



**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA PELA  
HIDROXIURÉIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME<sup>1</sup>**

**SCIENTIFIC EVIDENCE ABOUT THE INDUCTION OF GENOTOXICITY CAUSED BY  
HYDROXYUREA IN PATIENTS WITH FALCIFORM ANEMIA<sup>2</sup>**

Azenate de Sousa Lima <sup>3</sup>, Jeiciane Rodrigues Lustosa <sup>4</sup>, Nelson Jorge Carvalho Batista<sup>5</sup>

Submetido em: 04/05/2021

e24276

Aprovado em: 24/05/2021

**RESUMO**

A anemia falciforme (AF) é uma patologia crônica que possui fatores hereditários, descrita como autossômica recessiva, no qual as hemácias adquirem a forma de foice, uma condição mutagênica da proteína hemoglobina (Hb) encontrada na hemácia circulante no sangue e responsável pelo transporte de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>. O objetivo deste trabalho é analisar as evidências científicas acerca da indução de genotoxicidade provocada pela Hidroxiuréia (HU) em pacientes com doença falciforme. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, dos artigos disponíveis na íntegra, nos últimos 10 anos, dos idiomas português e inglês, com a estratégia de busca PICO. Os resultados obtidos, em populações com faixa etária distintas, descrevem sendo possível uma instabilidade genômica que pode vir a possibilitar a mutação de células que posteriormente são denominadas carcinogênicas. O uso da HU, pode estar causando alterações a nível hematológico e nas células de defesa, apresentando mielotoxicidade, induzindo a um processo de leucopenia e plaquetopenia de acordo com o tempo do uso do fármaco. De acordo com a análise comparativa dos estudos encontrados, pacientes com AF que fazem uso prolongado da HU, apresentam evidências de danos ao DNA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anemia falciforme. Hidroxiuréia. Teste de micronúcleo.

**ABSTRACT**

*Sickle cell anemia (FA) is a chronic condition that has hereditary factors, described as autosomal recessive, in which the red cells acquire the shape of a sickle, a mutagenic condition of the hemoglobin protein (Hb) found in the circulating red blood cell and responsible for the transport of blood in O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>. Analyze the scientific evidence about the induction of genotoxicity caused by Hydroxyurea (HU) in patients with sickle cell disease. This is an integrative review research, of the articles available in full, in the last 10 years, in the Portuguese and English languages, with the PICO search strategy. The results obtained, in populations with different age groups, describe the possibility of a genomic instability that may come to allow the mutation of cells that are later called carcinogenic. The use of HU, may be causing changes at the hematological level and in the defense cells, presenting myelotoxicity, inducing a process of leukopenia and thrombocytopenia according to the time of use of the drug. According to the comparative analysis of the studies found, patients with FA who make prolonged use of HU, present evidence of DNA damage.*

**KEYWORDS:** Sickle cell anemia. Hydroxyurea. Micronucleus test.

<sup>1</sup> Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, Teresina-PI, 17 de junho de 2021.

<sup>2</sup> Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, Teresina-PI, 17 de junho de 2021.

<sup>3</sup> Acadêmica do Curso de Bacharelado em Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho - UNIFSA. E-mail: azenatelima@hotmail.com.br

<sup>4</sup> Acadêmica do Curso de Bacharelado em Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho - UNIFSA. E-mail: jeicianelustosa@gmail.com

<sup>5</sup> Professor do Curso de Bacharelado em Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, Mestre em Genética e Toxicologia Aplicada à Saúde – ULBRA, Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – ULBRA. E-mail: professornelsonjorge@gmail.com



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

### 1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma patologia crônica que possui fatores hereditários, descrita como autossômica recessiva e que se caracteriza de acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (BRASIL, 2015), uma condição mutagênica da proteína hemoglobina (Hb) encontrada na hemácia circulante no sangue e responsável pelo transporte de  $O_2$  e  $CO_2$ .

