

Uso da hidroxiureia na prevenção de eventos vaso-oclusivos na doença falciforme.

Use of hydroxyurea in preventing vaso-occlusive events in sickle cell disease

Arthur Parreira Damazo¹
Ramon Fraga de Souza Lima²

Resumo

A doença falciforme é um termo que aborda uma série de hemoglobinopatias hemolíticas, que têm em comum a presença da hemoglobina S, que geram anemia hemolítica crônica e fenômenos vaso-oclusivos. A hidroxiureia é um dos medicamentos que influenciam no desfecho da doença, controle de sintomas e redução da necessidade de transfusões sanguíneas, podendo ser usada na prevenção primária quando o paciente ainda não apresentou crises vaso oclusivas ou hemolíticas ou na prevenção secundária quando o paciente já teve crises. As crises são desencadeadas por diversos fatores como desidratação, infecções, hiper ou hipotermia e situações de estresse nos adultos. O objetivo desta revisão é avaliar o benefício do uso da hidroxiureia no desfecho das complicações e necessidade de transfusões agudas. Foram realizadas buscas nas plataformas SciELO e PubMed com um total de 19 artigos científicos, que foram incluídos após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Após análise dos estudos, 16 artigos mostram melhora de padrões hematológicos, redução de eventos agudos e necessidade de transfusões sanguíneas, principalmente as complicações mais graves com síndrome torácica aguda, acidentes vasculares cerebrais e sequestro esplênico. Além dos efeitos colaterais do medicamento não apresentarem grandes repercussões clínicas e são revertidas com a suspensão do medicamento. Em conclusão, é importante que o uso da hidroxiureia seja

¹ Arthur Parreira Damazo (Graduação) Universidade de Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: arthurdamazo2001@gmail.com. Autor responsável

² Ramon Fraga de Souza Lima (Docente) Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio De Janeiro, Brasil. Email: ramonlima2112@gmail.com

mais difundido como uma droga capaz de reduzir complicações da doença falciforme.

Palavras chaves: hidroxiureia; Doença falciforme.

Abstract

Sickle cell disease is a term that refers to a group of hemolytic hemoglobinopathies characterized by the presence of hemoglobin S, which causes chronic hemolytic anemia and vaso-occlusive phenomena. Hydroxyurea is one of the medications that influence the disease outcome, control symptoms, and reduce the need for blood transfusions. It can be used for primary prevention when the patient has not yet experienced vaso-occlusive or hemolytic crises, or for secondary prevention in patients who have already had such crises. Crises are triggered by various factors, including dehydration, infections, hyper- or hypothermia, and stress in adults. The objective of this review is to assess the benefits of hydroxyurea use in the management of complications and the need for acute blood transfusions. Searches were conducted on the SciELO and PubMed platforms, resulting in 19 scientific articles, which were included after applying inclusion and exclusion criteria. After analyzing the studies, 16 articles showed improvements in hematological patterns, reduction of acute events, and the need for blood transfusions, particularly for severe complications like acute thoracic syndrome, stroke, and splenic sequestration. Additionally, the side effects of the medication did not present significant clinical repercussions and were reversed upon discontinuation of the drug. In conclusion, it is important for the use of hydroxyurea to be more widely promoted as a drug capable of reducing complications in sickle cell disease.

Keywords: hydroxyurea; Sickle cell disease.

Introdução

A doença falciforme (DF) é uma doença genética, caracterizada pela substituição da timina por adenina que altera o aminoácido valina por glutamina na posição 6 da cadeia beta

globina¹. Que pode ser homozigótica com a expressão apenas da hemoglobina S (HbS) ou heterozigóticas com expressão da hemoglobina S (HbS) associada a outra hemoglobina alterada, na maioria das vezes hemoglobina C (HbC) ou β talassêmica².

Sua principal fisiopatologia é decorrente de mecanismos de polimerização da hemoglobina S que causa a distorção das células vermelhas sanguíneas, que sobre um estresse oxidativo desencadeia o processo de falcização, transformando-as em aspecto de foice. A forma homozigótica HbSS possuem os mecanismos mais frágeis e hemácias mais rígidas, o fenótipo HbSC além de formar cristais na forma oxigenada e desoxigenada, causa distúrbios na membrana plasmática, resultando em desidratação da hemácia o que intensifica mecanismos de polimerização. Os efeitos da polimerização são sintomas de anemia hemolítica severa e eventos vaso-oclusivos agudos recorrentes que evoluem com dano crônico a órgãos como cérebro, rins, baço, pulmão e ossos³.

