

Estudo da utilização da hidroxiuréia por pacientes com hemoglobinopatias assistidos pelo componente especializado da Assistência Farmacêutica do Piauí, Brasil
Study of the use of hydroxyurea by patients with hemoglobinopathies assisted by the specialized component of Pharmaceutical Assistance in Piauí, Brazil
Estudio del uso de hidroxiurea en pacientes con hemoglobinopatías asistidas por el componente especializado de Asistencia Farmacéutica en Piauí, Brasil

Recebido: 31/05/2020 | Revisado: 01/06/2020 | Aceito: 14/06/2020 | Publicado: 27/06/2020

Lemuel Oliveira Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4109-5811>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: lemueloliveira@live.com

Ceres Lima Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6465-2292>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: ceresbat@gmail.com

Wisllan César Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1065-553X>

Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica do Piauí, Brasil

E-mail: wisllancesar@gmail.com

Danielle Yasmin Moura Lopes de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4836-8889>

Fundação Municipal de Saúde, Piauí, Brasil.

E-mail: danielle_yasmin@hotmail.com

Éverton José Ferreira de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5706-3369>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: everton_araujo@ufpi.edu.br

Evaldo Hipólito de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-012X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: evaldohipolito@gmail.com

Resumo

Foi realizado um estudo de utilização do medicamento hidroxiuréia dispensado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Piauí por pacientes portadores de hemoglobinopatias. Foram analisadas 52 solicitações do medicamento e exames laboratoriais apresentados pelos usuários à luz do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente com solicitações de renovação do recebimento do medicamento entre junho e agosto de 2017. Houve prevalência de pacientes entre 11-20 anos (33%), do sexo feminino (53%) e predomínio de pardos (59,6%). A maioria dos pacientes (33%) apresentava-se com apenas 2 LMEs autorizadas para tratamento. Foi observado que o valor de Hemoglobina se elevou em 48% dos 52 pacientes em tratamento, com média de 8,57 g/dL para 8,61 g/dL e um aumento significativo do VCM médio entre os pacientes antes e após o uso de HU, respectivamente. Verificou-se neutropenia em quatro pacientes antes do início do tratamento e em oito pacientes no decorso dos seus tratamentos com dose inicial média de 17,32 mg/kg/dia nas prescrições analisadas. Observou-se que 10 das 27 pacientes do sexo feminino não apresentaram resultado para o exame β -HCG. O exame de sorologia para HIV deixou de ser apresentado em 27 ocasiões. Os exames de monitorização hepática, renal, ácido úrico e reticulócitos também deixaram de ser apresentados, sobretudo antes do tratamento. Metade dos pacientes (n=26) foi diagnosticada com o CID D57 e em 12 casos não houve atribuição do CID pelo prescritor. O estudo demonstrou melhora nos parâmetros hematológicos dos pacientes, ainda que, alguns aspectos analisados mostram divergências com critérios estabelecidos no PCDT vigente.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias; Hidroxiuréia; Assistência farmacêutica.

Abstract

A study was conducted on the use of the hydroxyurea drug dispensed by the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance of Piauí by patients with hemoglobinopathies. Fifty-two medication requests and laboratory tests presented by users were analyzed in light of the current Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (CPTG) with requests for renewal of the drug's receipt between June and August 2017. There was a prevalence of patients between 11-20 years (33 %), female (53%) and browns (59.6%). The majority of patients (33%) presented with only 2 LMEs authorized for treatment. The hemoglobin value increased in 48% of the 52 patients, with a mean of 8.57 g/dL to 8.61 g/dL and a significant increase in mean MCV between the patients before and after the use of HU. Neutropenia was observed in four patients prior to initiation of treatment and in eight patients in the course of their

treatments with an average initial dose of 17.32 mg/kg/day in the prescriptions analyzed. It was observed that 10 of the 27 female patients had no results for the β -HCG test. The HIV serology test was no longer reported on 27 occasions. Hepatic, renal, uric acid and reticulocyte monitoring exams also ceased to be presented, especially prior to treatment. Half of the patients (n = 26) were diagnosed with ICD D57 and in 12 cases there was no attribution of ICD by the prescriber. The study demonstrated improvement in the hematological parameters of the patients, although, some aspects analyzed show differences with criteria established in the current CPTG.

Keywords: Hemoglobinopathies; Hydroxyurea; Pharmaceutical services.

Resumen

Los pacientes con hemoglobinopatías realizaron un estudio sobre el uso del fármaco hidroxiurea dispensado por el Componente Especializado de Asistencia Farmacéutica en Piauí. Se analizaron 52 solicitudes de medicamentos y pruebas de laboratorio enviadas por los usuarios a la luz del Protocolo Clínico y las Pautas Terapéuticas (PCDT) vigentes con solicitudes para renovar la recepción del medicamento entre junio y agosto de 2017. Hubo una prevalencia de pacientes de 11 a 20 años (33. %), mujeres (53%) y predominio de marrones (59,6%). La mayoría de los pacientes (33%) tenían solo 2 LME autorizados para el tratamiento. Se observó que el valor de hemoglobina aumentó en el 48% de los 52 pacientes bajo tratamiento, con un promedio de 8,57 g / dL a 8,61 g / dL y un aumento significativo en el CMV medio entre pacientes antes y después del uso de HU, respectivamente. Se observó neutropenia en cuatro pacientes antes del inicio del tratamiento y en ocho pacientes durante sus tratamientos con una dosis inicial promedio de 17.32 mg / kg / día en las recetas analizadas. Se observó que 10 de las 27 pacientes mujeres no presentaron un resultado para la prueba de β -HCG. La prueba de serología del VIH ya no se presenta en 27 ocasiones. Tampoco se muestran las pruebas de monitoreo de hígado, riñón, ácido úrico y reticulocitos, especialmente antes del tratamiento. La mitad de los pacientes (n = 26) fueron diagnosticados con el ICD D57 y en 12 casos el prescriptor no asignó el ICD. El estudio mostró una mejora en los parámetros hematológicos de los pacientes, aunque algunos aspectos analizados muestran divergencias con los criterios establecidos en el PCDT actual.