Do ponto de vista biológico as condições mutagênicas sofridas pela cadeia polipeptídica da hemoglobina desenvolvem automaticamente reduzidas cargas de eletricidade favorecendo assim a formação de polímeros provenientes da hemoglobina S (Hbs) encontrados nas células sanguíneas (hemácias) que por meio dessa mutação adquirem a forma de foice, tornando os componentes vulneráveis, fazendo com se torne inviável viver com as dores decorrentes da patologia. A anemia falciforme (AF) pode desencadear múltiplas dificuldades na absorção de nutrientes, causando nos pacientes portadores da mesma, intensas crises de dores, tornando o corpo vulnerável a infecções, alterações cardiovasculares, neurológicas, dentre outras complicações associadas aos demais sistemas (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

O autor supracitado Oliveira *et al.*, (2019) relatou que o uso do fármaco Hidroxiuréia (HU) passa a ser uma referência no tratamento não apenas da AF, como de outras patologias neoplásicas, sendo introduzido no sistema de tratamento da mesma a partir de 1980. Considerou-se de eficácia positiva o uso do fármaco associado ao melhor estado da qualidade de vida do paciente, auxiliando no desenvolvimento de maior concentração da hemoglobina ainda no estágio fetal. No entanto, com o passar dos anos do uso do medicamento, foram observadas alterações no DNA visualizado do ponto de vista do componente genotóxico presente em várias análises *in vitro* (JÚNIOR, 2014).

Atualmente, alguns estudos estão referenciando modelos de testes para detecção de possíveis alterações cromossômicas que possivelmente resultem em danos significativos ao material genético, como o que está relacionado ao uso de HU onde a análise do Citoma do Teste de Micronúcleo é investigada como bloqueio da citocinese desencadeando supostos danos mutagênicos deliberados do componente genotóxico encontrado no fármaco e suas respectivas associações no processo de formação de células carcinogênicas (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Segundo Uchôa e Magalhães (2019) o Teste de Micronúcleo como biomarcador vem se destacando pela eficácia em avaliar a genotoxicidade, proporcionando uma rápida detecção de anormalidades cromossômicas. Devido ao fato do mesmo ser de simples execução permite estabelecer correlação de múltiplos sistemas de células determinando uma avaliação biológica consistente. Os corpos nucleares tiveram sua primeira identificação por volta do final dos anos de 1800, mas só foi introduzido no campo de pesquisa a partir de 1970, onde o termo micronúcleo (MN) foi usado pela primeira vez (TOMAZ, 2016).

Os micronúcleos são rapidamente identificados, pois de acordo com descrições apresentadas pela maioria dos autores os mesmos surgem ainda no processo conhecido como meiose, sendo assim, podem variar de tamanhos e quantidade dependendo do grau e especificidade da alteração



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIURÉIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

cromossômica. Segundo Tomaz (2016) o MN origina-se de um fragmento de cromátide ou de cromossomos inteiros, os quais não segregam durante a anáfase da mitose e tornam-se encapsulados por envoltório nuclear durante a telófase.

Devido a agilidade e qualidade associado ao Teste de Micronúcleos como biomarcador, torna-se um aliado no rastreamento e monitoramento dos agentes genotóxicos e/ou citotóxicos em pacientes com anemia falciforme. O presente estudo buscou analisar as evidências científicas acerca da indução de genotoxicidade provocada pela HU em pacientes com AF.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Tipo de Pesquisa

O atual estudo foi realizado por meio de uma pesquisa de revisão integrativa da literatura (RIL), método utilizado para agregar conhecimentos, com base no respeito as normas científicas estabelecidas, sendo de plena confiabilidade, por seguir a rigor a sua finalidade, que é promover a análise completa do estudo, elaboração das informações necessárias, de forma ordenada e sistemática (SOARES *et al.*, 2014).

### 2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Na escolha dos estudos foram utilizados como critério de inclusão: artigos disponíveis na íntegra *on-line*, nos idiomas português e inglês, que seguiram a temática. Os descritores foram selecionados com base nos últimos 10 anos, estabelecendo uma linha de pesquisa mais aprofundada e favorecendo um melhor engajamento para a comparação dos dados em questão.

Como critério de exclusão foram eliminados os artigos que não corresponderam ao objeto de estudo, artigos que não fornecerem informações o suficiente para a temática, indisponíveis na íntegra *on-line*, e, ainda, por não possuírem os descritores determinados pela pesquisa.

