

Avaliação de prescrições pediátricas de hidroxiureia para pacientes com doença falciforme

Fernanda Alice Tanimoto Duque¹  Elaine Ferreira Dias²  Jéssica Soares Malta² 
Priscila Cezarino Rodrigues¹  Lucas de Faria Martins Braga³  Josiane Moreira da Costa² 

¹ Fundação Hemominas. Belo Horizonte/MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte/MG, Brasil

³ Rede Mater Dei de Saúde. Belo Horizonte/MG, Brasil.

E-mail: fernandatanimoto@gmail.com

Resumo

A hidroxiureia (HU) constituiu um dos principais avanços no tratamento da doença falciforme. O uso do medicamento em crianças no Brasil ainda é *off label* e está disponível somente na forma farmacêutica sólida. O objetivo do presente trabalho é avaliar as estratégias de adaptação da forma farmacêutica sólida para o uso em crianças com doença falciforme. Trata-se de estudo descritivo, com análise de prescrições pediátricas de HU e aplicação de questionários aos responsáveis no período de janeiro a março de 2018. Foram analisadas 43 prescrições e identificadas duas formas de adaptação 1) diluição convencional: diluição do medicamento em quantidade pré-determinada de água, seguido de administração de parte da solução obtida (22) (51%) e 2) uso da recomendação posológica “holiday” ou intermitente (21) (49%). Todos os pacientes que utilizavam a estratégia de diluição convencional descartavam o restante do medicamento da rede de esgoto doméstica. Além disso, identificou-se administração incorreta do medicamento em um paciente. A falta de forma farmacêutica apropriada para população pediátrica pode levar a riscos de administração incorreta e gastos desnecessários com o descarte de medicamentos, além de descarte inadequado que compromete fatores ambientais. O estudo reforça a necessidade de desenvolvimentos de formas farmacêuticas mais adequadas ao público infantil.

Palavras-chave: Doença falciforme. Anemia Falciforme. Hidroxiureia. Pediatria. Dose.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é considerada uma das doenças genéticas mais comuns do mundo, afetando principalmente pessoas com ascendência africana^{1,2,3}. No Brasil, devido a diversidade genética, a DF não está restrita a um grupo de indivíduos, estima-se que o número de nascidos vivos com a doença a cada ano seja em torno de 3.000 a 3.500^{2,3}. As manifestações clínicas ocorrem basicamente devido à fenômenos de vaso-occlusão e

hemólise, ocasionados pela polimerização da Hemoglobina S (HbS) no interior dos vasos sanguíneos^{3,4}.

A utilização da hidroxiureia (HU) constituiu um dos principais avanços no tratamento dos pacientes com DF¹. O medicamento é classificado como antimetabólito e antineoplásico, tendo indicação primária para tratamento de tipos específicos de câncer^{5,6}. O mecanismo de ação não é totalmente elucidado,

DOI: 10.15343/0104-7809.202246369379P

mas sabe-se o medicamento atua aumentando a síntese hemoglobina fetal, diminuindo o número de neutrófilos e de moléculas de adesão dos eritrócitos, e que pacientes com DF podem ter significativa melhora na qualidade de vida com o uso da HU^{1,3,5}. A literatura demonstra redução do número de crises vaso oclusivas, redução de hospitalizações e da necessidade de transfusão, assim como menor ocorrência de síndrome torácica aguda^{1,2,4,5,7}.

O uso da HU em crianças no Brasil permanece *off-label*, o que reforça a identificação da necessidade de realização de estudos farmacocinéticos mais robustos^{5,6}. No Brasil esse medicamento só está disponível em apresentações de formas farmacêuticas sólidas, em cápsulas de 500 mg^{8,9}.

A dose de HU utilizada para o tratamento da DF é baseada no peso do paciente e pode variar de 15 e 35 mg/kg/dia^{1,10}. É possível iniciar o tratamento em crianças a partir de 9 meses de idade, sendo necessário adaptar a apresentação sólida para o uso em pacientes pediátricos com dose inferior a 500 mg por dia^{10,12}.

