

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO À TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA DE
PACIENTES EM USO DE HIDROXIURÉIA ATENDIDOS PELO CENTRO DE
REFERÊNCIA EM DOENÇA FALCIFORME DO RIO GRANDE DO SUL –
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

Camila Blos Ribeiro

Porto Alegre, novembro de 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**AVALIAÇÃO DA ADEÇÃO À TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA DE
PACIENTES EM USO DE HIDROXIURÉIA ATENDIDOS PELO CENTRO DE
REFERÊNCIA EM DOENÇA FALCIFORME DO RIO GRANDE DO SUL –
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

Camila Blos Ribeiro

Prof^a Dr^a Simone Martins de Castro
Orientadora

Porto Alegre, novembro de 2015

Dedico este trabalho à minha mãe, Juliane, que desde a minha infância é meu modelo de profissional farmacêutica, exercendo com ética, responsabilidade e amor o seu ofício.

“ A educação é a arma mais poderosa para mudar o mundo. ”

Nelson Mandela

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a minha orientadora, Prof^a Dr^a Simone Martins de Castro, pelos ensinamentos ao longo da graduação e pela dedicação nestes últimos meses. A tua orientação foi decisiva para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também a todos os professores da Faculdade de Farmácia que contribuíram para a construção do meu conhecimento ao longo dos últimos anos.

Agradeço imensamente aos meus colegas da COMEX-HCPA pela convivência desde 2011, especialmente ao Prof^o Dr^o Paulo Picon; às farmacêuticas Ana Carolina Lamaison, Bárbara Krug, Candice Gonçalves e Karine Amaral; e a amiga Alessandra Martins. Tenho muito orgulho de fazer parte desta equipe.

Meus agradecimentos especiais a Prof^a Dr^a Lucia Mariano da Rocha Silla, Coordenadora do CRAF-RS, e a toda equipe do Centro de Referência. Agradeço ao Dr^o Joao Ricardo Friedrisch e a Dr^a Christina Bittar pelas contribuições, que foram de extrema importância para este trabalho.

Aos meus colegas de curso, especialmente, Tamires Ben, Virginia Helfer, Suelen Willborn, Ágata Mantese, Ana Luiza Frazão e Juliana Simão, pela cumplicidade e ajuda durante a graduação. Sem a presença de vocês, essa etapa não teria sido a mesma.

Agradeço às minhas amigas, especialmente Bianca Corrêa, Gabriela Lamb e Rafaela Fontana, pelo incentivo e pelas palavras motivadoras ao longo dessa caminhada. Obrigada por sempre se fazerem presentes.

Meus agradecimentos profundos e sinceros à minha família, especialmente aos meus pais, Juliane e Marcelo, minha irmã e eterna amiga, Natalia, e minha avó Inge (in memoriam). Essa importante etapa vencida é dedicada a vocês. Obrigada pelo apoio, em todos os momentos e das mais diversas formas.

Por fim, agradeço ao meu companheiro, Gabriel Gonçalves, que estando próximo ou longe, se fez presente em todos os momentos, me auxiliando, apoiando e dividindo comigo as alegrias do caminho.

Esse artigo foi elaborado conforme as normas da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (anexo 1) na qualidade de “Artigo Original”.

A versão em inglês será elaborada após as correções e sugestões da banca avaliadora.

AVALIAÇÃO DA ADESÃO À TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA DE PACIENTES EM USO DE
HIDROXIURÉIA ATENDIDOS PELO CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇA FALCIFORME
DO RIO GRANDE DO SUL – HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Camila Blos Ribeiro¹ e Simone Martins de Castro¹

¹ Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Autor correspondente:

Prof^a Dra. Simone Martins de Castro
Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul
Avenida Ipiranga, 2752, sala 304B, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90.610-000
E-mail: simonecastro13@gmail.com

Resumo

Introdução: A Anemia Falciforme (AF) é uma doença de ordem genética, onde há um defeito estrutural na hemoglobina (Hb S) na sua constituição. O medicamento utilizado para aumentar a qualidade de vida dos pacientes é a hidroxiuréia (HU), que tem como função aumentar a produção de hemoglobina fetal (Hb F). O Centro de Referência de AF do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CRAF-RS) é composto por uma equipe multiprofissional, dentre eles o farmacêutico, que realiza a dispensação do medicamento HU. O Objetivo do estudo é avaliar a adesão à HU pelos pacientes com AF atendidos pelo CRAF-RS, através de exames laboratoriais e quantidade de cápsulas dispensadas.

Metodologia: Os dados sexo, idade, região do estado onde reside, data do início da HU, dose utilizada, relato de eventos adversos, quantidade de cápsulas, avaliação da adesão pelo profissional farmacêutico, comparecimento nas consultas e exames de eletroforese de Hb e hemograma pré e pós uso de HU, foram coletados dos prontuários dos pacientes. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão 22 com um alfa de 5%.

Resultados: Observou-se diferença na Hb Fetal, Hb S, Hb e VCM de adultos e crianças, antes e após o início do tratamento com HU ($p < 0,005$). Houve uma

diferença de 7,4% entre a média de Hb Fetal dos pacientes adultos considerados aderentes e não aderentes ao tratamento com HU, sendo a dos pacientes aderentes maior. Já para as crianças, a média de Hb Fetal variou 4,6%, também sendo o valor mais alto daqueles pacientes que receberam uma avaliação de boa adesão ao tratamento.

