

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Doença Falciforme

Nº 312
Fevereiro/2018



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 disposta sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença Falciforme pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 47ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de agosto de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

O PCDT foi submetido à consulta pública no período de 17 de agosto a 05 de setembro 2016. Foram 268 manifestações, sendo que 108 responderam “sim” a pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” A maioria das contribuições foi referente ao limite de idade para realização do transplante de células-tronco hematopoiéticas (90 contribuições – 83) presente no PCDT. Recentemente foi publicada a experiência com 1.000 pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea com doador HLA idêntico, dos quais 154 tinham idade superior a 16 anos e o mais velho tinha 54 anos (36). Quando observada as curvas de sobrevida global nota-se uma sobrevida inferior aos mais velhos, mas ainda assim muito favorável. Esta é a maior casuística de transplante alogênico de medula óssea em pacientes acima de 16 anos e apesar de inferior ao resultado de pacientes com menos de 16 anos os dados são expressivos, tendo em vista que os



pacientes são candidatos ao transplante apenas quando apresentam alguma alteração clínica significativa. A sugestão de modificação da recomendação, permitindo o uso para maiores de 16 foi aceita, mas cabe ressaltar que em qualquer indicação de transplante de medula óssea, a idade tem um papel prognóstico importante, e a evidência de benefício é maior em pacientes com menos de 16 anos de idade. A utilização das fontes de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical) deve considerar os riscos para o doador e os riscos e benefícios para o receptor.

Demais assuntos abordados foram referentes ao desabastecimento do medicamento Hidroxiuréia, solicitando inclusão do transplante, acompanhamento multidisciplinar (em especial de enfermagem e nutrição) e sobre manejo de feridas. Todas estas informações estão contempladas no PCDT.

Uma contribuição abordou a possibilidade inclusão de novos medicamentos que embora não seja foco da atualização, poderá ser solicitada futuramente conforme a legislação vigente. Outra contribuição tratou de questões previdenciárias que não faz parte do escopo deste PCDT.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 30 e 31 de agosto de 2017, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Falciforme. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 294/2017. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.



DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2018

Aprova o Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a doença falciforme no Brasil e diretrizes nacionais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; Considerando a Portaria nº 2.139/GM/MS, de 18 de dezembro de 2015, que inclui no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, a indicação de transplante alogênico aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, para tratamento da doença falciforme;

Considerando a Portaria nº 298/GM/MS, de 09 de fevereiro de 2018, que inclui no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e compatibiliza na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS a indicação de transplante mieloablativo alogênico aparentado e não aparentado de células-tronco hematopoéticas, para tratamento da mucopolissacaridose dos tipos I e II e amplia a faixa etária para indicação de transplante mieloablativo alogênico aparentado para tratamento da doença falciforme;

Considerando o Relatório de Recomendação no 151 - Junho de 2015, o Registro de Deliberação No 294/2017 e o Relatório de Recomendação no 312 - Setembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doenças Falciforme Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da doença falciforme, critérios de



diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da doença falciforme.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Ficam revogados a Portaria nº 55/SAS/MS, de 29 de janeiro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 21, de 1 de fevereiro de 2010, seção 1, páginas 69-71; a Portaria nº 473/SAS/MS, de 26 de abril de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 81, de 29 de abril de 2013, seção 1, páginas 59-60; e o Anexo da Portaria nº 1.321/SAS/MS, de 21 de dezembro de 2015, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 22 de dezembro de 2015, seção 1, página 224.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

Secretário de Atenção à Saúde

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA DOENÇA FALCIFORME

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma condição genética autossômica recessiva resultante de defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb) associados ou não a defeitos em sua síntese (1, 2). As hemoglobinopatias decorrentes dos defeitos na estrutura da Hb são mais frequentes em povos africanos, e as talassemias decorrentes de defeitos na síntese da Hb em povos do Mediterrâneo, da Ásia e da China (1, 2). Apesar dessa predileção étnica, a DF está presente em todos os continentes, como consequência das migrações populacionais (1-5). No Brasil, que reconhecidamente apresenta uma das populações de maior heterogeneidade genética do mundo (6), a maior prevalência da doença ocorre nas Regiões Norte e Nordeste (7).

