



Clarisse Lobo ¹; Aderson Araújo ²; Alexandre de Albuquerque Antunes ³; Ana Cristina Silva Pinto ⁴; Ariadne Carvalho Godinho ⁵; Cassia Silvestre Mariano Pires ⁶; Cinthia Cristina Matheus e Xerez de Albuquerque⁷; Daniele Campos Fontes Neves ⁸; Fábio de Lima Moreno ⁹; Giorgio Baldanzi ¹⁰; Graziella Curado Siufi ¹¹; Heloisa Helena Pereira Miranda ¹; Jane Hankins ¹²; Joice Aragão ¹³; Josefina Aparecida Pellegrini Braga ¹⁴; Juliana Touguinha Neves Martins ¹⁵; Luciana Campos Costa Machado de Souza¹⁶; Maria Stella Figueiredo ¹⁴; Mirella Rodrigues Oliveira ¹⁷; Patricia Santos Resende Cardoso ¹⁸; Patricia Costa Alves Pinto ¹⁹; Patricia Gomes Moura ¹; Rodolfo Delfini Cançado ²⁰; Paulo Ivo Cortez de Araujo ²¹; Sara Olalla Saad ²²; Sandra Regina Loggetto ²³; Teresa Cristina Cardoso Fonseca ²⁴

- (1) HEMORIO – Hemocentro Coordenador do Estado do Rio de Janeiro
(2) Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco- HEMOPE
(3) Hospital da Criança de Brasília José de Alencar
(4) Hemocentro de Ribeirão Preto-SP, USP
(5) Programa de Doença Falciforme do Centro Municipal de Saúde Leonidia Ayres Barreiras Bahia
(6) HEMOLABOR, Hemocentro de Goiânia-GO
(7) Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Secretaria de Saúde do Amazonas
(8) Fundação Hemocentro de Rondônia
(9) Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS
(10) Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR
(11) Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
(12) St. Jude Children's Research Hospital – Memphis TN
(13) Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde
(14) Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP
(15) Hemorrede do Tocantins
(16) HEMOAP - Hemocentro do Macapá
(17) HEMOSC (Hemocentro de Santa Catarina) e Hospital Universitário – UFSC
(18) Fundação Hemominas, Belo Horizonte-MG
(19) HEMOPAC, Maceió-AL
(20) Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
(21) Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – IPPMG, Rio de Janeiro-RJ
(22) Universidade de Campinas, UNICAMP, São Paulo-SP
(23) Grupo GSH, São Paulo-SP
(24) Centro de referência em doença falciforme de Itabuna-BA

PALAVRAS-CHAVE

Doença Falciforme
Hidroxiureia
Acesso

RESUMO

A hidroxiureia (HU) é um medicamento com muitos efeitos benéficos no tratamento de pessoas com doença falciforme (DF), incluindo: aumento da concentração da hemoglobina (Hb) fetal nas hemácias, melhora do metabolismo do óxido nítrico, redução da adesão celular entre reticulócitos e hemácias afoçadas, leucócitos e plaquetas, e células endoteliais, além da redução de leucócitos e plaquetas. A HU foi aprovada nos Estados Unidos da América (EUA) para o tratamento de pessoas com DF em 1998 e no Brasil em 2002. Temos mais de 20 anos de experiências de vida real que demonstram que a HU diminui as crises de dor e os eventos vasoclusivos incluindo a síndrome torácica aguda; reduz o número/duração das hospitalizações e a necessidade de transfusões. Até a presente data, a HU é a única droga eficaz e segura com impacto tão significativo na redução de morbidade e mortalidade, e melhora da sobrevida global ^{1,2}.

O sucesso terapêutico da HU está diretamente associado a três aspectos principais: dose utilizada, adesão ao tratamento, e acesso e disponibilidade da HU. O acesso à HU, no Brasil, é um processo que envolve a realização de uma lista de exames laboratoriais obrigatórios e atualização de formulário específico para a sua renovação. Na falta de um único teste o paciente não recebe a medicação, o que aumenta o risco de agravamento da doença em poucos dias. Assim, também a disponibilidade de HU, sobretudo na interrupção do abastecimento da medicação, situação que não é infrequente em vários estados do Brasil, pode ser uma barreira importante e que também pode ser causa de agravamento da doença. Este consenso tem por objetivo reduzir o número de exames obrigatórios para o acesso ao fármaco, sem comprometer a segurança do paciente, priorizando o relatório do médico solicitante como documento fundamental que garanta a indicação, condições clínicas e os resultados dos exames do paciente, diminuindo as lacunas de acesso à HU das pessoas com DF no Brasil.