Discussão: Os parâmetros laboratoriais analisados se comportaram, na média, como esperado com o uso da HU. A adesão ao tratamento nos dois grupos de pacientes foi maior do que o esperado para pacientes com doença crônica que residem em um país em desenvolvimento, segundo a OMS.

Conclusão: É essencial que métodos de avaliação da adesão ao tratamento dos pacientes com AF em uso de HU sejam definidos para que as barreiras da utilização do medicamento sejam eliminadas.

Introdução

As síndromes falciformes são condições genéticas autossômicas recessivas na qual há um defeito estrutural na hemoglobina (Hb) dos indivíduos doentes. Se a herança é homocigótica (SS), a doença é chamada de anemia falciforme (AF)¹.

No Brasil, nascem aproximadamente 3.500 crianças portadoras de doença falciforme por ano. No norte e nordeste a incidência da doença é mais alta do que nas demais regiões do país, devido ao maior número de ancestrais de origem afrodescendente nestas regiões. No estado da Bahia, por exemplo, a frequência de doentes é de um para 650 nascidos vivos, sendo que no Rio Grande do Sul a frequência diminui para um doente a cada 10 mil nascimentos².

Em 16 de agosto de 2005, foi publicada a portaria nº1391, que institui as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, garantindo o seguimento das pessoas diagnosticadas através da Triagem Neonatal, “Teste do Pezinho”, na rede de assistência do SUS e, também, das pessoas com diagnóstico tardio. No Rio Grande do Sul, o decreto nº45.558, de 2008, cria a Política Estadual de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, no âmbito estadual, tendo como objetivos garantir que as crianças doentes sejam

encaminhadas para os serviços de referência (Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Hospital Conceição) e tenham acesso aos medicamentos necessários para o tratamento³.

A hemácia com Hb S, descoberta em 1949 por Linus Pauling, ao cair na circulação sanguínea, polimeriza-se no momento da desoxigenação, enrijecendo o eritrócito. As manifestações mais graves da doença são anemia severa, crises álgicas, danos teciduais crônicos e complicações com risco de vida. Os eritrócitos que estão irreversivelmente falcizados rompem na circulação sistêmica, desencadeando hemólise intravascular, ou são sequestrados, principalmente, pelo fígado e pelo baço, hemólise extravascular. As manifestações clínicas da doença podem ocorrer já aos 3 meses de idade, período no qual a concentração de hemoglobina fetal começa a diminuir e a decorrência disso é o início dos eventos vaso-oclusivos em qualquer tecido ou órgão, levando a fortes crises de dor⁴.

O tratamento mundialmente preconizado para a Doença Falciforme (DF) é o uso da hidroxiuréia (HU) e/ou a realização de hemoterapia. Mais recentemente, foi aprovado o transplante de células tronco como tratamento curativo⁵.

Para o diagnóstico da DF, é utilizado principalmente o exame eletroforese de hemoglobina ou cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), sendo o primeiro considerado o padrão ouro. A eletroforese de hemoglobina, com a quantificação de Hb S e a determinação de hemoglobina fetal (Hb F) deve ser realizada antes do início do tratamento com a HU, para avaliação dos resultados do medicamento, e durante a monitorização do tratamento¹.

A hidroxiuréia (HU) é o único medicamento, até o presente, que teve impacto na qualidade de vida dos pacientes com DF, prevenindo complicações clínicas e aumentando a sobrevivência dos mesmos. Apesar de já ser um medicamento muito antigo e ter sido descrito em 1984 como potencial fármaco para o tratamento de DF, apenas em 1988 foi aprovado pelo *Food and Drug Administrations* (FDA)⁶. É um medicamento citotóxico, que atua na fase S do ciclo celular, reduzindo a produção de eritrócitos contendo a Hb S e favorecendo, por outro lado, a produção daqueles que possuem maior quantidade de Hb F. As hemácias formadas com o uso de HU são maiores e de igual densidade, diminuindo a viscosidade sanguínea e a aderência ao endotélio⁷.

A dose inicial recomendada é de 15mg/Kg/dia e a dose máxima tolerada é de 35mg/Kg/dia. A HU deve ser tomada por, no mínimo, 2 anos e ser mantida por tempo indeterminado, levando-se em conta as condições clínicas e laboratoriais dos pacientes. O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o uso de HU na DF, publicado em 2009, aponta como uma das causas de falha no tratamento, a má adesão ao mesmo. Além disso, o tratamento pode não apresentar resultados devido a fatores genéticos que estejam associados à HU e a reserva medular insuficiente⁸.

A Atenção Farmacêutica (AF) é a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Além da definição, o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica também propôs os macros componentes da atenção farmacêutica, que são: educação em saúde, orientação farmacêutica, dispensação, seguimento farmacoterapêutico e atendimento - registro sistemático de atividades, mensuração e avaliação dos resultados⁹. O seguimento farmacoterapêutico é o processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades dos usuários relacionadas ao medicamento, por meio da detecção, da prevenção e da resolução de Problemas Relacionados aos Medicamentos, de forma sistemática, contínua e documentada¹⁰.