### 2.3 Instrumentos de Coleta de Dados

Para a coleta de dados realizou-se uma investigação bibliográfica no período de agosto de 2020 a maio de 2021, por meio dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS/MeSH), utilizando os seguintes descritores: "Anemia falciforme" (*Sickle Cell*), "Hidroxiuréia" (*Hydroxyurea*), "Teste de micronúcleo" (*Micronucleo test*); utilizando uma associação ao operador booleano "AND" nas bases de dados: Google Acadêmico, LILACS, PUBMED e Scielo. Realizou-se a seleção dos artigos de acordo com o assunto pertinente ao tema sobre a genotoxicidade provocada pela Hidroxiuréia em pacientes com Anemia Falciforme, com a utilização do formulário de pesquisa (Apêndice).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

O levantamento bibliográfico utilizado para investigação consistiu na estratégia de busca PICO, sendo que o P- População corresponde a portadores de AF; o I- Intervenção que corresponde ao tratamento; o C- Comparação que corresponde ao tratamento com Hidroxiuréia em portadores de AF; e O- *Outcomes* ou resultados comparando a genotoxicidade causado pela Hidroxiuréia no tratamento da doença falciforme, através do Teste de Micronúcleo (SANTOS; PIMENTA; NOBRE., 2007).

### **2.4 Análise dos Dados**

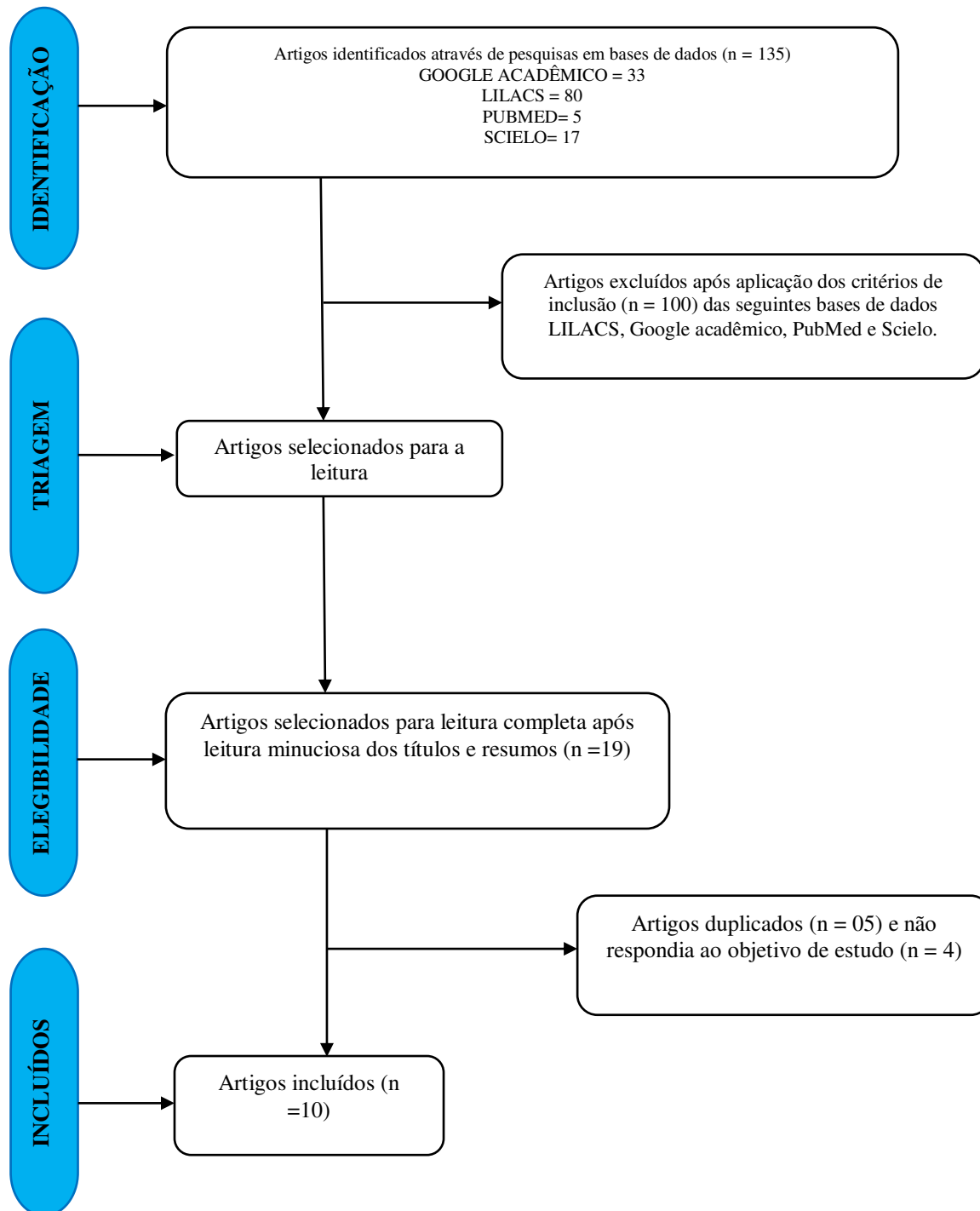
A análise foi realizada através de uma pesquisa exploratória de forma que contribua com resultados relevantes a comunidade científica, utilizando as informações dos estudos que descrevam a Anemia Falciforme em seu contexto fisiopatológico. A HU como tratamento e a sua associação ao surgimento de genotoxicidade, podendo ser identificada por meio do Teste de Micronúcleo, o objeto de estudo é destinado para a análise e interpretação dos resultados. Os artigos foram lidos e analisados de forma sistematizada. A Figura 1 apresenta a forma como se deu a seleção independente dos estudos.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