Sabe-se que a adaptação da forma farmacêutica em dose fixa de HU para uso em pediatria é complexa, pois há o risco de diluição e administração incorretas e uso de doses diárias maiores do que o preconizado, dentre

outros, o que pode comprometer a segurança no uso do medicamento^{5,12,13,14}.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) divulgou um relatório em 2013, onde foi estimado o impacto anual da aquisição de HU, cápsula de 500 mg, em R\$ 1.530.000,00¹⁴. Nessa época o medicamento era autorizado para crianças acima de 2 anos, atualmente com a ampliação da faixa etária do uso para a partir de 9 meses, associado ao aumento da sobrevida dos pacientes, entende-se que o custo com a aquisição do medicamento seja ainda maior¹⁴. Nesse mesmo documento, em 2013, a CONITEC deu parecer favorável para a aquisição de cápsulas de 100 mg mais apropriadas para a dosagem preconizadas para as crianças, porém, até os dias atuais, essa apresentação não está disponível no mercado brasileiro¹⁴.

Ao considerar o alto investimento governamental associado à compra, distribuição e dispensação da HU, frequente necessidade da indicação de manipulação desse medicamento no ambiente domiciliar para administração em crianças, os riscos e perdas inerentes a esse processo, o presente estudo tem como objetivo avaliar as estratégias de prescrição da preparação sólida do medicamento para o uso em pacientes pediátricos com DF.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, no qual foram analisadas, em um período de janeiro a março de 2018, as prescrições de HU dos pacientes pediátricos, de 0 a 5 anos, com DF em acompanhamento no Hemocentro de Belo Horizonte. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Hemominas, sob CAAE 79284017.0.0000.5118, sendo a pesquisa realizada conforme a Declaração de Helsink.

Local em estudo

O ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte é um centro de referência em diagnóstico e tratamento de coagulopatias e hemoglobinopatias, entre elas a DF. Nessa instituição os pacientes possuem acesso ao acompanhamento com equipe multidisciplinar.

Os pacientes são recebidos na sala de espera do ambulatório, passam por consulta

médica e em seguida na farmácia. As prescrições médicas são emitidas por sistema informatizado integrado ao prontuário eletrônico, e possuem cabeçalho com nome do paciente, nome da mãe, número do prontuário, data da prescrição e idade do paciente.

Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo crianças com DF, acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte, com idade entre 0 e 5 anos, em uso de HU, e com prescrições que recomendassem adaptação da forma farmacêutica sólida desse medicamento.

Para a escolha da faixa etária de 0 a 5 anos considerou-se a idade mínima para o início do uso de HU (9 meses de idade) e a idade máxima que possivelmente necessitaria de utilização da dose fracionada¹⁰. Esse cálculo foi realizado considerando-se a estimativa de peso de crianças conforme idade, da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁵, associada à recomendação de dose em miligramas do medicamento por peso por dia¹⁰. Dessa forma, identificou-se que no intervalo de idade entre 0 a 5 anos estaria a população no qual seria identificado o maior número de crianças com necessidade de dose menor que 500 mg/dia.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que não compareceram as consultas médicas agendadas.

Coleta e análise dos dados

Os responsáveis pelos pacientes foram

abordados no dia da consulta médica, ao passarem na farmácia ou na sala de espera do hemocentro. Onde realizou-se o convite para a participação na pesquisa, sendo apresentado o objetivo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em caso de concordância, com o intuito de melhor compreender as orientações registradas nas prescrições, o responsável pela criança era entrevistado, por meio de um questionário próprio testado em fase piloto, abordando questões sobre uso anterior do medicamento, assim como avaliação do descarte do medicamento

Após a aplicação do questionário ocorria o acesso a prescrição médica de HU. Nas prescrições eram coletadas as variáveis idade do paciente, posologia do medicamento e estratégia de adaptação da preparação sólida.

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora responsável, que trabalha na instituição como farmacêutica, e por uma estagiária de graduação do curso de farmácia, previamente treinada pela pesquisadora. Os horários e dias de coleta de dados foram baseados nas agendas médicas e nas presenças da pesquisadora e/ou da estagiária no ambulatório durante o horário de atendimento do paciente.

Os dados coletados foram registrados em uma planilha da ferramenta Microsoft Excel® 2010 (Microsoft®, NY, EUA), seguido de realização de análise descritiva no Minitab® (Minitab Inc. Pensilvânia, EUA). Realizou-se distribuição de frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (média) para as variáveis quantitativas.