Estima-se que tenham 386.000 crianças nascidas anualmente com doença falciforme. Sendo que o principal tratamento é a transfusão sanguínea recorrente. Esses pacientes recorrentemente precisam fazer transfusões sanguíneas como intervenções agudas para as complicações agudas como acidente vascular encefálico (AVE), síndrome torácica aguda (STA) crise aplástica transitória e sequestro esplênico. Contudo, as transfusões sanguíneas também servem para manejo clínico para complicações crônicas, que a longo prazo aumentam o risco de aloimunização de eritrócitos, sobrecarga de ferro, reações transfusionais e infecções. O tratamento com hidroxiureia (HU) foi aprovado e recomendado e é considerado uma terapia modificadora da doença, que é capaz de reduzir complicações agudas e crônicas e necessidades de intervenções transfusionais agudas⁴.

A HU é uma substância com efeito mielosupressor, que tem capacidade de induzir a produção de hemoglobina fetal (HbF), que é responsável pela diminuição significativa das concentrações de HbS. Contudo não é o único efeito benéfico, outros mecanismos são

hidratação dos glóbulos vermelhos, melhor deformabilidade, aumento da disponibilidade de óxido nítrico e tem como principal efeito colateral citotoxicidade que se traduz em leucopenia e plaquetopenia¹.

Embora a eficácia clínica da HU para redução de complicações vaso-oclusivas tenha sido demonstrada, ainda existe baixa adesão a esse tratamento. Sugerem que pode estar em parte relacionada a seus potenciais efeitos colaterais relacionados a fertilidade e carcinogenicidade².

A National Institutes of Health (NIH) recomenda o tratamento com HU para a prevenção primária de crises vaso-oclusivas. Mas há outros com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) que não recomendam o tratamento com HU na prevenção primária apenas como prevenção secundária. No entanto, a HU ainda permanece como o fármaco com melhor perfil de risco/benefício. Estudos mais recentes, principalmente em áreas em que a transfusão sanguínea não é uma realidade acessível, estão buscando demonstrar a eficácia da HU com benefício clínico de redução de eventos vaso-oclusivos primários e secundários, com um perfil de segurança e tolerância seguro². O objetivo deste trabalho é avaliar e sedimentar a eficácia da hidroxiuréia na prevenção primária e secundária de eventos vaso-oclusivos.

Metodologia

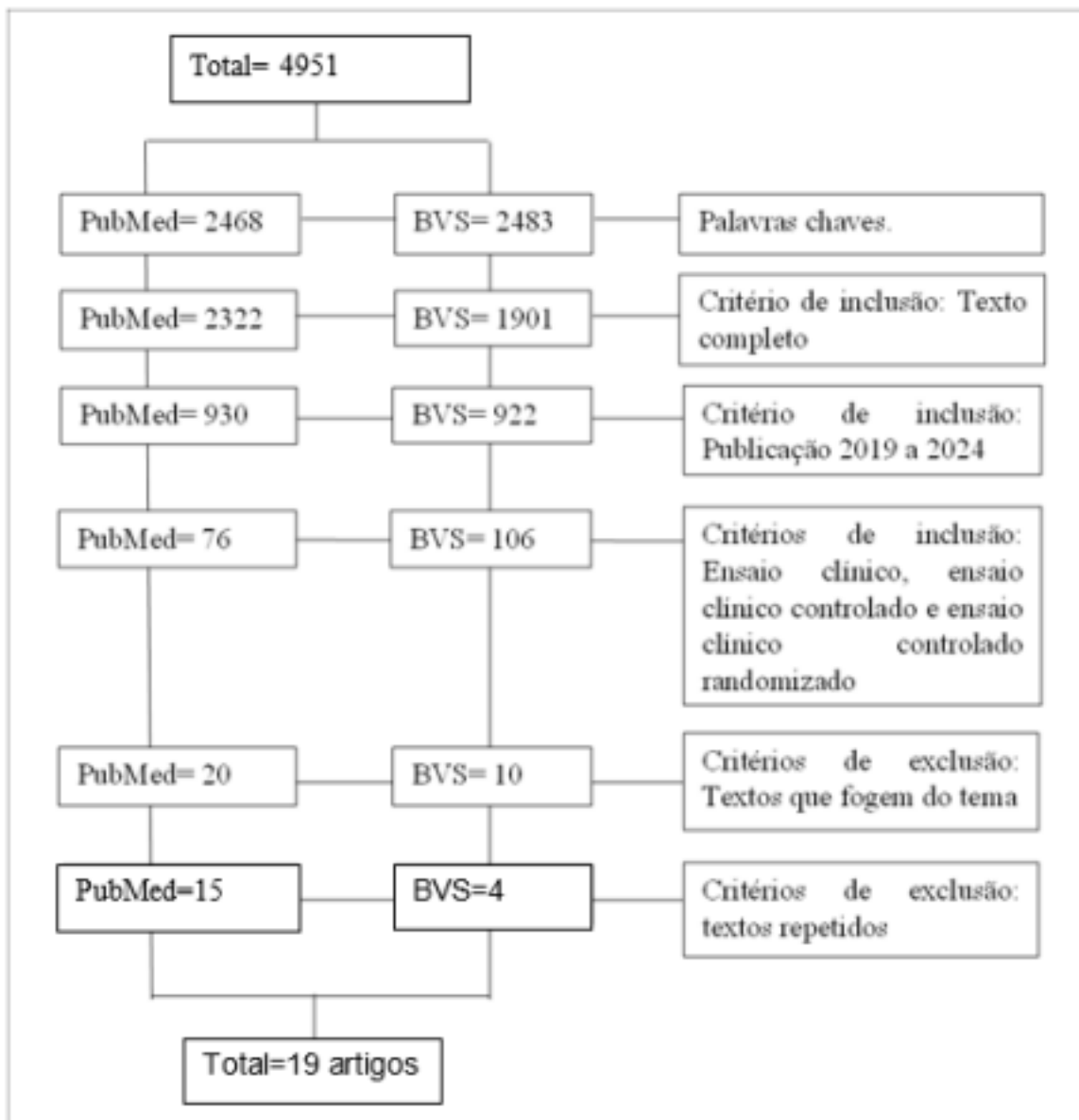
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e longitudinal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a Biblioteca Virtual em Saúde Regional (BVS) e National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “sickle cell disease” e “hydroxyurea” presentes nos descritores em ciência da saúde (DeCS), utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações

encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024; textos completos e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico e ensaio clínico randomizado. Foram excluídos artigos que em que não havia definição objetiva temática análoga aos objetos de estudo, que não trabalhavam a correlação da hidroxiureia com a redução de eventos vaso-oclusivos, sobretudo os artigos que fugiram do tema.

Resultados

A busca resultou em um total de 4951 artigos. Foram encontrados 2468 artigos na base de dados do PubMed e 2483 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 artigos no PubMed, e 4 no BVS, sendo que 7 artigos foram retirados por estarem duplicados entre as duas plataformas, conforme apresenta figura 1.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases PubMed e BVS.



Fonte: Autor (2024)

Dos 19 artigos 4 artigos abordam a prevenção primária com HU, 2 abordam a prevenção secundária, 5 abordam a prevenção primária e secundária, sendo que 8 se referem ao tratamento e desfecho em relação às crises vaso-oclusivas, mas não indicando desfecho primário ou secundário. Dentre os estudos analisados, 3 foram interrompidos, um devido a resultados primários não significativos, um por ausência de diferença clínica de incidência e outro por diferenças significativas do grupo tratamento sobre o controle. Um dos trabalhos não apresentou diferenças estatísticas conclusivas. Houve 6 estudos que utilizaram métodos de

triagem com velocidades de doppler transcraniano para implementação do tratamento com HU. Desses 5 utilizaram o regime de dose máxima tolerada. Dos estudos, 1 não apresentou diferença estatística relevante, 3 foram interrompidos e 16 mostraram melhora dos padrões hematológicos e redução de eventos vaso-oclusivos da doença falciforme.

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e conclusões.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Conclusões
Aygun Lane Smart Santos Tshilolo Williams et al.	B, 2024 A, LR, B, L, TN,	Ensaio clínico	Foram matrículas 635 crianças das quais 606 receberam tratamento com HU, 522 crianças tiveram o tratamento por uma média de 93 meses. O estudo conclui que houve uma diferença significativa na redução de eventos vaso oclusivos e outros eventos adversos, acometimentos adversos grau 3 e 4 foram pouco frequentes e graves foram incomuns, ausência de mortes relacionadas ao tratamento.

Power-Hays A, Tomlinson GA, Tshilolo L, Santos B, Williams TN, Olupot- Olupot P, et al.	2024	Ensaio clínico	635 crianças foram incluídas na pesquisa e 606 iniciaram o tratamento com HU. A conclusão foi que houve uma redução significativa no número de transfusões e complicações relacionadas a doenças falciforme.
--	------	----------------	--

Smart LR, Ambrose EE, Balyorugulu G, Songoro P, Shabani I, Komba P, et al.	2023	Ensaio clínico	202 crianças se inscreveram no estudo, e foram submetidos a triagem com DTC, 22% tiveram velocidade entre 170-199 cm/seg e 2% tiveram >200 cm/seg e foram iniciados o tratamento com HU nas crianças elegíveis (n=45) utilizando o método de dose máxima tolerada (DMT). O estudo conclui que existe a possibilidade de que a HU melhore o desfecho, mas são necessários mais estudos para a elucidação da correlação.
--	------	----------------	--

