



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DO SALVADOR  
BACHARELADO EM BIOMEDICINA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO - TCC II**

**THAÍS ALMEIDA MIRANDA**

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO NA  
RESPOSTA A HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA  
FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR-BA  
2023



**THAÍS ALMEIDA MIRANDA**

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO NA  
RESPOSTA A HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA  
FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Protocolo de pesquisa apresentado  
como requisito para obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina pela Universidade Católica do Salvador.

Orientadores: Profa. Dra. Kátia Regina Benati  
Dr. Sètonджи Cocou Modeste Yahouédéhou

SALVADOR-BA  
2023

## **BANCA EXAMINADORA:**

---

### **Orientador (a)**

Profa. Dra. Kátia Regina Benati

Doutora em Ecologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professora da Universidade Católica do Salvador (UCSal)

---

### **Orientador (a)**

Dr. Sètonджи Cocou Modeste Alexandre Yahouédéhou

Doutor em Patologia Experimental pela UFBA/Instituto Gonçalo Moniz - Fiocruz /BA

Pesquisador da Fiocruz/BA

---

### **Banca examinadora – Membro interno**

Profa. Dra. Thassila Nogueira Pitanga

Doutora em Patologia Experimental pela UFBA/Instituto Gonçalo Moniz - Fiocruz /BA

Professora da UCSal

---

### **Banca examinadora – Membro externo**

MSc. Bruna Souza Santos Oliveira

Mestre em Patologia Experimental pela Fiocruz/BA

Doutoranda em Patologia Experimental pela Fiocruz/BA

## AGRADECIMENTOS

Esse trabalho só pode ser realizado devido ao apoio e acolhimento que recebi. Portanto, meus agradecimentos,

Ao meu estimado orientador Modeste. Esse trabalho foi cheio de reviravoltas e pensei em desistir mais vezes do que me orgulho admitir, só não o fiz porque contei com a ajuda desse ser de infinita empatia e paciência. Mode, espero um dia conseguir orgulhar você. Muito obrigada.

Agradeço aos professores que participaram dessa jornada, especialmente à professora responsável pela minha alfabetização, Cristiana Freitas. Agradeço também a todo laboratório LIGHT por tanto conhecimento passado.

Quanto ao apoio emocional, agradeço à minha amada mãe, minha inspiração, e ao meu padrasto pela dedicação e suporte que possibilitaram a realização desse curso, além de minha irmã de coração Vitória, que me faz querer ser uma pessoa melhor e a minha querida madrinha Maria, a quem agradeço para além desse trabalho.

Agradeço também a meu grande amigo, minha dupla na vida, Luís Henrique por estar ao meu lado durante esse processo. Por fim, mas não menos importante, quero agradecer à minha querida tia Maria José por ser a primeira pessoa a acreditar em mim, ainda mais porque acreditou em mim quando nem eu mesma acreditei.

## RESUMO

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) é uma doença genética caracterizada pela homozigose da hemoglobina variante S (HbS). Em condição de hipóxia, a HbS polimeriza-se e leva à falcização dos eritrócitos, que ocasionam diversas manifestações clínicas. A forma terapêutica mais indicada e utilizada para os pacientes que apresentam um quadro clínico mais grave é a hidroxiureia (HU), um agente citotóxico capaz de aumentar a produção de hemoglobina fetal (HbF), entre outros efeitos. Entretanto, observa-se variabilidade na resposta à HU, que pode ser devido às alterações genéticas causadas por polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs).

**Objetivo:** Este estudo busca investigar a influência de SNPs na resposta à HU em indivíduos com AF. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, cuja pergunta de investigação foi: SNPs são capazes de alterar a resposta farmacológica da HU em pacientes com AF? O levantamento bibliográfico foi realizado através das seguintes bases de dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), entre 2022 e 2023, utilizando os descritores: *sickle cell anemia*, *hydroxyurea*, *SNPs*, *pharmacogenomics*. **Resultados:** Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 16 artigos e 41 polimorfismos foram analisados (*MPO* -463G>A, *CYP2D6* -1934G>A, *CYP2C9* -432C>T, *CYB5R* 116C>G, *BCL11A* rs1427407 G>T, rs11886868 C>T, rs6706648 C>T, rs7606173 G>T, rs4671393 G>A, rs766432 A>C e rs7557939 G>A, *DCH2* rs12500437 G>T, rs13109747 C>T e rs1352714 T>C, *FLT1* rs7993418 G>A, *SLC14A1* rs2298720 G>A, *SLC01B1* 597C>T, *NOS2* rs16966563 T>C e rs3730017 G>A, *SALL2* 480G>C, *DARC* -46C>T, *CAT* -21A>T e -262C>T, *CYP4B1* 2183A>C, *CYP2E1* C1053T e C-1053T, *DCHS2* G1676C, rs17373874 T>C, rs17031722 G>T, *EML1* G109C, *MAP3K5* rs9389412 C>T, *EGFL6* D535N, *SLC14A1* 838G>A, *RHPN2* G70T, *PKDIL1* rs885337 A>G, *APOL1* 1024A>G e 1152T>G, *ZFHX4* 4916C>T, *TNF-ALFA* -308G>A, *IL-8* -251A>T e *ZNF259/ZPR1* 4916C>T). A partir dessa análise foram observadas alterações no perfil laboratorial e clínico dos pacientes associados aos SNPs estudados. **Conclusão:** Os achados demonstram o efeito dos polimorfismos que podem influenciar negativa ou positivamente na resposta da HU em pacientes com AF. Com isso, novas pesquisas devem ser realizadas com o objetivo de encontrar marcadores genéticos, que poderão ser utilizados para direcionar o tratamento dos pacientes, de maneira individualizada.

**Palavras-chave:** anemia falciforme, SNPs, hidroxiureia, farmacogenômica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Sickle cell anemia (SCA) is a genetic disease characterized by homozygosity for the variant hemoglobin S (HbS). Under hypoxic conditions, HbS polymerizes and leads to sickling of erythrocytes, which cause various clinical manifestations. The most indicated and used therapeutic form for patients with a more severe clinical condition is hydroxyurea (HU), a cytotoxic agent capable of increasing the production of fetal hemoglobin (HbF), among other effects. However, there is variability in the response to HU, which may be due to genetic alterations caused by single nucleotide polymorphisms (SNPs). **Objective:** This study seeks to investigate the influence of SNPs on the response to HU in individuals with FA. **Methodology:** This is a systematic review, whose research question was: are SNPs capable of altering the pharmacological response of HU in patients with SCA? The bibliographic survey was carried out using the following databases: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar and LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), between 2022 and 2023, using the descriptors: *sickle cell anemia, polymorphism, hydroxyurea, SNPs*. **Results:** After applying the inclusion and exclusion criteria, 16 articles and 41 polymorphisms were analyzed (*MPO* -463G>A, *CYP2D6* -1934G>A, *CYP2C9* -432C>T, *CYP5R* 116C>G, *BCL11A* rs1427407 G>T, rs11886868 C>T, rs6706648 C>T, rs7606173 G>T, rs4671393 G>A, rs766432 A>C and rs7557939 G>A, *DCH2* rs12500437 G>T, rs13109747 C>T and rs1352714 T>C, *FLT1* rs7993418 G>A, *SLC14A1* rs2298720 G>A, *SLC01B1* 597C>T, *NOS2* rs16966563 T>C and rs3730017 G>A, *SALL2* 480G>C, *DARC* -46C>T, *CAT* -21A>T and -262C>T, *CYP4B1* 2183A>C, *CYP2E1* C1053T and C-1053T, *DCHS2* G1676C, rs17373874 T>C, rs17031722 G>T, *EML1* G109C, *MAP3K5* rs9389412 C>T, *EGFL6* D535N, *SLC14A1* 838G>A, *RHPN2* G70T, *PKD1L1* rs885337 A>G, *APOL1* 1024A>G and 1152T>G, *ZFH4* 4916C>T, *TNF-ALFA* -308G>A, *IL-8* -251A>T and *ZNF259/ZPR1* 4916C>T). From this analysis, changes were observed in the laboratory and clinical profile of patients associated with the studied genes. **Conclusion:** The findings demonstrate the effect of polymorphisms that can negatively or positively influence the HU response in patients with SCA. With this, further research should be carried out with the objective of finding genetic markers, which can be used to direct the treatment of patients, in an individualized way.

**Keywords:** sickle cell anemia, SPNs, hydroxyurea, pharmacogenomics.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Diagrama representativo do processo de falcização do eritrócito e vasoclusão.....	13
<b>Figura 2.</b> Número de recém-nascidos com anemia falciforme em cada país em 2015.....	14
<b>Figura 3.</b> Esquematização da atuação da HU na AF.....	16
<b>Figura 4.</b> Esquema de Seleção de Artigos da Base de Dados com Método de Fluxograma PRISMA. ....	18

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Esquematização dos artigos e polimorfismos selecionados.....	19
<b>Tabela 1.</b> Associações de SNPs ligados a genes do grupo de proteínas citocromo.....	24
<b>Tabela 2.</b> Associações de SNPs ligados a genes de enzimas metabolizadoras de drogas com a resposta a HU em pacientes AF.....	2
<b>Quadro 2.</b> Cronograma de atividades para desenvolvimento do trabalho de conclusão de curso.....	29
<b>Tabela 3.</b> Lista de recursos necessários para execução do projeto.....	30



## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AF:	ANEMIA FALCIFORME
HU:	HIDROXIUREIA
DF:	DOENÇA FALCIFORME
ATP:	<i>ATP-BINDING CASSETTE TRANSPORTER</i>
Hb:	HEMOGLOBINA
HbS:	HEMOGLOBINA S
HbF:	HEMOGLOBINA FETAL
DNA:	ÁCIDO RIBONUCLÉICO
AVC:	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
STA:	SÍNDROME TORÁCICA AGUDA
ALP:	FOSFATASE ALCALINA
VCM:	VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO
HCM:	HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA
CHCM:	CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA
SNP:	POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO
MPO:	MIELOPEROXIDASE
AAT:	ALFA-1 ANTITRIPSINA
HDL:	LIPOPROTEÍNA DE ALTO DENSIDADE
LDL:	LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE
STA:	SÍNDROME TORÁCICA AGUDA
TFG:	TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. OBJETIVOS .....	12
2.1 OBJETIVO GERAL .....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
3. METODOLOGIA .....	12
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	12
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	13
4. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
4.1 CARACTERIZAÇÃO, FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DA AF.....	13
4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	15
4.3 TERAPIA MEDICAMENTOSA COM A HU.....	15
4.4 POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO.....	16
4.5 INFLUÊNCIA DE SNPS COM A RESPOSTA FARMACOLÓGICA DE DIFERENTES DROGAS.....	17
5. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	18
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	19
5.2 INFLUÊNCIA DE SNPS NA FARMACOGENÉTICA DA HU EM PACIENTES COM AF.....	19
6. CONCLUSÃO.....	22
7. CRONOGRAMA.....	22
8. ORÇAMENTO.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	23

