Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Caracterização clínica e laboratorial de pacientes com anemia falciforme em tratamento com hidroxiureia

Clinical and laboratory characterization of patients with sickle cell anemia treated with hydroxyurea

Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con anemia falciforme tratados con hidroxiurea

Pedro Henrique dos Santos Fernandes[1], Thais Gabrielly Sousa Ferreira[2], Ana Beatriz dos Santos Monção[2], Núbia Caroline Costa de Almeida[2,3], Gleyssy Moraes Modesto[1], Nathalia Cunha de Carvalho[4], Ana Clívia Capistrano de Maria[4], Érica dos Santos Sarges[1], Antônio Rafael Quadros Gomes[2], Carolina Heitmann Mares de Azevedo Ribeiro[1].

RESUMO

Objetivo: Caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes com Anemia Falciforme (AF) em uso de hidroxiureia (HU) tratados na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA). **Métodos:** Trata-se de um estudo analítico, retrospectivo e comparativo, baseado na análise de prontuários e dados laboratoriais de pacientes adultos com genótipo HbSS acompanhados por dois anos. A amostra foi composta por 120 indivíduos, divididos em um grupo tratado com HU (n=93) e um grupo sem tratamento (n=27). Foram avaliados parâmetros clínicos como crises vaso-oclusivas, transfusões e síndrome torácica aguda, além de variáveis hematológicas e bioquímicas. **Resultados:** Observou-se uma redução significativa nas crises vaso-oclusivas no grupo tratado com HU, associada a um aumento progressivo da hemoglobina fetal e uma diminuição da fração de hemoglobina S. As alterações nos índices hematimétricos, com aumento do Volume Corcuspular Médio (VCM) e redução da reticulocitose, indicaram menor hemólise e maior estabilidade eritrocitária. O tratamento com HU também esteve associado a um perfil inflamatório favorável e a níveis baixos de transaminases e ureia, sem impacto negativo na função renal. **Conclusão:** Conclui-se que a HU promove benefícios clínicos e laboratoriais relevantes em pacientes com AF, reforçando a importância da adesão terapêutica e do acompanhamento individualizado no manejo da doença.

Palavras-chave: Anemia falciforme, Hidroxiureia, Hemoglobina fetal, Hemoglobinopatias.

ABSTRACT

Objective: To characterize the clinical and laboratory profile of patients with Sickle Cell Anemia (SCA) using hydroxyurea (HU) treated at the Pará Hemotherapy and Hematology Center Foundation (HEMOPA). **Methods:** This is an analytical, retrospective, and comparative study based on the analysis of medical records and laboratory data of adult patients with the HbSS genotype followed for two years. The sample consisted of 120 individuals, divided into a group treated with HU (n=93) and a group without treatment (n=27). Clinical parameters such as vaso-occlusive crises, transfusions, and acute chest syndrome were evaluated, in addition to hematological and biochemical variables. **Results:** A significant reduction in vaso-occlusive crises was

[1] Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – PA.
[2] Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém – PA.
[3] Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), Belém – PA.
[4] Faculdade Cosmopolita (FC), Belém – PA.

SUBMETIDO EM: 5/2026 | **ACEITO EM: 6/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

observed in the group treated with HU, associated with a progressive increase in fetal hemoglobin and a decrease in the hemoglobin S fraction. Changes in hematimetric indices, with an increase in Mean Corcuspulal Volume (MCV) and a reduction in reticulocytosis, indicated less hemolysis and greater erythrocyte stability. Treatment with HU was also associated with a favorable inflammatory profile and low levels of transaminases and urea, without a negative impact on renal function. **Conclusion:** It is concluded that HU promotes relevant clinical and laboratory benefits in patients with SCA, reinforcing the importance of therapeutic adherence and individualized follow-up in the management of the disease.

Keywords: Sickle cell anemia, Hydroxyurea, Fetal hemoglobin, Hemoglobinopathies.

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar el perfil clínico y de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes (ACF) tratados con hidroxiurea (HU) en la Fundación Centro de Hemoterapia y Hematología de Pará (HEMOPA). **Métodos:** Este es un estudio analítico, retrospectivo y comparativo basado en el análisis de historias clínicas y datos de laboratorio de pacientes adultos con genotipo HbSS seguidos durante dos años. La muestra consistió en 120 individuos, divididos en un grupo tratado con HU (n=93) y un grupo sin tratamiento (n=27). Se evaluaron parámetros clínicos como crisis vasooclusivas, transfusiones y síndrome torácico agudo, además de variables hematológicas y bioquímicas. **Resultados:** Se observó una reducción significativa en las crisis vasooclusivas en el grupo tratado con HU, asociada con un aumento progresivo de la hemoglobina fetal y una disminución en la fracción de hemoglobina S. Los cambios en los índices hematimétricos, con un aumento del volumen cortical medio (VCM) y una reducción de la reticulocitosis, indicaron menor hemólisis y mayor estabilidad eritrocitaria. El tratamiento con HU también se asoció con un perfil inflamatorio favorable y niveles bajos de transaminasas y urea, sin impacto negativo en la función renal. **Conclusión:** Se concluye que la HU promueve beneficios clínicos y de laboratorio relevantes en pacientes con ACF, reforzando la importancia de la adherencia terapéutica y el seguimiento individualizado en el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: Anemia de células falciformes, Hidroxiurea, Hemoglobina fetal, Hemoglobinopatías.