Abdullahi SU, Sunusi S, Abba MS, Sani S, Inuwa HA, Gambo S, et al.	2023	Ensaio clínico controlado randomizado	101 participantes foram alocados aleatoriamente em grupos de baixa (n=49) e moderada (n=52) dose. Não houve triagem com Doppler transcraniano (DTC) para prevenção primária. Ocorreu 6 AVEs recorrentes e 2 mortes no grupo de baixa dose
---	------	---	---

e 5 AVEs recorrentes e 3 mortes no grupo de moderada dose. O estudo foi interrompido devido à ausência de diferença clínica de incidência.

Abdullahi SU, Jibir BW, Bello-Manga H, Gambo S, Inuwa H, Tijjani AG, et al.	2022	Ensaio clínico controlado randomizado	960 crianças foram inscritas, porém só 220 crianças iniciaram o tratamento e foram aleatoriamente designadas para doses baixas (n=109) e doses moderadas (111), devido valores alterados >200 cm/seg no doppler transcraniano (DTC). O uso de hidroxiureia mostrou redução da velocidade DTC a valores <170cm/scg. Porém a taxa de mortalidade foi similar. Os resultados sugerem que a hidroxiureia foi eficaz para reduzir complicações vaso-oclusivas, mas o estudo foi interrompido porque os resultados não foram significativos.
Ghafuri DL, Abdullahi SU, Dambatta AH, Galadanci J, Tabari MA, Bello-Manga H, et al.	2022	Ensaio clínico	O programa foi implementado em 1 ano com 32.000 crianças em que 4710 foram triadas com DTC e 281 tiveram velocidades anormais ao exame e foi implementado o tratamento com HU. O trabalho presumivelmente evitou cerca de 40 AVC e reduziu a incidência de eventos a 1/100 pacientes. O estudo também incluiu pacientes

para a prevenção secundária. Demonstrou também um avanço significativo no acesso a tratamento e prevenção de complicações da doença falciforme.

Conran N, 2022	Ensaio clínico	O estudo foi realizado com 30 pacientes
Maximo	controlado	HbSS durante episódios vaso-oclusivos. 16
CDA,	randomizado	receberam tratamento com HU em dose
Oliveira T,		moderada-alta e 14 cuidados padrões. Não
Fertrin KY,		houve diferenças significativas entre os
Lobo C,		grupos em relação a segurança da
Costa FF.		administração da HU. Conclui-se que os
		dados são insuficientes para tirar qualquer
		conclusão sobre melhoria, mas os resultados
		indicam que não é necessário a interrupção do
		tratamento com HU durante hospitalizações.

Korubo KI, 2021	Ensaio clínico	O estudo incluiu 101 pessoas, o qual apenas 12 faziam tratamento regular com HU, entre eles 5 descontinuaram o estudo, sendo 2 em decorrência dos efeitos colaterais. Todos os pacientes reduziram internações hospitalares e 4 não necessitavam mais transfusões regulares após o tratamento com HU. Os resultados sugerem que a HU é benéfica para pacientes com doença falciforme.
Onodingene NM, Okoye HC, Omunakwe HE.		

Rankine-Mullings A, Reid M, Soares D, Taylor-Bryan C, Wisdom-Phipps M, Aldred K, et al.	2021 Ensaio clínico	Foram incluídos 43 pacientes em 3 grupos. Grupo 1 (n=12) sem histórico de AVC e tratamento com HU. Grupo 2 (n=21) sem histórico de AVC e sem tratamento com HU. Grupo 3 (n=10) histórico de AVE sem tratamento com HU. 5 pacientes tiveram AVE, mas todos eles possuíam anormalidades vasculares. O estudo concluiu que mesmo que o tratamento tenha reduzido a velocidade no DTC, os grupos com maior risco tiveram mais eventos de AVEs. Os resultados indicam que é uma opção terapêutica eficaz principalmente para a prevenção primária de AVE.
---	---------------------	--

de Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G, et al.	2021	Ensaio clínico	O estudo foi iniciado com um total de 1906 pacientes, a principal indicação para uso de HU foram crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda. A conclusão foi que os eventos vaso-oclusivos, internações e transfusões diminuíram de forma significativa.
Abdullahi SU, Wudil BJ, Bello- Manga H, Musa AB, Gambo S, Galadanci NA, et al.	2021	Ensaio clínico controlado randomizado	Foram incluídas 220 crianças com anemia falciforme e triagem com velocidades >200 cm/sec no DTC. Em um ensaio de viabilidade ocorreu uma redução de 66% do risco relativo, com a redução da velocidade no DTC para <200 cm/sec. Busca-se mostrar que a doses moderadas tem mais efeito que doses baixas, para prevenção de eventos vaso oclusivos.
Quinn CT, Niss O, Dong M, Pfeiffer A, Korpik J, Reynaud M, et al.	2021	Ensaio clínico	Foram incluídos 48 pacientes com idade mediana de 11,8 meses. Mostrou benefícios hematológicos e de indução de HbF. Houve 25 hospitalizações por crises vaso oclusivas, mas a taxa média de eventos foi de 0,23/ano e cerca de 65% não apresentando quaisquer