## 1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é caracterizada pela alteração física e fisiológica dos eritrócitos que adquirem o formato de foice, do inglês *sickle*, termo responsável por nomear a doença (GALIZA-NETO; PITOMBA, 2002). Essa alteração morfológica do eritrócito se dá pela substituição de uma timina por uma adenina na posição 6 da extremidade N do cromossomo 11, levando à formação da hemoglobina variante S (HbS). As hemoglobinas variantes sofrem polimerização em condição de hipóxia causando uma mudança na morfologia do eritrócito (PLATT, 2008; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019). Com isso, os eritrócitos tornam-se rígidos e perdem a mobilidade, características essas que desencadeiam os processos mais comuns da anemia falciforme (AF): anemia hemolítica e crise vasclusiva. Processos esses que estimulam uma cascata de alterações que favorecem o aparecimento das manifestações clínicas (GALIZA-NETO; PITOMBA, 2002), tais como disfunção endotelial, deficiência de óxido nítrico, inflamação, estresse oxidativo e ativação plaquetária (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

A terapia medicamentosa mais utilizada, em pacientes com manifestações mais severas, na AF é a hidroxiureia (HU), agente citotóxico, responsável pela diminuição dos índices de mortalidade e das complicações clínicas mais graves, como a hemólise, crise vaso-oclusiva e a síndrome torácica aguda (TORRES; CONRAN, 2018). O principal mecanismo de ação da HU consiste na estimulação da produção de hemoglobina fetal (HbF), cujo aumento está associado à redução do percentual de HbS (LONERGAN; CLINE; ABBONDANZO, 2001) conseqüentemente, impedimento da polimerização da HbS e da falcização das hemácias.

Entretanto, a resposta à HU não é unânime, visto que alguns pacientes não apresentam a melhora esperada mesmo atingindo a dose máxima tolerada. Essa variação pode ser justificada pelo metabolismo desses pacientes, que varia de lento a ultrarrápido, assim como pelas mutações em genes envolvidos na fisiopatologia da AF (BOŽINA; BRADAMANTE; LOVRIC, 2009; BOCK, 2014).

O tipo de variação genética mais recorrente é denominado polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) (WRIGHT, 2005). Essas mutações são caracterizadas pela troca de uma base nitrogenada por outra na sequência do genoma, podendo assim causar variações na expressão dos genes (WRIGHT, 2005; MARTH *et al.*, 1999).

Com base no exposto acerca da variabilidade metabólica na resposta medicamentosa da HU e considerando os distúrbios clínicos secundários à AF, esse estudo teve como

objetivo investigar a influência SNPs na resposta à HU em pacientes com AF, com o propósito de auxiliar a medicina de precisão listando os polimorfismos e associando as interações farmacológicas, a fim de adequar a dosagem de acordo com o perfil genético do paciente. Mais especificamente buscamos: relacionar SNPs com a resposta farmacológica de xenobióticos; analisar estudos que elucidem sobre polimorfismos gênicos associados à variação na metabolização da HU; investigar esses dados aplicados em indivíduos em uso de HU; e descrever a associação entre esses polimorfismos com a biodisponibilidade da HU.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral:**

Investigar a influência de SNPs na resposta à HU em indivíduos com AF.

### **2.2 Específicos:**

- Relacionar polimorfismos de nucleotídeo único com a resposta farmacológica de xenobióticos ;
- Analisar estudos que elucidem sobre polimorfismos gênicos associados à variação na metabolização da HU;
- Investigar esses dados aplicados em indivíduos em uso de HU;
- .Descrever a associação entre esses polimorfismos com a biodisponibilidade da HU.

## **3. METODOLOGIA**

O presente estudo é uma revisão sistemática, cuja pergunta de investigação foi: “Polimorfismos de nucleotídeo único são capazes de alterar a resposta farmacológica da HU em pacientes com AF?” O levantamento bibliográfico foi realizado através das seguintes bases de dados e periódicos: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), entre 2022 e 2023. As palavras chaves utilizadas foram: *sickle cell anemia*, *hydroxyurea*, *SNPs*, *pharmacogenomics*. O método booleano foi aplicado em conjunto com o fluxograma de acordo com o proposto pela declaração de Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises (PRISMA), para a realização foram utilizados estudos publicados entre 2004 e 2023.

### **3.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo artigos que investigam a influência de SNPs na biodisponibilidade da HU aplicada a pacientes com AF.

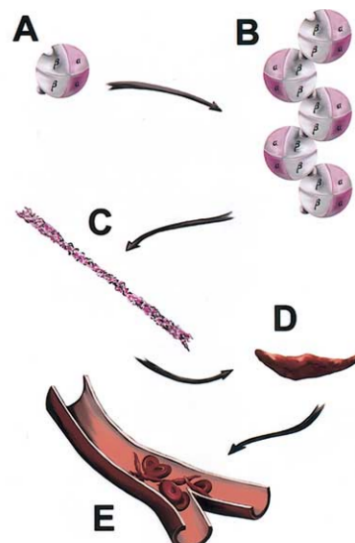
### **3.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo, revisões sistemáticas, integradoras ou de literatura, meta-análises, estudos que correlacionam a HU com alguma doença que não seja a AF, estudos que não possuam enfoque nas enzimas investigadas e/ou tenham sido publicados em uma língua diferente de inglês, português e espanhol.

## **4. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **4.1 Caracterização, fisiopatologia e epidemiologia da anemia falciforme**

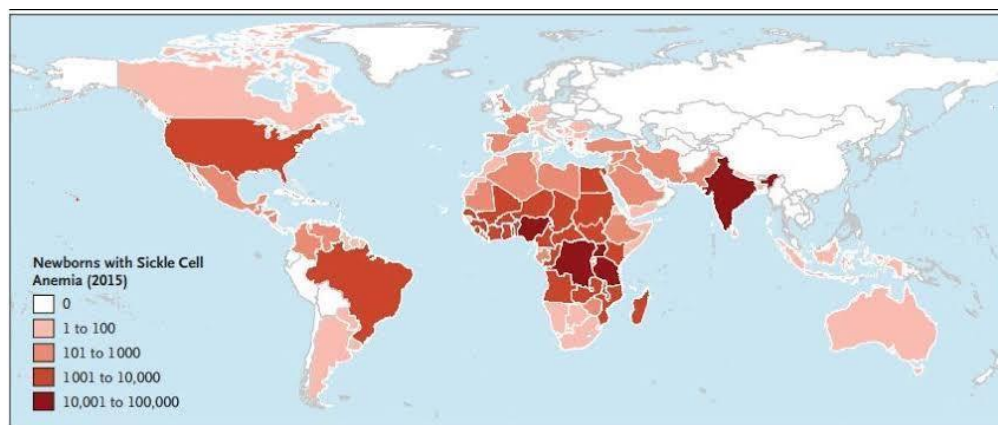
A AF é uma doença monogênica autossômica recessiva caracterizada pela substituição da base nitrogenada timina (T) por uma adenina (A) no sexto códon da do gene da globina beta ( $\beta$ ) (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Essa substituição acarreta na formação de uma valina, onde em condições normais formaria um ácido glutâmico, que ocasiona no surgimento de uma hemoglobina variante denominada hemoglobina S (HbS) que possui propriedades físico-químicas diferentes da hemoglobina normal (GALIZA-NETO; PITOMBA, 2002). Devido a essas mudanças, ocorrem alterações na estrutura molecular da hemoglobina que devido a estabilidade e solubilidade tende a formar polímeros rijos e insolúveis em meio desoxigenado. Esse processo muda a morfologia dos eritrócitos que adquire formato de foice (Figura 1) que por serem rígidos e de fácil adesão, aglomeram com glóbulos brancos na parede do endotélio formando trombos que impossibilita o fluxo sanguíneo, gerando o fenômeno chamado vasocclusão. (KATO et al., 2018; LONERGAN; CLINE; ABBONDANZO, 2001).



**Figura 1:** Diagrama representativo do processo de falcização do eritrócito e de vasocclusão. A representada pela molécula de hemoglobina composta por duas cadeias de globina  $\alpha$  e duas cadeias de globina  $\beta$ ; em B as moléculas se agregam dando início ao processo de polimerização; em C os polímeros se agrupam, em D o eritrócito falcizado é formado e em E os eritrócitos falcizados geram a vasocclusão (LONERGAN; CLINE; ABBONDANZO, 2001).

A doença falciforme apresenta prevalência na África subsariana, na bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio e Índia (PIEL; STEINBERG; REES, 2017). A distribuição da hemoglobina S se associa a endemicidade de malária, devido à hipótese de que indivíduos heterozigotos para HbS (HbAS) possuem melhor resposta imune ao parasita (KATO *et al.*, 2018). Devido ao período escravocrata a disseminação da doença foi expandida, especialmente para as Américas e para a Europa Ocidental (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

A literatura elucidada que no ano de 2010, 203.000 bebês nasceram com AF na África subsariana (KATO *et al.*, 2018). É estimado que nasçam por ano 300.000 bebês com AF (Figura 2), sendo esses nascimentos concentrados, em sua maioria, na Nigéria, na República Democrática do Congo e na Índia (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).