RESULTADOS

Coleta de dados

No período de janeiro a março de 2018, houve 56 pacientes candidatos a participarem

da pesquisa, sendo que 9 não foram abordados pelas pesquisadoras por faltarem a consulta médica ou por dificuldades na coleta de

dados, como disponibilidade de profissional para coleta de dados em tempo integral.

Características da amostra

Foram analisadas prescrições de 47 pacientes, sendo que 4 pacientes foram excluídos por apresentarem posologia maior que 500 mg por dia, sem necessidade de adaptação da preparação sólida. Nenhum responsável abordado se negou a participar da pesquisa.

Entre os 43 pacientes, 25 eram do sexo masculino, a mediana de idade dos participantes foi igual a 3. Nenhum paciente do estudo tinha menos de um ano de idade.

Análise das prescrições

Na análise das prescrições, foram identificadas duas principais estratégias de adaptação de preparação sólida do medicamento para uso em crianças: i) diluição convencional: diluição do medicamento em quantidade pré-determinada de água, seguido

de administração de parte da solução obtida e ii) uso da recomendação posológica *holiday* ou intermitente. A posologia *holiday* ou intermitente consiste na distribuição da dose diária em uma semana de tratamento, ou seja, em crianças que necessitariam de 350 mg/dia, utilizariam 2.450 mg por semana, sendo prescrito uma cápsula de 500 mg cinco dias por semana.

As prescrições eram correspondentes a seis prescritores do Hemocentro de Belo Horizonte, sendo a frequência de recomendação posológica, conforme médico, especificada na tabela 1.

Também foram identificadas diferentes recomendações de técnicas de preparo, diluição e administração nos receituários médicos, conforme apresentado na tabela 2.

As especificações dos dois grupos de pacientes, com relação a sexo, idade, dose diária, descarte e necessidade de diluição, podem ser observadas na tabela 3.

Tabela 1 – Especificação do número de prescrições com recomendação posológica *holiday*, e fracionamento convencional, conforme o prescritor. Belo Horizonte, MG, 2018.

Prescritor	Prescrições em Holiday N (%)	Prescrições orientando diluição e descarte (posologia fracionada) N (%)	Total de prescrições
M1	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
M2	6 (50%)	6 (50%)	12 (100%)
M3	0 (0%)	10 (100%)	10 (100%)
M4	0 (0%)	3 (100%)	3 (100%)
M5	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
M6	12 (92%)	1 (8%)	13 (100%)
TOTAL	21	22	47

Tabela 2 – Especificações das recomendações posológicas das prescrições por dose diária e por estratégia de adaptação da preparação sólida. Belo Horizonte, MG, 2018.

