

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

## Doença Falciforme

### Hidroxiuréia

Portaria SAS/MS nº 872, de 06 de novembro de 2002.

#### 1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme é uma das mais frequentes doenças genéticas no Brasil<sup>1</sup>. Caracteriza-se pela presença predominante de hemoglobina S que tem a propriedade de formar polímeros quando desoxigenada. O indivíduo pode ser homocigoto (SS) ou heterocigoto (AS) para a presença de hemoglobina S. O termo anemia falciforme é reservado para a forma de doença que ocorre nos homocigotos (SS). Os indivíduos heterocigotos (AS) são assintomáticos. Além disso, o gene da hemoglobina S pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C e betatalassemia, entre outros, gerando combinações que também são patológicas em conjunto, são denominadas doenças falciformes<sup>2</sup>.

As doenças falciformes (SS, SC, Sb) têm alta morbidade e mortalidade precoce<sup>3</sup>. Em um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos, os pacientes com anemia falciforme homocigotos para hemoglobina S tinham média de idade, ao falecerem, de 42 e 48 anos para homens e mulheres respectivamente<sup>4</sup>. A maioria dos eventos fatais ocorre durante exacerbações ou complicações agudas, como síndrome torácica aguda ou acidente vascular encefálico, e não por complicações crônicas. Há correlação entre o número de episódios agudos (como síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico, priapismo, episódios algícos recorrentes) com menor sobrevida.

As síndromes eritrofalcêmicas levam à injúria tecidual sistêmica por isquemia e necrose tissular, ocorrendo lesão progressiva de múltiplos órgãos, como cérebro, coração, fígado, rins, pele, olhos, esqueleto e pulmões. Além disso, a imunossupressão tem importante impacto na morbimortalidade<sup>5</sup>.

Concentrações elevadas de hemoglobina fetal (HbF) podem diminuir a gravidade da doença por inibir a polimerização da hemoglobina S. A hidroxiuréia é capaz de aumentar as concentrações de HbF e produzir melhora do curso clínico<sup>6</sup>. O mecanismo de ação da hidroxiuréia não é plenamente conhecido. Sabe-se que eleva os níveis de hemoglobina F nos eritrócitos, diminui o número de neutrófilos, aumenta a capacidade de deformação das células falciformes e altera a adesividade das hemácias ao endotélio<sup>6-9</sup>.

#### 2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- D 56.1 Talassemia beta
- D 56.8 Outras talassemias
- D 57.0 Anemia falciforme com crise
- D 57.1 Anemia falciforme sem crise
- D 57.2 Transtornos falciformes heterocigóticos duplos



### 3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com todos os critérios abaixo:

- a) diagnóstico laboratorial de doença falciforme (HbSS), S $\beta$ -talassemia (HbS $\beta$ ), HbSC ou HbSD, por eletroforese de hemoglobina;
- b) idade superior a 18 anos. Se idade entre 4 e 18 anos, considerar a relação risco-benefício (ver situações especiais no item 5);
- c) capacidade de comparecer às revisões periódicas e de submeter-se a exames laboratoriais a cada duas semanas;
- d) teste de gravidez ( $\beta$ -HCG sérico) negativo para mulheres sexualmente ativas;
- e) pelo menos uma das seguintes complicações nos últimos 12 meses:
  - 3 ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico;
  - 1 crise torácica aguda recidivante (definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 38,5 °C ou mais, taquipnéia, sibilos pulmonares ou tosse)<sup>10</sup>;
  - 1 ou mais acidentes vasculares encefálicos ou ataques isquêmicos transitórios mesmo que em programas de transfusão de substituição;
  - 1 episódio de priapismo grave pós-puberal ou priapismo recorrente;
  - anemia grave e persistente (Hb < 6,0 g/dl em três dosagens no período de 3 meses).

### 4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos os pacientes que apresentarem:

- a) hipersensibilidade à hidroxiuréia;
- b) qualquer das evidências de disfunção medular:
  - contagem de leucócitos inferior a 2.500/mm<sup>3</sup>
  - neutrófilos < 2.000/mm<sup>3</sup>
  - plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>
  - nível de hemoglobina < 4,5 g/dl
  - contagem de reticulócitos < 80.000/mm<sup>3</sup> (quando hemoglobina < 9 g/dl)
- c) gestação (não há estudos adequados em humanos e há evidência de teratogênese em animais);
- d) infecção pelo HIV.

