The goal of this work is to make a case report of a patient with prolonged use by nine years of hydroxyurea in the treatment of AF, evaluating its effects, benefits, relevant adverse reactions and the impact on quality of life of patients during the study.

KEYWORDS: Hydroxyurea, sickle cell anemia, treatment.

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma doença que pertence a um grupo de anemias hemolíticas hereditárias, dentre as quais tem em comum a prevalência da hemoglobina S (HbS) dentro da hemácia. As hemoglobinopatias são as principais e mais frequentes doenças genéticas que afetam seres humanos em todo o mundo¹.

Originária do continente Africano, a AF foi introduzida na América por meio do tráfico negreiro e difundida por conta da miscigenação racial, portanto, a sua prevalência maior é na população afrodescendente².

A hemoglobina (Hb) é a proteína respiratória presente no interior dos eritrócitos que tem a função de transportar oxigênio (O₂) no organismo. Ela é composta por quatro subunidades unida a um núcleo prostético de ferro, a ferroprotoporfirina IX (heme), que receber ou liberar o oxigênio nos tecidos. Sua estrutura são formadas por um par denominado de cadeias do tipo alfa (alfa- e zeta-) e o outro de cadeias do tipo não-alfa (beta- , delta- , gamma- e epsilon-). Cada cadeia polipeptídica é formada por uma sequência de aminoácidos, tendo as cadeias alfa 141 aminoácidos e as cadeias não-alfa 146^{3,4}.

A doença falciforme é uma mutação pontual no gene da globina beta, na qual o sexto aminoácido da cadeia, o ácido glutâmico, é substituído pela valina⁵. Devido a mutação a molécula de hemoglobina normal (HBA), da origem a hemoglobina S (HBS), que em estado de desoxigenação é responsável por alterações na estrutura molecular da hemoglobina alterando a morfologia do eritrócito para a forma de foice⁶.

Uma vez que a Hbs sofre a desoxigenada, tornan-

do-se insolúvel e formando fibras polimerizadas, após a reoxigenação, o polímero se desfaz e o eritrócito volta ao normal. Devido a frequência de eventos de polimerização e despolimerização podem ocorrer danos irreversíveis à membrana do eritrócito, ocorrendo a falcificação. Essas hemácias deformadas dificultam a circulação sanguínea e quando associada ao aumento de leucócitos, provocam lentidão e dificultando o fluxo nos capilares sanguíneos, dando origem a vaso oclusão. A hemólise é a outra manifestação, que leva a falcificação das hemácias, pois as hemácias deformadas são retiradas da circulação e destruídas pelos macrófagos⁷.

Estudos revelam que a mortalidade de crianças de até 5 anos por anemia falciforme podem atingir de 25% até 30%, revelando que é de suma importância e necessidade que se tenha um diagnóstico precoce a fim de se instituir o tratamento para que somente assim possa se ter a diminuição da morbimortalidade⁸.

Atualmente, para o tratamento desta patologia, têm-se o transplante de medula óssea e a hidroxiuréia (HU), sendo que o transplante é considerado uma medida curativa, porém é considerada uma medida de alto risco, pois apresenta um grande número de complicações e uma elevada taxa mortalidade. Por sua vez a HU faz com que se tenha um aumento da síntese de Hb F e não causam efeitos adversos severos em adultos². Deste modo, o uso desta medicação é a primeira terapia que tem sua eficácia comprovada na melhora e na prevenção das crises da AF⁹, ainda, é a única terapia aprovada para pacientes que apresentem manifestações de grau moderado a graves, sendo que cerca de 25% dos pacientes graves não apresentam melhora¹⁰.

São diversos os efeitos da HU que agem diretamente nos mecanismos fisiopatológicos da doença, de modo que não tem ação somente no aumento da síntese da HbF, bem como faz com que se tenha uma diminuição da quantidade de neutrófilos, hidratação eritrocitária e diminuição da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos¹¹.

Dentre as reações adversas estão enxaqueca, pirexia, dores de garganta, ulcerações na boca e nos lábios, hemorragias ou hematomas causados pela trombocitopenia, tonturas, alucinações, cefaleia, crises convulsivas, dores articulares, edema nos pés ou nos membros inferiores, que estão associados com curto prazo de HU no sangue, relaciona diretamente com a dose e com base em seu mecanismo de ação, sendo esta uma característica própria da terapêutica da HU. Devendo-se observar tais parâmetros por meio de exames hematológicos, que apresentaram uma leucopenia, trombocitopenia, diminuição da contagem de eritrócitos e reticulócitos, para que se tenha a reversão do quadro basta apenas diminuir a dose e realizar o controle hematológico periódico^{12,13}.