O Centro de Referência em Doença Falciforme, criado em 2009, é uma parceria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS), que visa o acompanhamento dos pacientes com DF no Rio Grande do Sul (RS). É um centro multiprofissional, que se caracteriza pelo cuidado ao paciente por diferentes profissionais da saúde, como o médico, farmacêutico, enfermeiro, assistente social, psicólogo e nutricionista.

O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão à HU pelos pacientes com anemia falciforme, atendidos pelo CRAF-RS, através de exames laboratoriais e quantidade de cápsulas dispensadas nas consultas.

Metodologia

Foram incluídos no estudo todos os pacientes, em uso de HU atendidos pelo CRAF-RS, com diagnóstico de AF (Hb SS), que façam uso de HU há, no mínimo, 5 meses e que tenham o exame de eletroforese de hemoglobina anterior e posterior ao início do tratamento. Para os pacientes incluídos, foram coletados os seguintes dados: sexo, idade, região do estado onde reside, data do início da HU, dose utilizada, relato de eventos adversos, quantidade de cápsulas, avaliação da adesão pelo profissional farmacêutico no momento do atendimento, comparecimento nas consultas médicas e farmacêuticas e resultados dos exames eletroforese de hemoglobina e hemograma pré e pós uso de HU.

As eletroforeses de hemoglobina e hemograma coletados foram de 2 momentos diferentes: o mais próximo ao início do tratamento da HU – basal - e o mais próximo ao mês da coleta de dados - final. Para os pacientes que possuíam exames com datas intermediárias, foram coletados os dados de um terceiro momento, intermediário aos dois citados anteriormente.

Os dados foram coletados em tabela excel e analisados no programa estatístico SPSS versão 22 com um alfa de 5%. Primeiramente, realizou-se um Teste t de amostra emparelhadas. Após, GEE – equações de estimativos generalizados. Por fim, análise de co-variância das medidas finais ajustados pelas medidas basais. As possíveis interrupções no tratamento, em momentos específicos ao longo do tratamento, não foram levadas em conta, desde que o paciente se enquadrasse nos critérios de inclusão do estudo.

Resultados

Dos 149 pacientes atendidos pela equipe de farmácia do CRAF-RS de outubro de 2014 a outubro de 2015, 54 foram excluídos deste estudo por não cumprirem com os critérios de inclusão. Destes, 20 pacientes não possuem o diagnóstico de anemia falciforme (SS), mas sim de outras doenças falciformes, como SC e S/betatalassemia. Os demais, 34 pacientes, possuem diagnóstico de anemia falciforme, porém não preenchem os critérios de inclusão por: estarem em tratamento há menos de 5 meses (6), não possuírem eletroforese anterior ao início do tratamento com HU (11), não terem eletroforese após, no mínimo, 5

meses de tratamento (8), terem reiniciado o tratamento e não se encaixarem nos critérios (7) e terem a HU suspensa no período (2).

Conforme os dados apresentados na tabela 1, dos 95 pacientes contemplados pelo estudo, 77 (81,1%) são adultos (>12 anos) e 18 deles (18,9%) crianças (\leq 12 anos), sendo que a idade de todo o grupo variou de 18 meses a 69 anos. Para melhor discussão dos resultados, os parâmetros avaliados foram divididos nesses dois grupos de pacientes. Do total de adultos, 38 (49,4%) são do sexo masculino, a média de idade é de 33 anos, sendo que o valor variou de 13 a 69 anos, 36 (46,8%) residem na capital do RS, Porto Alegre, 22 (28,6%) na região metropolitana de Porto Alegre e 19 (24,7%) no interior do estado. Além disso, 22 (28,6%) apresentam algum tipo de evento adverso à HU e 39 (50,6%) possuem uma quantidade inadequada de medicamento ao retornarem ao ambulatório, tendo a adesão ao tratamento classificada como média e baixa. Na avaliação da frequência do comparecimento às consultas médicas agendadas, 45 (58,4%) deles não tiveram nenhuma falta nas consultas do último ano, 25 (32,5%) tiveram uma falta e 7 (9,1%) tiveram 2 faltas no período analisado. Alguns pacientes estão há mais tempo em uso de HU, sendo que o mais antigo está há 21 anos em uso do medicamento e o mais recente iniciou o tratamento há 5 meses. A dose utilizada variou de 5 a 40 mg/Kg neste grupo de pacientes e a média foi de 22 mg/Kg.

Ainda em relação aos dados da tabela 1, das 18 crianças avaliadas, 8 (44,4%) são do sexo masculino, a média de idade é de 7 anos, sendo que as idades variaram de 18 meses a 12 anos. Sobre o município de residência, 8 (44,4%) moram em Porto Alegre, 7 (38,9%) na região metropolitana da capital e 3 (16,7%) no interior do estado. Em relação a quantidade de cápsulas de HU no momento do retorno ao ambulatório, 12 (66,7%) apresentam uma contagem adequada e o mesmo número possui uma avaliação de boa adesão ao tratamento. Dos demais, 5 (27,8%) pacientes possuem avaliação de média adesão ao tratamento e apenas 1 (5,6%) de baixa adesão. Sobre a frequência nos comparecimentos às consultas médicas, 8 (44,4%) não apresentaram faltas no período de 1 ano, 5 (27,8%) tiveram 1 falta e, também 5 (27,8%), tiveram 2 ou mais faltas. A criança que está em uso do medicamento a mais tempo, toma HU desde 2006, ou seja, há 9 anos e a criança que mais recentemente iniciou o tratamento está há 6 meses em uso de HU. A dose utilizada variou de 10 a 30 mg/Kg, sendo que a média ficou em 21 mg/Kg.