### 5. SITUAÇÕES ESPECIAIS

Devido aos possíveis efeitos adversos do medicamento, a relação entre o risco e o benefício deve ser cuidadosamente avaliada nos seguintes casos:

- idade inferior a 18 anos: a eficácia e a segurança da hidroxiuréia em criança ainda não estão bem estabelecidas<sup>11-13</sup>. Uso do medicamento deve ser feito após a informação e autorização dos pais;
- amamentação: sabe-se que o medicamento é excretado pelo leite. Não há estudos suficientes para determinar seus efeitos sobre o lactente. Seu uso deve ser evitado durante a amamentação ou esta ser descontinuada;
- uricosúria: o uso de hidroxiuréia pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Em pacientes com níveis basais acima do limite normal, os valores devem ser monitorados mensalmente;
- insuficiência renal: poucos estudos avaliaram seu uso em pacientes com insuficiência renal<sup>6</sup>;
- insuficiência hepática: não há dados para orientação do ajuste de dose nessa situação;
- interações medicamentosas: não há estudos adequados sobre interações. Portanto, o uso concomitante de outros fármacos, principalmente os que também possam produzir depressão da medula óssea, deve ser atenciosamente monitorizado.

### 6. TRATAMENTO

#### 6.1. Fármaco

A hidroxiuréia encontra-se disponível em cápsulas gel dura com 500 mg.

#### 6.2. Esquema de administração

**Dose inicial:** a dose inicial é de 10 mg/kg/dia, em tomada única diária. Deve-se considerar o peso real ou ideal, o que for menor.

- teste de gravidez em mulheres ( $\beta$ -HCG sérico). Devem ser reiterados os riscos em caso de gravidez e as orientações para o uso de métodos contraceptivos durante o tratamento.

• **Realizar a cada 2 semanas até ser atingida a dose de manutenção e, após, a cada 4 semanas:**

- hemograma e contagem de plaquetas;
- contagem de reticulócitos.

• **Dosar a cada 4 semanas até ser atingida a dose de manutenção e, após, a cada 12 semanas:**

- creatinina;
- transaminases (AST, ALT).

• **Dosar a cada 8 semanas até ser atingida a dose de manutenção e, após, a cada 24 semanas:**

- hemoglobina F.

## 8. CUIDADOS E PRECAUÇÕES

**Ácido fólico:** o uso de hidroxiuréia produz macrocitose, dificultando o reconhecimento da deficiência de ácido fólico. Desta forma, é recomendado o emprego profilático concomitante de ácido fólico.

**Interações farmacológicas:** não há estudos adequados sobre interações. Portanto, o uso concomitante de outros fármacos com hidroxiuréia deve ser cuidadosamente monitorizado.

**Vigiar o aparecimento de efeitos adversos:**

- Neurológicos: letargia, cefaléia, tonturas, desorientação e alucinações (raras);
- Gastrointestinais: estomatite, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação;
- Dermatológicos: erupções maculopapulares, eritema facial e periférico, ulceração da pele ou agravamento de úlcera já existente e alterações como dermatomiosite;
- Renais: elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina;
- Outros: febre, calafrios, mal-estar, astenia.

## 9. CENTROS DE REFERÊNCIA

Conforme já definido na Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001, Serviços de Referência em Triagem Neonatal / Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III – onde se inclui a doença falciforme – são os responsáveis pela realização da triagem dos pacientes. O tratamento e o acompanhamento deverão ser realizados pelos Serviços de Referência ou Hemocentros que devem estar cadastrados na rede de atendimento.

## 10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizada por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. IESUS 1996:45-7.
2. Chamone DAF, Gualandro SFM, Zago MA, Ferreira MFO, Nogueira, RBG. Grupo de Trabalho para a Elaboração do Programa Nacional de Anemia Falciforme - Ministério da Saúde – SAS -Coordenação de Sangue e Hemoderivados. Programa de anemia Falciforme. 1996.
3. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. N Engl J Med 2000;342:83-9.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg M H, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994;330:1639-44.
5. Fester A, Tahriri P, Vermylen C, Sturbois G, Gorazza F, Fondou P, Devalck C, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. Blood 2001;97:3628-34.
6. Steinberg MH, Wood AJJ. Management of Sickle Cell Disease. N Eng J Med 1999;340:1021-30.
7. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995;332:1317-22.
8. De Montalembert M, Belloy M, Bernaudin F, Gouraud F, Capdeville R, Mardini R, et al. Three-year follow-up of hydroxyurea treatment in severely ill children with sickle cell disease. The French Study Group on Sickle Cell Disease. J Pediatr, Hematol, Oncol 1997; 19:313-8.