Dose diária (real ou calculada, em mg)	Especificação da estratégia de prescrição	N (%)
125	Diluir o conteúdo de uma cápsula em 10 mL de água filtrada. Oferecer 2,5 mL à noite, diariamente e desprezar o restante.	1 (2,3)
150	Diluir uma cápsula em 10 mL de água e dar 3 mL 1x ao dia. Diluir 01 cápsula em 10 mL de água e misturar bem. Dar 3 mL uma vez ao dia. Desprezar o restante.	2 (4,7) 1 (2,3)
200	Diluir uma cápsula em 10 mL de água filtrada e dar 4 mL diariamente. Desprezar o restante.	1 (2,3)
214	Tomar 01 cápsula ao dia 2ª, 4ª e 6ª feiras.	1 (2,3)
250	Diluir um comprimido em 10 mL de água e dar 5mL ao dia. Tomar 01 cápsula ao dia em dias alternados. Um comprimido nos dias pares.	5 (11,6) 1 (2,3) 1 (2,3)
286	Um comprimido 2ª, 4ª, 6ª e domingo. Tomar 01 cápsula ao dia de 2ª feira a 5ª feira. Tomar 01 cápsula ao dia na 2ª, 4ª, 6ª feira e sábado.	1 (2,3) 1 (2,3) 1 (2,3)
300	Diluir 1cp em 10 mL de água e dar 6 mL 1x ao dia. Desprezar o restante. Diluir 1cp em 10 mL de água e dar 6 mL diariamente. Diluir uma cápsula em 5 mL de água e dar 3mL ao dia.	1 (2,3) 2 (4,7) 1 (2,3)
350	Diluir 1cp em 10 mL de água e dar 7 mL 1x ao dia.	1 (2,3)
357	Diluir um comprimido em 10 mL de água e tomar 2ª, 3ª, 4ª, 5ª e 6ª. Não tomar no sábado e domingo. Tomar um comprimido as 2ª, 4ª, 6ª feira, sábado e domingo. Não tomar as 3ª e 5ª feiras. Diluir uma cápsula de 2ª a 6ª feira, não dar sábado e domingo. Dar um comprimido 4ª, 5ª, 6ª, sábado e domingo. Não dar na 2ª e 3ª feira. Tomar uma cápsula 5 vezes por semana. Não dar sábado e domingo. Tomar uma cápsula ao dia de 2ª a 6ª feira.	1 (2,3) 1 (2,3) 4 (9,3) 1 (2,3) 1 (2,3) 3 (7,0)
400	Diluir 01 capsula em 10 mL de água e misturar bem. Dar 8 mL uma vez ao dia e desprezar o restante. Diluir 1cp em 10 mL de água e dar 8 mL 1x ao dia.	2 (4,7) 2 (4,7)
429	Tomar uma cápsula ao dia de segunda a sábado. Tomar 01 cápsula ao dia de 2ª feira a sábado. Não tomar no domingo.	2 (4,7) 2 (4,7)
450	Diluir uma cápsula em 10mL de água filtrada e dar 9 mL à noite, diariamente. Desprezar o restante. Diluir o comprimido em 10mL de água e dar 9mL ao dia. Diluir 01 cápsula em 5mL de água. Dar 4,5 mL, uma vez ao dia, todos os dias.	1 (2,3) 1 (2,3) 1 (2,3)

Tabela 3 – Comparação entre os grupos de pacientes que descartam medicamento e os que utilizam posologia intermitente. Belo Horizonte, MG, 2018.

Características dos pacientes	Diluição convencional com descarte de medicamento (N=22)	Posologia Intermitente (N=21)
Masculino	13 (59,1%)	12 (57,1%)
Feminino	9 (40,9%)	9 (42,9%)
Idade média (anos)	2,8±1,3	3,9±1,1
Varição dose diária (real e calculada) (mg)	125 – 450 (real)	214 – 429 (calculada)
Média da dose diária (mg)	290	344
Diluição do conteúdo da cápsula em 10 mL de água	20	Não se aplica
Diluição do conteúdo da cápsula em 5 mL de água	2	Não se aplica
Quantidade de cápsulas descartadas/mês	238,5 cáps de 500 mg	Não há descarte
Perda financeira devido ao descarte/ano*	R\$ 3.503,95	Não há descarte
Quantidade de pacientes que necessitam diluir o medicamento antes de administrar	22 (100,0%)	11(52,4%)
Quantidade de pacientes que mesmo em posologia "holiday" não são capazes de engolir a forma farmacêutica sólida	Não se aplica	13 (61,0%)
Outras estratégias utilizadas pelos responsáveis para administrar o medicamento	Não se aplica	Misturar conteúdo da cápsula na comida. Depositar o conteúdo da cápsula na língua da criança, sem diluição.

*cálculo baseado no Preço máximo de venda ao governo, Lista de Preços de Medicamentos da CMED, versão de 25/02/2018, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>¹⁰. Através do questionamento aos responsáveis pelos pacientes, observou-se que 100,0% dos responsáveis descartavam o medicamento na rede de esgoto doméstica (pia ou vaso sanitário). Além disso, identificou-se 1 (2,3% do total) paciente que utilizava o medicamento em quantidade maior do que a prescrita. Segundo os relatos, a maioria dos pacientes (34; 79,1%) havia iniciado o uso do medicamento há um mês ou mais, conforme se observou na tabela 4.

Tabela 4 – Relato dos responsáveis sobre início de uso do medicamento. Belo Horizonte, MG, 2018.