Tabela 1: Descrição dos adultos e crianças com AF em uso de HU atendidos pelo CRAF-RS.

		Adultos	Crianças
		n (%)	n (%)
Amostragem		77 (81,1)	18 (18,9)
Sexo	Masculino	38 (49,4)	08 (44,4)
	Feminino	39 (50,6)	10 (55,6)
Idade	Mínima (anos)	13	1
	Máxima (anos)	69	12
Região	Porto Alegre	36 (46,8)	08 (44,4)
	Metropolitana	22 (28,6)	07 (38,9)
	Interior do RS	19 (24,7)	03 (16,7)
Eventos Adversos	Sim	22 (28,6)	01 (5,6)
	Não	55 (71,4)	17 (94,4)
Contagem de Cápsulas	Adequada	38 (49,4)	12 (66,7)
	Inadequada	39 (50,6)	06 (33,3)
Adesão Medicamentosa	Boa	38 (49,4)	12 (66,7)
	Média	27 (35,1)	05 (27,8)
	Baixa	12 (15,6)	01 (5,6)
Frequência nas Consultas	100 %	45 (58,4)	08 (44,4)
	No mínimo 1 falta	32 (41,6)	10 (55,6)

A determinação média dos parâmetros hematológicos coletados – dosagem de Hb F (%), Hb S (%), Hb (g/dL) e determinação do VCM (fL) – anterior e posteriormente ao início do tratamento com HU estão representadas nas Figuras 1 e 2. Para os adultos, a média da Hb F basal foi de 5,1% (1,0% – 16,3%) e a média da Hb F final foi de 16,3% (2,0% - 39,1%). Já para as crianças, a média da Hb F basal foi de 15,3% (1,1% - 29,5%) e a média da Hb F final foi de 22,4% (13,1% - 35,9%) ($p < 0,01$). Em relação a porcentagem de Hb S, para os adultos, a média do valor basal foi de 91,4% e a média do valor final foi de 75,7% ($p < 0,01$). Já para as crianças a média basal foi menor, 81,4%, e a média final 72,9% ($p < 0,05$).

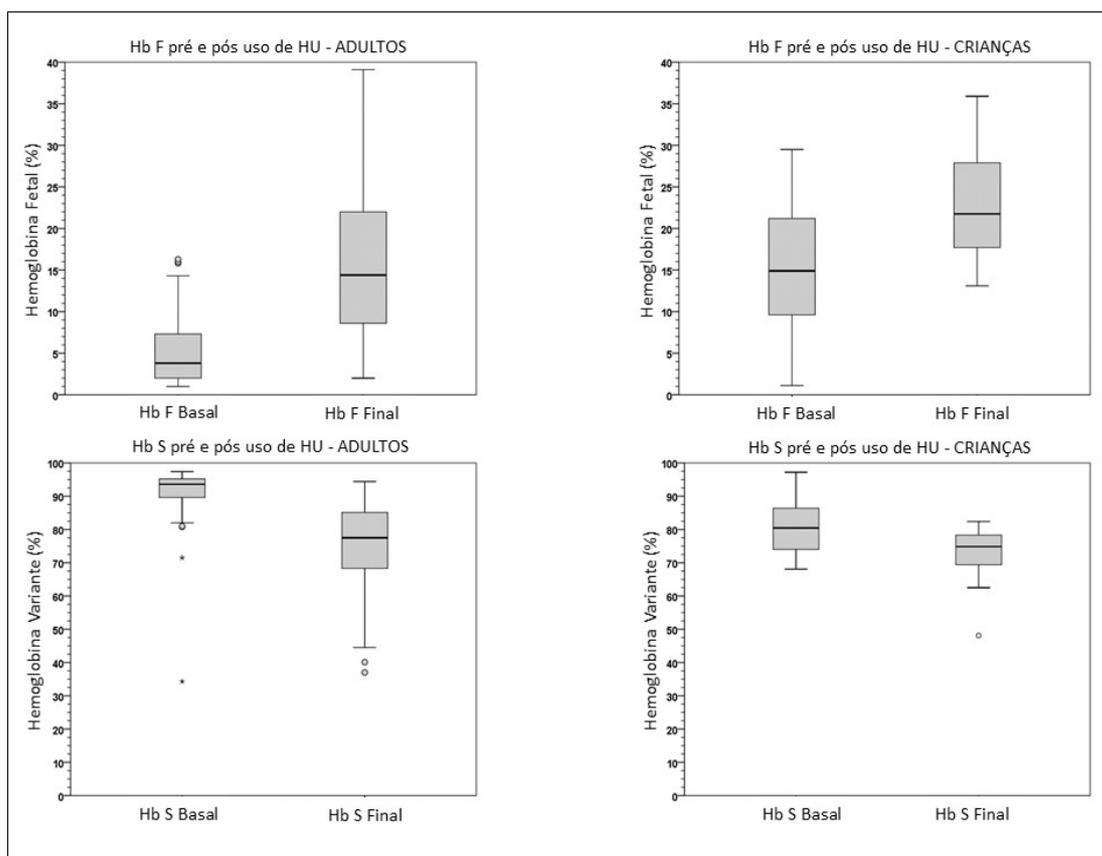


Figura 1: Determinação média de Hb F (%) e Hb S (%) em adultos e crianças com AF antes e depois do tratamento com HU.