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia caracterizada pela produção anormal de hemoglobina, uma proteína responsável pelo transporte de oxigênio no sangue. Especificamente, a origem da alteração é genética, onde ocorre uma substituição de uma única base no cromossomo 11. A substituição do nucleotídeo resulta na troca do aminoácido ácido glutâmico por valina na posição seis da cadeia beta da hemoglobina, levando à formação da hemoglobina S (HbS), uma variante da hemoglobina normal (HbA). Além da HbS, existem outras mutações como HbSS, HbSF, HbSβ, HbSC, HbSD e HbSE (MANDAL AK, et al., 2020; DIAZ-MATALLANA M, et al., 2021; ELENDU C, et al., 2023). A Anemia Falciforme (AF) é uma forma grave de DF, causada principalmente pela herança homozigótica (HbSS) da mutação (OBEAGU E e OBEAGU G, 2023).

Essa alteração genética faz com que os eritrócitos assumam uma forma de "foice" ou "lua crescente", especialmente em condições de baixa oxigenação. Essas células falciformes são rígidas e menos flexíveis, podendo aderir ao endotélio vascular e aos leucócitos, favorecendo a formação de agregados que interrompem o fluxo sanguíneo nos microvasos, o que caracteriza a vaso-oclusão, contribuindo assim para a estase, inflamação local e ativação endotelial, resultando em isquemia tecidual, dor aguda, danos crônicos aos órgãos e maior vulnerabilidade a infecções. Além disso, a vida útil desses eritrócitos é reduzida, resultando em anemia (CONNES P, et al., 2023; DOBIE G, 2023).

A hidroxiureia (HU) exerce seu efeito terapêutico na AF por meio de um mecanismo multifatorial, atuando principalmente nos precursores eritroides da medula óssea. O fármaco inibe a ribonucleotídeo redutase, especialmente a subunidade R2, interferindo na síntese de DNA e promovendo uma parada parcial do ciclo celular na fase S, o que gera estresse eritropoiético (FOGLIAZZA F, et al., 2025; MAHADEVIA H, et al., 2025). Esse processo favorece a reativação da expressão da globina γ e, consequentemente, aumenta a produção de hemoglobina fetal (HbF), que não participa da polimerização da HbS, reduzindo a falcização das hemácias (PULE GD, et al., 2015; LOBO C, et al., 2025). Além disso, a HU apresenta um efeito mielossupressor

controlado, com redução de leucócitos e reticulócitos, contribuindo para menor inflamação e menor adesão celular ao endotélio vascular (PULE GD, et al., 2015). A HU também está associada à liberação de óxido nítrico, que estimula vias de sinalização relacionadas à expressão da globina γ e promove vasodilatação. Em conjunto, esses efeitos resultam em melhora das propriedades reológicas dos glóbulos vermelhos, redução da hemólise e diminuição da frequência e gravidade das crises vaso-oclusivas (NADER E, et al., 2018). Estudos clínicos em crianças e adultos demonstram que o aumento significativo nas concentrações de HbF promovido pela HU reduz a frequência de crises vaso-oclusivas e transfusões (SANTOS FKS e MAIA CN, 2011; SILVA-PINTO AC, et al., 2013; AGRAWAL RK, et al., 2014; TSHILOLO L, et al., 2019; KABUYI PL, et al., 2023).

O principal objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes adultos com AF em uso de HU, acompanhados na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), comparando-os a pacientes sem uso da medicação.

MÉTODOS

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pará sob o Parecer nº 8.563.196 CAAE nº 86274625.1.0000.0018, em conformidade com as diretrizes estabelecidas pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Como se trata da análise de dados secundários, garantindo o anonimato dos pacientes, foi solicitada e aprovada a dispensa do consentimento livre e esclarecido.

Desenho de estudo

Trata-se de um estudo analítico, retrospectivo e comparativo, realizado na Fundação HEMOPA, localizada em Belém-PA, Brasil. A pesquisa baseou-se em dados extraídos da análise de prontuários médicos e de um sistema eletrônico de liberação de resultados de exames.

Área de estudo

O estudo foi conduzido na Fundação HEMOPA, uma instituição pública de referência no atendimento a pacientes hematológicos no Brasil, localizada em Belém, Pará. A Fundação possui um ambulatório e laboratórios especializados para o acompanhamento de pacientes com hemoglobinopatias, onde são oferecidos serviços clínicos e laboratoriais.