Palabras clave: Hemoglobinopatías; Hidroxiurea; Cuidado farmacéutico.

1. Introdução

As hemoglobinopatias estão entre as doenças genéticas mais comumente encontradas nas populações. São grupos de doenças autossômicas recessivas que estão relacionadas com a síntese das cadeias globínicas da hemoglobina. Considerando o aspecto clínico, as principais são a doença falciforme (DF) e a β -talassemia, que atingem populações originárias do continente africano, da região Mediterrânea, do sudeste Asiático, do Oriente Médio e Extremo Oriente (Sonati & Costa, 2008, Carvalho et al., 2014).

De acordo com o tipo de alteração presente na hemoglobina, pode-se classificar as hemoglobinopatias em formas clínicas distintas: forma homozigótica, que cursa geralmente com anemia e clínica mais severa, e as formas heterozigóticas, representadas por associações de diferentes hemoglobinas ou de hemoglobinas normais com hemoglobinas variantes e sinais clínicos, em regra, menos severos (Felix et al., 2010).

A identificação precoce destas condições, através de programas de rastreio e de aconselhamento genético, e a melhoria do contexto higiênico-sanitário e dos cuidados de saúde observada nas sociedades atuais têm permitido aos portadores de hemoglobinopatias viver mais anos e com melhor qualidade de vida (Teixeira, 2014). De acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde, nascem no Brasil 3.500 crianças por ano com DF e 200.000 com traço falciforme (TF). Estima-se que 7.200.000 pessoas sejam portadoras do traço falcêmico e entre 25.000 a 30.000 com a DF (Felix et al., 2010). Em nível estadual, são poucos os estudos sobre incidência como triagem de recém-nascidos ou prevalência na população piauiense em relação as hemoglobinopatias. Soares et al., (2009), encontraram 3,9% de prevalência do TF em doadores do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Piauí (HEMOPI), sendo 3,4% da forma hemoglobínica AS, típica do TF e 0,5% na forma AC, característica do traço de hemoglobinopatia C (Soares et al., 2009). Outro estudo realizado com indivíduos membros de duas comunidades na cidade de Teresina-PI revelou a prevalência de 6,5% da forma AS, 4,8% de hemoglobina AC e 3,2% da forma SC, característico de paciente heterozigoto para as hemoglobinas S e C, concomitantemente (Soares et al., 2015). Pela sua alta prevalência, a DF configura-se como um importante problema de saúde pública no país (Brasil, 2001).

Para as talassemias estima-se que 1,5% da população caucasóide seja portadora da β -talassemia menor em algumas regiões do Brasil. No período entre 2013 e 2015, foram feitos levantamentos que demonstram a situação das talassemias no Brasil. Entre os portadores da doença, 51,4% possuem β -talassemia maior; 43,2%, β -talassemia intermediária; e 5,4%

possuem doença de hemoglobina H (α -talassemia). Os maiores números de pessoas com β -talassemia grave foram evidenciados nas regiões Sudeste, seguido pelo Nordeste. (Brasil, 2016)

Até o momento presente, a hidroxiureia (HU) é o único medicamento que, efetivamente, tem impacto na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com hemoglobinopatias, sobretudo para DF, reduzindo, neste caso, as crises vaso-oclusivas, número de hospitalização, tempo de internação, ocorrência da Síndrome Torácica Aguda e de eventos neurológicos agudos, além de promover, de maneira contundente, a redução da taxa de mortalidade (Cançado et al., 2009).

Pautado no que já foi exposto, a presente pesquisa visa realizar um estudo de utilização do medicamento hidroxiuréia dispensado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAP) do Piauí, mediante avaliação das solicitações do medicamento e análise de exames laboratoriais apresentados por pacientes com hemoglobinopatias à luz do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente, Portaria SAS/MS nº 55, de 29 de janeiro de 2010. (Brasil, 2010)

2. Metodologia

Tipo de Estudo e Coleta de Dados

Trata-se de uma pesquisa descritiva, com abordagem quantitativa com dados secundários presentes nos registros internos da Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica (DUAF), órgão gestor do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no estado do Piauí (CEAF), vinculado à Secretaria de Estado da Saúde (SESAPI). Os pacientes assistidos pela DUAF recebem o medicamento hidroxiuréia cápsulas de 500mg mensalmente junto ao Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Piauí (HEMOPI).

De um total de 170 processos cadastrados nos arquivos da DUAF do Piauí, foram selecionados 52 processos que correspondiam a pacientes que se encontram em uso de HU, com solicitações de renovação do recebimento do medicamento entre junho e agosto de 2017. As informações colhidas foram referentes a: sexo, idade, raça/cor, naturalidade, município onde reside, resultados dos exames laboratoriais do hemograma e do diagnóstico conclusivo da hemoglobinopatia (Eletroforese ou Cromatografia Líquida de Alta Performance - CLAE),

exames de monitorização presentes no protocolo, além dos dados coletados do Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME).

A pesquisa em questão seguiu os preceitos éticos estabelecidos na resolução CNS 466/12, preservando a identidade dos participantes de tal forma que garantiu total anonimato. A pesquisa foi aprovada pela Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí sob o número de parecer 2.139.964 e CAAE 69971517.6.000.5214 (ANEXO IV) e, após aprovado, apresentado à gerência técnica da DUAF.