Relatos dos responsáveis					
Relato de início do uso do medicamento	Ainda iriam iniciar	Iniciou há menos de um mês	Iniciou há mais de um mês (menos de um ano)	Iniciou há mais de um ano	Não lembra ou não soube informar
N total 43 (100,0%)	3 (6,9%)	4 (9,3%)	16 (37,2%)	18 (41,9%)	02 (4,7%)

DISCUSSÃO

Apesar de o Protocolo do Ministério da Saúde permitir o início do uso do medicamento a partir dos 9 meses de idade a não identificação, no presente estudo, de pacientes menores de 1 ano pode ser devido à maior rigidez do protocolo nos critérios de inclusão para início da HU para crianças

menores de 2 anos¹⁰.

Não foram encontrados estudos que comparavam a segurança ou a efetividade entre as duas formas de prescrição: diluição convencional (com doses fixas menores que 500mg/dia) e posologia intermitente.

Estudo semelhante, publicado em 2018,

avaliou a efetividade da posologia intermitente de HU, em crianças com DF na Angola, e concluiu que tanto a posologia intermitente quanto doses fixas (não diluídas) de 500 mg de HU são efetivas no tratamento¹⁷. Dessa forma, entende-se que critérios como oferecimento de riscos aos pacientes, riscos ambientais e ou perdas deveriam ser considerados no momento da escolha da posologia prescrita.

Na tabela 1, observa-se a prevalência do tipo de estratégia prescrita conforme o médico (M3: 100% das prescrições como diluição convencional, M6: 92% das prescrições baseada na posologia “holiday”). As únicas prescrições dos médicos M1 e M6 que indicavam diluição convencional eram de pacientes originalmente não acompanhados por esses médicos. O número baixo de prescrições de determinados médicos (M4 e M5) pode ser devido às características dos pacientes atendidos por esses médicos, como faixa etária acima de 5 anos e maior predomínio de coagulopatias.

Também observou-se na tabela 2, uma falta de padronização entre as prescrições analisadas. Para uma mesma dose diária de HU (357 mg), foram observadas até seis formas de prescrever a estratégia de posologia intermitente. Além disso, para uma mesma dose diária de HU (250 mg), foram observadas as duas estratégias de adaptação (diluição convencional e posologia intermitente). A escolha entre uma das estratégias de prescrição parece ser individual e baseada em julgamentos do médico prescritor. O Ministério da Saúde, em documento publicado em 2014, orienta a diluição do conteúdo da cápsula para administrar em crianças. Não foram encontrados documentos oficiais ou estudos que sugiram o uso da posologia intermitente para prescrição de HU em DF.

A falta de formas farmacêuticas apropriadas para uso em crianças é um problema que atinge diversas classes de fármacos, sendo

que as formas farmacêuticas sólidas orais representam a maioria dos medicamentos com posologia inadequada para a população pediátrica¹⁸. Os estudos clínicos na área da pediatria esbarram em questões éticas e legais o que contribui para que a prescrições de alguns medicamentos, para crianças, sejam baseadas em extrapolações de resultados de estudos realizados em adultos¹⁹.

AHU faz parte da lista de medicamentos sem interesse mercadológico ou “medicamentos órfãos” do *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA). Essa definição de *Orphan Drug Act* criada nos EUA, fez com que essas agências reguladoras fomentassem pesquisas levando ao registro de medicamentos sem interesse comercial. Resultado disso é que, diferentemente do Brasil, a HU já está registrada em formulações de 100 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg no mercado internacional^{20,21} e em 2017, a HU foi aprovada para o uso em crianças pelo FDA^{21,22}. O medicamento aprovado pelo FDA, está disponível nas apresentações de comprimidos de 100 mg e 1 g, sendo que os comprimidos de 1 g possuem sulcos que permitem a divisão em 4 partes de 250 mg. Além disso, o comprimido permite a dispersão em água imediatamente antes da administração²². Essas apresentações facilitariam a composição de doses diárias de HU para crianças e adultos de acordo com o peso de cada paciente.

No Brasil, apesar de parecer favorável da CONITEC em 2013, para a incorporação da apresentação de 100 mg da HU no SUS¹⁵, até os dias atuais, o mercado brasileiro possui apenas cápsulas de 500 mg desse medicamento, e o uso em crianças continua sendo *off-label*.