População, amostragem e grupo de estudo

Inicialmente, foram contabilizados como população da pesquisa 306 pacientes ativos na instituição. Para seleção da amostra, foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico confirmado de AF, com idade ≥ 18 anos, cadastrados e acompanhados na Fundação HEMOPA, com pelo menos dois anos de acompanhamento clínico documentado, histórico laboratorial e manutenção da prescrição durante o período mínimo de dois anos. Dessa forma, o estudo utilizou a continuidade do tratamento registrada em prontuário como um indicador indireto do uso da medicação, não sendo possível quantificar a adesão individual. Os dados foram captados dentro do período que ocorreu entre janeiro de 2014 a dezembro de 2024.

Assim, a amostra foi estratificada em dois grupos: o Grupo Sem Tratamento, composto por pacientes sem uso atual ou prévio de HU (n = 27), e o Grupo em Tratamento, constituído por pacientes em uso regular de HU por um período mínimo de dois anos (n = 93). Conforme o protocolo terapêutico adotado pela instituição em consonância com os critérios estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DF do Ministério da Saúde (MS), a dose inicial recomendada de HU foi de 15 mg/kg/dia, administrada por via oral em dose única diária, com incrementos de 5 mg/kg/dia a cada quatro semanas, de acordo com a resposta clínica e laboratorial, até o limite de 35 mg/kg/dia ou até a ocorrência de hematotoxicidade ou outros eventos adversos graves. Para os pacientes do Grupo em Tratamento, o período de acompanhamento considerado nas análises foi estabelecido a partir do início da terapia com HU, sendo esse momento definido como o

marco temporal inicial (M0), sendo a partir desse momento contabilizado o período de acompanhamento retrospectivo de 24 meses, com avaliações nos tempos M0, M12 e M24.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: presença de coinfecção crônica com HIV ou vírus da hepatite B ou C; uso concomitante de outras terapias modificadoras da doença; registros clínicos e/ou laboratoriais incompletos ou ausentes nos prontuários médicos; e ausência de acompanhamento ambulatorial periódico dentro do intervalo de tempo recomendado.

Coleta de dados

Os dados foram obtidos por meio de coleta manual de prontuários médicos físicos e registros eletrônicos do sistema informatizado institucional (Labmaster). As variáveis extraídas incluíram dados demográficos (idade e sexo), informações clínicas (ocorrência de crises vaso-oclusivas, número de transfusões de sangue e registro de síndrome torácica aguda) e parâmetros laboratoriais, incluindo contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas, contagem de glóbulos brancos, frações de hemoglobina (HbF e HbS), contagem de reticulócitos, transaminases hepáticas (AST e ALT), ureia e creatinina.

Para fins de análise, foram considerados os valores laboratoriais médios obtidos nos momentos 0 (início da terapia com HU para o grupo de tratamento), 12 e 24 meses, a fim de representar o perfil hematológico recente e estável dos pacientes em cada período avaliado.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software estatístico GraphPad Prism. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para a análise das variáveis quantitativas do estudo, foi utilizada a ANOVA de duas vias para medidas repetidas. Para a análise das variáveis categóricas, foram utilizados o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. Em todas as análises, adotou-se um nível de significância estatística de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características clínicas e demográficas

A amostra consistiu em 27 indivíduos no grupo sem tratamento e 93 no grupo realizando tratamento com HU. A **Tabela 1** demonstra a comparação de dados sócio-demográficos e aspectos clínicos entre os dois grupos analisados. A distribuição por sexo foi semelhante, sem diferença estatisticamente significativa observada ($p = 0,9474$). Da mesma forma, a média de idade não diferiu entre os grupos, correspondendo a 35 anos no grupo não tratado e 30 anos no grupo tratado com HU ($p = 0,5351$), indicando homogeneidade demográfica entre as coortes analisadas.

Em relação ao histórico de transfusões, observou-se que, no grupo não tratado, a maioria dos pacientes havia recebido de 3 a 5 transfusões no início do estudo (77,8%), frequência que diminuiu ao longo de 24 meses (48,1%). No grupo HU, a maioria dos pacientes também iniciou com 3 a 5 transfusões (69,9%), mas houve um aumento proporcional de indivíduos com 0 a 2 transfusões após 12 e 24 meses (64,4% e 66,7%, respectivamente). Apesar dessas tendências, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,119$).

Por outro lado, a ocorrência de crises vaso-oclusivas apresentou uma redução significativa no grupo tratado com HU ao longo do acompanhamento. No início do estudo, 68,8% apresentaram episódios, reduzindo para 22,6% aos 12 meses e 21,5% aos 24 meses, uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,0001$). No grupo não tratado, as porcentagens permaneceram relativamente estáveis entre 70,4% e 59,3% durante o mesmo período.