Indivíduos com DF obrigatoriamente herdam uma mutação materna e outra paterna. As mutações herdadas podem encontrar-se em estado homozigótico (SS), único genótipo que pode ser denominado “anemia” falciforme (4, 5), ou heterozigótico composto, ou seja, a doença é causada pela herança de hemoglobina S (HbS) em combinação com outro defeito (estrutural ou de síntese) na Hb [SC, SD, SE, S beta-talassemia (SBetaTAL), S alfa-talassemia ou S mut rara]. A maioria dos genitores de crianças com DF são heterozigotos simples, ou seja, apresentam um gene da HbA (normal) associado com a Hb variante (1-5). Não é incomum a identificação de um dos pais como afetado pela DF durante a investigação familiar suscitada pelo nascimento de um filho diagnosticado por meio de triagem neonatal (“teste do pezinho”) para a doença (8-10). A heterogeneidade mutacional e outras características genéticas do indivíduo relacionadas a fatores ambientais e sociais são responsáveis por um amplo espectro de manifestações e complicações clínicas da DF (1, 4, 8), fato relevante que deve ser levado em consideração durante o aconselhamento genético (10), bem como durante o tratamento e o acompanhamento clínico dos pacientes e de suas famílias.

O reconhecimento de que a DF é uma doença prevalente no Brasil (6, 7) foi determinante na instituição da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF) do Ministério da Saúde (11). Estima-se que 4% da



população brasileira tenha o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25.000 a 50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos ou duplos (SC, SE, SD, SBetaTAL – doença falciforme) (7).

A HbS, na forma desoxigenada, perde sua complexa estrutura quaternária e adquire uma estrutura primária (polimerização hemoglobínica). A partir da sua polimerização, a HbS torna-se insolúvel, alterando a forma eritrocitária (que normalmente é um disco bicôncavo) para uma estrutura que lembra uma foice: fenômeno da eritrofalciformação. Os eritrócitos falciformados sofrem alterações de membrana, a qual acaba por se romper, levando a hemólise intravascular e ocasionando anemia hemolítica crônica, geralmente de relevante magnitude (12). A hemólise intravascular, hoje reconhecida como um dos fatores centrais da fisiopatogenia da DF, compromete o metabolismo do óxido nítrico, o que ocasiona vasculopatia proliferativa. Há alterações endoteliais que geram um estado inflamatório crônico. O endotélio lesado expõe o fator tecidual, que desencadeia a cascata da coagulação e libera múltiplos de Fator de von Willebrand. Ainda, na DF a expressão anômala de moléculas de adesão acentua a interação indesejada entre os elementos celulares sanguíneos e o endotélio vascular (13-15).

Portanto, os pilares fisiopatogênicos da vasclusão na DF são o fenômeno da eritrofalciformação, a maior interação entre células endoteliais, leucócitos e plaquetas, a vasculopatia proliferativa, o estado inflamatório crônico e a hipercoagulabilidade (12-15).

A PNAIPDF tem por objetivo diminuir a alta taxa de morbimortalidade da DF (11), que é caracterizada por uma anemia hemolítica crônica e por eventos agudos e potencialmente letais: crises vasclusivas e síndrome torácica (12). Por isso, o diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal e o uso de imunobiológicos especiais e de antibioticoprofilaxia são fundamentais para as pessoas com essa doença (16).

A identificação dos pacientes antes do início dos sintomas visa a diminuir os episódios vasclusivos, também denominados de crises falcêmicas (4, 16). Nessas crises, pode haver dor intensa, lesões isquêmicas teciduais e danos em todos os órgãos e sistemas (cérebro, coração, fígado, rins, pele, olhos, esqueleto e pulmões)



(17-20). A maioria dos desfechos fatais é precedida por episódios agudos, como a síndrome torácica aguda ou o sequestro esplênico (3, 12, 19, 21-32).