Sendo que os efeitos colaterais da hidroxiuréia mais frequentemente encontrados e conhecidos são a mielos-

supressão, considerado um efeito de curto prazo, e ainda se tem os efeitos de erupções cutâneas, perda de cabelos, pirexia, hiperpigmentação de unhas e ulcerações em membros inferiores em pacientes com síndromes mieloproliferativas. Em relação ao uso de HU há relatos de sintomas gastrointestinais, devendo se ter cuidado com a redução da dose em pacientes com insuficiência renal uma vez que a excreção do medicamento é por meio do rim, e estudos comprovam que o risco de desenvolvimentos de neoplasias associada à HU é de baixo risco^{10,14}.

Desta forma, o objetivo do trabalho é realizar um levantamento de dados de um paciente com AF com uso há 9 anos de hidroxiuréia, avaliando seus efeitos, benefícios e reações adversas relevantes na qualidade de vida do paciente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado por avaliação retrospectiva do uso de HU por uma paciente do sexo feminino, raça parda, 27 anos, a qual foi diagnosticada como portadora de AF, no ano de 1986, aos 3 meses de idade e o protocolo terapêutico do uso da hidroxiuréia, foi instituído em fevereiro de 2005. Deste modo, trata-se de um estudo posterior ao tratamento com comparação aos parâmetros hematológicos antes do tratamento ser instituído e a observação dos parâmetros clínicos, tais como a ocorrência de crises vaso-oclusivas e síndromes torácicas agudas relatadas por meio do questionário fornecido pela paciente.

Foi realizada uma análise dos resultados de exames laboratoriais no período de fevereiro de 2001 a agosto de 2013. O trabalho foi iniciado após a ciência da paciente do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e sua devida assinatura.

3. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, raça parda, atualmente com idade de 27 anos, diagnosticada no ano de 1986 com Anemia falciforme aos três meses de idade por meio de resultados observados no teste do pezinho, sendo a patologia desconhecida dos familiares.

Desde seu diagnóstico confirmado, a paciente passou por inúmeras internações devido às crises torácicas, vaso-oclusivas e pneumonia. No tratamento geralmente eram utilizados solução fisiológica para a hidratação, oxigênio e também analgésicos para controlar as dores, além das transfusões sanguíneas.

Em 2002, houve um internamento por pneumonia e dois internamentos por crises de dores intensas, havendo necessidade de duas transfusões sanguíneas neste ano.

No ano de 2003 foram necessárias quatro internações por dor torácica, com pirexia, cefaléia e foram realizadas mais duas transfusões.

Em 2004, procurou atendimento hospitalar com dores abdominais intensas, piroxia, palidez e desmaios e necessitou de uma transfusão. No mesmo ano, retornou ao hospital, sendo novamente internada com piroxia, dor no corpo, principalmente em membros inferiores, cistite sendo utilizados analgésicos, antibióticos e anti-inflamatórios.

Em fevereiro de 2005, foi iniciado o tratamento com hidroxiuréia, sendo disponível em cápsulas de gel sólido contendo 500 mg do princípio ativo. O tratamento foi inicialmente com uma cápsula, administrada diariamente por via oral. No início do tratamento a paciente apresentou tonturas, cefaleia, náuseas, diarreias, queda do cabelo, enfraquecimento das unhas e ressecamento da pele, que foram devidamente controlados por meio de medicação em resposta ao mecanismo de ação.

No mês de julho, durante uma viagem com sua turma de faculdade a paciente sentiu-se mal, e foi internada por cinco dias devido a vaso-oclusão, recebendo fluidoterapia e medicações endovenosas para o controle da dor.

No ano de 2006, houve mais uma internação por crises dolorosas.

Em 2007, ocorreu um novo ajuste da dose para duas cápsulas. Ainda neste mesmo ano, houve um internamento por crises dolorosas e devido a um resfriado.

Em 2008 foi hospitalizada, com uma crise dolorosa e posteriormente pelo desenvolvimento de pneumonia.

Nos anos de 2009 a 2012 a paciente relatou que teve episódios de dores, sendo apenas controladas com medicação, não sendo necessária nenhuma internação ou transfusão sanguínea. Notou-se uma melhora no seu quadro clínico, pois a paciente relatou que sofria muitas dores na coluna, membros superiores e inferiores e dores abdominais. Esses sintomas foram amenizados ou até anulados, devido à ação do medicamento.