Em relação à Síndrome Torácica Aguda (STA), não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,4753$). No grupo tratado com HU, a proporção de pacientes com episódios diminuiu de 46,2% no início do estudo para 11,8% aos 24 meses. No grupo não tratado, a redução foi mais modesta (de 29,6% para 25,9% no mesmo intervalo).

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas.

Característica	Grupo sem tratamento (n=27)			Grupo de Tratamento HU (n=93)			*p*-Valor
Feminino (n/%)		15 (55,6%)			51 (54,8%)		0,9474
Masculino (n/%)		12 (44,4%)			42 (45,2%)		
Idade (Anos) (x̄)		35			30		0,5351
Transfusão (n/%)	**M0**	**M12**	**M24**	**M0**	**M12**	**M24**	
0-2	6 (22,2%)	15 (56,6%)	14 (51,9%)	28 (30,1%)	58 (64,4%)	62 (66,7%)	0,119
3-5	21 (77,8%)	12 (43,4%)	13 (48,1%)	65 (69,9%)	35 (35,6%)	31 (33,3%)	
Crises vaso-oclusivas (n/%)							
Sim	20 (74,1%)	19 (70,4%)	17 (59,3%)	64 (68,8%)	21 (22,6%)	20 (21,5%)	0,0001
Não	7 (25,9%)	8 (29,6%)	10 (40,7%)	29 (31,2%)	72 (77,4%)	73 (78,5%)	
Síndrome torácica aguda (n/%)							
Sim	8 (29,6%)	9 (43,3%)	7 (25,9%)	43 (46,2%)	17 (18,3%)	11 (11,8%)	0,4753
Não	19 (70,4%)	18 (56,7%)	20 (74,1%)	50 (53,8%)	76 (81,7%)	82 (88,2%)	

Legenda: Valores expressos em média. [α]Teste Chi-square. [β]Teste Fisher. M0 – mês 0; M12 – mês 12; M24 – mês 24.
Fonte: Fernandes PHS, et al., 2026.

Parâmetros hematológicos

Na análise dos parâmetros hematológicos, constatou-se que os pacientes que utilizaram HU apresentaram alterações significativas ao longo do período de acompanhamento, particularmente nos marcadores relacionados à resposta terapêutica. A contagem de eritrócitos permaneceu semelhante entre os grupos, sem diferença estatisticamente significativa (p = 0,1343). Em contrapartida, observou-se um aumento significativo nos níveis de HbF no grupo tratado com HU, com um aumento de 7,5 ± 5,5% no início do estudo para 12,1 ± 6,5% após 24 meses, uma diferença significativa em comparação com o grupo não tratado (p = 0,0001). Por outro lado, os níveis de HbS apresentaram uma redução progressiva no grupo tratado com HU, diminuindo de 92,5 ± 5,6% para 87,8 ± 6,7% ao final de 24 meses (p = 0,0001) (**Tabela 2**), demonstrando um efeito farmacológico consistente da terapia no perfil de hemoglobina.

O hematócrito aumentou ligeiramente no grupo tratado com HU, enquanto no grupo não tratado houve uma ligeira redução ao longo do tempo (p = 0,0001). Em relação aos índices hematimétricos, foram observadas alterações marcantes relacionadas ao uso de HU: tanto o VCM quanto o HCM aumentaram significativamente no grupo tratado (p = 0,0001 e p = 0,0001, respectivamente). O CHCM também apresentou um aumento significativo (p = 0,0001), enquanto o RDW permaneceu estável entre os grupos (p = 0,2888) (**Tabela 2**).

A contagem de plaquetas não diferiu entre os grupos (p = 0,3521). Por outro lado, a contagem de reticulócitos apresentou uma redução significativa no grupo tratado após 12 e 24 meses (p = 0,0015), consistente com menor hemólise devido ao efeito terapêutico da HU (**Tabela 2**). A contagem total de leucócitos apresentou uma tendência de diminuição no grupo tratado com HU, embora sem atingir significância estatística (p = 0,071). Na análise diferencial de leucócitos, observou-se uma diminuição significativa na contagem de linfócitos no grupo tratado (p = 0,0098). Em contrapartida, a contagem de neutrófilos não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,3762). Os monócitos apresentaram uma redução significativa associada ao uso de HU (p = 0,0001).

Adicionalmente, eosinófilos e basófilos apresentaram reduções estatisticamente significativas no grupo que utilizou HU, com valores inferiores aos observados no grupo não tratado (p = 0,0015 e p = 0,0012, respectivamente) (**Tabela 2**). Esses achados demonstram o impacto seletivo da terapia nas subpopulações de leucócitos.

Tabela 2 - Parâmetros hematológicos.