**Figura 2:** Número de recém-nascidos com anemia falciforme em cada país em 2015 (PIEL; STEINBERG; REES, 2017)

A incidência da AF varia conforme o país, a raça e a etnicidade, sendo as populações com maior número de imigração e miscigenação, como a do Brasil, as mais afetadas (KATO *et al.*, 2018). Os avanços no tratamento da AF obteve significativo avanço ao longo dos anos, com melhora da qualidade de vida e aumento da longevidade dos portadores da doença, entretanto, diversas populações permanecem com alta mortalidade que pode ser justificada devido a problemas sócio-econômicos, visto que a dificuldade ao acesso à saúde, impossibilita o diagnóstico precoce e por conseguinte, o tratamento e prognóstico (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

#### 4.2 Manifestações clínicas

Os danos causados pela desordem nos vasos sanguíneos podem causar uma isquemia capaz de atingir diferentes órgãos. A adesão celular das hemácias falcizadas em conjunto com plaquetas e glóbulos brancos causam trombos que interrompem a corrente sanguínea, esse evento é denominado vasocclusão. Com o fenômeno ocorre o recrutamento de neutrófilos que irá ativar o estado inflamatório, estresse oxidativo acarretam em lesões endoteliais, episódios de dor e podem gerar morte tecidual em diferentes órgãos (BUCHANAN *et al.*, 2004). Essa cascata justifica a incidência de acidente vascular cerebral (AVC), infarto cerebral silencioso, infarto renal, cardiopatia, sequestro esplênico e síndrome torácica aguda (STA) (STEINBERG, 2008). Além disso, devido a alterações hemodinâmicas da anemia hemolítica, o sistema cardiovascular acaba sendo afetado, podendo levar a pressão arterial cronicamente elevada, dilatação e estresse da parede do ventrículo, infarto, resistência vascular sistêmica, dentre outros distúrbios cardiovasculares (GLADWIN, 2016).

É estimado que a STA afete cerca de 15-40% dos pacientes com AF (SCHNOG *et al.*, 2004), e é decorrente do sequestro das células falcizadas, desequilíbrio do perfil lipídico e trombose nos vasos sanguíneos pulmonares. Doenças pulmonares são comuns na AF e são caracterizadas por dispneia com obstrução ou restrição pulmonar e hipertensão pulmonar. Esses distúrbios são causados devido a fibrose decorrente da vasoclusão (SCHNOG *et al.*, 2004).

Uma das causas que comumente levam à mortalidade precoce na AF é o infarto, cerca de 11% dos portadores sofrem esse mal (SCHNOG *et al.*, 2004; GLADWIN, 2016). Os fatores de risco são a baixa de hemoglobina em conjunto com o aumento leucocitário (SCHNOG *et al.*, 2004). Isquemia e hemorragia podem ocorrer ao longo da vida dos portadores, ainda que sejam mais comuns em pacientes mais jovens.

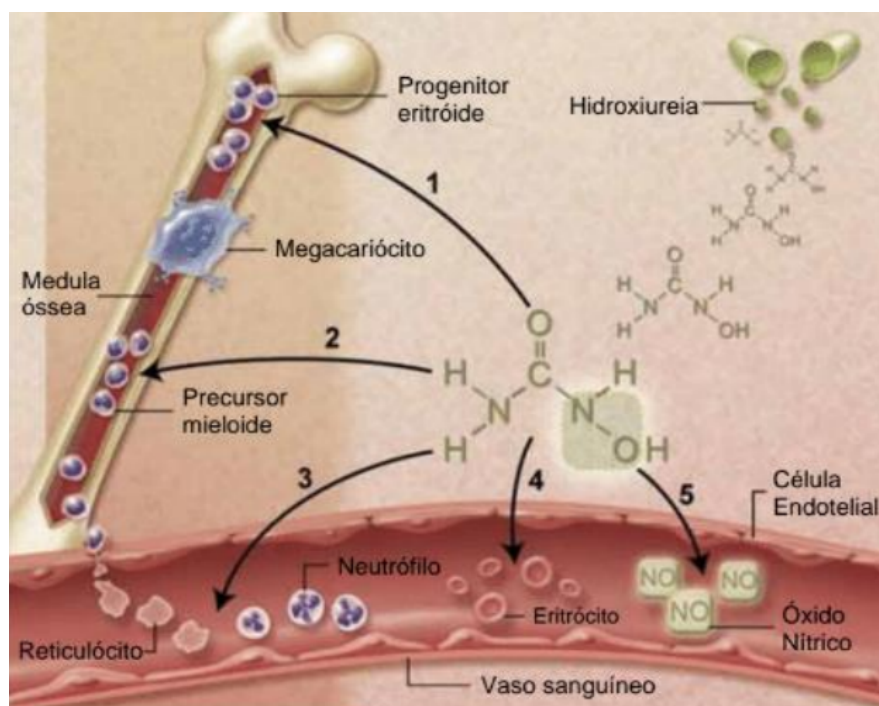
### **4.3 Terapia medicamentosa com a HU**

A HU é a terapia medicamentosa mais utilizada e indicada nos casos mais graves de AF. Ainda que seu mecanismo não tenha sido completamente elucidado, seu principal papel consiste em interferir na fase S do ciclo celular com a ação específica na ribonucleotídeo redutase, impedindo assim, a conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos e interrompendo a divisão celular (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

A literatura associa o uso de HU à redução de cerca de 40% da mortalidade causada pela AF, além de impedir o surgimento de episódios dolorosos e da STA (BUCHANAN *et al.*, 2004). A HU estimula o progenitor eritróide produzir hemoglobina fetal (HbF), além de elevar os índices hematimétricos como volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) (YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2018), a fim de equilibrar a quantidade e concentração dos eritrócitos presentes na corrente sanguínea. A taxa de polimerização é proporcional à concentração intraeritrocitária de HbS e inversamente proporcional à concentração de HbF, que tanto substitui a HbS quanto interfere na polimerização da HbS (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019). Portanto, o papel da HU é o de aumentar os níveis de HbF a fim de impedir a falcização do eritrócito.

A HU atua na redução dos leucócitos, especialmente nos neutrófilos, células que se agregam ao endotélio juntamente com as hemácias falcizadas, gerando inflamação local através da produção de mediadores inflamatórios, que induzem a formação de espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo, lesão endotelial e redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NUR *et al.*, 2011; PLATT, 2021).





**Figura 3:** Esquemática da atuação da HU na AF. (Adaptado de WARE, 2010).

Além disso, a HU aumenta a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), molécula vasodilatadora, antiagregante, antitrombótica e antioxidante, responsável pela regulação endotelial dos vasos sanguíneos (GLADWIN *et al.*, 2002; WARE, 2010). Com a vasodilatação endotelial, os eritrócitos correm menor risco de se agregarem às paredes endoteliais e interromperem assim o fluxo sanguíneo, podendo causar morte tecidual (LONERGAN; CLINE; ABBONDANZO, 2001; YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2018).

Todavia, a resposta à HU não é unânime, visto que alguns pacientes não apresentam a melhora esperada mesmo atingindo a dose máxima tolerada. Essa variação pode ser justificada pelo perfil metabólico desses pacientes, que varia de lento a ultrarrápido. Essa diferença no perfil metabólico pode ser decorrente de polimorfismos em genes associados à fisiopatologia da doença, capazes de alterar a metabolização e a biodisponibilidade da HU.

#### 4.4 Polimorfismos de nucleotídeo único

A variação genética é caracterizada pela repetição de um processo mutacional no genoma. A mutação pode ser na sequência de todo um genoma ou em padrões de locis variáveis, além disso, pode não apresentar sinais, apresentar uma vantagem ou desvantagem ao portador (WRIGHT, 2005). Dessa forma, esses polimorfismos são passados hereditariamente de geração em geração, e essas variações genéticas podem gerar

predisposição a diferentes tipos de doenças, alergias e resposta farmacológica (ZUPA *et al.*, 2009).

Existem diferentes tipos de variações genéticas, mas a mais recorrente é denominada polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), que consiste em uma mutação causada por uma substituição de uma única base nitrogenada em uma posição específica do genoma que está presente em pelo menos 1% da população (WRIGHT, 2005; MARTH *et al.*, 1999). Ainda que a maioria dos SNPs seja de caráter neutro, existem alguns que podem influenciar diferentes doenças, a exemplo do gene *APOE E4* e sua relação com a predisposição ao Alzheimer, *PPARG P12A* e sua associação com a diabetes mellitus e *CFTR* e a fibrose cística (SAFIEH; KORCZYN; MICHAELSON, FLOREZ *et al.*, 2007; CLANCY *et al.*, 2020). Além de poderem influenciar na predisposição a doenças, os SNPs, devido a capacidade de modificar a biodisponibilidade, metabolismo, afinidade, replicação e reparação, podem influenciar na resposta farmacológica de diferentes fármacos.

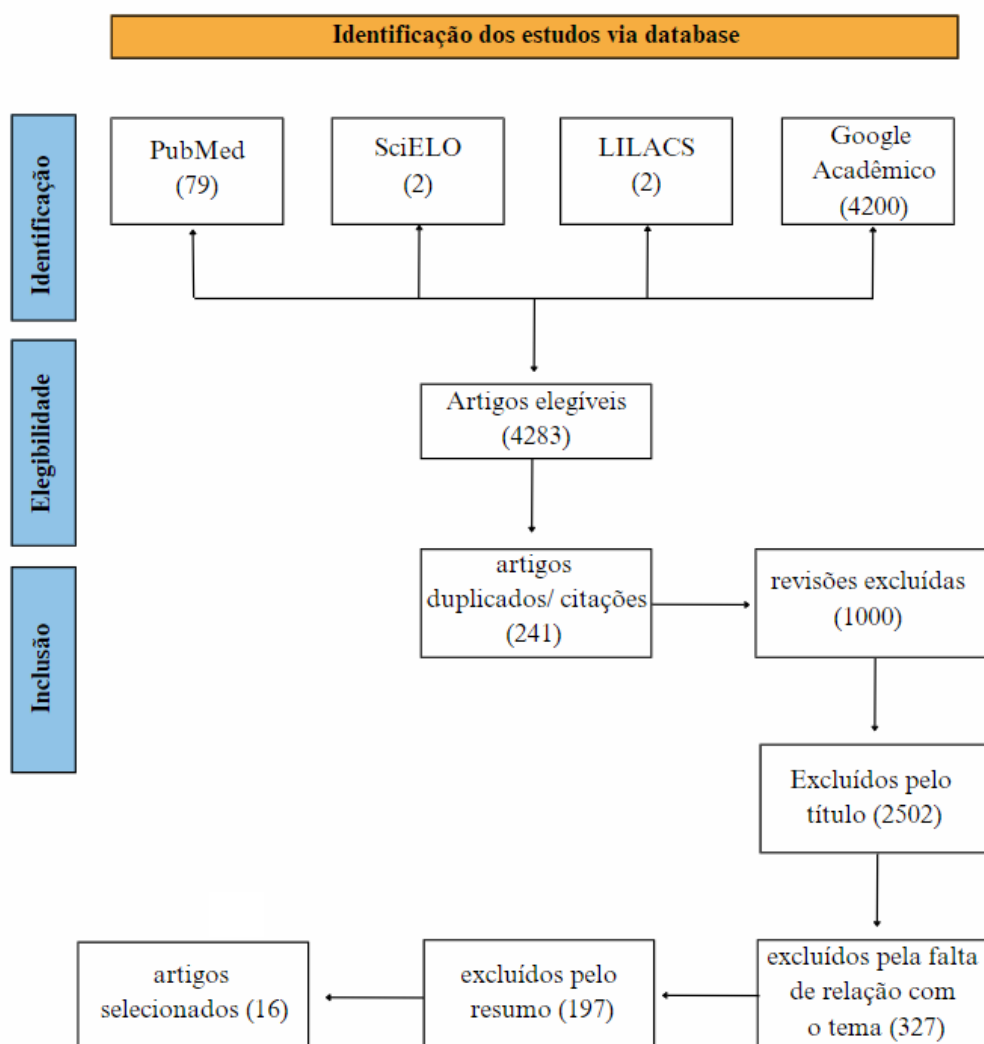
#### **4.5 Relação entre SNPs e resposta farmacológica de diferentes fármacos**

A literatura elucida a associação de polimorfismos genéticos em enzimas metabolizadoras de drogas com a variabilidade na resposta de diferentes drogas, sendo capazes de influenciar na biodisponibilidade dos xenobióticos, alterando sua eficácia e toxicidade (YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2018). Estudos associam polimorfismo no gene *ALOX5* a variação na resposta de drogas antiasmáticas e a resposta a um inibidor da colinesterase em pacientes com Alzheimer (POIRIER *et al.*, 1995; DRAZEN *et al.*, 1999).