Como alternativa para a inexistência de forma farmacêutica apropriada, o Ministério da Saúde recomenda que, para administração em crianças, o conteúdo da cápsula de HU seja diluído em 10 mL de água, o que facilitaria

o cálculo da dose e a administração¹⁰. Não há um consenso definido sobre a estabilidade da suspensão obtida após a diluição do medicamento em água, principalmente em se tratando de uma manipulação em ambiente doméstico^{5,8,10}. Isso contribui para que pediatras, quando optam por indicar a diluição convencional, orientem o descarte diário do restante da suspensão preparada.

O descarte de medicamento após diluição foi relatado por 22 responsáveis, totalizando um descarte de 238,5 cápsulas/mês e uma perda financeira de R\$ 3.503,95 reais ao ano (tabela 3). Em relatório emitido em 2013 pelo CONITEC, o Estado de Minas Gerais possuía uma estimativa de 795 pacientes na faixa etária de 2 a 5 anos com a doença falciforme e um impacto anual de compra de HU, para MG, de R\$ 243.312,50¹⁴, correspondente a um custo anual de aproximadamente R\$ 306,05 reais por paciente. Considerando o descarte de medicamento observado com os 22 pacientes (R\$ 3.503,95), essa perda seria suficiente para financiar o tratamento anual de 11,4 pacientes do Estado de Minas Gerais¹⁴.

Apesar da orientação de diluição apresentada pelo Ministério da Saúde¹¹, em 48,8% das prescrições analisadas, optou-se pela posologia “holiday” ou intermitente (tabela 3). A estratégia posológica intermitente possui vantagem econômica e ambiental, já que não há descarte de medicamento.

O uso da posologia intermitente dificulta o ajuste da dose, já que o escalonamento sempre será dependente da dose fixa do medicamento, prejudicando a individualização do tratamento. Outra observação importante é que em doses menores (125 e 150 mg) (tabela 2) os médicos optaram sempre por posologia com diluição convencional. Entende-se que em caso de doses muito pequenas, como 125 mg, o paciente em posologia intermitente teria que utilizar menos de duas cápsulas por semana, o que levaria a administração de

doses muito altas em uma única tomada, e, talvez, maior chance de desenvolvimento de toxicidade.

Mesmo em posologia intermitente, 13 responsáveis (61,9%) relataram que as crianças eram incapazes de engolir a cápsula (tabela 3), o que faz com que os pediatras e os responsáveis que optam por essa estratégia de prescrição adotem medidas de diluição ou estratégias adicionais, como misturar o conteúdo da cápsula na comida ou, dispensar o conteúdo no interior da boca das crianças, sem diluição prévia. Ressalta-se que essas estratégias não estavam recomendadas nas prescrições, o que sugere que os responsáveis utilizam de estratégias desconhecidas pelas equipes médicas. Não foram encontrados estudos que abordassem consequências do uso da HU misturado ao alimento ou diretamente na boca do paciente.

Todos os responsáveis pelos pacientes do estudo que utilizam a posologia de diluição convencional descartavam o restante da solução não administrada na rede de esgoto doméstica (pia ou vaso sanitário). Principalmente por ser um medicamento classificado como citostático, a HU precisaria receber tratamento que minimizasse os riscos ambientais desse descarte¹³. Além do risco ambiental, ao diluir o medicamento em ambiente doméstico, o responsável pela manipulação fica, também, exposto ao medicamento com potencial citotóxico¹².

Nas duas estratégias de prescrição, existem riscos de administração incorreta, a depender do entendimento dos responsáveis pela administração. Na estratégia de diluição convencional, os responsáveis precisam aprender a manipular seringa, para diluir o medicamento em volume de água pré-determinado e a medir a dose prescrita. Já o uso de posologia intermitente pode levar a dificuldade de adesão, devido ao esquecimento de administração^{5,23}. Ressalta-

se que fatores individuais como o nível de letramento em saúde dos responsáveis pela administração dos medicamentos podem influenciar a adesão e a dificuldades na condução do tratamento²⁶, ocasionando maiores riscos de complicações^{24,25,27}.