Porém no ano de 2012, teve uma crise de dor intensa que foi necessária a sua internação e em 2013, no mês de fevereiro, durante surtos de dengue a paciente contraiu a doença e ficou internada por 10 dias em uma unidade de tratamento intensivo (UTI) com pneumonia, derrame pleural e realizou transfusão sanguínea e novamente foi internada em novembro para reidratação.

4. DISCUSSÃO

Em pacientes falcêmicos, os sinais clínicos surgem desde o primeiro ano de idade e prevalecem ao longo da vida, sendo estas as crises dolorosas como as vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda, provocadas por infecções bacterianas; no caso da síndrome torácica aguda, sendo estas responsáveis pelas internações hospitalares e em alguns casos levando a morte¹⁵.

A manifestação mais característica da anemia falciforme é a crise vaso oclusiva. As crises dolorosas são desencadeadas através do processo de obstrução da mi-

crocirculação ocasionada pelas hemácias em formato de foice, sendo este o pior aspecto clínico, pois as crises incidem de forma inesperada e sem sintomas aparentes, interferindo diretamente na vida do paciente. Após episódio de infecção, há febre, desidratação e acidose e podem predispor a vaso oclusão¹⁶. A paciente era acometida por vários episódios de dor. Suas principais queixas constituíam de dores nos membros inferiores, principalmente na região do joelho, com formação de edema, seguidas de dores abdominais e na região da coluna. E algumas vezes dores nos membros superiores, sendo na região do cotovelo e nas mãos. Antes do tratamento as crises vaso oclusivas eram fortes, com dores generalizadas, que gerava uma frequência de internamento, que eram em média de 3 a 4 anuais e com o medicamento houve a diminuição para 1 a 2 anuais.

A Síndrome Torácica Aguda (STA) é a segunda maior causa de hospitalizações, comumente ocorre após uma crise vaso oclusiva. A STA é caracterizada pela presença associada à febre, tosse, dor torácica, taquidispnéia, com infiltrado pulmonar¹⁷. A paciente antes do uso da HU sofreu em média 5 STA, geralmente causadas por pneumonia, a mesma relatava sentir dor torácica, dificuldade para respirar, além de tosse, cansaço e febre. Sendo necessária a realização em algumas vezes de transfusões. As internações por a STA foram 5 antes do uso de HU e 2 após o início do tratamento, sendo uma delas após a paciente contrair dengue, levando a um quadro de pneumonia com derrame pleural, ficando internada por 10 dias em uma unidade de tratamento intensivo (UTI) e necessitou de uma transfusão.

Após o uso da HU a paciente obteve uma melhora clínica muito significativa, pois as crises dolorosas diminuíram para menos da metade, e quando aparecem são fracas, e não lhe impossibilita mais de ter uma rotina normal. As dores na coluna e abdominais são frequentes, em menor intensidade o cansaço ainda persiste, mas o controle das mesmas é possível em casa, sem a necessidade de internamento hospitalar, refletindo também na redução das transfusões sanguíneas. Desta forma através da utilização da HU, notou-se uma redução para menos da metade de internamento e transfusões em razão ao aumento da concentração da Hb F, proporcionada pelo uso de HU.

No tratamento com hidroxiuréia, o mecanismo ocorre por meio da ação através da indução da hemoglobina (Hb). O medicamento bloqueia a ribonucleotídeo redutase, abolindo o radical tirosol no seu sítio da enzima e, sem o radical livre, o ribonucleotídeo redutase, inibe a conversão de nucleotídeos em desoxinucleotídeos, gerando a inibição da síntese de DNA. Neste sentido a hidroxiuréia contribui alterando a expressão da forma da HbF, que impede a polimerização da HbS, atenuando que os eritrócitos fiquem em formato de foices^{2,14,18,19,20,21}.

Silva-Pinto (2013)²² relata que o uso de HU diminui episódios dolorosos, o tempo de internação hospitalar e transfusões. Possibilitando uma redução de 50% na ocorrência de novos episódios de síndrome torácica aguda.

Com o uso da HU foi observado melhora nos parâmetros clínico-laboratoriais como, aumento da Hb total, hematócrito, aumento da HbF e atenuação no número de reticulócitos (Tabela 01). A anemia falciforme faz com que se tenha uma redução da hemoglobina total e uma acentuada reticulocitose que são características da anemia hemolítica, e quando se tem uma diminuição do nível de reticulócitos durante o tratamento é sugestivo da diminuição da hemólise^{2, 23, 24,25}.