Análise dos Dados

As informações foram tabuladas em planilha no programa *Microsoft Excel*® e posteriormente analisadas por intermédio do *software Graph Pad Prism*® versão 6.01. As variáveis foram analisadas de forma quantitativa, a partir da frequência absoluta, percentual simples, média e desvio-padrão. Foi aplicado o teste estatístico “t” de Student para amostras pareadas ao nível de significância de 5% ($p < 0,05$), entre as taxas de Hemoglobina média (Hb), Hematócrito médio (Ht), Volume Corpuscular Médio (VCM), contagem de plaquetas, leucócitos e reticulócitos, entre os períodos do início do tratamento e após o tratamento com HU. Os dados serão apresentados em forma de gráficos e tabelas para análise a partir da literatura científica relacionada com a temática da pesquisa

3. Resultados

A idade dos pacientes variou de 6 a 55 anos com média etária de 25 anos ($\pm 13,27$). A faixa etária com mais pacientes foi de 11-20 anos com o total de 17 usuários (33%) seguida pela faixa 21-30 anos, com 12 usuários (23%) (Tabela 1). O sexo feminino foi predominante com o total de 27 pacientes (53%) na amostra. Em relação à etnia pode-se observar o predomínio de pardos com um total de 28 pacientes (59,6%), seguido pela etnia negra com 9 indivíduos (19,1%). Brancos corresponderam a 10,6% com 5 pacientes incluídos na pesquisa.

Tabela 1. Dados sociodemográfico dos portadores de hemoglobinopatias assistidos pela DUAF. Teresina-PI, 2017.

Variáveis	n	%
Faixa Etária		
1-10	7	13
11-20	17	33
21-30	12	23
31-40	6	12
41-50	6	12
51-60	3	6
Sexo		
Masculino	24	47
Feminino	27	53
Etnia		
Parda	28	59,6
Preta	9	19,1
Branca	5	10,6
Não informado	5	10,6

Fonte: Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica (DUAF).

Quanto às solicitações analisadas, o número máximo de LMEs presentes em um mesmo processo foi de 9 solicitações, o que corresponde a quantidade de HU para 27 meses em tratamento. A maioria dos pacientes (33%) apresentava-se com apenas 2 LMEs autorizadas para tratamento, o que assegura a dispensação do medicamento para até 6 meses, uma vez que cada LME gera uma autorização de procedimento ambulatorial de alta complexidade (APAC) no contexto do SUS garantidora do acesso ao medicamento por 3 meses, ensejando a necessidade de renovação da solicitação para continuidade do tratamento com nova LME, novos exames e nova prescrição médica. Este dado indica, portanto, que os pacientes analisados correspondiam preponderantemente a indivíduos que estavam início de tratamento ou em uso do medicamento por no máximo 6 meses e no mínimo 3 meses de tratamento. A Tabela 2 apresenta o número de LMEs e o tempo de tratamento com HU dos pacientes cujas solicitações foram analisadas, totalizando 194 LMEs e 52 pacientes.

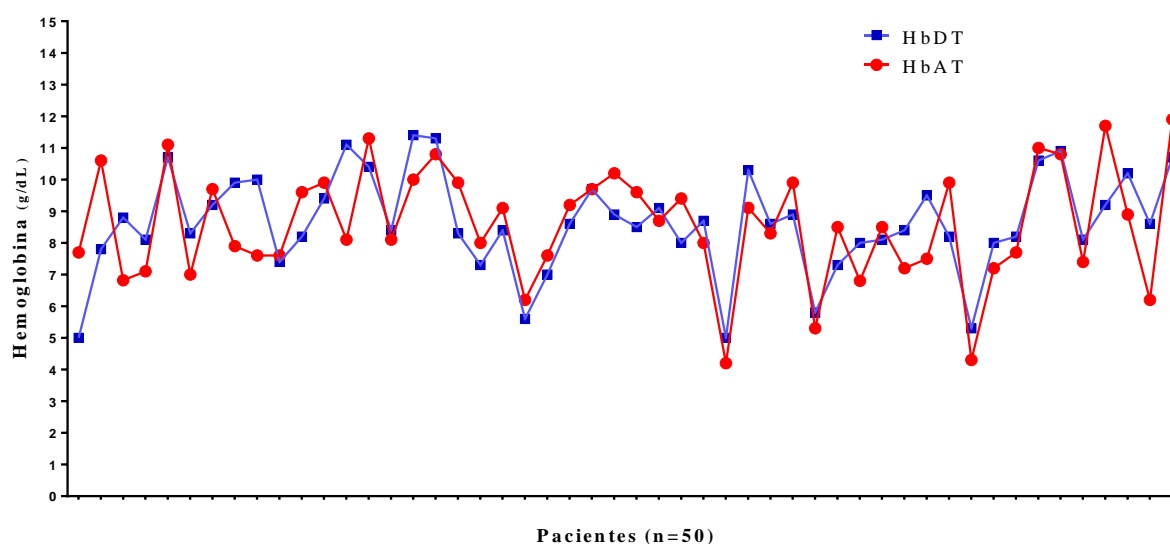
Tabela 2. Quantidade de LMEs nas solicitações de 52 pacientes atendidos pela Assistência Farmacêutica de junho a agosto de 2017. Teresina-PI, 2017.

Quantidade de LMEs	Quantidade de pacientes	Duração do tratamento
2	17	3 meses
3	11	6 meses
4	10	9 meses
5	5	12 meses
6	5	15 meses
7	1	18 meses
8	2	21 meses
9	1	24 meses
Total	52	

Legenda: LME = Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento(s).
Fonte: Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica (DUAF).

No que diz respeito aos indicadores laboratoriais foi observado que o valor de Hb elevou-se em 25 (48%) dos 52 pacientes em tratamento, com média geral de 8,57 g/dL antes do tratamento (HbAT) e 8,61 g/dL após o tratamento com HU (HbDT) (Figura 1).

Figura 1. Nível de hemoglobina em pacientes tratados com HU antes e após o início do tratamento. Teresina, Piauí, 2017.



Legenda: HbAT = níveis de hemoglobina antes do tratamento; HbDT = níveis de hemoglobina depois do tratamento.

Fonte: Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica (DUAF).

Houve um aumento do VCM médio entre os pacientes de 95,11 fL para 107,10 fL, antes e após o uso de HU, respectivamente. A Tabela 3 apresenta parâmetros hematológicos antes e depois do tratamento com HU.