Em 1994, um estudo norte-americano multicêntrico denominado de *Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)* (23) observou que a sobrevida mediana de homens e mulheres com DF era de 42 e 48 anos, respectivamente; também constatou que as pessoas com a DF que apresentavam valores de Hb fetal (HbF) maior que 8% sobreviviam mais do que aqueles com um valor abaixo desse ponto de corte (19).

Finalmente, é importante ressaltar que indivíduos com DF, particularmente com anemia falciforme, têm um quadro clínico muito variável e que, embora o aumento de HbF pareça ter um relevante papel na diminuição das manifestações clínicas da doença, outros fatores, tais como polimorfismos gênicos, modulam essas manifestações (33).

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D57.0 Anemia falciforme com crise
- D57.1 Anemia falciforme sem crise
- D57.2 Transtornos falciformes heterozigóticos duplos

3 DIAGNÓSTICO

Tanto a eletroforese por focalização isoelétrica (*isoelectric focusing electrophoresis*, IEF) quanto a cromatografia líquida de alta resolução (*high performance liquid chromatography*, HPLC) podem ser utilizadas para o diagnóstico de DF. Exames são compatíveis com doença falciforme ao se detectar bandas ou picos de hemoglobina S (SS, SC, SD ou SBetaTal). Se HPLC tiver sido o método escolhido pelo programa de triagem neonatal da DF, os casos alterados nessa metodologia deverão ter sido confirmados por IEF e ser igualmente reportados (35).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Critérios de inclusão para uso de Hidroxiureia:

Os pacientes deverão preencher todos os critérios a seguir:



- 1) Eletroforese de hemoglobina compatível com o diagnóstico de DF: Hb SS, SC, SD ou SBetaTal, conforme item 4. Diagnóstico;
- 2) Idade igual ou maior que 2 anos (ou a partir de 9 meses conforme item 7.

Casos especiais);

- 3) Possibilidade de comparecer às revisões periódicas;
- 4) Beta HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva;
- 5) Ter apresentado pelo menos uma das complicações abaixo nos últimos 12

meses:

- três ou mais episódios de crises vasclusivas com necessidade de atendimento médico;
- dois episódios de síndrome torácica aguda (definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 37,5 °C ou superior, taquipneia, sibilos pulmonares ou tosse);
- um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente;
- necrose isquêmica óssea;
- insuficiência renal;
- proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g;
- anemia grave e persistente (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses);
- desidrogenase láctica (DHL) elevada duas vezes acima do normal nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do normal no adulto;
- alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 cm/s;
- retinopatia proliferativa ou
- quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão (ãos).

Critério de inclusão para o uso de penicilina V (fenoximetilpenicilina):

- Crianças com até 5 anos de idade com diagnóstico de doença falciforme.

Critérios de inclusão para transplante alogênico aparentado mieloblástico de células-tronco hematopoéticas (sangue de cordão umbilical, sangue periférico ou medula óssea):



1) Paciente com Doença Falciforme tipo S homozigoto ou tipo S beta talassemia (Sbeta) em uso de hidroxiureia que apresente pelo menos uma das seguintes condições:

- alteração neurológica devida a acidente vascular encefálico, COM alteração neurológica que persista por mais de 24 horas ou alteração de exame de imagem;
- doença cerebrovascular associada a doença falciforme;
- mais de duas crises vasooclusivas (inclusive síndrome torácica aguda) graves no último ano;
- mais de um episódio de priapismo;
- presença de mais de dois anticorpos em pacientes sob hipertransfusão ou um anticorpo de alta frequência; ou
- osteonecrose em mais de uma articulação.

A utilização das fontes de células-tronco hematopoéticas (medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical) deve considerar os riscos para o doador e os riscos e benefícios para o receptor.