Parâmetros hematológicos	Grupo sem tratamento (n=27)			Grupo de Tratamento HU (n=93)			*p*-Valor
	M0	M12	M24	M0	M12	M24	
Eritrócitos (x10⁶)	2,5 ± 0,52	2,4 ± 0,47	2,5 ± 0,49	2,6 ± 0,51	2,6 ± 0,57	2,5 ± 0,53	0,1343
Hemoglobina (g/dL)	8,1 ± 1,22	7,9 ± 1,17	8 ± 1,31	8,4 ± 1,15	8,7 ± 1,33	8,7 ± 1,31	0,0002
HbF	6 ± 3,8	6,1 ± 4,2	6,5 ± 4,5	7,5 ± 5,5	11 ± 6,3	12,1 ± 6,5	0,0001
HbS	94 ± 3,8	93,8 ± 4,2	93,2 ± 4,6	92,5 ± 5,6	89,1 ± 6,3	87,8 ± 6,7	0,0001
Hematócrito (%)	22,9 ± 4,11	21,8 ± 3,53	21,9 ± 4,19	24,3 ± 3,79	24,8 ± 4,58	25 ± 3,87	0,0001
VCM (fL)	91,3 ± 6,86	91,2 ± 7,23	89,6 ± 7,89	95,5 ± 10,35	98,9 ± 12,54	99 ± 14,27	0,0001
HCM (pg)	32,6 ± 3,59	33 ± 4,39	33 ± 3,46	33,4 ± 4,48	34,8 ± 4,66	34,8 ± 5,20	0,0119
CHCM (%)	35,6 ± 2,12	36,6 ± 2,42	36,7 ± 2,31	34,5 ± 3,37	34,9 ± 1,91	34,8 ± 2,01	0,0001
RDW (%)	18,9 ± 2,29	18,3 ± 2,71	18,4 ± 2,51	20,5 ± 3,87	18,5 ± 4,01	19,1 ± 3,30	0,2888
Plaquetas (células/mm³)	380,085 ± 129,454	379,011 ± 177,803	355,867 ± 119,27	402,356 ± 147,191	376,289 ± 141,849	387,041 ± 141,676	0,3521
Reticulócitos (%)	9,8 ± 3,2	10,7 ± 3,4	10,7 ± 3,6	9,6 ± 4,63	8,5 ± 3,77	8,5 ± 3,14	0,0015
Leucócitos (células/mm³)	11,497 ± 2,635	10,547 ± 3,188	11,381 ± 2,759	11,250 ± 4,052	10,176 ± 3,453	9,667 ± 3,032	0,071
Neutrófilos (células/mm³)	49 ± 10,18	47 ± 11,72	46 ± 10,63	49 ± 12,90	49 ± 12,13	48 ± 11,37	0,3762
Linfócitos (células/mm³)	32 ± 9,42	36 ± 10,05	36 ± 8,64	37 ± 12,14	39 ± 11,76	39 ± 10,99	0,0098
Monócitos (células/mm³)	10 ± 3,68	9 ± 3,65	9 ± 3,57	7 ± 3,47	7 ± 3,30	7 ± 2,92	0,0001
Eosinófilos (células/mm³)	7 ± 4,73	6 ± 4,05	6 ± 3,86	5 ± 4,62	4 ± 3,52	5 ± 4,11	0,0015
Basófilos (células/mm³)	1 ± 0,96	1 ± 0,74	2 ± 1,15	1 ± 0,84	1 ± 0,71	1 ± 0,72	0,0012

Legenda: Valores expressos em média ± desvio padrão. Medidas repetidas de duas vias ANOVA. M0 – mês 0; M12 – mês 12; M24 – mês 24; HbF – hemoglobina fetal; HbS – hemoglobina S; VCM – volume corpuscular médio; HCM – hemoglobina corpuscular média; CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW – Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos.
Fonte: Fernandes PHS, et al., 2026.

Parâmetros bioquímicos

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos (**Tabela 3**), foram observadas diferenças significativas entre os grupos, principalmente nos marcadores da função hepática. Os níveis de AST apresentaram valores estatisticamente menores no grupo tratado com HU quando comparados ao grupo não tratado (p = 0,0001). Enquanto o grupo não tratado apresentou um aumento na AST ao longo de 24 meses (59 ± 33,46 para 68,35 ± 28,14 U/L), o grupo tratado com HU manteve uma tendência de queda (44,89 ± 18,86 para 41,63 ± 15,05 U/L). Comportamento semelhante foi observado para a ALT, também significativamente menor no grupo tratado com HU (p = 0,0001). O grupo não tratado apresentou um aumento progressivo (33,77 ± 25,06 para 42,12 ± 22,91 U/L), enquanto o grupo tratado manteve valores mais estáveis e mais baixos (25,61 ± 13,30 para 27,47 ± 14,44 U/L).