A média de Hb basal no grupo dos adultos, foi de 7,5 g/dL e a média final foi de 8,5 g/dL ($p < 0,01$). Para as crianças, a média basal foi de 6,9 g/dL e, a final, de 7,4 g/dL ($p > 0,05$). Para os adultos, a média basal de VCM foi de 87,8 fL e a média final de 100,7 fL ($p < 0,01$). Já para as crianças, o valor basal médio de VCM encontrado foi de 81,9 fL e o final de 93,6 fL ($p < 0,01$).

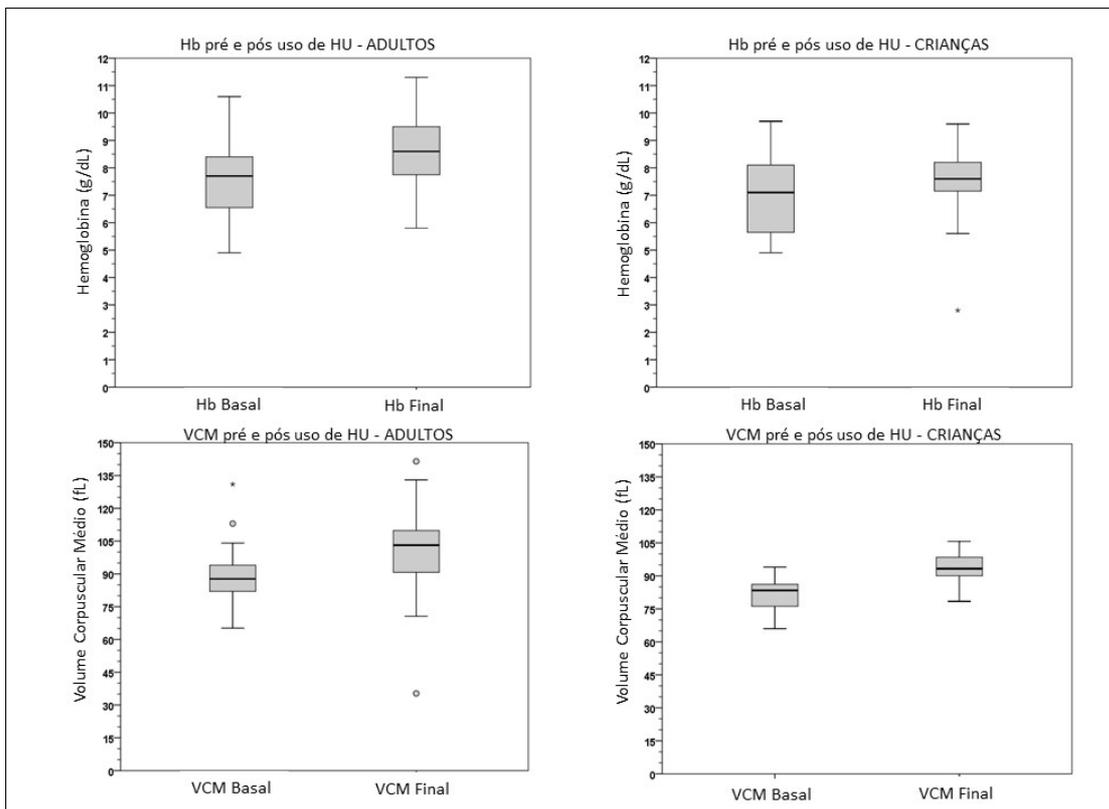


Figura 2: Determinação média de Hb (g/dL) e do VCM (fL) em adultos e crianças com AF antes e após o uso de HU.

Os pacientes que possuíam uma quantidade adequada de medicamento HU ao retornarem ao ambulatório e uma classificação de boa adesão ao medicamento, segundo os critérios estabelecidos pelo serviço, foram classificados como aderentes ao tratamento e aqueles que possuíam uma quantidade inadequada de HU no retorno e uma classificação de média e baixa adesão ao tratamento foram classificados como não aderentes ao tratamento. Essa informação foi cruzada com a diferença de valores de Hb F basal, intermediária – para aqueles pacientes que possuíam esse exame – e final e os resultados estão apresentados na Figura 3 e 4, para os adultos e crianças, respectivamente.

A Figura 3 mostra os resultados do grupo de adultos. Para os pacientes considerados não aderentes, o valor médio de Hb F basal foi de 4,8%, o valor intermediário de 13,2% e o final de 12,6%. Já os pacientes considerados aderentes ao tratamento, apresentaram como média basal o valor de 5,3%, do valor intermediário de 19,9% e do final de 20,0%. Não foi possível a coleta de exames intermediários para todos os pacientes atendidos.

