



## Monitoramento Recomendado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme

Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018

A terapia com hidroxiureia apresenta risco de toxicidade hematológica, necessitando de monitorização rigorosa das contagens de células sanguíneas. Além disso, o potencial carcinogênico e teratogênico do fármaco deve ser considerado. Portanto, recomenda-se a realização dos seguintes exames basais antes do início do tratamento com hidroxiureia:

- hemograma com contagem de plaquetas e reticulócitos;
- eletroforese de Hb com dosagem de HbF;
- sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV;
- dosagem sérica de creatinina;
- transferases /transaminases [aspartato aminotransferase (TGO/AST), alanina aminotransferase TGP/ALT)];
- dosagem sérica de ácido úrico;
- beta-HCG sérico mulheres em idade fértil (< 55 anos)

Após o início do tratamento com hidroxiureia a monitorização deve ser realizada da seguinte forma:

A cada 2 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 4 semanas.	- Hemograma - Contagem de reticulócitos
A cada 4 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 12 semanas.	- Dosagens séricas de ALT, AST, creatinina e gamaglutamiltranspeptidase. - Dosagem sérica de beta-HCG.
A cada 8 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 24 semanas.	- HbF - Contagem de reticulócitos

Em caso de toxicidade, a hidroxiureia deve ser suspensa até a recuperação hematológica, caracterizada pela verificação de parâmetros hematológicos aceitáveis (Tabela 1).

**Tabela 1** - Parâmetros hematológicos para avaliação de toxicidade e ajuste da dose de Hidroxiureia (HU)

PARÂMETRO	NÍVEIS ACEITÁVEIS	NÍVEIS TÓXICOS*
Neutrófilos (cel/mm <sup>3</sup> )	Maior que 2.500	Menor que 2.000
Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )	Maior que 85.000	Menor que 80.000
Hemoglobina (g/dL)	Maior que 5,3	Menor que 4,5
Reticulócitos (cel/mm <sup>3</sup> ) **	Maior que 95.000	Menor que 80.000

\*Se qualquer valor preencher critério de toxicidade, 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, esta passa a ser considerada a dose máxima tolerada e não deverá ser mais utilizada.  
\*\*A contagem de reticulócitos se faz necessária até que a Hb atinja um valor maior que 9 g/dL.

Adaptado de Platt OS. NEJM 2008; 358: 1362-9.

A dose de reinício da terapêutica é 5 mg/kg/dia menor que a dose que se estava utilizando quando ocorreu a intoxicação, seguindo os mesmos critérios de controle até a dose máxima tolerada para cada caso específico, respeitando-se a dose máxima diária de 35 mg/kg/dia.

A hidroxiureia deve ser suspensa quatro semanas antes do início do condicionamento para transplante e apenas reintroduzida caso não ocorra a pega do transplante. A reintrodução do medicamento deverá ser realizada pelo médico assistente apenas no caso de ausência total de pega (quimerismo do receptor em 100% das células testadas).



Todos os efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento devem ser valorizados, pois podem contribuir para uma má adesão ao tratamento. O uso da hidroxiureia pode ser mantido na vigência de evento adverso leve, desde que haja acompanhamento regular de um especialista, porém a ocorrência de evento adverso moderado ou grave exige suspensão do uso, passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do usuário.

**Cuidados e precauções:**

- Insuficiência renal: recomenda-se ajuste de dose de acordo com a depuração da creatinina.
  - 10-50 mL/min: administrar 50% da dose;
  - < 10 mL/min - administrar 20% da dose.
  - Pessoas em hemodiálise devem receber o medicamento após o procedimento.
- Insuficiência hepática: não há dados para ajuste de dose.
- Amamentação: a hidroxiureia é excretada no leite materno, sendo, portanto, contraindicado seu uso durante a amamentação.
- Pacientes com sorologia positiva para hepatites B e C deverão monitorar mensalmente provas de função hepática.
- Em pacientes HIV positivos que apresentem quadro de pancreatite ou toxicidade hepática durante o uso de hidroxiureia, esta deverá ser suspensa e o seu uso contraindicado.
- Recomendação suplementação de ácido fólico na dose de 5 mg três vezes por semana e cuidados com a dieta.
- Uricosúria: níveis basais acima do limite normal devem ser monitorados mensalmente.
- Interações medicamentosas: o uso concomitante de outros fármacos, principalmente os que também possam produzir depressão da medula óssea, deve ser cuidadosamente monitorizado.
- Medidas antropométricas: peso, altura e perímetro cefálico das crianças devem ser monitorados a cada 2 semanas durante os 2 primeiros meses de tratamento ou enquanto a dose estiver sendo ajustada; quando a criança estiver com sua dose de manutenção, esse monitoramento deve ser feito mensalmente.

O tratamento com hidroxiureia deve ter duração de pelo menos 2 anos e ser mantido enquanto houver resposta clínica e laboratorial. Cerca de 25% dos doentes não apresentam resposta satisfatória ao medicamento, condição que determina a suspensão do tratamento.

As pessoas de qualquer idade com diagnóstico de DF devem ser acompanhadas no centro de referência para DF, que deve contar com médico hematologista, bem como disponibilizar, preferentemente no próprio centro, acesso a radiologia, cardiologia, pneumologia, ortopedia, urologia e gineco-obstetrícia. O atendimento em centro de referência facilita o tratamento em si, bem como a adequação das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.