Tabela 3. Comparação de parâmetros hematológicos médios antes e pós-tratamento com hidroxiuréia em pacientes atendidos pela assistência farmacêutica, Teresina-PI, 2017.

	AT	DT	Valor de <i>p</i>
Hb (g/dL)	8,57±1,745	8,612±1,538	0,8207
Ht (%)	24,86±4,67	26,50±4,847	0,0049 ^a
VCM (fL)	95,11±12,23	107,1±16,81	0,0001 ^a
Leucócitos (/mm³)	11.428±3.882	10.227±4.137	0,0955
Neutrófilos	5.563±2.178	4.668±2.687	0,0339 ^a
Plaquetas (/mm³)	394.067±126.521	332.954±12.858	0,0010 ^a
Reticulócitos	267.441	259.425	0,7431

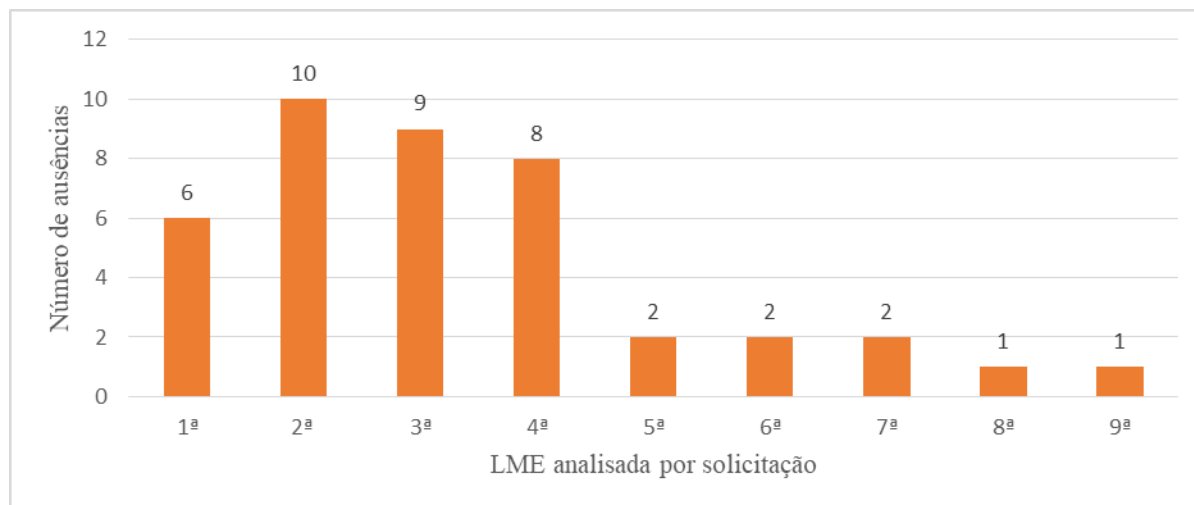
Legenda: Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito; VCM = volume corpuscular médio; AT = antes do tratamento; DT = depois do tratamento; ^ateste *t de Student* ($p < 0,05$).

Fonte: Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica (DUAF).

Verificou-se neutropenia antes do início do tratamento em quatro pacientes (8%), definida pelo PCDT como contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 2.500/mm³. No decorrer dos seus tratamentos 8 pacientes (15%) apresentaram neutropenia inferior a 2.000/mm³ sendo que em apenas um (2%) houve ajuste da dose. Destaca-se que um paciente (2%) apresentou a contagem de reticulócitos total abaixo de 95.000/mm³ com valor de 88.100/mm³ antes do início do tratamento.

A dose inicial média para os pacientes analisados foi de 17,32 mg/kg/dia, variando entre 7,46 mg/kg/dia a mínima e 33,33 mg/kg/dia a máxima. Observou-se que um paciente (2%) atingiu a dose máxima tolerada durante o tratamento, com valor de 35,71 mg/kg/dia. Destaca-se ainda que a dose média dos pacientes foi obtida apenas de pacientes que tiveram o registro de peso e prescrição médica na respectiva LME (Figura 2).

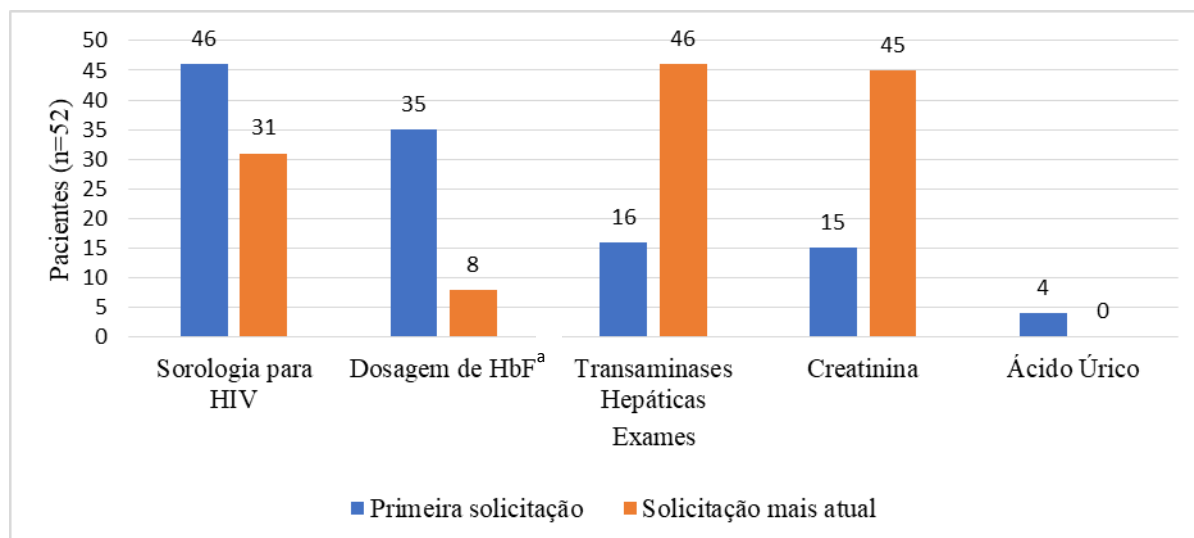
Figura 2. Análise da ausência de registro do peso (kg) nas LMEs entre os pacientes atendidos pela Assistência Farmacêutica de junho a agosto de 2017. Teresina – PI, 2017.