Recentemente foi publicada a experiência com 1.000 pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea com doador HLA idêntico, dos quais 154 tinham idade superior a 16 anos e o mais velho tinha 54 anos (36). Quando observada as curvas de sobrevida global nota-se uma sobrevida inferior aos mais velhos, mas ainda assim muito favorável. Esta é a maior casuística de transplante alogênico de medula óssea em pacientes acima de 16 anos e apesar de inferior ao resultado de pacientes com menos de 16 anos os dados são expressivos, tendo em vista que os pacientes são candidatos ao transplante apenas quando apresentam alguma alteração clínica significativa. Mesmo assim, cabe ressaltar que em qualquer indicação de transplante de medula óssea, a idade tem um papel prognóstico importante, e a evidência de benefício é maior em pacientes com menos de 16 anos de idade.

Para a autorização do TCTH alogênico aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS.



5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que tenham intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos preconizados neste protocolo.

Critérios de exclusão para uso de Hidroxiureia (HU):

Também serão excluídos deste protocolo os pacientes com indicação de uso de HU e que apresentarem qualquer uma das condições a seguir: contagem de neutrófilos menor que 2.000/mm³, Hb abaixo de 4,5 g/dL, reticulócitos menor que 80.000/mm³ (quando Hb menor que 8 g/dL), contagem de plaquetas menor que 80.000/mm³ ou gestação.

Critérios de exclusão para transplante alogênico aparentado mieloblástico de células-tronco hematopoéticas (sangue de cordão umbilical, sangue periférico ou medula óssea):

Serão excluídos os pacientes que tenham presença de vasculopatia cerebral do tipo moyo-moya ou outra comorbidade que comprometa o resultado do transplante, definida pela equipe de transplante.

6 CASOS ESPECIAIS

Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a instituição de medidas terapêuticas em crianças menores de 3 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-se em consideração o risco de morbimortalidade da DF. Nesses casos, pode-se prescrever a partir de 9 meses de idade, utilizando os mesmos critérios de inclusão acrescidos de pelo menos um dos seguintes fatores abaixo:

- dactilite (no primeiro ano de vida);
- concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo); ou
- contagem de leucócitos maior que 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo).



Obs.: esses parâmetros não deverão ser considerados em pacientes que já estão em uso da hidroxiureia.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Os Programas Estaduais de Triagem Neonatal em Fase II são responsáveis pela triagem neonatal da DF, conforme já definido na Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001 (35). Em consonância com o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme, definido na Portaria nº 1018/GM de 1º de julho de 2005 (37), e com a Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, definida pela Portaria nº 1.391/GM de 16 de agosto de 2005 (11), são também responsáveis pelo cuidado das pessoas com esta doença.

A regulamentação do Sistema Único de Saúde, publicada no Diário Oficial da União de 4 de setembro de 2009 (38), estabelece que os pacientes com DF terão primeiramente acompanhamento multidisciplinar em triagem neonatal com médico pediatra, psicólogo e assistente social. As famílias deverão receber orientação sobre o diagnóstico e o tratamento e ser encaminhadas para aconselhamento genético e continuidade do atendimento deverá seguir as recomendações do presente PCDT.

8 TRATAMENTO

Prevenção de crises e complicações:

O fármaco hidroxiureia (HU) atua na inibição da enzima ribonucleotídeo redutase. Leva a aumento da produção de HbF, da hidratação do glóbulo vermelho e da taxa hemoglobínica, além de diminuição da hemólise, maior produção de óxido nítrico e diminuição da expressão de moléculas de adesão. Até o momento, a HU é considerada a terapia farmacológica mais eficaz para a DF (24-32, 34).

Observação por 9 anos levou Steinberg et al. a concluir que a HU deve ser usada indefinidamente pelos pacientes de que dela necessitam (22). Estudos apontam que os benefícios do tratamento superam os riscos (19, 21-32, 39), uma vez que o uso da HU reduz em 40% o risco de óbito pela DF (17, 18) e diminui significativamente o número anual de episódios algícos agudos em adultos. Além



disso, reduz em cerca de 50% as necessidades transfusionais e o número de episódios de síndrome torácica aguda (22, 24, 40).