**Figura1-** Fluxograma com os resultados dos autores da pesquisa



Fonte: Autores (2021).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

No decorrer da elaboração da pesquisa fez-se um levantamento das publicações pertinentes ao tema e foram encontrados 135 estudos. Após este levantamento, empregaram-se como critério de escolha, os estudos publicados últimos 10 anos, nos idiomas em português e inglês, disponíveis na íntegra *on-line*, nos últimos 10 anos e que fossem relevantes ao tema. Com isso, 10 publicações foram obtidas refinadas de acordo com os objetivos do estudo e distribuídas em diferentes periódicos.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 01 dispõe da categorização dos estudos que identificam a indução de danos ao DNA e a genotoxicidade provocada pela HU em pacientes com AF.

Nº	TÍTULO	ANO	AUTOR	TIPO DE ESTUDO
1º	<i>Assessment of genotoxicity associated with hydroxyurea therapy in children with sickle cell anemia</i>	2010	FLANAGAN, J.M <i>et al.</i>	Análise transversal
2º	<i>Is Chronic Use of Hydroxyurea Safe for Patients with Sickle Cell</i>	2011	MAIA FILHO, P.A <i>et al.</i>	Estudo Transversal
3º	<i>Occurrence of acute myeloid leukemia in hydroxyurea-treated sickle cell disease patient.</i>	2019	REGAN, S <i>et al.</i>	Estudo de caso
4º	Avaliação da indução de genotoxicidade pela hidroxiureia em pacientes com doença falciforme.	2019	OLIVEIRA, E.A <i>et al.</i>	Estudo Transversal
5º	Avaliação da genotoxicidade e mutagenicidade em pacientes com anemia falciforme tratados com hidroxiuréia.	2016	RODRIGUES, A. B. F <i>et al.</i>	Estudo Transversal
6º	Biomonitoramento da genotoxicidade e da citotoxicidade em células da mucosa bucal de pacientes com anemia falciforme em tratamento com hidrocarbamida (hidroxiureia)	2017	BOSCHINI FILHO, J <i>et al.</i>	Estudo observacional
7º	Análise da expressão dos genes APEX1, POLB, RAC1 e NFKB em portadores de anemia falciforme	2019	PEREIRA, J. F.	Estudo Transversal
8º	Expressão fenotípica da homozigose para hemoglobina S	2011	SILVA, D.G. H. da.	Estudo Transversal



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

	em relação aos haplótipos da beta globina, polimorfismos da glutathione S-transferase e enzimas de detoxificação			
9º	Citotoxicidade e danos ao DNA em neutrófilos de pacientes com anemia falciforme tratados com hidroxiureia	2014	PEDROSA, A.M. <i>et al.</i>	Estudo Transversal
10º	Efeitos clínicos e hematológicos da terapia com hidroxiureia em pacientes com doença falciforme: uma experiência unicêntrica no Brasil	2013	SILVA-PINTO, A. C. <i>et al.</i>	Estudo Clínico Laboratorial

**Quadro 01**-Perfil das produções científicas quanto ao número, título, ano, autor e tipo de estudo. Teresina-Piauí, 2021.  
Fonte: Autores (2021).

Por se tratarem de estudos transversais que analisaram com precisão os efeitos do uso da HU em populações de faixas etárias distintas, tendo como parâmetros similares achados relacionados às variações com maior ênfase na mutagenicidade da fita de DNA dos pacientes avaliados. Sendo que, apresentaram posteriormente um aumento de MN causado pelo uso prolongado da HU.