eventos. A hidroxiureia proporcionou benefícios hematológicos sustentados e níveis elevados de HbF, principalmente quando iniciado em idades mais jovens.

Connes P, 2021	Ensaio clínico	O Estudo comparou 3 fenótipos de doenças falciforme 13 HbSS sem tratamento com HU, 16 HbSS tratados com HU e 19 HbSC não tratados. Não foram encontradas diferenças estatísticas conclusivas. Porém conclui que pacientes HbSS tratados com HU tiveram uma maior dilatação da microvasculatura.
Möckesch B, Tudor NSE, Hardy-Dessources MD, Reminy K, Skinner S, et al.		
John CC, 2020	Ensaio clínico	Estudo incluiu 187 crianças, 94 receberam dose fixa e 93 receberam com escalonamento de dose (DMT). O estudo foi interrompido pois observou-se que o grupo com dose escalonada teve números de eventos clínicos significativamente menores que o grupo dose fixa. O grupo escalonamento apresentou menos eventos adversos relacionados a eventos vaso-oclusivos e hospitalizações. Concluiu-se que o escalonamento de dose possui eficácia superior à dose fixa.
Opoka RO, Latham TS, Hume HA, Nabaggala C, Kasirye P, et al.		
Gladanci NA, 2020	Ensaio clínico controlado	Foi realizada a triagem com DTC e foram incluídas 29 crianças e 206 no grupo de

Abdullahi SU, Ali AS, Wudil JB, Aminu H, Tijjani A, et al.			comparação. Concluem que doses fixas moderadas de HU são comparáveis com transfusões de sangue regular em paciente com DTC alterado, em ambientes de baixa e moderada renda.
George A, 2020 Dinu B, Estrada N, Minard CG, Hurwitz R, Mahoney DH, et al.	Ensaio clínico controlado randomizado	70 participantes, mas 68 apenas foram randomizados para receber tratamento com regime de DMT ou previsão de dose. Os resultados mostraram que o DMT é viável e seguro, permitindo um escalonamento mais rápido e eficaz.	
Akingbola TS, Tayo BO, Ezekckwu CA, Sonubi O, Zhang X, Saraf SL.	2019 Ensaio clínico	48 adultos foram tratados com dose fixa baixa. Concluiu-se que houve melhora no padrão hematológico e redução de eventos vaso-oclusivos. Sugere que o tratamento com dose fixa mínima pode ser uma alternativa viável em comparação à dose máxima tolerada, embora não seja recomendado.	

Abdullahi SU, DeBaun MR, Jordan LC, Rodeghier M, Galadanci NA.	2019 Ensaio clínico	Estudo incluiu 1100 participantes que tiveram AVC prévio, 29 tiveram outro evento de AVC e 27% deles tiveram pelo menos mais um evento durante o estudo. Concluiu-se a eficácia da HU na prevenção de novos eventos.
--	---------------------	--

Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, Santos B, Olupot-Olupot P, Lane A, et al.	2019 Ensaio clínico	Um total de 606 crianças completaram o rastreio e receberam doses de $17,5 \pm 1,8$ mg por kilograma. A conclusão foi que com o uso da hidroxiureia (HU), houve redução da taxa de incidência de eventos adversos clínicos em comparação com o pré-tratamento.
---	---------------------	--

Fonte: Autor (2024)

Discussão

A doença falciforme é uma das principais anemias hemolíticas em todo mundo, acometendo cerca de 386.000 nascidas anualmente. As diferentes formas de DF podem ser decorrentes de defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb) ou defeitos na síntese da Hb⁵. A DF ocorre pela substituição da timina por adenina que muda o aminoácido valina pela glutamina na posição 6 da cadeia de beta-globina¹. Os indivíduos com a doença, obrigatoriamente, devem

herdar a mutação de ambos os genitores. As mutações podem ser apresentar de forma homozigótica com expressão dupla da hemoglobina S (HbSS), sendo o único genótipo que pode ser denominado anemia falciforme, ou heterozigóticas com a expressão da HbS associada a outra molécula de hemoglobina alterada, na maioria das vezes hemoglobina C (HbSC) ou β talassêmica (HbS β), mas também existem outras como hemoglobina D ou E (HbSD e HbSE)².