A prescrição de HU para a população pediátrica tem demonstrado claros benefícios, e o medicamento parece ser bem tolerado (27-32), podendo prevenir tanto o infarto esplênico quanto as manifestações neurológicas (convulsões, paralisias, distúrbios da fala, cegueira transitória e alterações da consciência) (16, 27-32, 41).

A terapia com HU 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. (16, 20, 39, 42).

Prevenção de infecções

Pacientes com doença falciforme são frequentemente acometidos por asplenia funcional (ausência da função normal do baço), com conseqüente aumento da susceptibilidade a infecções por bactérias com parede celular. O *Streptococcus pneumoniae* é responsável por 70% das infecções nessa população (43). As infecções são mais frequentes e graves em crianças com menos de 5 anos, podendo se apresentar de maneira fulminante e levar à morte em menos de 24 horas. O risco de meningite pneumocócica é estimado em 600 vezes maior do que na população em geral, e a frequência de bacteremia é estimada em até 300 vezes maior que o esperado para a idade; 90% dos casos ocorrem nos três primeiros anos de vida (43).

A eficácia da profilaxia de infecções bacterianas com penicilina oral em crianças com DF foi demonstrada em estudo randomizado controlado por placebo e duplo-cego. Nesse estudo, em que foram incluídas 215 crianças HbSS de até 3 anos de idade, observou-se redução da incidência de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae* em 84% com a administração de duas doses ao dia; além disso, nenhuma morte por septicemia causada por esse agente ocorreu no grupo tratado, enquanto no grupo placebo ocorreram três óbitos (44). Posteriormente, outros estudos foram realizados, com resultados semelhantes. Revisão sistemática da Cochrane publicada em 2012 e atualizada em 2014 incluiu três estudos randomizados (mais de 800 indivíduos) que avaliaram esquemas profiláticos realizados com antibióticos comparados a placebo, nenhum tratamento ou tratamento comparador. A conclusão da revisão é que a penicilina dada preventivamente reduz a taxa de infecção pneumocócica em crianças com DF de até 5 anos de idade (45).



Essa profilaxia antibiótica deve ser iniciada a partir do segundo ou terceiro mês de idade, com penicilina sintética V (fenoximetilpenicilina/suspensão), cuja principal característica é a resistência à degradação pelo ácido gástrico, tornando possível sua administração por via oral. Quando administrada em jejum, alcança níveis séricos máximos em 30 minutos e sua eliminação é quase completa após 6 horas. É ativa contra estafilococos (exceto cepas produtoras de penicilinase), estreptococos (grupos A, C, G, H, L e M) e pneumococos (46). Na impossibilidade de uso por via oral, a penicilina G injetável (penicilina G benzatina intramuscular) deve ser considerada. No caso de crianças alérgicas à penicilina, utiliza-se eritromicina por via oral, na dose de 20 mg/kg/dia, dividida em duas administrações diárias.

Tratamento adjuvante

Outros medicamentos usados na prevenção de complicações e no tratamento de intercorrências incluem ácido fólico (uso contínuo), analgésicos e anti-inflamatórios, todos disponíveis no Componente Básico de Assistência Farmacêutica. Quelantes de ferro podem ser indicados para tratamento da sobrecarga de ferro, e devem seguir o PCDT específico (Sobrecarga de Ferro). A indicação de alfaepoetina foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC em 2015, recebendo parecer contrário à sua incorporação; a comissão concluiu que existe uma incerteza em relação aos benefícios, aos danos, à dose, à associação à hidroxirueia e aos subgrupos de pacientes com doença falciforme que poderiam se beneficiar do uso de alfaepoetina (47).