Após a análise dos estudos foram selecionadas 2 categorias temáticas: Avaliação de toxicidade do fármaco HU e Teste de Micronúcleo e sua importância como biomarcador de instabilidade genômica.

### Avaliação de toxicidade do fármaco HU

Para realização desta categoria utilizou-se o quantitativo de 7 artigos, com isso a HU sendo derivada do ácido hidroxâmico, atua de forma direta na inibição da enzima ribonucleotídeo redutase. Um fármaco de administração via oral (VO), tendo como sua principal funcionalidade o tratamento dos pacientes portadores de Anemia Falciforme (AF), cuja síntese de Hemoglobina fetal (Hbf) sofre um aumento significativo, apresentando uma melhor hidratação dos glóbulos vermelhos e taxa de hemoglobínica (JÚNIOR, 2014; MELO, 2014). Em sua descrição Pereira *et al.* (2019) relata que uso do fármaco HU provavelmente torna possível a instabilidade genômica da AF.

A avaliação genotóxica do fármaco Hidroxiuréia realizada pelo Teste de Micronúcleo por biomarcador, permitem avaliar os indicadores de genotoxicidade e seus danos causados ao DNA quando expostos, ou seja, as mutações genéticas e as lesões cromossômicas compreenderam um número de aberrações durante o processo de transição das cromátides irmãs levando a mutações reversas e a indução de análise de MNs, onde se realizada uma busca de frequência cromossômica podem ajudar na produção de exames preditivos para risco cancerígeno (OLIVEIRA *et*



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

*al.*, 2019). Para Flanagan *et al.* (2010) a HU pode induzir hemoglobina fetal, melhorar os parâmetros laboratoriais e melhorar as complicações clínicas da anemia falciforme (AF), mas sua eficácia e segurança em longo prazo nessa população de pacientes ainda não foram totalmente determinadas, geralmente considerada não reativa com o DNA, uma consideração importante de segurança é que a HU pode causar danos genotóxicos indiretamente. A fim de resolver melhor o problema de segurança da HU em pacientes com AF sendo que a produção de micronúcleos (MN) nas hemácias (RBC) podem ser utilizados como um marcador de genotoxicidade (SILVA-PINTO, 2013).

De acordo com Regan *et al.* (2019) os neutrófilos apresentam assincronia nuclear e citoplasmática, clivagem hiponuclear e citoplasma subgranular. Os glóbulos vermelhos têm monocitose heterogênea significativa, incluindo células falciformes raras, células da microesfera, células-alvo, acantócitos, células descoloridas e o corpo de Pappenheimer. Segundo Rodrigues *et al.* (2016) os resultados indicam que a toxicidade do HU aumenta os danos ao DNA em pacientes que usam a droga, com isso se faz necessário aumentar a amostra do grupo de estudo a fim de obter indicadores preditivos do risco de genotoxicidade pelo tratamento da PA com HU.

### **Teste de Micronúcleo e sua importância como biomarcador de instabilidade genômica**

De acordo com as características voltadas as intervenções clínicas, no seu desenvolvimento foi possível analisar a indução de danos ao DNA por meio da toxicidade presente no fármaco HU com especificações de 3 artigos, sendo possível analisar tais alterações em sangue periférico dos pacientes portadores de AF.

Segundo Pedrosa *et al.* (2014), após análise de alguns estudos considerou-se danos significativos de alterações no DNA com AF, tendo como possível correlatividade ao excessivo estresse oxidativo característico dos pacientes portadores da mesma. A massiva concentração de hemólise, ocorrida durante o processo, provocando um aumento da concentração de Hb livre, provenientes da produção de espécies, conseqüentemente reativas de O<sub>2</sub>. Se comparada as análises de cariótipos cromossômicos, retículos de micronúcleos e a recombinação genética ilegítima sugeriu-se que o uso da HU não apresenta elevada genotoxicidade significativa.