Letramento em saúde é definido como “competências cognitivas e sociais que influenciam a capacidade dos indivíduos em obter acesso, compreender e utilizar as informações em saúde”²⁸. Considerando que o sucesso na administração da HU depende da interpretação dos receituários médicos, as duas estratégias de adaptação da preparação sólida podem gerar dificuldade de entendimento e problemas de adesão ao tratamento.

Os casos mais graves da doença falciforme são, geralmente, os pacientes que possuem indicação do uso de HU e, são também os pacientes com maior dificuldade de acesso e menor nível de letramento em saúde, já que 36% da população considerada negra ou parda foram consideradas analfabetas funcionais no Brasil, em 2011²⁹ e esses

consistem o subgrupo populacional no qual a doença falciforme é mais prevalente³⁰.

Apesar dos riscos de administração incorreta de HU em crianças, foi identificado no estudo apenas uma criança que estava utilizando dose superior ao recomendado. Isso pode ser explicado por algumas estratégias adotadas pelo local de estudo, como acompanhamento multiprofissional e menor intervalo entre as consultas e realização de exames em pacientes em uso de HU. Além disso, o fato de que a maioria dos pacientes do estudo (41,9%) já havia iniciado o uso medicamento há mais de um ano pode contribuir para esse achado.

As limitações apresentadas por esse estudo são: amostra de conveniência e indisponibilidade do pesquisador em tempo integral. Entretanto, acredita-se que os dados coletados possam contribuir para demonstrar a necessidade de desenvolvimento e registro de formas farmacêuticas de HU mais apropriadas ao público pediátrico, garantindo uma maior segurança no tratamento de crianças com doença falciforme em uso desse medicamento.

CONCLUSÃO

Identificou-se, no estudo, falta de padronização das estratégias de prescrição da HU, risco de administração incorreta do medicamento e risco ambiental por descarte inadequado. A escolha da estratégia de prescrição para a adaptação da preparação sólida de HU para uso em crianças com doença

falciforme parece ser definida por julgamento individual de cada prescritor.

O estudo reforça a necessidade de registro de cápsulas de HU com menor apresentação no mercado brasileiro e o fomento de pesquisas que desenvolvam formulações de medicamentos mais apropriados para a população pediátrica.

Declaração do autor CRediT

Conceituação: Duque, FAT. Metodologia: Duque, FAT; Dias, E. F. Validação: Duque, FAT; Rodrigues, PC. Análise estatística: Malta; JS. Análise formal: Malta; JS; Costa, JM. Investigação: Dias, EF. Elaboração do rascunho original: Duque, FAT. Redação-revisão e edição: Braga, LFM; Rodrigues, PC. Supervisão: Costa, JM. Administração do projeto: Duque, FAT ; Costa, JM.