5.

A fisiopatologia da DF é decorrente dessa mutação na estrutura da hemoglobina, que quando estimulada por um estresse oxidativo desencadeia o processo de eritrofalci formação . Esse processo é decorrente de mecanismo de polimerização das hemácias que causa a deformação estrutural, transformando-as em aspecto de foice, além de gerar alteração de membrana plasmática (MP). O genótipo HbSS possui o mecanismo mais sensíveis e hemácias mais rígidas, o genótipo HbSC forma cristais na forma oxigenada e desoxigenada causando distúrbios de MP, gerando desidratação da hemácia intensificando o processo de polimerização. Os efeitos da polimerização são hemólise intravascular crônica que cursa com anemia hemolítica severa e eventos vaso-oclusivos agudos e recorrentes, que de forma crônica se expressão com dano a órgãos como cérebro, pulmão, baço, rins e ossos. Além de alterar o metabolismo do óxido nítrico, gerando vasculopatia proliferativa e processo inflamatório crônico decorrente de alterações endoteliais produzindo um estado de hipercoagulabilidade³.

Os eventos vaso-oclusivos agudos são as complicações que ocorrem com maior incidência, gerando a necessidade de tratamento hospitalar⁶. Os principais eventos vaso oclusivos são crises álgicas, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, AVC e muitas vezes geram a necessidade de transfusões sanguíneas agudas⁷. A HU reduz a frequência de eventos vaso-oclusivos agudos, morbidade precoce e mortalidade a longo prazo⁸. Além disso seu uso é seguro em pacientes hospitalizados por eventos vaso-oclusivos⁶.

A hidroxiureia é um agente terapêutico administrado por via oral que tem eficácia clínica e laboratorial comprovada e é frequentemente usada como terapia modificadora da doença crônica. O principal efeito que ela produz é a indução da produção de hemoglobina fetal (HbF), reduzindo os níveis de HbS, que inibe a falcização dos eritrócitos, além de seus efeitos citostáticos e atuação como doador de óxido nítrico^{6, 9}. Os principais efeitos colaterais do uso da HU estão correlacionados a mielossupressão apresentando leucopenia, reticulopenia e plaquetopenia⁹.

São utilizados esquema de dose baixa fixa, dose moderada fixa e dose máxima tolerada (DMT). Sendo que os esquemas de dose fixa são utilizados mais frequentemente em regiões com poucos recursos, pois não exige monitoramento laboratorial frequente. Sendo que os efeitos hematológicos são dose dependentes⁷. O estudo REACH comparou o uso de dose moderada com pré-tratamento e concluiu que foi eficaz para redução de eventos vaso-oclusivos, complicações infecciosas e necessidade transfusional¹⁰. O esquema de DMT quando comparada ao estudo REACH que utilizou dose moderada fixa mostrou diferenças estatísticas significativas em diversos eventos vaso-oclusivos, com exceção no AVC recorrente, com taxas de toxicidade semelhantes ao esquema de dose moderada fixa¹¹. O estudo TREAT avaliou que uso de HU em DMT, levando em consideração idade de início do tratamento, em ambos os casos houve padrões hematológicos sustentados principalmente naqueles que iniciaram o tratamento precocemente com DMT. Além da taxa de eventos vaso-oclusivos serem significativamente menores em comparação com os que não iniciaram precocemente o tratamento. Os eventos adversos como as citopenias eram esperadas, sendo necessário a suspensão temporária do medicamento, não sendo necessária a interrupção permanente da HU¹².

O AVC é um dos eventos vaso-oclusivos mais graves, gerando múltiplas comorbidades

ao paciente como defeitos cognitivos, morbidade física e alto impacto econômico. Um ensaio EXTEND avaliou se a HU era capaz de reduzir as velocidades elevadas ao DTC apresentando ou não episódios prévios de AVC. Foi realizada a triagem com as velocidades arteriais ≥ 170 cm/seg pelo DTC para incluir os pacientes no estudo. Além de estudo por ressonância magnética não contrastada para identificação de alterações parenquimatosas no início do tratamento e após 18 meses. Foi usado o esquema de DTM que demonstraram diferenças significativas laboratoriais, além da redução significativa das velocidades do DTC sem diferença estatística entre os grupos. Entretanto, mostrou-se mais eficiente nos pacientes que apresentam risco de AVC primário¹³.