Em resumo, a hidroxiureia deve ser a primeira terapia iniciada para indivíduos com doença falciforme notadamente os pacientes SS e SB⁰ talassemia. Há longa experiência em seu uso, demonstrando eficácia na redução da dor vaso-oclusiva e de outras complicações com dados de segurança consistentes, levando a melhora da sobrevida dos pacientes. Hoje no Brasil muitos indivíduos que se beneficiariam não são tratados com hidroxiureia, e muitos que são tratados com hidroxiureia não estão recebendo a dose ideal e tem sofrido com interrupções no abastecimento da medicação.

A Doença Falciforme e a Hidroxiureia

A doença falciforme é uma vasculopatia crônica na qual a destruição precoce dos glóbulos vermelhos causa anemia crônica. Os fenômenos vasoclusivos e a hemólise são as características clínicas da DF. A vasclusão resulta em episódios dolorosos recorrentes (chamados de crise de falcização) e em uma variedade de complicações graves sistêmicas que podem causar lesões progressivas e levar à morte precoce ³.

Indivíduos com DF devem ser atendidos regularmente pelo médico e pela equipe multidisciplinar como parte de um programa abrangente de manutenção de cuidados de saúde. Visitas de rotina ao consultório são necessárias para educar o indivíduo afetado e familiares/cuidadores sobre a DF, prevenção de infecções, estratégias de manejo da dor e orientação antecipada para possíveis complicações (por exemplo, sequestro esplênico, necrose avascular da cabeça femoral, acidente vascular cerebral, úlceras de perna). A educação sobre a natureza da doença, o aconselhamento genético e as avaliações psicossociais dos indivíduos e das suas famílias/cuidadores também são mais bem realizadas durante estas visitas ⁴.

O uso de hidroxiureia é um pilar no tratamento global de indivíduos com DF, uma vez que reduz a incidência de episódios agudos de dor e outros eventos vasoclusivos, incluindo síndrome torácica aguda e acidente vascular cerebral, diminuindo as taxas de hospitalização e aumentando a sobrevida ^{5,6}.

Existem várias publicações que informam quais são os exames recomendados para que os médicos prescrevam e acompanhem o paciente com DF em uso de HU. Algumas destas sugestões de seguimento foram retiradas das pesquisas clínicas que ocorreram há mais de 30 anos, quando ainda não havia segurança para o uso da medicação ^{7,8,9}.

A obtenção de valores laboratoriais antes do início do tratamento com HU (por exemplo, hemoglobina, contagem de reticulócitos, contagem de leucócitos) e durante visitas de rotina fornecerá padrões para comparação durante exacerbações clínicas, porque esses valores são frequentemente anormais no início do acompanhamento.

Os exames que constam do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) para utilização de HU são relacionados às publicações iniciais, mencionadas acima, e norteiam o acompanhamento médico do paciente. Estes exames laboratoriais, assim como doppler transcraniano (DTC) dos 2 aos 16 anos, ecocardiograma, ultrassonografia abdominal e exame de fundoscopia devem ser realizados para a detecção precoce das complicações, mas não devem nortear a liberação de medicamento. Tais recomendações vêm sendo solicitadas pelos gestores para a liberação da HU o que foi identificado como barreira para a utilização do medicamento, único modificador da história natural da DF disponível no Brasil.

O presente documento foi formulado por um grupo de especialistas e visa atualizar os exames que deverão ser solicitados pelos gestores para a liberação da hidroxiureia para pessoas com doença falciforme. Dividimos as situações de utilização em 4 categorias:

1. 1ª LME
2. LME subsequente com escalonamento da dose
3. LME subsequente com manutenção da dose por kg de peso
4. LME para reinserção no sistema público

Para liberação da LME o gestor necessita da apresentação:

1. Para início do tratamento: 1ª LME:

- Relatório médico contendo motivo da indicação,
- Resultado de um hemograma realizado dos últimos 3 meses,
- Teste de fracionamento da hemoglobina (por exemplo, fracionamento por cromatografia líquida de alta performance [HPLC], eletroforese de hemoglobina em gel de ágar ou focalização isoelétrica [IEF]) de qualquer data que tenha sido realizada após os 6 meses de vida,
- Para mulheres em idade fértil BHCG OU teste rápido de gravidez dos últimos 30 dias.

Caso a indicação da HU seja lesão crônica de órgãos, o relatório médico deve conter ainda os resultados pertinentes. Atenção: para pacientes menores de 2 anos e para o mesmo paciente seguir o tratamento a partir de 2 anos, o motivo é ter HbSS, HbS β^0 ou HbSD Punjab.

2. Para escalonamento da dose:

Necessário o envio de relatório médico contendo: peso, dose por kg, o resultado do hemograma e contagem de reticulócitos dos últimos 3 meses.