Tabela 01. Parâmetros hematológicos avaliados no período de fevereiro de 2001 a agosto de 2013.

Parâmetros Hematológicos (média)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Hemoglobina (g/dl)	8,4	7,9	8,9	9,1	10,3	10,2	10,3	10,6	10,6	10,2	10,5	11,2	10,6
Hb F (%)	*	*	4,3	4,8	5,5	*	*	8,8	10,8	16,9 / 22,4	21,2	*	*
Hematócrito (%)	24,9	22,8	29,6	29,4	29,3	30,0	31,2	29,5	29,5	30,3	30,5	27,3	30,4
Reticulócitos (%)	*	*	6,9	8,1	*	*	7,5	13,8	*	4,5	3,8	1,8	3,0
VCM (fl)	94,7	91,96	104,1	107,7	110,2	112,3	107,0	109,9	103,8	114,3	116,7	112,8	113,2
Leucócitos Global (mm ³)	12.300	25.000	15.550	8.870	10.625	8.300	9.050	11.900	9.750	9.300	9.975	9.000	6.150
Plaquetas (mm ³)	257.370	*	297.440	382.000	487.500	486.500	446.500	410.000	487.500	387.500	436.500	399.500	366.000

* dados não informados.

A partir dos resultados hematológicos, é observado que após a terapia com HU houve aumento dos valores de HbF relacionando-se com a principal finalidade terapêutica da droga, possibilitando a redução da aderência ao endotélio vascular dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas, propiciando episódios de crise vaso-oclusivas menos frequentes ao paciente.

Sabendo-se que o uso da HU tem ação sobre a linhagem eritrocitária por meio da elevação no nível de HbF em mais da metade dos pacientes tratados, é frequente também, observar aumento do VCM^{2,24,26,27} como relatado na tabela 01. O medicamento pode levar a um quadro de macrocitose, que é expresso a partir do aumento do VCM, já que a HU dificulta o reconhecimento do ácido fólico. Desta forma se faz necessário o uso profilático de ácido fólico².

Dentre todos os efeitos colaterais que possam vir a acontecer a mielossupressão é considerado o mais preocupante, exigindo uma monitorização constante do paciente por meio de exames periódicos. Como demonstrado nos resultados da tabela 01, mesmo com o uso por mais de 9 anos de HU o paciente não manifestou, laboratorialmente, indícios de mielossupressão, apresentando valores de leucócitos e plaquetas dentro dos valores aceitáveis de referência.

Durante o período do estudo, com o uso do

questionário, a paciente manifestou tonturas, cefaleia, náuseas, diarreias no início do tratamento sendo estes controlados. Outros sinais relacionados ao retardo do crescimento das células causados pela HU foram queda do cabelo, enfraquecimento das unhas e ressecamento da pele. Segundo Figueiredo (2007)¹⁰, essas reações são comuns em paciente que fazem uso do medicamento. Mas dentre outras reações adversas graves, como mielossupressão, pancitopénia e ulceração, que poderia causar até suspensão do tratamento, a mesma não apresentou nenhum sintoma, possibilitando o progresso do tratamento.

Segundo o Ministério da Saúde²⁸, os benefícios esperados pelo uso de hidroxiuréia são: banir ou reduzir os episódios de dor; aumento da produção de HbF; elevação, mesmo que discreto da concentração total da Hb; dimi-

nuição dos episódios de síndrome torácica aguda; decréscimo do número de hospitalizações; atenuação do número de transfusões sanguíneas; suavizar os danos causados nos órgãos e/ou tecidos e elevação do bem-estar e da qualidade de vida do paciente. Nesse sentido, relacionando-se ao relato apresentado, o uso de HU apresentou excelente eficácia para a portadora de AF, apresentado clinicamente e laboratorialmente.

5. CONCLUSÃO

Atualmente a Doença Falciforme é uma das doenças hereditárias mais comuns no Brasil, o que representa um sério problema de saúde pública. A hidroxiuréia vem sendo a melhor alternativa para o tratamento, sendo bem tolerado pelo paciente e eficaz, minimizando as manifestações clínicas e melhorando o perfil dos exames laboratoriais.