Os níveis séricos de ureia mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,0007). Embora os valores basais fossem semelhantes, o grupo tratado com HU demonstrou concentrações mais baixas ao longo do acompanhamento, com médias de 18,91 ± 6,20 mg/dL aos 12 meses e 18,29 ± 5,29 mg/dL aos 24 meses, em comparação com o grupo não tratado, que apresentou médias de 24,31 ± 9,35 mg/dL e 21,11 ± 8,00 mg/dL, respectivamente.

Por outro lado, os níveis de creatinina não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,8935), permanecendo estáveis durante todo o período de acompanhamento (**Tabela 3**), sugerindo preservação da função renal em ambos os grupos.

Tabela 3 - Parâmetros bioquímicos.

Características bioquímicas	Grupo sem tratamento (n=27)			Grupo de Tratamento HU (n=93)			*p*-Valor
	M0	M12	M24	M0	M12	M24	
AST (U/L)	59 ± 33,46	59,42 ± 25,52	68,35 ± 28,14	44,89 ± 18,86	43,51 ± 17,35	41,63 ± 15,05	0,0001
ALT (U/L)	33,77 ± 25,06	34,23 ± 21,10	42,12 ± 22,91	25,61 ± 13,30	27,88 ± 17,38	27,47 ± 14,44	0,0001
Ureia (mg/dL)	17,96 ± 6,47	24,31 ± 9,35	21,11 ± 8	17,72 ± 6,63	18,91 ± 6,20	18,29 ± 5,29	0,0007
Creatinina (mg/dL)	0,51 ± 0,16	0,51 ± 0,12	0,71 ± 0,73	0,39 ± 0,22	0,43 ± 0,18	0,47 ± 0,17	0,8935

Legenda: Valores expressos em média ± desvio padrão. Medidas repetidas de duas vias ANOVA. M0 – mês 0; M12 – mês 12; M24 – mês 24; AST Aspartato aminotransferase; ALT – Alanina aminotransferase.
Fonte: Fernandes PHS, et al., 2026.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados do presente estudo, inicialmente não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à idade e ao sexo, demonstrando homogeneidade demográfica e comparabilidade adequada entre as coortes. Essa similaridade reforça a interpretação de que as alterações clínicas e laboratoriais observadas no grupo que utiliza HU estão predominantemente associadas ao efeito farmacológico da terapia e não a fatores demográficos.

Estudos recentes demonstram que a HU promove benefícios clínicos consistentes na AF, incluindo redução na frequência de crises vaso-oclusivas, melhora nos parâmetros hematológicos e diminuição da necessidade de hospitalizações, independentemente da faixa etária ou sexo dos pacientes. Esses dados corroboram com os achados deste estudo, uma vez que a homogeneidade basal entre os grupos fortalece a inferência de que as diferenças observadas ao longo do acompanhamento refletem o impacto terapêutico da HU (DOS SANTOS SANT'ANA G, et al., 2017; PHAN V, et al., 2024).

Embora o tamanho da amostra neste estudo seja relativamente pequeno, os resultados obtidos são consistentes com evidências recentes que confirmam os benefícios da HU no tratamento da AF, particularmente na redução da frequência de crises vaso-oclusivas e da necessidade de transfusões sanguíneas.

A HU exerce múltiplos efeitos farmacodinâmicos relevantes, incluindo aumento da concentração de HbF, melhora da deformabilidade dos eritrócitos, redução da contagem de leucócitos e plaquetas, diminuição da adesão celular ao endotélio e modulação da produção de espécies reativas. Esses mecanismos contribuem para a atenuação da inflamação vascular e da vaso-oclusão, reduzindo a ocorrência de complicações agudas, como crises dolorosas, STA e necessidade de transfusão (LÓPEZ-RUBIO M e AGUELLO-MARINA M, 2024).

No presente estudo, a observação de uma redução na frequência de crises dolorosas está alinhada com achados clínicos previamente descritos na literatura. Da mesma forma, Alkhalifah AS et al. (2022), em um estudo conduzido no Oriente Médio, demonstraram que o uso de HU foi associado a uma redução média de aproximadamente 1,3 eventos por paciente-ano em crises vaso-oclusivas ($p < 0,0001$), corroborando o impacto clínico significativo da terapia.

Em relação ao histórico de transfusões, embora a diferença entre os grupos não tenha atingido significância estatística neste estudo, a tendência observada de aumento da proporção de pacientes com 0 a 2 transfusões no grupo HU ao longo de 12 e 24 meses é uma evidência recente, especialmente em populações pediátricas. Em um estudo conduzido por Power-Hays A et al. (2024), a terapia com HU em doses crescentes reduziu a incidência de transfusões em aproximadamente 75% quando comparada ao período pré-tratamento (taxa de incidência de transfusão de 0,25; $p < 0,0001$) durante o acompanhamento.