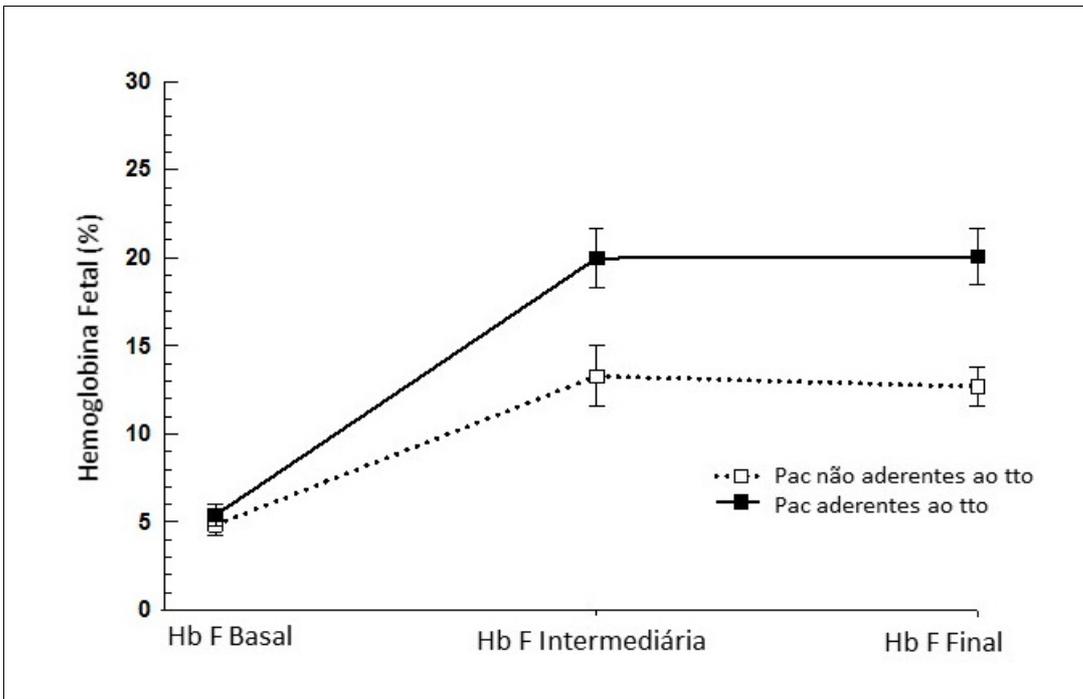


Figura 3: Variação de Hb F (%) em adultos com AF, aderentes e não aderentes ao tratamento com HU.

No grupo das crianças, representado pela Figura 4, o valor de Hb F basal, para o grupo dos considerados não aderentes, foi de 12,2% e o valor final de 23,9%. Como poucos pacientes possuíam um valor intermediário de Hb F, esse momento foi desconsiderado para a análise.

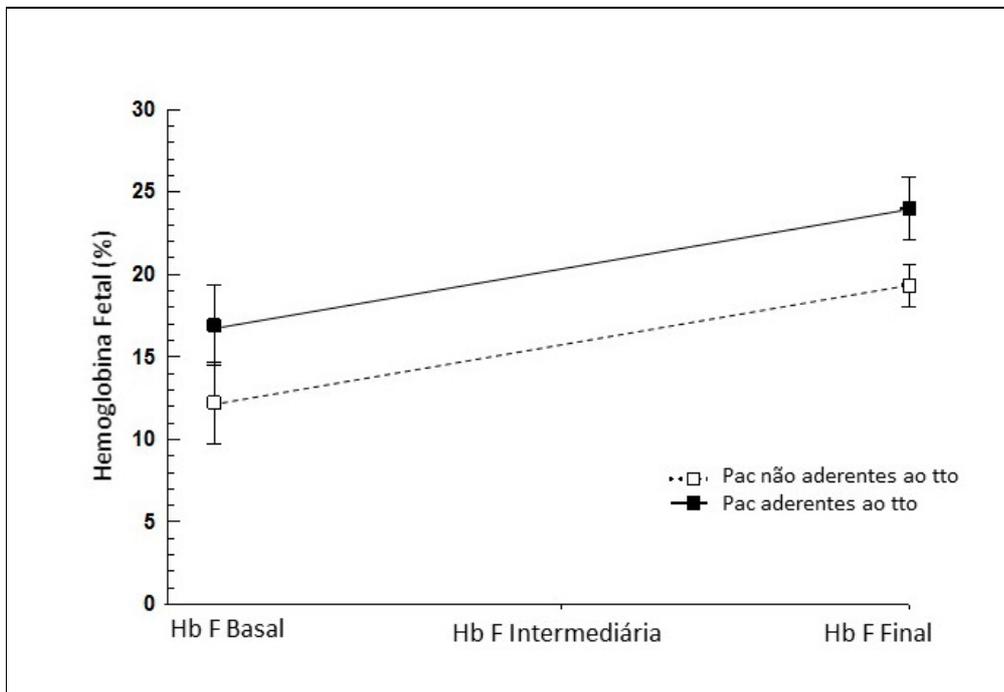


Figura 4: Variação de Hb F (%) em crianças com AF, aderentes e não aderentes ao tratamento com HU.

Discussão

A AF tem sido amplamente estudada e muitas subáreas têm sido pesquisadas, porém o número de trabalhos que avaliam a adesão dos pacientes com DF à HU ainda é pequeno.