A superfamília das CYP450 se relaciona com a biotransformação de diferentes moléculas como drogas, toxinas e carcinógenos (BOŽINA; BRADAMANTE; LOVRIC, 2009). Muitas subfamílias CYP, como CYP1 e CYP2 são altamente induzíveis por xenobióticos, dessa forma o resultado da indução enzimática depende da atividade farmacológica dos compostos originais e de seus metabólitos (MCGRAWL; WALLER, 2012). Com isso, polimorfismos associados à proteína CYP têm sido alvo de pesquisas farmacogenéticas. Estudos associaram polimorfismos em CYP2C9 a variação da resposta à varfarina, acenocumarol e fenitoína (TABRIZI *et al.*, 2002; KIRCHHEINER *et al.*, 2004). Considerando as interações entre SNPs e a resposta a diferentes fármacos, cabe analisar a relação entre essas mutações com a resposta à HU.

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Com base nas pesquisas realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Google Acadêmico utilizando as palavras-chaves predeterminadas, 4283 arquivos foram encontrados. Duzentos e quarenta e um (241) artigos duplicados, citações e monografias foram excluídos, restando assim 4042 artigos. A triagem seguinte consistiu na exclusão de revisão de literatura, integrativa ou sistemática e estudos de caso resultando no descarte de 1000 artigos. Dos 3042 artigos restantes, foram excluídos 2502 estudos após análise do título e 327 estudos excluídos pela falta de relação com o objetivo proposto por essa pesquisa, sobrando 213 estudos a serem analisados (Figura 4). A posteriori, 197 trabalhos foram excluídos após a leitura do resumo, restando, por fim, 16 artigos que compuseram esse estudo.



**Figura 4:** Esquema de Seleção de Artigos da Base de Dados com Método de Fluxograma PRISMA. HU: hidroxiureia; AF: anemia falciforme.

## 5.1 Características dos estudos incluídos

Dos 17 estudos selecionados, 5 tinham dados do Brasil, 8 dos Estados Unidos, 1 de Gana, 1 de uma parceria entre Portugal e Angola e 1 da Arábia Saudita. Os estudos foram realizados entre 2004 e 2023. O número de pacientes incluídos nesses estudos variou de 14 a 449, com média de idade que variaram de 0 a 35 anos. Ao todo 41 SNPs foram analisados (Quadro 1).

**Quadro 1:** Esquemática dos artigos e polimorfismos selecionados e suas respectivas associações clínicas.

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Gene</b>	<b>Achados</b>
YAHOUÉDÉHOU, <i>et al.</i>	2018	rs2333227	<i>MPO</i>	↓CT
YAHOUÉDÉHOU, <i>et al.</i>	2020	rs3892097	<i>CYP2D6</i>	↑ eficácia
WYSZYNSKI, <i>et al.</i>	2004	rs2209331	<i>CYP2C9</i>	↑ Hb
NOURAIE <i>et al.</i>	2021	rs1487033793	<i>CYB5R3</i>	↑ eficácia
ALLARD <i>et al.</i> FRIEDRISCH <i>et al.</i>	2021 2016	rs1427407	<i>BCL11A</i>	↑ HbF
MANU <i>et al.</i> GREEN <i>et al.</i> FRIEDRISCH <i>et al.</i>	2022 2013 2016	rs11886868	<i>BCL11A</i>	↑ HbF
MANU <i>et al.</i>	2022	rs6706648	<i>BCL11A</i>	↑ HbF
MANU <i>et al.</i>	2022	rs7606173	<i>BCL11A</i>	↑ HbF
SOBASH <i>et al.</i> GREEN <i>et al.</i> FRIEDRISCH <i>et al.</i>	2011 2013 2016	rs4671393	<i>BCL11A</i>	↑ HbF
GREEN <i>et al.</i> ALELUIA <i>et al.</i>	2013 2017	rs766432	<i>BCL11A</i>	↑ HbF
GREEN <i>et al.</i>	2013	rs7557939	<i>BCL11A</i>	↑ HbF
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs12500437	<i>DCHS2</i>	↑ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs13109747	<i>DCHS2</i>	↑ eficácia

GINETE <i>et al.</i>	2023	rs1352714	<i>DCHS2</i>	↓ LDH
GINETE <i>et al.</i> MA <i>et al.</i>	2023 2007	rs7993418	<i>FLT1</i>	↑ HbF
YAHOUÉDÉHOU, <i>et al.</i>	2020	rs2298720	<i>SLC14A1</i>	↑ creatinina ↓ AAT
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs2291075	<i>SLC01B1</i>	↑ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs16966563	<i>NOS2</i>	↑ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs3730017	<i>NOS2</i>	↑ eficácia
SHEEHAN <i>et al.</i>	2014	rs61743453	<i>SALL2</i>	↑ eficácia
SCHAEFER <i>et al.</i>	2016	rs2814778	<i>DARC</i>	↓ albuminúria
YAHOUÉDÉHOU, <i>et al.</i>	2020	rs7943316	<i>CAT -21</i>	↓ linfócitos; ↓ plaquetas; ↓ AAT
YAHOUÉDÉHOU, <i>et al.</i>	2020	rs1001179	<i>CAT -262</i>	↓ linfócitos; ↓ plaquetas.
SCHAEFER <i>et al.</i>	2016	rs12094024	<i>CYP4B1</i>	↑ TFG
YAHOUÉDÉHOU, <i>et al.</i>	2018	rs2031920	<i>CYP2E1</i>	↓ HCM ↓ VCM ↓ AAT
YAHOUÉDÉHOU, <i>et al.</i>	2018	rs3813866	<i>CYP2E1</i>	↓ HCM ↓ VCM ↓ AAT
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs79295524	<i>DCHS2</i>	↓ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs17373874	<i>DCHS2</i>	↓ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs17031722	<i>DCHS2</i>	↓ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs34198557	<i>EML1</i>	↓ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs9389412	<i>MAP3K5</i>	↓ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs16979033	<i>EGFL6</i>	↓ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs1058396	<i>SLC14A1</i>	↓ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs28626308	<i>RHPN2</i>	↓ eficácia
GINETE <i>et al.</i>	2023	rs885337	<i>PKD1L1</i>	↓ eficácia

SCHAEFER <i>et al.</i>	2016	rs73885319	<i>APOL1 G1</i>	↑ albuminúria
SCHAEFER <i>et al.</i>	2016	rs60910145	<i>APOL1</i>	↑ albuminúria
SCHAEFER <i>et al.</i>	2016	rs28376707	<i>ZFHX4</i>	↑ leucócitos
HASSAN <i>et al.</i>	2018	rs1800629	<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	↑ perfil inflamatório
HASSAN <i>et al.</i>	2018	rs4073	<i>IL-8</i>	↑ perfil inflamatório
VALENTE-FROSS ARD <i>et al.</i>	2019	rs2814778	<i>ZNF259/ZPR1</i>	↑ perfil lipídico

CYP: citocromo P450; MPO: mieloperoxidase; CYB: citocromo B5 redutase; BCL11A: linfoma de células B/leucemia 11A; DCH2: Dachshaus caderina relacionado 1; FLT1: tirosina quinase 1 relacionada ao receptor do fator 1 estimulador; SLC: transportador de soluto; NOS2: óxido nítrico-sintase; SALL2: fator de transcrição Spalt; DARC: Duffy antígeno/receptor de quimiocina; Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal; AAT: alfa-1 antitripsina; LDH: lactato desidrogenase; CAT: catalase; IL8: interleucina 8; *TNF- $\alpha$* : fator de necrose tumoral; EML1: proteína associada a microtúbulos nos equinodermos tipo 1; AAT: alfa-1 antitripsina; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; LDH: lactato desidrogenase; EGF: fator de crescimento epidermal; APOL1: apolipoproteína L1; ZNF/ZF: proteína dedo de zinco; Hb: hemoglobina; MAP3K5: proteína ativada por mitogênio quinase quinase quinase; RHPN2: proteína ligada a teofilina; PKD1L1: policistina 1; HbF: hemoglobina fetal; TFG: tempo de filtração glomerular; HU: hidroxiureia.

## 5.2 Influência de SNPs na resposta terapêutica de pacientes com AF em uso de HU

A MPO é uma enzima responsável por catalisar as reações oxidativas, com isso produz radicais livres que irão iniciar a peroxidação lipídica, que pode resultar em morte celular (BUSHUEVA *et al.*, 2015). A literatura elucida que o polimorfismo  $-463G>A$  é responsável pela diminuição da expressão de MPO (BAG *et al.*, 2014), enzima cuja deficiência é associada ao menor risco de doença cardiovascular e diminuição dos índices de colesterol sérico (KUTTER *et al.*, 2000). O genótipo homocigoto selvagem GG ( $-463G>A$ ) (Tabela 1) foi relacionado a menores índices de colesterol total e do LDL-C em pacientes com AF em terapia com HU (YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2018). O genótipo heterocigoto variante (GA) e o homocigoto variante (AA) para o polimorfismo *CYP2D6* rs3892097 (Tabela 1) foram associados ao aumento dos índices hematimétricos (VCM e HCM) e ferro sérico, além de diminuição do colesterol total e suas frações, da fosfatase alcalina e ácido úrico. Esses dados sugerem aumento dos efeitos da HU nesses pacientes portadores da mutação, e consequentemente, da eficácia, considerando o potencial da HU de aumentar os índices de HbF, assim como o volume e concentração dos eritrócitos (YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2020).