Fonte: Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica (DUAF).

A partir da análise dos dados da primeira solicitação do medicamento, realizada antes do tratamento (AT) e da solicitação mais atual, realizada por pacientes com tratamento em curso (DT), observou-se que 5 das 27 pacientes do sexo feminino não apresentaram o exame β -HCG tanto na primeira como na última solicitação realizada. Outras cinco não apresentaram o exame na primeira solicitação do medicamento. Dos 52 pacientes, seis não apresentaram o exame de sorologia para HIV na primeira solicitação (11,5%) e 21 não o apresentaram na última solicitação (40%). Já em relação aos exames de monitorização hepática e renal, 42 pacientes deixaram de apresentar exames de avaliação das transaminases hepáticas e 44 não possuíam provas para a avaliação da função renal na primeira ou última solicitação, correspondendo a 81% e 85% dos pacientes, respectivamente. No que tange à eletroforese de Hb com dosagem da HbF, pode-se observar que 17 dos pacientes analisados (33%) deixaram de apresentar o exame na primeira solicitação e em 44 deles também não constava laudo deste exame na última solicitação (85%). Ainda nessa análise, apenas quatro pacientes (8%) apresentaram dosagem de ácido úrico na primeira solicitação e nenhum na última solicitação (Figura 3). Em três casos houve a ausência de exame para contagem de reticulócitos, sendo dois na primeira solicitação e um na última solicitação.

Figura 3. Distribuição dos exames laboratoriais presentes na primeira e na última solicitação do medicamento HU entre pacientes da DUAf. Teresina-PI, 2017.



Legenda: ^aObtida por eletroforese ou CLAE de hemoglobina.

Fonte: Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica (DUAf).

Por fim, os diagnósticos fundamentados na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) atribuídos aos pacientes em seus registros iniciais de solicitação do medicamento HU junto à DUAf estão exibidos na Tabela 4 com destaque para o fato de que 12% das solicitações iniciais de tratamento com HU encontrarem-se desprovidas de indicação diagnóstica.

Tabela 4. Classificação pela CID-10 dos pacientes quanto ao diagnóstico de suas primeiras solicitações do medicamento. Teresina-PI, 2017.

CID-10	Descrição			%
D57	Transtornos falciformes			5
		6	0	
D57.0	Anemia falciforme com crise			3
		6	0	
D57.1	Anemia falciforme sem crise			4
D57.2	Transtornos falciformes heterozigóticos duplos			4
Não atribuído				1
				2
Total		2	00	1

Legenda: CID-10 = Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde.

Fonte: Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica (DUAf).

4. Discussão

Em um estudo realizado em 2010 na Farmácia de Medicamentos Excepcionais do Piauí, o número de pacientes com DF que recebiam a HU no estado do Piauí era de apenas 17 pacientes (Silva et al., 2014). No presente estudo, o número de pacientes que foram incluídos na pesquisa e que recebem o medicamento de forma gratuita por meio da Assistência Farmacêutica do estado é de 52. Houve um aumento de 305% no número de pacientes assistidos pelo CEAF, demonstrando uma melhor atenção a essas pessoas e um avanço nas ações de acesso ao medicamento.

Na análise dos dados sociodemográficos (Tabela 1), verificou-se, na população estudada, que a maioria era do sexo feminino e a maior parte apresentava faixa etária de 11 a 30 anos. Alguns estudos voltados para hemoglobinopatia falciforme foram realizados no país com resultados semelhantes ao encontrado. Felix et al., (2010) em estudo realizado com portadores de DF com idade acima de 18 anos cadastrados no Hemocentro Regional de Uberaba e Associação Regional dos Falcêmicos, relataram que 57,4% dos pacientes pertenciam à faixa etária entre 18 e 30 anos, perfil semelhante ao obtido nesta pesquisa (Felix et al., 2010).

Estudo mais recente realizado em Divinópolis, Minas Gerais demonstrou predominância de pacientes com DF atendidos pelo hemocentro local com idade entre 20 e 29 anos em 36% dos 50 pacientes analisados, com apenas 4% com idade acima de 50 anos (Sant'Ana et al., 2017). O predomínio da incidência da DF em pacientes jovens e a pequena população de maiores de 50 anos, sugere que o doente falciforme no Brasil apresenta baixa expectativa de vida (Martins et al., 2010). O paciente falciforme possui sobrevida até aproximadamente 25 a 30 anos, quando comparado à população geral, dadas as complicações advindas da doença. Essa elevada mortalidade demonstra a gravidade da doença, sua importância epidemiológica e a relevância do apoio à manutenção de políticas públicas voltadas ao acesso e desenvolvimento de novos tratamentos (Amaral et al., 2010; Brasil, 2013).