Os principais benefícios esperados com o uso da HU são: aumento da produção de Hb F e da concentração total de Hb, aumento do volume corpuscular médio (VCM), diminuição do número de reticulócitos, diminuição dos episódios de dor, de síndrome torácica aguda, diminuição do número de hospitalizações e do número de transfusões sanguíneas e melhora da qualidade de vida, com aumento de sobrevida^{1,16}.

Todos os parâmetros laboratoriais coletados antes e após o uso de HU, se comportaram-se, na média, como esperado. Para os dois grupos analisados, a Hb F, a concentração de Hb e o VCM aumentaram após o tratamento e a Hb S diminuiu.

A Figura 3 revela que, de uma forma geral, houve diferença na variação de Hb F dos pacientes avaliados como aderentes daqueles não aderentes, durante as dispensações de HU. O grupo considerado aderente ao tratamento teve a média final de Hb F praticamente dobrada em relação aos pacientes não aderentes.

A adesão ao tratamento não depende apenas do comportamento do paciente, mas também do interesse e da dedicação dos cuidadores¹⁶. Na Figura 4, observa-se uma grande diferença entre as médias de Hb F basal dos pacientes aderentes e não aderentes nas crianças. Os pacientes aderentes possuem uma média basal maior do que os pacientes não aderentes, assim como uma média de Hb F final também maior. Como a amostra é pequena não pode-se afirmar a causa dessa diferença, mas poderia ter relação com o cuidado dos responsáveis pelas crianças desde o diagnóstico da doença até o início da HU.

A adesão ao tratamento depende do grau de comportamento de uma pessoa em relação à ingestão de medicamento, ao seguimento da dieta, a mudanças no estilo de vida e à concordância com as combinações feitas com o médico e demais profissionais da saúde. A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2003, publicou que a média de adesão ao tratamento, em países

desenvolvidos, de pacientes portadores de doença crônica é de 50% e que este número é ainda menor em países em desenvolvimento¹¹.

Em nosso estudo, o número de pacientes adultos considerados não aderentes ao tratamento foi de 50,6%. Este é o valor estimado pela OMS para países desenvolvidos. Já para as crianças, a porcentagem de pacientes considerados não aderentes é ainda menor, 33,3%. O fato da adesão ao tratamento ser maior que o previsto para um país em desenvolvimento, pode estar relacionado com o atendimento multiprofissional realizado no CRAF-RS, onde, além da orientação farmacêutica, o paciente recebe o medicamento HU no próprio ambulatório, na quantidade suficiente até o seu retorno, evitando deslocamentos desnecessários que poderiam dificultar o acesso ao tratamento.

O termo adesão ao tratamento não se baseia apenas na adesão ao medicamento, há outros comportamentos inerentes à saúde, como aspectos referentes aos fatores socioeconômicos. Sabe-se que vários fatores podem influenciar na adesão ao tratamento, como: idade, sexo, etnia, escolaridade, nível socioeconômico, cronicidade da doença, ausência de sintomas, percepção da seriedade do problema, desconhecimento, efeitos indesejáveis, acesso ao serviço de saúde e o relacionamento com a equipe de saúde¹⁷.

Praticamente, metade dos pacientes residem na capital do estado, próximo ao serviço de referência, sendo que a outra metade está dividida entre a região metropolitana e o interior do RS. O fato de terem que se deslocar para outra cidade, para terem acesso ao serviço de saúde, pode ser um fator limitante na adesão. Além disso, 30% dos pacientes apresentam alguma queixa de evento adverso relacionado com a HU, como evento gastrointestinal, e esse fator pode ser determinante para o comprometimento do paciente com o tratamento e, conseqüentemente, à sua adesão a HU.

Das 18 crianças, 12 tomam uma dose diária de HU menor do que a única apresentação comercializada no Brasil, de 500mg. Para solucionar esse problema, os responsáveis devem preparar a dose prescrita todos os dias, diluindo o conteúdo da cápsula em um volume conhecido de água purificada. Percebe-se na rotina do ambulatório que o preparo do medicamento pode ser uma etapa limitante na administração diária do medicamento e, portanto, na adesão ao tratamento.

Vários estudos já apontam para uma pequena variação de Hb F nos pacientes em uso de HU devido a fatores genéticos. Portanto, esses pacientes

não apresentam alteração no exame eletroforese de hemoglobina. Além disso, há estudos de que pacientes se beneficiam do tratamento com HU, mesmo sem uma boa resposta da Hb F¹⁵.

Portanto, a pequena diferença na Hb F basal e final de alguns pacientes, pode estar associada a falta de adesão ao tratamento médico proposto, mas também a fatores genéticos associados a HU.

Dos 39 pacientes adultos que não possuem adesão ao medicamento, 5 (12,8%) apresentaram uma diferença de Hb F da última eletroforese para a intermediária maior do que 5%, chegando a 26,8 esse valor. Nestes casos, o valor intermediário poderia mostrar a falta de adesão desses pacientes ao medicamento, uma vez que eles já apresentaram uma boa resposta ao tratamento.

Os trabalhos publicados até o momento, relatam como é difícil avaliar adesão ao tratamento neste grupo de pacientes, pois não há um padrão ouro para tal análise e que futuros esforços para a avaliação da adesão nesse grupo de pacientes é de extrema importância, aumentando a qualidade de vida dos pacientes com anemia falciforme^{14,15,16}.