A prevenção primária do risco de AVC é uma das poucas complicações que são previsíveis para o manejo da DF¹⁴. A avaliação da velocidade das artérias temporais ou carótidas internas ou cerebral média proximal, pelo DTC, é importante para estabelecimento da terapia padrão, sendo ela a transfusão sanguínea¹⁷. São considerados valores anormais velocidades maiores que 200 cm/seg e valores condicionais 170-199 cm/se^{8,15}. No ensaio SPIN, para as famílias que recusassem a terapia padrão, era oferecido HU em dose moderada (~20mg/kg/dia), com acompanhamento mensal para identificação de possíveis complicações como mielossupressão, não foi necessário a interrupção da medicação em nenhum participante^{16,17}. Concluindo que a HU em dose moderada fixa é comparável ao tratamento inicial com transfusão sanguínea¹⁷.

A prevenção secundária de AVC é necessária pois 50% dos pacientes que tiveram AVC e não foram tratados, desenvolvem outro AVC em 2 anos, com uma mortalidade de 20-30%¹⁸. O tratamento com a HU em dose moderada foi capaz de reduzir a taxa de recorrência de AVC, porém não demonstrou diferença estatística significativa. Não foi necessário a interrupção da administração da dose em nenhum participante devido aos efeitos colaterais¹⁹. O estudo

SPRINT comparou o desfecho comparando regimes de dose moderada fixa (~20mg/kg/dia) e dose baixa fixa (~10mg/kg/dia), ambos mostram redução da incidência em comparação e incidência esperada. Porém o estudo foi interrompido precocemente por não demonstrar diferença clínica nas taxas de incidência em resultados primários¹⁹.

Em resumo, o uso da HU é seguro e viável, demonstrando grande benefício na redução da incidência de eventos vaso-oclusivos agudos, na necessidade de internações, transfusões sanguíneas agudas e na morbidade tardia. Demonstrou também ser eficiente na prevenção de AVC primário, porém são necessários mais estudos para elucidar sua eficiência na prevenção do AVC secundário. O esquema de DMT demonstrou ser o melhor esquema terapêutico, porém necessita acompanhamento laboratorial recorrente²⁰. Os efeitos terapêuticos e adversos são correlacionados à dose do medicamento. Os efeitos adversos mais comuns são as citopenias, não são extremamente graves, mas necessitam a interrupção momentânea do tratamento para reversão do quadro. A HU é um medicamento modificador da evolução da doença extremamente importante para controles das complicações agudas e crônicas.

Conclusão

A doença falciforme é uma doença hemolítica grave com alta morbimortalidade. Representa grande impacto econômico por necessidades frequentes de internações, além de necessidade frequente de transfusões sanguíneas agudas e incapacidade funcional dos indivíduos. Dessa forma, é fundamental que os profissionais da saúde compreendam o impacto que a DF representa no âmbito da saúde, e saibam manejar esse paciente e indicar tratamentos modificadores da doença, para a redução da incidência de eventos vaso-oclusivos e necessidade de transfusões sanguíneas agudas. Reconhecendo que a hidroxiureia tem papel significativo na redução dos desfechos negativos da doença. Para então reduzir a morbimortalidade relacionada a doença falciforme.

Referências bibliográficas

1. Korubo, K. I., Onodingene, N. M., Okoye, H. C., & Omunakwe, H. E. Perception to hydroxyurea therapy in patients with sickle cell disease: Report from 3 centers. *Annals of African Medicine*, v. 20, n. 2, p. 127-131, 2021.
2. de Montalembert, M., Voskaridou, E., Oevermann, L., Cannas, G., Habibi, A., Loko, G., et al. All ESCORT HU Investigators. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. *American Journal of Hematology*, v. 96, n. 10, p. 1223-1231, 2021.
3. Connes, P., Möckesch, B., Tudor, N. S. E., Hardy-Dessources, M. D., Reminy, K., Skinner, S., et al. Oxidative stress, inflammation, blood rheology, and microcirculation in adults with sickle cell disease: Effects of hydroxyurea treatment and impact of sickle cell syndrome. *European Journal of Haematology*, v. 106, n. 6, p. 800-807, 2021.
4. Power-Hays, A., Tomlinson, G. A., Tshilolo, L., Santos, B., Williams, T. N., Olupot Olupot, P., et al. Reducing transfusion utilization for children with sickle cell anemia in sub Saharan Africa with hydroxyurea: Analysis from the phase I/II REACH trial. *American Journal of Hematology*, v. 99, n. 4, p. 625-632, 2024.
5. Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme*. Brasília, 2018.
6. Conran, N., Maximo, C. D. A., Oliveira, T., Fertrin, K. Y., Lobo, C., & Costa, F. F. Safe use of hydroxycarbamide in sickle cell disease patients hospitalized for painful vaso occlusive episodes during the randomized, open-label HELPS study. *British Journal of Haematology*, v.

199, n. 1, p. 153-157, 2022.