Embora o contexto pediátrico não seja o foco deste estudo, isso sugere que, com adesão e dosagem adequadas, HU pode reduzir significativamente a demanda por transfusões, o que reforça a importância de otimizar a dose e garantir uma boa adesão ao tratamento. Embora a STA não tenha mostrado uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos neste estudo, a redução observada no grupo tratado com HU é consistente com achados recentes que apontam para um efeito protetor parcial da HU sobre eventos respiratórios. Estudos clínicos nos últimos anos sugerem que, embora a HU reduza a inflamação sistêmica, a hemólise e a adesão celular, seu impacto na STA tende a ser menos consistente do que nas crises vaso-oclusivas, variando de acordo com a gravidade da doença, a adesão ao tratamento e a presença de fatores infecciosos (GONZÁLEZ-PÉREZ C, et al., 2022). López Rubio M e Aguello Marina M (2024) destacam que a HU oferece uma redução modesta na incidência de STA, mas que múltiplos fatores extrínsecos podem limitar esse efeito.

O aumento significativo de HbF observado no grupo tratado com HU está de acordo com evidências recentes sobre o mecanismo de ação da HU em pacientes com AF, que consiste na inibição da ribonucleotídeo redutase e no bloqueio temporário da hematopoiese, com consequente migração de progenitores eritroides precoces responsáveis pela produção e aumento da HbF, resultando em uma diminuição da concentração de HbS e da polimerização de eritrócitos. Estudos clínicos demonstraram que a HU aumenta significativamente a expressão de HbF e diminui a de HbS, o que reduz a hemólise e os eventos vaso-oclusivos em pacientes (COKIC VP, et al., 2003; LÓPEZ-RUBIO M e AGUELLO-MARINA M, 2024). Por exemplo, o estudo multicêntrico recente European Sickle Cell Disease Cohort – Hydroxyurea (ESCORT-HU) confirma que os pacientes tratados com HU mantiveram aumentos prolongados na HbF e melhorias nos resultados clínicos ao longo de vários anos de acompanhamento (DE MONTALEMBERT M, et al., 2021).

As descobertas de alterações nos índices hematimétricos com aumento de VCM, HCM, CHCM e redução da reticulocitose no grupo de tratamento refletem adaptações hematopoiéticas consistentes.

Entre as limitações do presente estudo, destaca-se a ausência de uma avaliação objetiva da adesão terapêutica à HU. Por se tratar de um estudo retrospectivo baseado na revisão de prontuários, não foram utilizados métodos específicos para mensurar a adesão, como registros de dispensação farmacêutica, contagem de comprimidos ou questionários validados. A inclusão dos pacientes no grupo em tratamento foi baseada na documentação do uso contínuo de HU por, no mínimo, dois anos e na presença de acompanhamento ambulatorial regular registrado em prontuário. Além disso, os grupos avaliados apresentaram tamanhos amostrais distintos (93 pacientes em tratamento e 27 pacientes sem tratamento), refletindo a disponibilidade de pacientes elegíveis e os critérios de inclusão adotados, o que pode influenciar o poder estatístico e a comparabilidade entre os grupos.

Apesar das limitações, a utilização de métodos estatísticos apropriados permitiu avaliar de forma consistente as diferenças observadas ao longo do acompanhamento. Dessa forma, embora os resultados demonstrem benefícios hematológicos e laboratoriais associados ao uso da HU, eles devem ser interpretados considerando essas limitações metodológicas. Estudos prospectivos, com grupos mais equilibrados e que incorporem métodos padronizados de avaliação da adesão terapêutica, poderão fornecer evidências adicionais sobre a resposta à HU em pacientes com HU.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os pacientes com AF em uso de HU acompanhados na Fundação HEMOPA apresentaram melhora de parâmetros clínicos e laboratoriais ao longo de 24 meses, especialmente redução das crises vaso-oclusivas, aumento da HbF, redução da fração de HbS e diminuição da reticulocitose. A estabilidade da creatinina sugere ausência de impacto renal negativo no período avaliado. Entretanto, por se tratar de estudo retrospectivo, baseado em prontuários e com grupos de tamanhos diferentes, os achados devem ser interpretados com cautela. Recomenda-se fortalecer o acompanhamento individualizado, a avaliação da adesão terapêutica e o monitoramento laboratorial contínuo dos pacientes em uso de HU.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Os autores gostariam de agradecer à Propest/UFPA e à Fundação HEMOPA.