Quanto ao sexo dos participantes, prevaleceu o gênero feminino (53%) o que reflete o perfil da população piauiense e brasileira, com discreto predomínio de mulheres (50,99% e 51,03%, respectivamente) (Piauí, 2013). Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos nos quais a maioria dos casos portadores de hemoglobinopatias eram mulheres (Felix et al., 2010; Sant'Ana et al., 2017). Um estudo realizado no Paraná mostrou uma predominância do sexo feminino com uma relação de gênero de 2:1 em crianças com anemia

falciforme (Watanabe et al., 2008). Além disso, as mulheres muitas vezes apresentam indicadores mais altos de morbidade que os homens, pois são mais atentas quanto ao autocuidado e buscam mais os serviços de saúde (Couto et al., 2010)

Com relação à etnia, os resultados estão de acordo com a literatura, evidenciando amplo predomínio de negros e pardos (Felix et al., 2010; Amaral et al., 2015). A doença falciforme tem origem na Ásia Menor e na África, sendo trazida às Américas pela imigração dos nativos africanos para trabalho escravo no Brasil, sendo tipicamente mais prevalente nos locais em que a proporção de negros é maior (Pereira et al., 2008). Como os afrodescendentes são uma das bases da população do país, a DF foi incluída nas ações da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra, do Ministério da Saúde, e está regulamentada no Sistema Único de Saúde (SUS) através da Portaria nº 2.048, de 3 de setembro de 2009 (Brasil, 2012). O fato de haver predomínio de pardos ratifica a forte miscigenação racial da população brasileira e piauiense, esta tipicamente composta por raízes europeias, africanas e indígenas (Lopes et al., 2014; Bonini-Domingos, 2009).

O tratamento com HU, por sua vez, deve ocorrer ao menos por dois anos e ser mantido como um tratamento contínuo, a menos que ocorram eventos adversos. Vale salientar que a melhora com HU pode não ser observada em aproximadamente de 25% dos pacientes e nestes casos o tratamento também deve ser interrompido (Cançado et al., 2009; Brasil, 2010). A tabela 2 mostra que 73% dos pacientes estava de 3 a 9 meses sob tratamento com HU com poucos (2%) casos mantidos a mais de dois anos.

Alguns estudos têm demonstrado a eficácia da HU em pacientes portadores de hemoglobinopatias, sobretudo de DF, com resultados favoráveis (Sant'Ana et al., 2017; Silva-Pinto et al., 2013; Bandeira et al., 2004). A eficácia do tratamento com HU é observada quando há aumento significativo nos níveis de hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM) e de HbF, com verificação de mielotoxicidade aceitável, a partir dos níveis de reticulócitos, plaquetas e neutrófilos (Brasil, 2013).

A portaria SAS/MS nº 55 de 29 de janeiro de 2010, que aprova o PCDT para a dispensação da HU, estabelece entre os benefícios esperados com o tratamento, o aumento da produção de HbF e da concentração total da Hb, mesmo que discreto (Brasil, 2010). Como observado na Figura 1, aproximadamente 50% dos pacientes analisados perceberam aumento nos níveis de Hb o que sugere prognóstico favorável. Em 24 pacientes (46%), o nível de Hb foi reduzido após o tratamento.

Quanto ao VCM, observou-se que os pacientes apresentaram um aumento significativo desse indicador após o uso da HU. O VCM aumenta durante as primeiras quatro

a seis semanas de tratamento com HU (Tabela 3). Sugere-se que esse aumento decorre da elevação da hemoglobinemia, parâmetro hematológico que melhor se correlaciona com a diminuição dos episódios de crise vaso-oclusiva (Silva-Pinto et al., 2013).

Foi analisado ainda se o uso de hidroxiuréia provocaria indicativos de mielotoxicidade, os quais são: níveis reduzidos de hemoglobina (abaixo de 4,5 g/dL), valor absoluto de neutrófilos abaixo de 2.000/mm³, contagem global de plaquetas abaixo de 80.000/mm³ e quantidade de reticulócitos abaixo de 80.000/mm³. Quando estes limites são alcançados, a terapia de HU deve ser suspensa até a recuperação dos valores aos níveis normais (Brasil, 2010). A Tabela 5 detalha esses níveis e as ações a serem tomadas. Houve a neutropenia em oito dos pacientes com ajuste de dose em apenas um, o que alerta para essa questão e reforça a necessidade de acompanhamento constante desses pacientes.

Tabela 5. Ajuste da dose diária de Hidroxiuréia em relação ao nível de hemoglobina e contagens celulares.

	Suspender o tratamento	Manutenção da dose	Início, reinício ou aumento da dose até a dose máxima tolerada
Hemoglobina (g/dL)	<4,5	4,5 – 5,3	4,5 – 5,3
Plaquetas (mm³)	<80.000	80.000 – 95.000	>95.000
Reticulócitos (mm³)	<80.000	80.000 – 95.000	>95.000
Neutrófilos (mm³)	<2.000	2.000 – 2.500	>2.500

Fonte: Portaria SAS/MS nº 55, de 29 de janeiro de 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para DF.

Como mostrado nos resultados, um paciente atingiu a dose máxima tolerada estabelecida no PCDT. Esse caso ocorreu devido a uma posologia que não consta no PCDT. Para esse paciente foi prescrito duas e três cápsulas alternando cada dia durante a semana, atingindo a dose máxima tolerada ao administrar 3 cápsulas no dia. Na Figura 2, observa-se que em 41 ocasiões houve ausência de peso do paciente no LME respectivo. O peso do paciente é item obrigatório no preenchimento da solicitação do medicamento e essa ausência desse dado compromete a análise da dose diária do medicamento e a avaliação pelo farmacêutico (Brasil, 2010).

A HU é um fármaco antineoplásico que inibe a fase S da síntese de DNA através da inibição da enzima ribonucleótido redutase. Com a inibição dessa enzima, ocorre a interrupção na síntese de DNA de células precursoras eritróides, causando uma breve supressão da hematopoiese. Assim, há recrutamento de células jovens da linhagem eritróide que possuem a capacidade de sintetizar HbF. Essas células sofrem um processo rápido de maturação e as células resultantes expressam constantemente o gene da γ -globina e, conseqüentemente, aumentam a expressão HbF formada por duas cadeias α e duas cadeias γ (Marahatta & Ware, 2017; Santos & Maia, 2010).