Para Maia Filho *et al.* (2019) a potencialização voltada para a mutagenicidade do DNA se dá por meio do uso do fármaco HU aumentando as probabilidades de replicação de células carcinogênicas. Trata-se de estudo observacional onde o mesmo constatou por meio do acompanhamento de alguns pacientes com AF, a presença de variações em função do tempo no qual os mesmos são submetidos ao tratamento. Dessa forma, o autor responsável pelo respectivo estudo descreve como sendo possível uma instabilidade genômica que pode vir a possibilitar a mutação de células que posteriormente são denominadas carcinogênicas. A semelhança encontrada entre grupos portadores de AF se repetem ao longo do estudo, datando fatores de genotoxicidade e citotoxicidade relacionados ao dano significativo ao DNA proporcionando morte celular.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

O uso da HU a longo prazo pode está causando alterações a nível hematológico e nas células de defesa (leucócitos), demonstraram presença de mielotoxicidade, induzindo a um processo de leucopenia e plaquetopenia de acordo com o tempo de uso do fármaco. O nível de marcadores bioquímicos apresentou modificações, neste sentido é interessante o conhecimento acerca do perfil genotóxico e sua influência o manejo clínico dos pacientes portadores de AF que fazem uso da HU (SILVA, 2011). Ainda segundo o autor supracitado, após ativação condução *in vitro* de forma simultânea, as pessoas que estavam sendo tratadas com HU reduziram sua capacidade de produtividade de monócitos após sua análise, ou seja, as múltiplas produções relacionas as citocinas inflamatórias são drasticamente afetadas pelo uso da HU (SILVA, 2011).

### 3 CONCLUSÃO

O presente estudo de revisão integrativa, realizou-se com o intuito de identificar por meios das evidências na científica o processo de indução de genotoxicidade provocada pela HU em pacientes com AF, ou seja, analisar os efeitos da medicação que é aliada ao tratamento, e como as consequências da mesma podem induzir a uma patologia cancerígena.

De acordo com os estudos analisados, é possível identificar que a HU pode ocasionar genotoxicidade ao DNA, em decorrência do uso prolongado do fármaco, não sendo indicado, portanto, o seu uso permanente, sendo necessário realizar o monitoramento constante dos usuários, com o auxílio do Teste de Micronúcleos, que possui alta eficácia em detectar as mutações genéticas, ou seja, partindo do ponto de vista que, a AF ocasiona diversos sinais e sintomas relacionados a dor ao seu portador, uma investigação de forma mais minuciosa pode vir a auxiliar em possíveis alternativas para substituição ou aprimoramento das intervenções a longo prazo.

### REFERÊNCIAS

BRASIL. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro**: manual de condutas gerais. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BOSCHINI FILHO, J.; DECH, A.; KANAS, M. C. G. Biomonitoramento da genotoxicidade e da citotoxicidade em células da mucosa bucal de pacientes com anemia falciforme em tratamento com hidrocarbamida (hidroxiureia). **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 19, 2017.

FLANAGAN, J. M.; HOWARD, T. A.; MORTIER, N.; AVLASEVICH, S. L.; SMELTZER M. P. W. U. S.; DERTINGER, S. D.; WARE, R. E. Assessment of genotoxicity associated with hydroxyurea therapy in children with sickle cell anemia. **Mutat Res**. v. 30, n. 698, p. 1-2, Apr. 2010 DOI: 10.1016/j.mrgentox.2010.03.001.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

JONATHAN, M.; FLANAGAN, THAD A.; HOWARD, NICOLE MORTIER; SVETLANA, L. AVLASEVICH, MATTHEW P.; SMELTZER, SONG W. U.; STEPHEN, D.; DERTINGER, RUSSELL E.; Avaliação da genotoxicidade associada à terapia com hidroxiureia em crianças com anemia falciforme. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 698, n. 1-2, p. 38-42, 2010. DOI:10.1016/j.mrgentox.2010.03.001. Acesso em: 10 fev 2021.

JÚNIOR, É. B. **Determinantes Genéticos, Bioquímicos E Clínicos Na Resposta Ao Uso De Hidroxiureia Na Doença Falciforme**. 2014. 177 f. Tese (Doutor em Genética) - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Campus de São José do Rio Preto, 2014.

MAIA FILHO, P. A.; PEREIRA, J. F.; ALMEIDA FILHO, T. P.; CAVALCANTI, B. C.; SOUSA, J. C.; LEMES, R. P. G. Is chronic use of hydroxyurea safe for patients with sickle cell anemia? An account of genotoxicity and mutagenicity. **Environ Mol Mutagen**, v. 60, n. 3, p. 302-304, 2019. DOI: 10.1002/em.22260.

MELO, T. R. F. **Síntese E Avaliação Farmacológica De Novos Compostos Híbridos Úteis Para Tratamento Das Complicações Da Anemia Falciforme**. 2014. 201 f. Dissertação (Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2014.