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Cançado RD, Clarice L, Ângulo IL, Araujo PIC, Jesus JA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31(5): 361-366. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000076>.
2. Silva-Pinto AC, Ângulo IL, Brunetta DM, Neves FIR, Bassi SC, Santis GC, et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *São Paulo Med J.* 2013; 131(4): 238-243. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.1314467>.
3. Brasil. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. Ministério da Saúde, 2012. Acessado em: 18 de junho de 2022. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf.
4. Araujo OMR, Ivo ML, Junior MAF, Pontes ERJC, Bispo IMG, Oliveira ECL. Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2015; 23(1): 67-73. doi.org/10.1590/0104-1169.3385.2526.
5. Heeney MM, Ware RE. Hydroxyurea for children with sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010; 24(1): 199-214. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.11.002>.
6. Estepp JH, Melloni C, Thornburg CD, Wiczling P, Rogers Z, Rothman JA, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of a liquid formulation of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(3): 298-306. <https://doi.org/10.1002/jcph.598>.
7. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, et al. A multicenter randomised controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia. *Lancet.* 2011; 377(9778): 1663-1672. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60355-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60355-3).
- 8- Heeney MM, Whorton MR, Howard TA, Johnson CA, Ware RE. Chemical and functional analysis of hydroxyurea oral solutions. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26(3): 179-184. <https://doi.org/10.1097/00043426-200403000-00007>.
- 9- Hydrea®. Sermoneta: Corden Pharma Latina. 2020; Acessado em 11 de julho de 2022. https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/bulas-pacientes-otimizadas/HYDREA_CAP_VP_Rev0818.pdf
- 10- Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Doença Falciforme. Ministério da Saúde. 2018; Acessado em 03 de agosto de 2022. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_DoencaFalciforme_CP_2016_v2.pdf.
- 11- Oliveira PH, Pinheiro MG, Isquierdo LA, Sukiennik R, Pellanda LC. Brazilian pediatric research groups, lines of research, and main areas of activity. *J Pediatr.* 2015; 91: 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.09.002>.
- 12- Brasil. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. 2017; Acessado em 18 de junho de 2022 https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmaceutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf.
- 13- Falqueto E, Kligerman DC, Assumpção RF. Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos?. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2010; 15(2): 3283-3293. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000800034>.
- 14- BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC) – Relatório nº 57. Portaria nº 27, de 12 de junho de 2013. Acesso de 18 de junho de 2022. <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/dgitis>.
- 15- World Health Organization. WHO. Child growth standards. 2 to 5 years (z-scores). http://www.who.int/childgrowth/standards/chts_wfa_girls_z/en/. Acesso em 01 de maio de 2018.
- 16- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Lista de Preços de Medicamentos da CMED, versão de 25/02/2018. Acesso em 18 de junho de 2022. <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
- 17- Chambers TM, Kahan S, Camanda JF, Scheurer M, Airewele GE. Intermittent or uneven daily administration of low-dose hydroxyurea is effective in treating children with sickle cell anemia in Angola. *Pediatr Blood Câncer.* 2018; 65(12): e27365. <https://doi.org/10.1002/pbc.27365>.
- 18- Costa PQ, Rey LC, Coelho HLL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr.* 2009; 85(3): 229-235. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572009000300008>
- 19- Kipper DJ. Ética em pesquisa com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes virtuosas. *Rev Bioé.* 2016; 24(1): 37-48. <https://doi.org/10.1590/1983-80422016241104>.
- 20- Santana RS, Lupatini EO, Leite SN. Registro e incorporação de tecnologias no SUS: barreiras de acesso a medicamentos para doenças da pobreza?. *Ciênc saúde colet.* 2017; 22: 1417-1428. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017225.32762016>.
- 21- U.S. Food and Drug Administration. FDA. Drug Approvals and Databases. Approved Drugs. FDA approves hydroxyurea for treatment of pediatric patients with sickle cell anemia. Ano???Acesso em: 01 de maio de 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm590096.htm>.
- 22- Siklos®: Hydroxyurea. Pennsylvania: MEDUNIK USA, 2017. Acessado em 11 de julho de 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_pt.pdf.
- 23- Strouse JJ, Heeney MM. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: efficacy, barriers, toxicity, and management in children. *Pediatr Blood Câncer.* 2012; 59(2): 365-371. <https://doi.org/10.1002/pbc.24178>.
- 24- Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther.* 1998; 20(4): 764-771. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(98\)80139-2](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(98)80139-2).
- 25- MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly. *Drugs Aging.* 2005; 22(3): 231-255. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522030-00005>.
- 26- Sanders LM, Federico S, Klass P, Abrams A, Dreyer B. Literacy and child health: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc*

Med. 2009; 163(2): 131-140. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2008.539>.

27- Morrison AK, Myrvik MP, Brousseau DC, Hoffmann RG, Stanley RM. The relationship between parent health literacy and pediatric emergency department utilization: a systematic review. *Acad Pediatr*. 2013; 13(5): 421-429. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2013.03.001>.

28- World Health Organization - WHO. Health promotion glossary. Geneva:

WHO, 1998. Acesso em 03 de agosto de 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HPR-HEP-98.1>

29- INAF. Indicador de Analfabetismo Funcional. INAF Brasil 2011 Principais Resultados. Instituto Paulo Montenegro. Acesso em 01 de maio de 2018. <http://www.ipm.org.br/relatorios>.

30- Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da política racial do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Ciênc Saude-Manguinhos*. 2005;12(2): 347-70. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702005000200007>.

Recebido: 28 dezembro 2021.

Aceito: 05 agosto 2022.

Publicado: 04 novembro 2022