Desta forma, constatou-se que o uso da HU foi de extrema importância na qualidade de vida da paciente. A mesma apresentou melhoras consideráveis clinicamente reduzindo as crises dolorosas e internações devidas a doença. Dentre os efeitos adversos apresentados, nenhum foi causa de abandono do tratamento, a maioria transtornos transitórios e sem prejuízo à saúde. Em suma, o uso de HU viabilizou um enriquecimento na qualidade de vida ao ponto de proporcionar ao paciente uma rotina

normal sem prejuízos a sua vida social.

REFERÊNCIAS

- [01] Guimaraes TMR, Miranda WL, Tavares Márcia MF. O cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009; 31(1):9-14.
- [02] Silva MC, Shimauti ELT. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2006; 28(2):144-8.
- [03] Galiza N G C, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2003; 39(1):51-56.
- [04] Mousinho-Ribeiro RC, Cardoso GL, Sousa ÍEL, Martins PKC. Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008; 30(2):136-41.
- [05] Martins PRJ, Souza HM, Silveira, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010; 32(5):378-83.
- [06] Manfredini V, Castro S, Wagner S, Benfato NS. A fisiopatologia da anemia falciforme. *Infarma Ciências Farmacêuticas.* 2007; 19:3-6.
- [07] Santos FM. Principais Temas para Provas de Residência Médicaed - 1ª Edição: São Paulo, Editora Medcel. 2012.
- [08] Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria.* 2004; 80(5):347-54.
- [09] Gallo HHA. O Tratamento com Hidroxiuréia em Pacientes com Anemia Falciforme. *Revista Laes & Haes.* 2009; 180:154-74.
- [10] Figueiredo MS. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. *Rev. Bras.Hematol. Hemoter.* 2007; 29(3):313-15.
- [11] Cancado RD, Lobo C, Ângulo IL, Araújo PIC, Jesus JA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiuréia na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009; 31(5):361-66.
- [12] Brawley OW. National Institutes of Health consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(12):932-8.
- [13] Bittencourt RI, Poncele K, Almeida ACC, FassinaII K, OnstenII TG. Trombocitose essencial: o que é essencial saber. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(2):162-70.
- [14] Davies SC, Gilmore A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. *Blood Rev.* 2003; 17:99-109.
- [15] Marques V, Souza RARR, Ramos LJ, Meneguetti DUO, Zan RA. Revendo a anemia falciforme: sintomas, tratamentos e Perspectivas. *Rev FAEMA,* 2012; 3(1):39-61.
- [16] Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29(3):247-58.
- [17] Brunetta DM, Clé DV, Haes TM, Roriz-Filho JS, Moriguti JC. Manejo das complicações agudas da doença falciforme - Medicina (Ribeirão Preto. Online). 2010; 43(3):231-7.
- [18] Golan DE; Tashjian AH; Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios de Farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia, 2ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2009.
- [19] Ware RE. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood.* 2002; (99):1-4.
- [20] Kovacic P. Hydroxyurea (therapeutics and mechanism): Metabolism, carbamoyl nitroso, nitroxyl, radicals, cell signaling and clinical applications. *Med Hypotheses.* 2011; 76(1):24-31.
- [21] Mcgann PT, Ware R E. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? *Curr Opin Hematol.* 2011; 18(3).
- [22] SILVA-PINTO AC, Angulo IL, Brunetta DM, Neves FIR, Bassi SC ,et al . Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *São Paulo Med.* 2013; 131(4):238-43.
- [23] Andrade SR, et al. Características hematológicas e bioquímicas da doença falciforme no estado do Rio Grande do Norte. *Rev Bras Anál Clín.* 2001; 33:205-10.
- [24] Covas DT, et al. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. *Hematologica.* 2004; 89(3):273-80.
- [25] Amaral COF, FM Nascimento FM, Pereira FD, Parizi AGS, Straioto FG, Amaral MPP Bases Para Interpretação de Exames Laboratoriais na Prática Odontológica - UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde. 2014; 16 (3):227-37.
- [26] Ulug P, Vasavda N, Kumar R, Keir L, Awogbade M, Cunningham J, Rees DC, Menzel S. Hydroxyurea therapy lowers circulating DNA levels in sickle cell anemia. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 714–716.
- [27] Pelizaro IB, Ivo LM, Domingos CRB, Araújo OMR, Salazar EAVM, et al. Hydroxyurea in the sickle cell anemia: toxicity and effectiveness. *Rev Enferm UFPE on line.* 2012;6(8):1864-70.
- [28] Ministério da Saúde: Portaria nº 55, de 29 de janeiro de 2010. Publicada no Diário Oficial da União - Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Doença Falciforme Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0055_29_01_2010.html>acessado em: 08 de Julho de 2014.