OLIVEIRA, E. A. *et al.* Avaliação da indução de genotoxicidade pela hidroxiureia em pacientes com doença falciforme. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 4, p. 42-47, 2019. DOI: [http://dx.doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019AO4742](http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4742).

PEDROSA, A. M. *et al.* **Citotoxicidade e dano ao DNA em neutrófilos de pacientes com anemia falciforme tratados com hidroxiureia**. *Braz. J. Pharm. Sci.* São Paulo, v. 50, n. 2, p.401-410, junho de 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000200020>.

PEREIRA, J. F. **Análise da expressão dos genes APEX1, POLB, RAC1 e NFkB em portadores de anemia falciforme**. 2019. 65 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

REGAN, S.; YANG, X.; FINNBERG, N. K.; EL-DEIRY, W. S.; PU, J. J. **Occurrence of acute myeloid leukemia in hydroxyurea-treated sickle cell disease patient**. **Cancer Biol Ther**, v. 20, n. 11, p. 1389-1397, 2019. DOI: 10.1080/15384047.2019.1647055.

RODRIGUES, A. B. F. *et al.* Avaliação da genotoxicidade e mutagenicidade em pacientes com anemia falciforme tratados com hidroxiuréia. **Revista Encontros Universitários da UFC**, Fortaleza, v. 1, n. 1, 2016. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/26790>. Acesso em: 10 fev. 2021.

SANTOS, J. L.; BOSQUESI, P. L.; ALMEIDA, A. E.; CHIN, C. M.; VARANDA, E. A. Mutagenic and genotoxic effect of hydroxyurea. **Int J Biomed Sci**, v. 7, n. 4, p. 7-263, Dec. 2007.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508-511, jun. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.

SILVA, D. G. H. **Expressão fenotípica da homozigose para hemoglobina S em relação aos haplótipos da beta globina, polimorfismos da glutatona S-transferase e enzimas de detoxificação**. 2011. 143 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/92513>.



**RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR**  
**ISSN 2675-6218**

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

SILVA-PINTO, A. C. *et al.* Efeitos clínicos e hematológicos da terapia com hidroxiureia em pacientes com doença falciforme: uma experiência unicêntrica no Brasil. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 131, n. 4, p. 238-243, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.1314467> .

SOARES, C. B. *et al.* Integrative review: concepts and methods used in nursing. **Rev Esc Enferm USP.** v. 48, n. 2, p. 45-335, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0080-6234201400002000020>.

TOMAZ, B. C. A.; FERRI, R. N. S.; FILHO, J. B. Frequência de micronucleação e outras alterações nucleares em células da mucosa bucal de pacientes anêmicos. **Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba**, v. 18, n. 4, p. 20-214, 2016. Disponível em: DOI: 10.5327/Z1984-4840201626811.

UCHÔA, I. S.; *et al.* Teste de Micronúcleos como Biomarcador para Pacientes com Patologias Diversas: uma revisão integrativa da literatura. **Braz. J. Surg. Clin. Res.**, v. 27, n. 1, p. 78-83, jun./ago. 2019.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE PROVOCADA  
PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME  
Azenate de Sousa Lima, Jeiciane Rodrigues Lustosa, Nelson Jorge Carvalho Batista

### APÊNDICES

#### FORMULÁRIO DE CATEGORIZAÇÃO DE ARTIGOS

##### EIXO 1 – PERFIL DAS PRODUÇÕES

###### Perfil Geral de todas as produções

- a) Código para a RIL: (criar/determinar um código para cada um dos artigos que irá usar na pesquisa, pode ser um número para cada)
- b) Ano: (de publicação)
- c) Modalidade: revisão teórica ( ) pesquisa de campo ( ) relato de experiência ( ) outra modalidade ( ):

##### EIXO 2- PERFIL DAS PRODUÇÕES - MODALIDADE PESQUISA DE CAMPO

- a) Tipo do Estudo: exploratório- descritivo ( ) pesquisa participante ( ) pesquisa ação ( ) estudo epidemiológico ( ) outro tipo ( ):
- b) Local de realização:
- c) Técnicas utilizadas na coleta de dados: observação ( ) entrevista ( ) questionário ( ) encontros coletivos/grupo focal ( ) formulário ( ) outra(s) técnica(s) ( ):