Entretanto, não foi possível analisar quantos pacientes obtiveram aumento de HbF no decurso do tratamento, pois há uma inconstância na frequência de realização da verificação dos níveis de HbF. O PCDT assevera que deve ser feita a eletroforese ou CLAE na primeira solicitação, mas não no processo de renovação, gerando margem de discricionariedade para o médico que acompanha o paciente, fato paradoxal do protocolo clínico vigente que concentra a evolução da terapia em aspectos clínicos a critério do prescritor. Como observado nos resultados, 35 pacientes (67%) realizaram a dosagem de HbF na primeira solicitação e apenas oito (15%) na última solicitação (Figura 3). Segundo Silva et al. (2009), mesmo não sendo a única ferramenta, os níveis de hemoglobina fetal podem ser utilizados como fator prognóstico nos pacientes com anemia falciforme. A HbF inibe a falcização do eritrócito e suas conseqüências clínicas, melhorando a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes (Silva et al., 2009; Mousinho-Ribeiro et al., 2008).

O PCDT vigente define como um dos critérios de inclusão o teste de gravidez (β -HCG sérico) negativo para mulheres em idade reprodutiva. No presente estudo, entretanto, foi verificado que 10 das 27 pacientes do sexo feminino não apresentaram o teste de gravidez na solicitação inicial do tratamento com HU, havendo uma inconsistência com o estabelecido no protocolo ou desconhecimento do prescritor sobre a referida normativa técnica. Embora necessite de mais estudos com humanos, a teratogenia é um dos efeitos adversos relacionados ao uso de HU, devendo-se interromper o tratamento de 3 a 6 meses antes da gravidez (Cançado et al., 2009; Brasil, 2010).

Desta forma são critérios de exclusão à terapia com HU, além da mielotoxicidade e da gravidez: hipersensibilidade ao medicamento; amamentação e sorologia positiva para HIV. Das condições acima, a sorologia para HIV deixou de ser apresentada em algumas situações tanto na solicitação inicial em 6 casos como na ocasião de renovação em 21 solicitações (Figura 3). O uso concomitante de HU e antirretrovirais aumenta o risco de neuropatia

periférica, pancreatite e insuficiência hepática sendo contraindicada a associação entre eles (Cançado et al., 2009; Brasil, 2010).

Outro fator importante analisado foi a apresentação de exames de monitorização para transaminases hepáticas, creatinina e ácido úrico (Figura 3). Houve um baixo número de pacientes que apresentaram o exame de dosagem de ácido úrico nas solicitações iniciais (8%) e nenhum na última renovação realizada. O uso de HU pode levar a um aumento dos níveis de ácido úrico no paciente e esse parâmetro deve ser monitorado. Os pacientes podem apresentar hiperuricemia com a progressão da falência renal e gota secundária. Quanto à monitorização hepática e renal, houve ausência de exames principalmente na primeira solicitação, os quais devem ser realizados antes do início do tratamento devido a sua toxicidade. Os casos de ausência do exame de contagem de reticulócitos também é um fato relevante pois este deve ser realizado antes do início do tratamento e repetido até o nível de Hb atingir valor superior a 9,0 g/dL. Em um dos casos, o nível de Hb era de 8 g/dL, sendo necessária a monitorização com contagem de reticulócitos (Cançado et al., 2009; Brasil, 2010; Magalhães, 2007). Nos outros dois casos, houve a ausência dos exames nas primeiras solicitações.

Por fim, destaca-se os dados apresentados na tabela 4. O PCDT respectivo abrange cinco CIDs, sendo eles: D56.1 (β -talassemia); D56.8 (outras talassemias); D57.0 (anemia falciforme com crise); D57.1 (anemia falciforme sem crise) e D57.2 (transtornos falciformes heterozigóticos duplos). Nota-se que em metade dos pacientes estudados (50%), houve atribuição pelos prescritores de um CID não definido no PCDT vigente. Ressalta-se também o grande número de solicitações sem o CID descrito, visto que no LME o campo é tido como obrigatório no momento de solicitação inicial e renovação. Entre os diagnósticos, os transtornos homozigóticos se sobressaem em relação aos transtornos heterozigóticos, resultado em conformidade com a literatura científica (Felix et al., 2010; Silva et al., 2014).

Diante do exposto nesta pesquisa, foi possível obter um perfil dos portadores de hemoglobinopatias atendidos pelo CEAF com predominância de pessoas jovens, pardas e do sexo feminino. Os pacientes apresentaram indícios de melhora com o tratamento com HU, atingindo melhorias esperadas em parâmetros laboratoriais. Apesar disso, houve parâmetros em divergência com alguns critérios estabelecidos no PCDT.

Espera-se que com esses achados, haja um aumento do conhecimento de farmacêuticos e prescritores sobre o uso racional do medicamento hidroxiureia bem como a adoção de boas práticas na solicitação e avaliação técnica destas solicitações, uma vez que, irá ratificar a aplicação dos critérios definidos no PCDT do Ministério da Saúde, além de fornecer informações para orientar ações estratégicas de promoção da saúde aos gestores do

Sistema Único de Saúde (SUS) enaltecendo a importância da Assistência Farmacêutica para pacientes com hemoglobinopatias.

5. Considerações Finais

O perfil de pacientes usuários de HU dispensados pela assistência farmacêutica do Piauí é de pacientes jovens, com predominância de mulheres, pardos e em início de tratamento. O estudo demonstrou melhora nos parâmetros hematológicos desses pacientes, tais resultados foram de acordo com os benefícios esperados no uso de HU como o aumento do nível de hemoglobina e do VCM. Porém, alguns aspectos analisados mostram divergências com critérios estabelecidos no PCDT vigente, sendo necessário uma maior atenção pelos prescritores e avaliadores. Sugere-se que esses dados contribuirão para a manutenção do acesso ao medicamento ao medicamento para aqueles pacientes que realmente dele necessitam.