Os pacientes com AF apresentam geralmente aumento dos valores do perfil lipídico e glicêmico, exceto HDL-C, sugerindo associações entre a AF e interações cardiovasculares negativas, maior risco de trombose e episódios vasoclusivos (SEIXAS *et al.*, 2010; YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2020). A literatura associa a HU com a diminuição do colesterol total e LDL e aumento do HDL-C com a melhora do perfil lipídico, diminuindo assim os riscos de lesões vasculares e endoteliais (YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2020). O genótipo heterozigoto variante (CT) do polimorfismo CYP2C9 432 C>T apresentou aumento de 3% da HbF em relação ao genótipo selvagem (CC), e de 11% no genótipo homozigoto variante (TT) em relação ao genótipo selvagem (CC), dessa forma, há associação do alelo variante T com a potencialização da HU nesses pacientes (WYSZYNSKI *et al.*, 2004), uma vez considerada a capacidade da HU de aumentar os índices de HbF, de VCM e de HCM (SILVA-PINTO *et al.*, 2013; YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2018).

Também foram observados polimorfismos ligados a família da citocromo redutase (CPR), como a citocromo b5 redutase, capaz de controlar a concentração de ferro dos eritrócitos. Sabe-se que a sua deficiência pode ser associada ao metabolismo de xenobióticos (BHAGAVAN, 2015). Foi encontrada associação entre o polimorfismo *CYBR5* C>G (Tabela 1) com o risco de hemólise nos pacientes em uso da HU. Os pacientes em uso de HU e portadores do genótipo heterozigoto (CG) ou homozigoto variante (GG) apresentaram redução dos componentes hemolíticos, assim como menor velocidade de regurgitação tricúspide (NOURAIE *et al.*, 2021).

Três loci polimórficos principais são responsáveis pela facilitação da expressão de HbF: *XMNI-HBG2* em 11p15.4, *BCL11A* em 2p16.1 e a região intergênica *HBSIL-MYB* em 6q23.3, que contribuem com cerca de 20-50% na variação nos valores de HbF (THEIN; MENZEL, 2009). Estudos avaliaram a influência de polimorfismos no gene *BCL11A* (Tabela 1) em pacientes com AF em tratamento com a HU. Os achados demonstraram associação entre o alelo variante ao aumento de HbF, sendo que o polimorfismo rs1427407 também foi associado ao aumento da concentração de hemoglobina total (ALLARD *et al.*, 2021; FRIEDRISCH *et al.*, 2016; MANU *et al.*, 2022; GREEN *et al.*, 2013). Esses dados corroboram o estudo de uma coorte brasileira realizado por Sales *et al.* em pacientes com AF no qual o alelo variante no locus polimórfico de *BCL11A* esteve associado a valores mais altos de HbF em relação ao alelo selvagem (SALES *et al.*, 2020). O aumento de HbF é inversamente proporcional à diminuição de HbS, conseqüentemente, diminuição dos danos causados pela polimerização dos eritrócitos (COKIC *et al.*, 2003). A presença do alelo variante dos polimorfismos rs12500437, rs13109747, rs1352714 no gene *DCHS2* foi

apresentada como uma vantagem para os pacientes, uma vez que os portadores do alelo obtiveram melhor resposta da HU, os pacientes apresentaram menor número de internações e de crises de dor após o tratamento. Além disso, o genótipo homocigoto variante de rs79295524 (Tabela 1) foi associado a valores menores de lactato desidrogenase (LDH), enzima conhecida por ser um marcador de hemólise (GINETE *et al.*, 2023). O gene *FLT1* codifica um receptor de tirosina quinase relacionado ao crescimento endotelial vascular importante na proliferação e diferenciação celular (MA *et al.*, 2007). Achados de Ginete *et al.* realizados em pacientes com AF em terapia com a HU associaram a variante rs7993418 ao aumento de HbF, corroborando os resultados encontrados por Ma *et al.* realizados com uma população americana.

Variantes no gene *NOS2*, associado ao estresse oxidativo, foram associadas ao aumento da eficácia da HU, apresentando maiores valores de hemoglobina total, hemácias, bem como diminuição de leucócitos, neutrófilos, LDH e no número das internações decorrentes das manifestações clínicas (GINETE *et al.*, 2023). Sugerindo, portanto, melhor resposta da HU nos pacientes portadores do alelo variante. O polimorfismo G>A do gene *SLC14A1* foi associado ao aumento de creatinina sérica e diminuição da glicoproteína alfa-1 antitripsina (AAT) (Tabela 1) em pacientes com AF em terapia com a HU (YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2020). A AAT apresenta valores altos em infecções e neoplasias, além de atuar na inibição da protease de neutrófilos (STRNAD *et al.*, 2020). O aumento da creatinina pode ser justificado pela utilização da HU. A variante *SLC01B1* C>T foi associada à melhor resposta da HU. (WU *et al.*, 2021). A HU atua na proteção e melhora de nefropatias causadas pela AF decorrentes da vasculopatia renal secundária aos processos ocorridos devido o mecanismo da doença, com o aumento da taxa de filtração glomerular, controle na concentração da urina e cistatina C, além disso, a melhora do quadro hemolítico auxilia a excreção urinária de albumina, evitando a albuminúria (PRESSIAT *et al.*, 2020; OBADINA *et al.*, 2023; DAY *et al.*, 2012). Estudos com pacientes com AF em tratamento com a HU associaram o genótipo variante de *CYP4B1* A>C (Tabela 2) associado à maior taxa de filtração glomerular (SCHAEFER *et al.*, 2016), sugerindo que o polimorfismo pode estar associado a melhor resposta da HU relacionada ao perfil renal.

**Tabela 1:** Influência de SNPs na resposta à HU em pacientes com AF.



SNPs	Polimorfismo genético	Gene	Manifestação	População	Mediana de Idade	País	Estudo	Ref
rs2333227	G>A	<i>MPO</i>	diminuição do colesterol total.	102	11	Brasil	caso-controle	YAHOUÉDÉHOU, <i>et al.</i> , 2018.
rs3892097	G>A	<i>CYP2D6</i>	potencialização da eficácia.	45	15	Brasil	estudo transversal	YAHOUÉDÉHOU <i>et al.</i> , 2020.
rs1799853	C>T	<i>CYP2C9</i>	aumento de Hb	214	-	EUA	estudo transversal	WYSZYNSKI <i>et al.</i> , 2004.
rs1487033793	C>G	<i>CYB5R3</i>	melhora do estado hemolítico.	270	>18	EUA	estudo transversal	NOURAIÉ <i>et al.</i> , 2021
rs1427407	G>T	<i>BCL11A</i>	aumento de HbF.	425 121	2-18 21	Alemanha Brasil	estudo transversal coorte	ALLARD <i>et al.</i> , 2021; FRIEDRISCH <i>et al.</i> , 2016
rs11886868	C>T	<i>BCL11A</i>	aumento de HbF.	110 47 121	<18 12.5 21	Gana EUA Brasil	estudo transversal coorte	MANU <i>et al.</i> , 2022; GREEN <i>et al.</i> , 2013; FRIEDRISCH <i>et al.</i> , 2016.
rs6706648	C>T	<i>BCL11A</i>	aumento de HbF.	110	<18	Gana	estudo transversal	MANU <i>et al.</i> , 2022.
rs7606173	G>T	<i>BCL11A</i>	aumento de HbF.	110	<18	Gana	estudo transversal	MANU <i>et al.</i> , 2022.
rs4671393	G>A	<i>BCL11A</i>	aumento de HbF.	93 47 121	34 12.5 21	EUA Brasil	estudo transversal coorte	SOBASH <i>et al.</i> , 2011; GREEN <i>et al.</i> , 2013; FRIEDRISCH <i>et al.</i> , 2016
rs766432	A>C	<i>BCL11A</i>	aumento de HbF.	47	12.5	EUA Brasil	estudo transversal	GREEN <i>et al.</i> , 2013; ALELUIA <i>et al.</i> , 2017.
rs7557939	G>A	<i>BCL11A</i>	aumento de HbF.	47	12.5	EUA	estudo transversal	GREEN <i>et al.</i> , 2013.
rs12500437	G>T	<i>DCHS2</i>	potencialização da HU.	123	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs13109747	C>T	<i>DCHS2</i>	potencialização da HU.	123	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs1352714	T>C	<i>DCHS2</i>	diminuição de LDH.	68	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs7993418	G>A	<i>FLT1</i>	aumento de HbF.	93 299	<18	Portugal e Angola; EUA.	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023; MA <i>et al.</i> , 2007.
rs2298720	G>A	<i>SLC14A1</i>	aumento de creatinina; redução de AAT.	45	15	Brasil	estudo transversal	YAHOUÉDÉHOU, <i>et al.</i> , 2020.
rs2291075	C>T	<i>SLC01B1</i>	melhor resposta da HU.	157	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs16966563	T>C	<i>NOS2</i>	aumento da resposta da HU.	89	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs3730017	G>A	<i>NOS2</i>	aumento da resposta da HU.	89	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs61743453	G>C	<i>SALL2</i>	aumento de HbF.	171	10.4	EUA	coorte	SHEEHAN <i>et al.</i> , 2014.
rs12094024	A>C	<i>CYP4B1</i>	aumento de TFG	449	<13	EUA	coorte	SCHAEFER <i>et al.</i> , 2016
rs2814778	C>T	<i>DARC</i>	efeito protetor contra albuminúria	449	<13	EUA	coorte	SCHAEFER <i>et al.</i> , 2016.

CYP: citocromo P450; MPO: mieloperoxidase; CYB: citocromo B5 redutase; BCL11A: linfoma de células B/leucemia 11A; DCH2: Dachshund caderina relacionado 1; FLT1: tirosina quinase 1 relacionada ao receptor do fator 1 estimulador; SLC: transportador de soluto; NOS2: óxido nítrico-sintase; SALL2: fator de transcrição Spalt; DARC: Duffy antígeno/receptor de quimiocina; Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal; AAT: alfa-1 antitripsina; LDH: lactato desidrogenase.