Conclusão

É essencial que métodos de avaliação da adesão ao tratamento dos pacientes com AF em uso de HU sejam definidos para que as barreiras da utilização do medicamento sejam eliminadas.

Além dos dados coletados, seria interessante em pesquisa futura, analisar a etnia, grau de escolaridade e fator socioeconômico dos pacientes para saber se a baixa adesão está ligada ao baixo grau de escolaridade e ao baixo nível socioeconômico.

É muito importante que os pacientes tenham uma boa adesão ao tratamento para evitarem as complicações decorrentes da doença, diminuindo as taxas de morbimortalidade e aumentando a qualidade de vida nessa população.

Bibliografia

1. SAÚDE, M.D., *Portaria Nº 55, de 29 de janeiro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Falciforme*. 2010: Diário Oficial da União.
2. CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A Doença Falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, n. 29, v. 3, p. 203-206, 2007.
3. Política Estadual de Proteção as Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias
4. BITTAR, C. M. Suplementação com L-arginina como Terapia Complementar aos pacientes com Doença Falciforme. Tese de Doutorado. 2009.
5. SIMOES, B. P. et al. Consenso Brasileiro em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas: Comitê de Hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, n. 32, v. 1, p. 46-53, 2010.
6. FIELD, J. J.; NATHAN, D. G. Advances in Sickle Cell Therapies in the Hydroxyurea Era. **Molecular Medicine**, v.20, p.37-42, 2014.
7. STROUSE, J. J.; HEENEY M. M. Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Disease: Efficacy, Barriers, Toxicity, and Management in Children. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 59(2), p. 365-371, 2012.
8. CANÇADO, R. D. et al. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o uso da Hidroxiuréia nas Doenças Falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, n. 5, 2009.
9. IVAMA, A.M. et al. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica – Proposta. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002.
10. CASTRO, M. Atenção Farmacêutica: efetividade do seguimento farmacoterapêutico de pacientes hipertensos não controlados, 2004.
11. SABATÉ, E. Adherence to long term therapies: evidence for action. World Health Organization, Suíça, p.194, 2003.
12. SIMONI, C. R. Avaliação do Impacto de Métodos de Atenção Farmacêutica em Pacientes Hipertensos Não-Controlados. Tese de Mestrado, 2009.
14. THORNBURG, C. D. et al. Adherence to Hydroxyurea in Children with Sickle Cell Anemia. **The Journal of Pediatrics**, n. 156, v. 3, p. 415-419, 2010.
15. PULE, G. D. et al. A systematic review of known mechanisms of hydroxyurea-induced fetal hemoglobin for treatment of sickle cell disease. *Expert Review of Hematology*, n. 5, v. 8, p. 669-79, 2015.
16. BRANDOW, A. M., PENEPINTO, J. A. Monitoring Toxicity, Impact, and Adherence of Children with Sickle Cell Disease. **American Journal of Hematology**, n. 86, v. 9, p. 804-806, 2011.
17. CASTRO, M. S. et al. Contribuição da atenção farmacêutica no tratamento de pacientes hipertensos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, n. 13, v. 3, p. 198-202, v. 2006.

Anexo 1/Normas da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (RBHH)

Information for authors

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

The Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associação Italo-Brasileira de Hematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors.

Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or partial, translated into other languages requires prior permission of the editors.

The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

General information

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- Conflict of interest: Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or equipment-producing companies cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned. Financial assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.
- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);
- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;

- For works involving animal experimentation, the authors should confirm in the Methods Section that the study followed the rules contained in the Ethical Code for Animal Experimentation of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [WHO Chronicle 1985; 39 (2): 51-6] and the principles of the Brazilian College of Animal experimentation - COBEA (www.cobea.org.br). Authors must complete the Declaration - Statement of Human and Animal Rights.

All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clintrialup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

Technical requirements

1. Article identification: a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d) Name, full address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).

2. Abstract and keywords: Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine available at: <http://www.sgoonline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary.

3. Manuscript content: a) Original Article: Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references; b) Special Article: With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance: c) Review Articles: narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references; d) Update in the Specialty: on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles; e) Case Report: should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references; f) Letters to the Editor: a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations; g) Images in Clinical Hematology: Maximum 100 words, two images, three authors and three references; h) Scientific comments: will only be accepted by invitation of the editors.

4. Acknowledgements: Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

5. References: References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

Examples of references: Printed documents

- Journals: Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
- Books: Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997.249 p.
- Book chapters: F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin's Lymphomas. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- Annals: Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatitis B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 19º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.
- Theses: Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

Electronic documents

- Articles in Periodicals: Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfluss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>
- Books: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>
- Illustrations and photos: Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.
- Tables: should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

SUBMISSION

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemoterapy) www.rbhh.org. A copyright transfer form (available on the website) must be completed and signed by all authors and sent to the editorial office e-mail brazilbloodjournal@yahoo.com.br.

When a manuscript is accepted for publication, the author(s) will be requested to complete a conflict of interest form which must be sent to the editorial office.

It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript.

The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership.

Correspondence address:

Fernando Ferreira Costa

Editor in Chief

Rua Carlos Chagas, 480

Campinas, SP, Brazil

CEP: 13083-970