7. Akingbola, T. S., Tayo, B. O., Ezekekwa, C. A., Sonubi, O., Zhang, X., & Saraf, S. L. "Maximum tolerated dose" vs "fixed low-dose" hydroxyurea for treatment of adults with sickle cell anemia. *American Journal of Hematology*, v. 94, n. 4, p. E112-E115, 2019.

8. Abdullahi, S. U., Jibir, B. W., Bello-Manga, H., Gambo, S., Inuwa, H., Tijjani, A. G., et al. Hydroxyurea for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia in Nigeria (SPRING): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematology*, v. 9, n. 1, p. e26-e37, 2022.

9. John, C. C., Opoka, R. O., Latham, T. S., Hume, H. A., Nabaggala, C., Kasirye, P., et al. Hydroxyurea Dose Escalation for Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 2524-2533, 2020

10. Tshilolo, L., Tomlinson, G., Williams, T. N., Santos, B., Olupot-Olupot, P., Lane, A., et al. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 2, p. 121-131, 2019.

11. Aygun, B., Lane, A., Smart, L. R., Santos, B., Tshilolo, L., Williams, T. N., et al. Hydroxyurea dose optimisation for children with sickle cell anaemia in sub-Saharan Africa (REACH): extended follow-up of a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Haematology*, v. 11, n. 6, p. e425-e435, 2024.

12. Quinn, C. T., Niss, O., Dong, M., Pfeiffer, A., Korpik, J., Reynaud, M., et al. Early initiation of hydroxyurea (hydroxycarbamide) using individualised, pharmacokinetics-guided dosing can produce sustained and nearly pancellular expression of fetal haemoglobin in children with sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*, v. 194, n. 3, p. 617-625, 2021.

13. Rankine-Mullings, A., Reid, M., Soares, D., Taylor-Bryan, C., Wisdom-Phipps, M., Aldred, K., et al. Hydroxycarbamide treatment reduces transcranial Doppler velocity in the absence of transfusion support in children with sickle cell anaemia, elevated transcranial Doppler velocity, and cerebral vasculopathy: the EXTEND trial. *British Journal of Haematology*, v. 195, n. 4, p. 612-620, 2021.

14. Smart, L. R., Ambrose, E. E., Balyorugulu, G., Songoro, P., Shabani, I., Komba, P., et al. Stroke Prevention with Hydroxyurea Enabled through Research and Education: A Phase 2 Primary Stroke Prevention Trial in Sub-Saharan Africa. *Acta Haematologica*, v. 146, n. 2, p. 95-105, 2023.

15. Abdullahi, S. U., Wudil, B. J., Bello-Manga, H., Musa, A. B., Gambo, S., Galadanci, N. A., et al. Primary prevention of stroke in children with sickle cell anemia in sub-Saharan Africa: rationale and design of phase III randomized clinical trial. *Pediatric Hematology and Oncology*, v. 38, n. 1, p. 49-64, 2021.

16. Ghafuri, D. L., Abdullahi, S. U., Dambatta, A. H., Galadanci, J., Tabari, M. A., Bello Manga, H., et al. Establishing Sickle Cell Disease Stroke Prevention Teams in Africa is Feasible: Program Evaluation Using the RE-AIM Framework. *Journal of Pediatric*

Hematology/Oncology, v. 44, n. 1, p. e56-e61, 2022.

17. Galadanci, N. A., Abdullahi, S. U., Ali, A. S., Wudil, J. B., Aminu, H., Tijjani, A., et al. Moderate fixed-dose hydroxyurea for primary prevention of strokes in Nigerian children with sickle cell disease: Final results of the SPIN trial. *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 9, p. E247-E250, 2020.

18. Abdullahi, S. U., DeBaun, M. R., Jordan, L. C., Rodeghier, M., & Galadanci, N. A. Stroke Recurrence in Nigerian Children With Sickle Cell Disease: Evidence for a Secondary Stroke Prevention Trial. *Pediatric Neurology*, v. 95, p. 73-78, 2019.

19. Abdullahi, S. U., Sunusi, S., Abba, M. S., Sani, S., Inuwa, H. A., Gambo, S., et al. Hydroxyurea for secondary stroke prevention in children with sickle cell anemia in Nigeria: a randomized controlled trial. *Blood*, v. 141, n. 8, p. 825-834, 2023.

20. George, A., Dinu, B., Estrada, N., Minard, C. G., Hurwitz, R., Mahoney, D. H., et al. Novel dose escalation to predict treatment with hydroxyurea (NDEPTH): A randomized controlled trial of a dose-prediction equation to determine maximum tolerated dose of hydroxyurea in pediatric sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 9, p. E242-E244, 2020.