A variante G>C do gene *SALL2*, relacionado a maturação das células hematopoiéticas e com o ciclo celular (FARKAS *et al.*, 2021), foi associada ao aumento de HbF após o tratamento com HU, sugerindo que os portadores do alelo variante apresentam melhor resposta farmacológica dessa droga (SHEEHAN *et al.*, 2014). Uma coorte americana com 149 pacientes demonstrou a relação da HU com a melhora significativa da albuminúria (LAURIN *et al.*, 2014), dessa forma, é possível associar o polimorfismo rs2814778 no gene *DARC* com melhor resposta a HU, considerando a melhora do perfil renal, capacidade de filtração glomerular e ausência de lesão renal (SCHAEFER *et al.*, 2016).

Todavia, nem todos os polimorfismos avaliados foram associados a maior eficácia da HU. Dois polimorfismos ligados ao gene da catalase (*CAT* rs7943316 e rs1001179) (Tabela 2) foram associados a diminuição de leucócitos, neutrófilos e plaquetas, a diminuição dos glóbulos brancos associada a diminuição da AAT (rs7943316), com isso é sugerido que os pacientes portadores do genótipo variante apresentam menor risco do desencadeamento de processos inflamatórios do que os pacientes portadores do genótipo selvagem. Considerando que a HU é um agente citorredutor capaz de atuar na diminuição leucocitária, além de aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico, importante na AF por sua ação antioxidante e antitrombótica (GLADWIN *et al.*, 2002; WARE, 2010; YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2019), é possível relacionar a mudança desses parâmetros à menor eficácia da HU nos pacientes com o genótipo variante. Os polimorfismos *CYP2E1* rs3813866 e rs2031920 foram associados a microcitose e diminuição do índice de hemácias em pacientes em uso da HU, além de aumento de AAT (YAHOUÉDÉHOU *et al.*, 2018). Estudos associam polimorfismos de *CYP2E1* à variação na resposta e maior risco de hepatotoxicidade do paracetamol, analgésico utilizado para tratar dores de leve a moderadas (LEE *et al.*, 1996; BINMAHFOUZ; BAGHER, 2021). As variantes do gene *DCHS2* (Tabela 2) foram associadas com a piora das manifestações clínicas em pacientes com AF em tratamento com a HU (GINETE, *et al.*, 2023). A HU atua na diminuição da hemólise através do controle do estado inflamatório do paciente com a diminuição da contagem de leucócitos e plaquetas, reticulócitos e heme total, aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, além da diminuição da polimerização da hemoglobina variante causada pelo aumento de HbF (CHENOU *et al.*, 2021). Um estudo

realizado por GINETE e colaboradores observou que o polimorfismo rs17373874 no gene *DCHS2* foi associado a ocorrência de crises de dor, decorrentes da constrição da circulação sanguínea apresentada na vasclusão. Além disso, o genótipo variante de rs17031722 foi relacionado com o aumento de LDH, sugerindo assim dano tecidual nestes pacientes. Já a variante rs79295524 foi associada a maior recorrência de internações, aumento de LDH e de crises de dor (GINETE, *et al.*, 2023).

A proteína associada a microtúbulos nos equinodermos tipo 1 (*EML1*) atua na diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas (UZQUIANO *et al.*, 2019). O polimorfismo C>T em *EML1* foi associado a valores menores de HbF após o tratamento com HU e pior resposta ao fármaco (GINETE, *et al.*, 2023). A família MAPK atua em diferentes processos celulares, como proliferação, diferenciação, desenvolvimento, transformação e apoptose (ZHANG; LIU, 2002). A presença do alelo variante T (Tabela 2) em *MAP3K5* C>T foi associada a significativa microcitose e aumento leucocitário, especialmente de neutrófilos (GINETE, *et al.*, 2023). Esses achados diferem de estudos realizados por Tafrali *et al.* que associaram o alelo variante C à melhor resposta da HU. O gene *EGFL6* atua na codificação de fatores de crescimento epidérmico. Os pacientes portadores da mutação rs16979033 G>A apresentaram valores mais baixos de HbF e hemoglobina total após o tratamento com HU em relação aos portadores do genótipo selvagem GG (GINETE, *et al.*, 2023). O gene *SLC14A1*, membro da superfamília proteínas transportadores de soluto expressa na membrana dos eritrócitos, teve seu polimorfismo rs1058396 G>A associado a pior resposta a HU em portadores do alelo variante A (GINETE, *et al.*, 2023). O polimorfismo no gene *RHPN2* rs28626308 foi associado à pior resposta da HU e a propensão a acidasculares cerebrais (GINETE, *et al.*, 2023). A proteína *RHPN2* está envolvida na organização do citoesqueleto de actina. O alelo variante de *PKDILI* rs885337 foi considerado prejudicial, uma vez que os pacientes portadores da mutação apresentaram pior resposta a HU no modelo genético recessivo (GINETE, *et al.*, 2023).

Estudos em pacientes americanos com AF associaram as variantes de *APOLI* (rs73885319 e rs60910145) foram associadas a maior risco de albuminúria em pacientes com HU. Sendo assim, essas variantes podem estar relacionadas a propensão a problemas renais nos portadores (SCHAEFER *et al.*, 2016). A variante rs28376707 no gene *ZFHX4* foi associada à maior contagem de glóbulos brancos e contagem absoluta de neutrófilos em pacientes com AF em tratamento com a HU (SCHAEFER *et al.*, 2016). A HU atua de forma citorredutora nos glóbulos brancos, diminuindo a contagem dessas células pró-inflamatórias,

valores leucocitários dentro da normalidade excluem a possibilidade de inflamações ativas (YAHOUÉDÉHO *et al.*, 2020).

**Tabela 2:** Influência negativa de SNPs na metabolização da HU em pacientes com AF.

SNPs	Polimorfismo genético	Gene	Manifestação	População	Mediana de Idade	País	Estudo	Ref
rs7943316	A>T	<i>CAT</i>	diminuição de linfócitos, plaquetas e AAT.	45	15	Brasil	estudo transversal	YAHOUÉDÉHO U, <i>et al.</i> , 2020.
rs1001179	C>T	<i>CAT</i>	diminuição de linfócitos e plaquetas.	45	15	Brasil	estudo transversal	YAHOUÉDÉHO U, <i>et al.</i> , 2020.
rs3813866	G>C	<i>CYP2E1</i>	diminuição de VCM, HCM e AAT.	102	11	Brasil	caso-controle	YAHOUÉDÉHO U, <i>et al.</i> , 2018.
rs2031920	C>T	<i>CYP2E1</i>	diminuição de VCM, HCM e AAT.	102	11	Brasil	caso-controle	YAHOUÉDÉHO U, <i>et al.</i> , 2018.
rs79295524	G>C	<i>DCHS2</i>	diminuição da resposta da HU.	83	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs17373874	T>C	<i>DCHS2</i>	propensão a crises de dor.	148	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs17031722	G>T	<i>DCHS2</i>	aumento de LDH.	14	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs34198557	C>T	<i>EML1</i>	diminuição da resposta da HU.	58	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs9389412	C>T	<i>MAP3K5</i>	microcitose; aumento leucocitário.	–	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs16979033	G>A	<i>EGFL6</i>	diminuição de HbF e Hb total.	–	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs1058396	G>A	<i>SLC14A1</i>	diminuição da resposta de HU.	157	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs28626308	C>T	<i>RHPN2</i>	pior resposta da HU.	28	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs885337	A>G	<i>PKD1L1</i>	pior resposta da HU.	120	<18	Portugal e Angola	estudo transversal	GINETE <i>et al.</i> , 2023.
rs73885319	A>G	<i>APOL1 G1</i>	maior risco de albuminúria.	449	<13	EUA	coorte	SCHAEFER <i>et al.</i> , 2016.
rs60910145	T>G	<i>APOL1</i>	maior risco de albuminúria.	449	<13	EUA	coorte	SCHAEFER <i>et al.</i> , 2016.
rs28376707	C>T	<i>ZFHX4</i>	aumento leucocitário	449	<13	EUA	coorte	SCHAEFER <i>et al.</i> , 2016.
rs1800629	G>A	<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	aumento da atividade de <i>TNF-<math>\alpha</math></i>	87	33,7	Arábia Saudita	caso-controle	HASSAN <i>et al.</i> , 2018.
rs4073	A>T	<i>IL-8</i>	aumento da atividade de <i>IL-8</i>	87	33,7	Arábia Saudita	caso-controle	HASSAN <i>et al.</i> , 2018.
rs964124	C>G	<i>ZNF259/ZPR1</i>	aumento de triglicerídeos e de marcadores hemolíticos.	155	12,28	Brasil	estudo transversal	VALENTE-FROS SARD <i>et al.</i> , 2019.

CAT: catalase; IL8: interleucina 8; *TNF- $\alpha$* : fator de necrose tumoral; EML1: proteína associada a microtúbulos nos equinodermos tipo 1; AAT: alfa-1 antitripsina; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; LDH: lactato desidrogenase; EGF: fator de crescimento epidermal; APOL1: apolipoproteína L1; ZNF/ZF: proteína dedo de zinco; Hb: hemoglobina; MAP3K5: proteína ativada por mitogênio quinase quinase; RHPN2: proteína ligada a teofilina; PKD1L1: policistina 1; HbF: hemoglobina fetal; TFG: tempo de filtração glomerular; HU: hidroxiureia.

O fator de necrose tumoral alfa (*TNF- $\alpha$* ) é uma citocina pró inflamatória produzida por macrófagos e linfócitos T e atua na ativação de células endoteliais, indução da cascata de inflamação e estimulação e adesão de neutrófilos (CAVALCANTE *et al.*, 2016). A literatura atribui a HU a capacidade de diminuir a atividade desse marcador inflamatório (ZAHARAN *et al.*, 2020) O polimorfismo rs1800629 (Tabela 2) leva ao aumento da atividade da *TNF- $\alpha$*  mesmo após o tratamento com HU (HASSAN *et al.*, 2018), portanto, é possível sugerir que esse polimorfismo está associado a diminuição da resposta da HU. Outro marcador inflamatório que tem sua atividade reduzida pela HU é a interleucina 8 (IL8), principal mediadora da resposta imune inata. O polimorfismo *IL-8 -251A>T* foi associado a maior resposta de *IL-8* e conseqüentemente, piora do perfil inflamatório dos pacientes portadores do alelo variante T (HASSAN *et al.*, 2018). A proteína dedo de zinco exerce papel importante na modulação lipídica. Estudos realizados em pacientes com AF em uso de HU associaram a variante 724C>G no gene *ZNF259* com o aumento do perfil lipídico, especialmente pelo significativo aumento dos níveis de triglicerídeos, além da baixa de hemoglobina e maior contagem de glóbulos brancos (VALENTE-FROSSARD *et al.*, 2019).