**Ajuste de dose:** a dose diária deve ser aumentada em 5 mg/kg /dia a cada 4 semanas até serem atingidos os efeitos desejáveis, sem a ocorrência de toxicidade hematológica (definida em tabela abaixo) ou outros efeitos adversos graves, como hepatotoxicidade (definida por aumento de duas vezes o valor referencial máximo das transaminases). A dose máxima não deve ultrapassar 35 mg/kg/dia.

**Valores Hematimétricos:**

Valores Aceitáveis	Valores Tóxicos
Neutrófilos > 2.500/mm <sup>3</sup>	Neutrófilos < 2.000/mm <sup>3</sup>
Plaquetas > 95.000/mm <sup>3</sup>	Plaquetas < 80.000/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina > 5,3 g/dl	Hemoglobina < 4,5 g/dl
Reticulócitos > 95.000/mm <sup>3</sup> quando hemoglobina < 9 g/dl	Reticulócitos < 80.000/mm <sup>3</sup> quando hemoglobina < 9 g/dl

Valores intermediários entre os aceitáveis e tóxicos não alteram a dose.

Se qualquer valor preencher critério de toxicidade<sup>14</sup>, o uso de hidroxiuréia deve ser interrompido até o retorno a níveis superiores aos aceitáveis. O tratamento é então reiniciado com dose de 2,5 mg/kg/dia abaixo da última empregada, seguindo a mesma escala de aumento progressivo a cada 4 semanas. Caso haja ocorrência de toxicidade duas vezes para a mesma dosagem, esta passa a ser considerada a dose máxima tolerada e não deverá mais ser utilizada.

**Ajuste de dose em insuficiência renal:** poucos estudos avaliaram seu uso em pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se o ajuste de dose conforme a depuração de creatinina:

- 10-50 ml/min: administrar 50% da dose;
- <10 ml/min: administrar 20% da dose.

**Ajuste de dose em insuficiência hepática:** não há dados para orientação do ajuste de dose nessa situação.

**6.3. Duração do tratamento**

O tratamento deve ser de pelo menos 2 anos ou mantido por tempo indeterminado de acordo com a evolução do paciente.

**6.4. Benefícios esperados**

- Diminuição da frequência dos episódios de dor, que podem até mesmo desaparecer;
- Aumento da produção de hemoglobina F e aumento discreto da concentração total de hemoglobina;
- Diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda;
- Diminuição do número de hospitalizações;
- Diminuição do número de transfusões sanguíneas.

**7. MONITORIZAÇÃO**

A resposta terapêutica esperada é aumento da hemoglobina F e diminuição da frequência dos episódios dolorosos e da necessidade de hospitalizações e de transfusões.

**• Realizar antes de iniciar o tratamento:**

- hemograma e contagem de plaquetas;
- sorologias: hepatite B e C e HIV;
- contagem de reticulócitos;
- dosagem de hemoglobina F – eletroforese de hemoglobina;
- determinação do tempo de protrombina (TP) e dosagem de transaminases (AST, ALT);
- determinação do *clearance* de creatinina;
- dosagem de uréia, sódio, potássio e ácido úrico;



9. Steinberg MH, Lu ZH, Barton FB, Terrin ML, Charache S, Dover GJ. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea: Multicenter study of hydroxyurea. *Blood* 1997;89:1078-88.
10. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Eng J Med* 2000;342:1855-65.
11. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of Hydroxyurea in Children With Sickle Cell Anemia: Results of the HUG-KIDS Study, a Phase I/II Trial. *Blood* 1999;94:1550-4.
12. Hoppe C, Vichinsky E, Quirolo K, Van Warmerdam J, Allen K, Styles L. Use of hydroxyurea in children ages 2 to 5 years with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:330-4.
13. Montalembert M, Begue P, Bernaudin F, Thuret I, Bachir D, Micheau M., et al. Preliminary report of a toxicity study of hydroxyurea in sickle cell disease. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Arch Dis Child* 1999;81:437-9.
14. Drug Information for the Healthcare Professional - USP DI - Vol.I 21<sup>st</sup> ed. Englewood, CO: Thomson Health care – MICROMEDEX, 2001.