3. Para manutenção da mesma dose por kg de peso:

Necessário o envio de relatório médico contendo: peso, dose por kg, o resultado do hemograma e contagem de reticulócitos dos últimos 6 meses.

4. Para o paciente ser reinserido no sistema público:

Necessário o envio de relatório com peso e dose por kg hemograma e reticulócitos nos últimos 3 meses bem como de um teste de fracionamento da hemoglobina (por exemplo, HPLC, eletroforese de hemoglobina em gel de ágar, IEF) de qualquer data que tenha sido realizada após os 6 meses de vida

Neste caso estará claro no relatório que o paciente já esteve no sistema público e poderá ter interrompido por gestação ou ter obtido medicamento em nível privado, e o paciente reingressa no sistema público com a dose que vem utilizando, não sendo necessário iniciar com a dose de 15 a 20 mg/kg/dia.

Sugestão de informações a serem incluídas no relatório médico:

NOME DO PACIENTE: _____

DATA NASCIMENTO: _____

Peso: _____ Altura: _____

SUBTIPO DE DOENÇA FALCIFORME:

() SS () STALASSEMIA () SC () SD

() Outras, especificar: _____

DATA DIAGNÓSTICO: _____

INSTITUIÇÃO DE ORIGEM _____

MOTIVO DE INDICAÇÃO DE USO DA HIDROXIURÉIA: _____

RESULTADO DO HEMOGRAMA _____

DOSE PRESCRITA POR KG: _____

DOSE TOTAL DIÁRIA _____

NOME COMPLETO DO MÉDICO PRESCRITOR: _____

NÚMERO DO CRM: _____

DATA DA SOLICITAÇÃO: _____

ASSINATURA E CARIMBO MÉDICO: _____

Critérios de exclusão para início do uso de Hidroxiureia:

- neutrófilos abaixo de 1.000 células por μ L em bebês até 1 ano de idade e abaixo de 1.500 células por μ L em pacientes acima de 1 ano ¹⁰.
- Hb abaixo de 4,5 g/dL,
- Reticulócitos abaixo de 80.000/mm³ (quando Hb menor do que 8 g/dL),
- Contagem de plaquetas abaixo de 80.000/mm³ ou
- Gestação.

Os valores acima para cada paciente deverão ser informados no relatório médico a ser enviado junto com a LME

Um importante ponto para observação é que a presença do vírus HIV não mais contraindica o uso de HU sendo inclusive utilizado em algumas séries para o controle do vírus ^{11,12,13,14,15,16,17}.

OBS: Pacientes que já estiverem em uso do fármaco e que apresentaram toxicidade (vide acima) deverão ter a dose reduzida até atingirem o valor de segurança. Valores para ajuste de dose não são considerados para pacientes de 1ª dispensação.

Em caso de toxicidade (conforme resultados de exames mencionados acima) , o uso de HU deve ser interrompido até que o valor retorne aos níveis superiores aos aceitáveis. O tratamento é então reiniciado com dose 5 mg/kg/dia inferior à última dose empregada, seguindo a mesma escala de aumento progressivo a cada 4 semanas. Caso haja ocorrência de toxicidade duas vezes para a mesma dose, a dose anterior (5 mg/kg menor) passa a ser considerada a dose máxima tolerada. A contagem de reticulócitos se faz necessária até que a Hb atinja um valor maior que 9 g/dL ¹⁸.

OBS: A hidroxiureia deve ser interrompida tão logo haja suspeita ou confirmação de gravidez ¹⁹ e idealmente deve ser descontinuada antes da tentativa de concepção (seis meses para homens e três meses para mulheres) e não deve ser usada durante a gravidez ou amamentação ²⁰.

RECOMENDAÇÃO

A solicitação e manutenção do uso de HU via LME baseia-se fundamentalmente no relatório do médico solicitante que deve conter detalhadamente as condições clínicas do paciente e os resultados dos exames assinalados acima, sem necessitarem de laudos de exames complementares.

CONCLUSÃO

Este consenso teve por objetivo apontar recomendações sobre as necessidades de conteúdo da LME para dispensação de HU, sem diminuir a segurança ao paciente e atuando sobretudo na diminuição das lacunas de acesso à hidroxiuréia das pessoas com Doença Falciforme no Brasil. Essas recomendações devem servir de instrumento para médicos e pacientes. Os outros exames laboratoriais necessários para o seguimento das pessoas com doença falciforme devem ser mantidos, porém não são necessários para a dispensação da HU.