## 6. CONCLUSÃO

Diversos SNPs estão ligados a genes importantes para absorção, distribuição e excreção de xenobióticos, portanto, variações causadas por polimorfismos podem alterar a farmacocinética de diferentes drogas. Dos dezessete artigos analisados, foram observadas alterações na série vermelha, série branca, perfil hemolítico, hepático, lipídeo, inflamatório e renal. Dessa forma, foi possível detectar associações com a potencialização da HU, capazes de melhorar a resposta do paciente portador do polimorfismo (*MPO -463G>A*, *CYP2D6 -1934G>A*, *CYP2C9 -432C>T*, *CYB5R 116C>G*, *BCL11A rs1427407 G>T*, rs11886868 C>T, rs6706648 C>T, rs7606173 G>T, rs4671393 G>A, rs766432 A>C e rs7557939 G>A, *DCH2 rs12500437 G>T*, rs13109747 C>T e rs1352714 T>C, *FLT1 rs7993418 G>A*, *SLC14A1 rs2298720 G>A*, *SLC01B1 597C>T*, *NOS2 rs16966563 T>C* e rs3730017 G>A, *SALL2 480G>C*, *CYP4B1 2183A>C* e *DARC -46C>T*) e outros capazes de diminuir a resposta da HU

e complicações vindas da AF (*CAT* -21A>T e -262C>T, *CYP2E1* C1053T e C-1053T, *DCHS2* G1676C, rs17373874 T>C, rs17031722 G>T, *EML1* G109C, *MAP3K5* rs9389412 C>T, *EGFL6* D535N, *SLC14A1* 838G>A, *RHPN2* G70T, *PKD1L1* rs885337 A>G, *APOLI* 1024A>G e 1152T>G, *ZFHX4* 4916C>T, *TNF-ALFA* -308G>A, *IL-8* -251A>T e *ZNF259/ZPR1* 4916C>T). Com isso, novas pesquisas com diferentes polimorfismos devem ser realizadas a fim de encontrar marcadores genéticos capazes de alterar o quadro da AF.

## 7. CRONOGRAMA

O projeto de pesquisa foi desenvolvido com objetivo de concluir em 17 meses.

**Quadro 2:** Cronograma de atividades para desenvolvimento do trabalho de conclusão de curso.

ATIVIDADES	2022									2023					
	F E V	M A R	A B R	M A I	J U N	S E T	O U T	N O V	D E Z	J A N	F E V	M A R	A B R	M A I	J U N
Levantamento da literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboração do projeto		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Entrega e apresentação do projeto					X										X
Reuniões com o orientador	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

## 8. ORÇAMENTO

**Tabela 3:** Lista de recursos necessários para execução do projeto.

N <sup>o</sup>	ITEM	VALOR UNITÁRIO
1	Computador	3.000,00
2	Impressora	1.500,00
3	Toner de impressora	60,00
4	Pacote de folhas A4	23,99
5	Internet (12 meses)	90,00
6	Energia (12 meses)	170,00
7	Caneta (KIT 4 unidades)	8,00
8	Marcador de texto	5,50
	<b>TOTAL</b>	<b>7.717,50</b>

## BIBLIOGRAFIA

ALLARD, P, et al. “Genetic Modifiers of Fetal Hemoglobin Affect the Course of Sickle Cell Disease in Patients Treated with Hydroxyurea.” **Haematologica**, vol. 107, no. 7, Oct. 2021, pp. 1577–88. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278952>.

ALELUIA, M., M., et al. “Genetic Modulation of Fetal Hemoglobin in Hydroxyurea-treated Sickle Cell Anemia.” **American Journal of Hematology**, vol. 92, no. 5, May 2017, pp. E70–72. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1002/ajh.24680>.

BAG, A., et al. “Glutathione S-Transferase T1 and Myeloperoxidase –463 G>A Genotypes in Lung Cancer Patients of Kumaun Region.” **Journal of Natural Science, Biology and Medicine**, vol. 5, no. 2, 2014, p. 293. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.4103/0976-9668.136169>.

BINMAHFOUZ, L., S., and Amina M. Bagher. “Genetic Polymorphism of the Drug-Metabolizing Enzyme Cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in a Healthy Saudi Population.” **Saudi Pharmaceutical Journal**, vol. 29, no. 11, Nov. 2021, pp. 1355–60. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.09.013>.

BLÁNQUEZ-MARTÍNEZ, D., et al. “Genetic Polymorphisms in VEGFR Coding Genes (FLT1/KDR) on Ranibizumab Response in High Myopia and Choroidal Neovascularization Patients.” **Pharmaceutics**, vol. 14, no. 8, July 2022, p. 1555. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081555>.

BOCK, KARL WALTER. “Homeostatic Control of Xeno- and Endobiotics in the Drug-Metabolizing Enzyme System.” **Biochemical Pharmacology**, vol. 90, no. 1, July 2014, pp. 1–6. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.04.009>.

BOŽINA, NADA, et al. “Genetic Polymorphism of Metabolic Enzymes P450 (CYP) as a Susceptibility Factor for Drug Response, Toxicity, and Cancer Risk.” **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**, vol. 60, no. 2, June 2009, pp. 217–42. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.2478/10004-1254-60-2009-1885>.

BUCHANAN, GEORGE R., et al. “Sickle Cell Disease.” **Hematology**, vol. 2004, no. 1, Jan. 2004, pp. 35–47. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1182/asheducation-2004.1.35>.

BUSHUEVA, OLGA, et al. “Gender-Specific Protective Effect of the –463G>A Polymorphism of Myeloperoxidase Gene against the Risk of Essential Hypertension in Russians.” **Journal of the American Society of Hypertension**, vol. 9, no. 11, Nov. 2015, pp. 902–06. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.08.006>.

CAVALCANTE, J., E., A., et al. “Clinical Events and Their Relation to the Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-10 Genotypes in Sickle-Cell-Anemia Patients.” **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, vol. 9, no. 1, Mar. 2016, pp. 14–19. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2015.11.002>.

CHENOU, F., et al. “Effect of Hydroxyurea Therapy on Intravascular Hemolysis and Endothelial Dysfunction Markers in Sickle Cell Anemia Patients.” **Annals of Hematology**, vol. 100, no. 11, Nov. 2021, pp. 2669–76. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04636-3>.

CLANCY, J., P., et al. “CFTR Modulator Theratyping: Current Status, Gaps and Future Directions.” **Journal of Cystic Fibrosis**, vol. 18, no. 1, Jan. 2019, pp. 22–34. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.004>.

COKIC, V., P., et al. “Hydroxyurea Induces Fetal Hemoglobin by the Nitric Oxide-Dependent Activation of Soluble Guanylyl Cyclase.” **Journal of Clinical Investigation**, vol. 111, no. 2, Jan. 2003, pp. 231–39. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1172/JCI200316672>.

DAY, T. G., et al. “Association between Hemolysis and Albuminuria in Adults with Sickle Cell Anemia.” **Haematologica**, vol. 97, no. 2, Feb. 2012, pp. 201–05. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.050336>.

FARKAS, C., et al. “Characterization of SALL2 Gene Isoforms and Targets Across Cell Types Reveals Highly Conserved Networks.” **Frontiers in Genetics**, vol. 12, Feb. 2021, p. 613808. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.613808>.

FLOREZ, J., C., et al. “Effects of the Type 2 Diabetes-Associated *PPARG* P12A Polymorphism on Progression to Diabetes and Response to Troglitazone.” **The Journal of**



**Clinical Endocrinology & Metabolism**, vol. 92, no. 4, Apr. 2007, pp. 1502–09. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2275>.

FRIEDRISCH J., R., et al. “The Role of BCL11A and HMIP-2 Polymorphisms on Endogenous and Hydroxyurea Induced Levels of Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia Patients from Southern Brazil.” **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, vol. 62, Nov. 2016, pp. 32–37. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2016.11.002>.

GALIZA-NETO, GENTIL CLAUDINO DE, AND MARIA DA SILVA PITOMBA. “Aspectos Moleculares Da Anemia Falciforme.” **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, vol. 39, no. 1, 2003. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000100011>.

GINETE, C., et al. “Are Genetic Modifiers the Answer to Different Responses to Hydroxyurea Treatment?—A Pharmacogenetic Study in Sickle Cell Anemia Angolan Children.” **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 24, no. 10, May 2023, p. 8792. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.3390/ijms24108792>.

GLADWIN, M. T., et al. “Cardiovascular Complications and Risk of Death in Sickle-Cell Disease.” **The Lancet**, vol. 387, no. 10037, June 2016, pp. 2565–74. *DOI.org (Crossref)*, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00647-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00647-4).

GLADWIN, M. T., et al. “Nitric Oxide Donor Properties of Hydroxyurea in Patients with Sickle Cell Disease: NO Donor Properties of Hydroxyurea.” **British Journal of Haematology**, vol. 116, no. 2, Feb. 2002, pp. 436–44. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03274.x>.

GREEN, N., S., et al. “Candidate Sequence Variants and Fetal Hemoglobin in Children with Sickle Cell Disease Treated with Hydroxyurea.” **PLoS ONE**, edited by Dimas Tadeu Covas, vol. 8, no. 2, Feb. 2013, p. e55709. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055709>.

HASSAN, F., M., and Faisal M. Alzahrani. “Cytokines TNF-Alpha and IL-8 Gene Polymorphisms in Sickle Cell Anaemia Patients under Hydroxyurea Treatment.” **JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH**, 2018. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/35740.11681>.

HEENEY, M. M., et al. “UGT1A Promoter Polymorphisms Influence Bilirubin Response to Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Anemia.” **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, vol. 141, no. 4, Apr. 2003, pp. 279–82. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1067/mlc.2003.28>.

KATO, G. J., et al. “Lactate Dehydrogenase as a Biomarker of Hemolysis-Associated Nitric Oxide Resistance, Priapism, Leg Ulceration, Pulmonary Hypertension, and Death in Patients with Sickle Cell Disease.” **Blood**, vol. 107, no. 6, Mar. 2006, pp. 2279–85. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2373>.