Referências

- Amaral, J. L., Almeida, N. A., Santos, P. S., Oliveira, P. P., & Lanza, F. M. (2015). Socio-demographic, economic and health profile of adults with sickle-cell disease. *Rev da Rede Enferm do Nord*. 16(3), 296–305.
- Bandeira, F. M. G. C., Peres, J. C., Carvalho, E. J., Bezerra, I., Araújo, A. S., Mello, M. R. B., et al. (2004). Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 26(3), 189–19481.
- Bonini-Domingos, C. R. (2009). As hemoglobinopatias e a diversidade genética da população brasileira of the Brazilian population. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 31(6), 401.
- Brasil, (2001). Ministério da Saúde. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)*. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília.
- Brasil. (2013). Ministério da Saúde (BR). *Portaria nº 473, de 26 de abril de 2013*. Estabelece protocolo de uso do Doppler Transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com doença falciforme. Brasília.

Brasil. (2010). Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme*. Portaria SAS/MS nº 55, de 29 de janeiro de 2010.

Brasil. (2016). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta*. Brasília.

Brasil. (2012). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Doença falciforme: condutas básicas para tratamento*. Brasília, p. 64.

Brasil. (2013). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Doença falciforme: hidroxiureia: uso e acesso*. Brasília. p. 18.

Cançado, R. D., Lobo, C., Ângulo, I. L., Araújo, P. I. C., & Jesus, J. A. (2009). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 31(5),361–6.

Carvalho, S. C., Carvalho, L. C., Fernandes, J. G., & Santos, M. J. S. (2014). Em busca da equidade no sistema de saúde brasileiro: O caso da doença falciforme. *Saude Soc*. 23(2),711–8.

Couto, M. T., Pinheiro, T. F., Valença, O., Machin, R., Silva, G. S. N. da., & Gomes, R. et al. (2010). O homem na atenção primária à saúde: discutindo (in)visibilidade a partir da perspectiva de gênero*. *Interface - Comun Saúde, Educ. Fundacao UNI*; 14(33),257–70.

Felix, A. A., Souza, H. M., & Ribeiro, S. B. F. (2010). Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 32(3),203–8.

Lopes, T. R., Santos, S., Ribeiro-dos-Santos, Â., Resque, R. L., Pinto, G. R., & Yoshioka, F. K. N. (2014). Population data of the 46 insertion–deletion (INDEL) loci in population in Piauí State, Northeastern Brazil. *Forensic Sci Int Genet*. 9(4),13–5.

Magalhães, I. Q. (2007). Alterações renais nas doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 29(3),279–84.

Marahatta, A., & Ware, R. E. (2017). Hydroxyurea: Analytical techniques and quantitative analysis. *Blood Cells, Mol Dis. Academic Press.* 67,135-142.

Martins, P. R. J., Moraes-Souza, H., & Silveira, T. B. (2010). Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 32(5),378–83.

Mousinho-Ribeiro, R. de C., Cardoso, G. L., Sousa, Í. E. L., & Martins, P. K. C. (2008). Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. 30(2),361–6.

Pereira, S. A. S., Cardoso, C. S., Brener, S., & Proietti, A. B. F. C. (2008). Doença falciforme e qualidade de vida: um estudo da percepção subjetiva dos pacientes da Fundação Hemominas , Minas Gerais , Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 30,411–6.

Piauí. (2013). Fundação Centro de Pesquisas Econômicas e Sociais do Piauí – CEPRO. *Piauí em números.* 10.ed. Teresina, PI.

Sant’Ana, P. G. dos S., Araujo, A. M., Pimenta, C. T., Bezerra, M. L. P. K., Junior, S. P. B., Neto, V. M. et al. (2017). Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 39(1),40–5.

Santos, F. K. de S., & Maia, C. N. (2010). Patients with sickle cell disease taking hydroxyurea in the Hemocentro Regional de Montes Claros. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 33(2),105–9.

Silva, L. B., Gonçalves, R. P., & Martins, M. F. (2009). Estudo da correlação entre os níveis de hemoglobina fetal e o prognóstico dos pacientes com anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 31(6),417–20.

Silva, W. C., Assis, F., Júnior, N., Pereira, H. N., Ponciano, B., & Lima, G. (2014). Acesso a hidroxiuréia por doentes falciforme no estado do Piauí : Sub- notificação ou necessidade de educação continuada? Access hydroxyurea for sickle cell patients in the state of Piaui : Underreporting or need for continuing education ? *Bol Inf Geum.* 5(3),58–62.

Silva-Pinto, A. C., Ângulo, I. L., Brunetta, D. M., Neves, F. I. R., Bassi, S. C., Santis, G. C. De, et al. (2013). Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *Sao Paulo Med J.* 131(4),238–43.

Soares, L. F., Leal, J. M. A., Vieira, J. F. P. do N., & de Oliveira, E. H. (2015). Prevalência das hemoglobinas S e C em heterozigose em duas comunidades de povos de Terreiros na cidade de Teresina, Piauí. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl.* Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista. 36(1),91–5.

Soares, L. F., Oliveira, E. H., Lima, I. B., Silva, J. M., Mota, J. T., & Bonini-Domingos, C. R. (2009). Hemoglobinas variantes em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do estado do Piauí (Hemopi): conhecendo o perfil epidemiológico para construir a rede de assistência. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 31(6),471-472.

Sonati, M. D. F., & Costa, F. F. (2008). The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J).* 84(4 Suppl):S40–51.

Teixeira, P. M. dos S. (2014). *Hemoglobinopatias: clínica, diagnóstico e terapêutica. 2014.* 82 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/26274>>. Acesso em: 20 out. 2017

Watanabe, A. M., Pianovski, M. A. D., Zanis Neto, J., Lichtvan, L. C. L., Chautard-Freire-Maia, E. A., Domingos, M. T., et al. (2008). Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. *Cad Saude Publica.* Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 24(5):993–1000.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Lemuel Oliveira Silva – 35%

Ceres Lima Batista – 15%

Wisllan César Silva – 10%

Danielle Yasmin Moura Lopes de Araújo – 10%

Éverton José Ferreira de Araújo – 20%

Evaldo Hipólito de Oliveira – 10%