REFERÊNCIAS

1. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1749-58. doi: 10.1517/14740338.2015.1088827. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26366626; PMCID: PMC5868345.
2. Pule GD, Mowla S, Novitzky N, Wiysonge CS, Wonkam A. A systematic review of known mechanisms of hydroxyurea-induced fetal hemoglobin for treatment of sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* 2015 Oct;8(5):669-79. doi: 10.1586/17474086.2015.1078235. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26327494; PMCID: PMC4829639.
3. Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sickle cell disease in the older adult. *Pathology.* 2017 Jan;49(1):1-9. doi: 10.1016/j.pathol.2016.10.002. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27914684.
4. Wang CJ, Kavanagh PL, Little AA, Holliman JB, Sprinz PG. Quality-of-care indicators for children with sickle cell disease. *Pediatrics.* 2011 Sep;128(3):484-93. doi: 10.1542/peds.2010-1791. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21844055.
5. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010 Dec 11;376(9757):2018-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21131035.; https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/Evd-Bsd_SickleCellDis_Rep2014.pdf (Accessed on July 20, 2018).
6. Lobo CL, Pinto JF, Nascimento EM, Moura PG, Cardoso GP, Hankins JS. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013 Jun;161(6):852-60. doi: 10.1111/bjh.12323. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23590693.
7. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, McMahon RP, Barton FB, Waclawiw M, Eckert SV. Design of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea. *Control Clin Trials.* 1995 Dec;16(6):432-46. doi: 10.1016/s0197-2456(95)00098-4. PMID: 8925656.
8. Ballas SK, Dover GJ, Charache S. Effect of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes in vivo. *Am J Hematol.* 1989 Oct;32(2):104-11. doi: 10.1002/ajh.2830320206. PMID: 2757007.
9. Amanda M. Brandow, C. Patrick Carroll, Susan Creary, Ronisha Edwards-Elliott, Jeffrey Glassberg, Robert W. Hurley, Abdullah Kutlar, Mohamed Seisa, Jennifer Stinson, John J. Strouse, Fouza Yusuf, William Zempsky, Eddy Lang. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv*(2020)4(12)2656-2701 <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001851>.
10. Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, Spanoudakis M, Farruggia P et al. The European guidelines on diagnosis and management of neutropenia in adults and children: A consensus between the European Hematology Association and the EUNET-Innochron-Cost Action. *HemaSphere.* 2023 Mar 30;7(4): e 872. doi: 10.1097/HS9.0000000000000872.
11. Gibbs MA, Sorensen SJ. Hydroxyurea in the treatment of HIV-1. *Ann Pharmacother.* 2000 Jan;34(1):89-93. doi: 10.1345/aph.19004. PMID: 10669190.; Lori F, Kelly LM, Foli A, Lisziewicz J. Safety of hydroxyurea in the treatment of HIV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2004 Jul;3(4):279-88. doi:10.1517/14740338.3.4.279. PMID: 15268646.
12. Lisziewicz J, Foli A, Wainberg M, Lori F. Hydroxyurea in the treatment of HIV infection: clinical efficacy and safety concerns. *Drug Saf.* 2003;26(9):605-24. doi: 10.2165/00002018-200326090-00002. PMID: 12814330.
13. Lori F, Lisziewicz J. Hydroxyurea: mechanisms of HIV-1 inhibition. *Antivir Ther.* 1998;3 Suppl 4:25-33. PMID: 10723506.; Frank I. Clinical use of hydroxyurea in HIV-1 infected patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1999 Jul-Sep;13(3):186-91. PMID: 10560754.
14. Frank I. Clinical use of hydroxyurea in HIV-1 infected patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1999 Jul-Sep;13(3):186-91. PMID: 10560754.
15. Lori F. Hydroxyurea and HIV: 5 years later--from antiviral to immune-modulating effects. *AIDS.* 1999 Aug 20;13(12):1433-42. doi:10.1097/00002030-199908200-00001. PMID: 10465065.
16. Maserati R. Hydroxyurea in the treatment of HIV-1 infection: toxicity and side effects. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1999 Jul-Sep;13(3):181-5. PMID:10560753.
17. Simonelli C, Nasti G, Vaccher E, Tirelli U, Zanussi S, De Paoli P, Comar M, Giacca M. Hydroxyurea treatment in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996 Dec 15;13(5):462-4. Doi 10.1097/00042560-199612150-00011. PMID: 8970475.
18. Ware RE. Optimizing hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015:436.; Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014; 312:1033.
19. Carrara J, Habibi A, Benachi A, Cheminet G. Sickle cell disease and pregnancy. *Presse Med.* 2023 Dec;52(4):104203. doi: 10.1016/j.lpm.2023.104203. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37939877.
20. Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2003 Jan;120(2):177-86. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.03849.x. Erratum in: *Br J Haematol.* 2003 Apr;121(1):200. PMID: 12542474.