- KUTTER, D., et al. “Consequences of Total and Subtotal Myeloperoxidase Deficiency: Risk or Benefit ?” **Acta Haematologica**, vol. 104, no. 1, 2000, pp. 10–15. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1159/000041062>.
- LAURIN, L. P., et al. “Hydroxyurea Is Associated with Lower Prevalence of Albuminuria in Adults with Sickle Cell Disease.” **Nephrology Dialysis Transplantation**, vol. 29, no. 6, June 2014, pp. 1211–18. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1093/ndt/gft295>.
- LEE, S., S., T., et al. “Role of CYP2E1 in the Hepatotoxicity of Acetaminophen.” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, no. 20, May 1996, pp. 12063–67. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1074/jbc.271.20.12063>
- LONERGAN, GAEL J., et al. “Sickle Cell Anemia.” **RadioGraphics**, vol. 21, no. 4, July 2001, pp. 971–94. [pubs.rsna.org](http://pubs.rsna.org) (Atypon), <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01jl23971>.
- MA, Q., et al. “Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia: Genetic Determinants of Response to Hydroxyurea.” **The Pharmacogenomics Journal**, vol. 7, no. 6, Dec. 2007, pp. 386–94. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500433>.
- MANU, G., P., et al. “Association Between Selected Single Nucleotide Polymorphisms in Globin and Related Genes and Response to Hydroxyurea Therapy in Ghanaian Children with Sickle Cell Disease.” **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, vol. Volume 15, Mar. 2022, pp. 205–14. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.2147/PGPM.S351599>.
- MARTH, G., T., et al. “A General Approach to Single-Nucleotide Polymorphism Discovery.” *Nature Genetics*, vol. 23, no. 4, Dec. 1999, pp. 452–56. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1038/70570>.
- MCGRAW, JOSEPH, and DONALD WALLER. “Cytochrome P450 Variations in Different Ethnic Populations.” **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, vol. 8, no. 3, Mar. 2012, pp. 371–82. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.657626>.
- MOHER D, et al. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: **The PRISMA Statement**. Disponível em: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).
- NOURAIE, MEHDI, et al. “Cytochrome B5 Reductase T116S Mutation and Hemolysis in Sickle Cell Disease.” **Blood**, vol. 114, no. 22, Nov. 2009, pp. 903–903. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.903.903>.
- NUR, ERFAN, et al. “Oxidative Stress in Sickle Cell Disease; Pathophysiology and Potential Implications for Disease Management.” **American Journal of Hematology**, vol. 86, no. 6, June 2011, pp. 484–89. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1002/ajh.22012>.
- OBADINA, M., , et al. “Emerging Therapies and Advances in Sickle Cell Disease with a Focus on Renal Manifestations.” **Kidney360**, May 2023. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000162>.

PIEL, F. B., et al. "Sickle Cell Disease." **New England Journal of Medicine**, edited by Dan L. Longo, vol. 376, no. 16, Apr. 2017, pp. 1561–73. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510865>.

PLATT, O S. "Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Anemia." **New England Journal of Medicine**, vol. 358, no. 13, Mar. 2008, pp. 1362–69. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1056/NEJMct0708272>.

PRESSIAT, C., et al. "Impact of Renal Function on Hydroxyurea Exposure in Sickle-cell Disease Patients." **British Journal of Clinical Pharmacology**, vol. 87, no. 5, May 2021, pp. 2274–85. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/bcp.14653>.

REES, D. C., et al. "Sickle-Cell Disease." **The Lancet**, vol. 376, no. 9757, Dec. 2010, pp. 2018–31. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61029-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61029-X).

SAFIEH, Mirna, et al. "ApoE4: An Emerging Therapeutic Target for Alzheimer's Disease." **BMC Medicine**, vol. 17, no. 1, Dec. 2019, p. 64. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1299-4>.

SALES, R., R., et al. "Functional Polymorphisms of BCL11A and HBS1L-MYB Genes Affect Both Fetal Hemoglobin Level and Clinical Outcomes in a Cohort of Children with Sickle Cell Anemia." **Annals of Hematology**, vol. 99, no. 7, July 2020, pp. 1453–63. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04079-2>.

SEIXAS, M. O., et al. "Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) among Children with Steady-State Sickle Cell Disease." *Lipids in Health and Disease*, vol. 9, no. 1, Dec. 2010, p. 91. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-91>.

SHEEHAN, V. A., et al. "Whole Exome Sequencing Identifies Novel Genes for Fetal Hemoglobin Response to Hydroxyurea in Children with Sickle Cell Anemia." **PLOS ONE**, edited by Wilbur Lam, vol. 9, no. 10, Oct. 2014, p. e110740. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110740>.

SILVA, M. C., and L. T. SHIMAUTI. "Eficácia e Toxicidade Da Hidroxiuréia Em Crianças Com Anemia Falciforme." **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, vol. 28, no. 2, June 2006. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/S1516-84842006000200016>.

SILVA-PINTO, A. C., et al. "Clinical and Hematological Effects of Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Patients: A Single-Center Experience in Brazil." **Sao Paulo Medical Journal**, vol. 131, no. 4, 2013, pp. 238–43. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.1314467>.

STEINBERG, M. H. "Sickle Cell Anemia, the First Molecular Disease: Overview of Molecular Etiology, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches." **The Scientific World JOURNAL**, vol. 8, 2008, pp. 1295–324. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1100/tsw.2008.157>.

STRNAD, P., et al. “Alpha<sub>1</sub>-Antitrypsin Deficiency.” *New England Journal of Medicine*, edited by Dan L. Longo, vol. 382, no. 15, Apr. 2020, pp. 1443–55. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1056/NEJMra1910234>.

SUNDD, PRITHU, et al. “Pathophysiology of Sickle Cell Disease.” **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, vol. 14, no. 1, Jan. 2019, pp. 263–92. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>.

SCHAEFER, B., A., et al. “Genetic Modifiers of White Blood Cell Count, Albuminuria and Glomerular Filtration Rate in Children with Sickle Cell Anemia.” **PLOS ONE**, edited by Philippe Connes, vol. 11, no. 10, Oct. 2016, p. e0164364. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164364>.

SOBASH, Philip, et al. “BCL11A Polymorphism and HbF Response to Hydroxyurea in Adult Patients with Sickle Cell Disease.” **Blood**, vol. 118, no. 21, Nov. 2011, pp. 1051–1051. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.1051.1051>.

TAFRALI, C., et al. “Genomic Variation in the *MAP3K5* Gene Is Associated with  $\beta$ -Thalassemia Disease Severity and Hydroxyurea Treatment Efficacy.” **Pharmacogenomics**, vol. 14, no. 5, Apr. 2013, pp. 469–83. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.2217/pgs.13.31>.

THEIN, S., L., and Stephan Menzel. “Discovering the Genetics Underlying Foetal Haemoglobin Production in Adults.” *British Journal of Haematology*, vol. 145, no. 4, May 2009, pp. 455–67. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07650.x>.

TORRES, L., and N. CONRAN. “Emerging Pharmacotherapeutic Approaches for the Management of Sickle Cell Disease.” **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, vol. 20, no. 2, Jan. 2019, pp. 173–86. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1548610>.

UZQUIANO, A., et al. “Mutations in the Heterotopia Gene *Eml1/EML1* Severely Disrupt the Formation of Primary Cilia.” *Cell Reports*, vol. 28, no. 6, Aug. 2019, pp. 1596–1611.e10. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.096>.

VALENTE-FROSSARD, T., N., S., et al. “Polymorphisms in Genes That Affect the Variation of Lipid Levels in a Brazilian Pediatric Population with Sickle Cell Disease: Rs662799 *APOA5* and Rs964184 *ZPR1*.” **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, vol. 80, Feb. 2020, p. 102376. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2019.102376>.

WARE, RUSSEL E. “How I Use Hydroxyurea to Treat Young Patients with Sickle Cell Anemia.” **Blood**, vol. 115, no. 26, July 2010, pp. 5300–11. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-146852>.

WRIGHT, A., F., “Genetic Variation: Polymorphisms and Mutations.” **eLS**, edited by John Wiley & Sons, Ltd, 1st ed., Wiley, 2005. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1038/npg.els.0005005>.

WU, Y., et al. “The Influence of Recipient *SLCO1B1* Rs2291075 Polymorphism on Tacrolimus Dose–Corrected Trough Concentration in the Early Period after Liver

Transplantation.” **European Journal of Clinical Pharmacology**, vol. 77, no. 6, June 2021, pp. 859–67. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03058-w>.

WYSZYNSKI, D. F., et al. “Genetic Polymorphisms Associated with Fetal Hemoglobin Response to Hydroxyurea in Patients with Sickle Cell Anemia.” **Blood**, vol. 104, no. 11, Nov. 2004, pp. 108–108. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.108.108>.

YAHOUÉDÉHOUE, S. C. M. A., C. C. DA GUARDA, et al. “Hydroxyurea Alters Hematological, Biochemical and Inflammatory Biomarkers in Brazilian Children with SCA: Investigating Associations with  $\beta$ S Haplotype and  $\alpha$ -Thalassemia.” **PLOS ONE**, edited by Ana Paula Arez, vol. 14, no. 7, July 2019, p. e0218040. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218040>.

YAHOUÉDÉHOUE, S. C. M. A., E. V. ADORNO, et al. “Hydroxyurea in the Management of Sickle Cell Disease: Pharmacogenomics and Enzymatic Metabolism.” **The Pharmacogenomics Journal**, vol. 18, no. 6, Dec. 2018, pp. 730–39. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0045-1>.

YAHOUÉDÉHOUE, S. C. M. A., M. O. SEIXAS, et al. “Sickle Cell Anemia Patients in Use of Hydroxyurea: Association between Polymorphisms in Genes Encoding Metabolizing Drug Enzymes and Laboratory Parameters.” **Disease Markers**, vol. 2018, 2018, pp. 1–11. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1155/2018/6105691>.

YAHOUÉDÉHOUE, S. C. M. A.; J. S. S. NERES, et al. “Sickle Cell Anemia: Variants in the CYP2D6, CAT, and SLC14A1 Genes Are Associated With Improved Hydroxyurea Response.” **Frontiers in Pharmacology**, vol. 11, Sept. 2020, p. 553064. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.553064>.

ZAHARAN, A., M., et al. “Effect of Hydroxyurea Treatment on the Inflammatory Markers Among Children With Sickle Cell Disease.” **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, vol. 26, Jan. 2020, p. 107602961989511. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1177/1076029619895111>.

ZHANG, W., and Hui Tu Liu. “MAPK Signal Pathways in the Regulation of Cell Proliferation in Mammalian Cells.” **Cell Research**, vol. 12, no. 1, Mar. 2002, pp. 9–18. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290105>.

ZUPA, ANGELA, et al. “GSTM1 and NAT2 Polymorphisms and Colon, Lung and Bladder Cancer Risk: A Case-Control Study.” **Anticancer Research**, vol. 29, no. 5, May 2009, pp. 1709–14.