REFERÊNCIAS

1. AGRAWAL RK, et al. Hydroxyurea in sickle cell disease: drug review. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 2014; 30(2): 91-96.
2. ALKHALIFAH SA, et al. The impact of Hydroxyurea on the rates of Vaso–occlusive crises in patients with sickle cell disease in Saudi Arabia: A single–center study. BMC Emergency Medicine, 2022; 22(1): 188.
3. AL-SHAMI AS, et al. Impact of Hydroxyurea on Liver, Kidney, and Hematological Parameters in Sickle Cell Anemia Patients Above 15 Years Old in Sana'a City. International Journal of General Medicine, 2025: 6989-7001.
4. COKIC VP, et al. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide–dependent activation of soluble guanylyl cyclase. The Journal of clinical investigation, 2003; 111(2): 231-239.
5. CONNES P, et al. Vascular pathophysiology of sickle cell disease. La Presse Médicale, 2023; 52(4): 104202.
6. DE MONTALEMBERT M, et al. Real-life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: results from the prospective ESCORT-HU cohort study. American journal of hematology, 2021; 96(10): 1223-1231.
7. DÍAZ-MATALLANA M, et al. Disease genotype, haplotypes, diagnosis and associated studies in sickle cell anemia. Revista Médica de Chile, 2021; 149(9): 1322-1329.
8. DOBIE G. Sickle Cell Disease and Thromboembolism: New Insights on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Clinical Laboratory, 2023; 69(7).
9. DOS SANTOS SANT'ANA PG, et al. Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 2017; 39(1): 40-45.
10. ELENDU C, et al. Understanding sickle cell disease: causes, symptoms, and treatment options. Medicine, 2023;102(38): e35237.
11. FOGLIAZZA F, et al. Chronic Hydroxyurea Therapy in Children with Sickle Cell Anemia: Mechanisms of Action, Systemic Effects, and Long-Term Safety. Journal of Clinical Medicine, 2025; 14(23): 8599.
12. GANGJI A, et al. Effects of hydroxyurea treatment on haemolysis in patients with sickle cell disease at Muhimbili national hospital, Tanzania. Tanzania journal of science, 2021; 47(3): 1165.
13. GAZZA C, et al. Correlation between disease biomarkers and hemoglobin F levels in sickle cell patients. Blood, 2023; 142: 5312.

14. GONZÁLEZ-PÉREZ C, et al. Influence of hydroxyurea on the severity of acute chest syndrome in patients with sickle cell disease. Anales de Pediatría (English Edition), 2022; 97(1): 63-65.
15. KABUYI PL, et al. Hydroxyurea treatment for adult sickle cell anemia patients in Kinshasa. EJHaem, 2023; 4(3): 595–601.
16. KHARGEKAR N, et al. Role of hydroxyurea therapy in the prevention of organ damage in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. Systematic Reviews, 2024; 13(1): 60.
17. LOBO C, et al. Optimization of hydroxyurea in sickle cell disease in Brazil. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 2025; 47(2): 103826.
18. LÓPEZ-RUBIO M, ARGÜELLO MARINA M. The current role of hydroxyurea in the treatment of sickle cell anemia. Journal of Clinical Medicine, 2024; 13(21): 6404.
19. MAHADEVIA H, et al. A review on disease modifying pharmacologic therapies for sickle cell disease. Annals of Hematology, 2025; 104(2): 881-893.
20. MANDAL AK, et al. Sickle cell hemoglobin. Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and other Body Fluid Proteins, 2020: 297-322.
21. NADER E, et al. Hydroxyurea therapy modulates sickle cell anemia red blood cell physiology: Impact on RBC deformability, oxidative stress, nitrite levels and nitric oxide synthase signalling pathway. Nitric Oxide, 2018; 81: 28-35.
22. OBEAGU EI, OBEAGU GU. Sickle cell anaemia in pregnancy: a review. International Research in Medical and Health Sciences, 2023; 6(2): 10-13.
23. PHAN V, et al. High hydroxyurea usage in sickle cell anemia regardless of patient demographics. Pediatric blood & cancer, 2024; 71(2): e30728.
24. POWER-HAYS A, 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, 2024; 99(4): 625-632.
25. PULE GD, et al. A systematic review of known mechanisms of hydroxyurea-induced fetal hemoglobin for treatment of sickle cell disease. Expert review of hematology, 2015; 8(5): 669-679.
26. SANTOS FKDS, MAIA CN. Patients with sickle cell disease taking hydroxyurea in the Hemocentro Regional de Montes Claros. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2011; 33(2): 105-109.
27. SILVA-PINTO AC, et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. São Paulo Medical Journal, 2013; 131: 238-243.
28. TSHILOLO L, et al. Hydroxyurea for children with sickle cell anemia in sub-Saharan Africa. New England Journal of Medicine, 2019; 380(2): 121-131.
29. YAHOUÉDÉHOU SCMA, et al. Hydroxyurea alters hematological, biochemical and inflammatory biomarkers in Brazilian children with SCA: Investigating associations with βS haplotype and α-thalassemia. PLoS One, 2019; 14(7): e0218040.
30. ZAHRAN AM, et al. Effect of hydroxyurea treatment on the inflammatory markers among children with sickle cell disease. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2020; 26: 1076029619895111.