Tratamento não medicamentoso

Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

O TCTH é o único tratamento curativo existente para a doença falciforme. Conforme recomendação da CONITEC, o Ministério da Saúde estabeleceu a do TCTH aparentado para tratamento da doença falciforme. Pacientes homocigotos SS ou S beta em uso de HU e portadores de complicações graves não infecciosas relacionadas a vasclusão são potencialmente candidatas ao procedimento, e devem ter os irmãos avaliados quanto à compatibilidade. Na presença de doador compatível, os familiares devem ser informados sobre essa possibilidade terapêutica; havendo



consentimento, o paciente deverá ser encaminhado para concluir avaliação em centro transplantador (48).

8.1. FÁRMACOS

- Hidroxiureia: cápsulas de 500 mg
- Penicilina V (fenoximetilpenicilina potássica): pó para solução oral 80.000UI/mL
- Benzilpenicilina benzatina: pó para suspensão injetável de 600.000 UI e 1.200.000 UI
- Estolato de eritromicina: suspensão oral de 25 e 50 mg/mL e comprimidos de 500 mg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Hidroxiureia:

Dose inicial: 15 mg/kg/dia, por via oral, em dose única (usar o peso real ou o ideal, aquele que for menor). Aumentar em 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas até atingir a dose máxima de 35 mg/kg/dia ou a ocorrência de toxicidade hematológica ou outros efeitos adversos graves (ver abaixo) (19, 24-30).

Para a manipulação da preparação líquida para crianças, recomenda-se dissolver a cápsula de 500 mg em 10 mL de água destilada/filtrada, obtendo a concentração de 50 mg/mL, o que facilita a administração da dose correta por peso, utilizando uma seringa descartável (32). A validade da preparação é de aproximadamente 6 meses em temperatura ambiente (49). Por se tratar de fármaco citotóxico, recomenda-se que a manipulação da solução ocorra em farmácias de manipulação, seguindo as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e officinais (50).

Penicilina V (fenoximetilpenicilina potássica)

Esquema profilático preconizado desde o diagnóstico até os 5 anos de idade (via oral):

- Crianças até 3 anos: 125 mg (equivalente a 200.000 UI ou 2,5 mL) a cada 12 horas (250 mg/dia)



- Crianças de 3 a 5 anos: 250 mg (equivalente a 400.000 UI ou 5 mL) a cada 12 horas (500 mg/dia)

Na impossibilidade de uso por via oral, utiliza-se a penicilina G benzatina por via intramuscular a cada 12 a 28 dias, nas seguintes doses:

- Crianças menores de 1 ano: 25.000 a 50.000 UI/kg/dose;
- Crianças até 25 kg: 600.000 UI;
- Crianças acima de 25 kg: 1.200.000 UI.

A via oral deve ser retomada logo que possível.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com HU 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 à HU, condição que determina a suspensão do tratamento.

O tratamento profilático com penicilina V deve ser mantido desde o diagnóstico até os 5 anos de idade.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Abolição ou diminuição dos episódios de dor;
- Aumento da produção de HbF;
- Aumento, mesmo que leve, da concentração total de Hb;
- Diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda;
- Diminuição do número de hospitalizações;
- Diminuição do número de transfusões;
- Regressão ou estabilização de danos em órgãos ou tecidos;
- Diminuição do risco de infecções;
- Melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevivência.

9 MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados os 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 transaminases/transferases [aspartato aminotransferase (TGO/AST), alanina aminotransferase TGP/ALT)] e creatinina;
- Dosagem de ácido úrico;
- Beta-HCG sérico.

Hidroxiureia

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

A cada 2 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 4 semanas	- Hemograma - Reticulócitos
A cada 4 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 12 semanas	-ALT, AST, creatinina, gamaglutamiltranspeptidase (GGT) -Beta-HCG
A cada 8 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 24 semanas	- HbF - Lactato desidrogenase

Em caso de toxicidade, a HU deve ser suspensa até a recuperação hematológica, caracterizada pela verificação de parâmetros hematológicos aceitáveis (tabela 1). (24). 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 (22, 24).

Tabela 1: Parâmetros hematológicos para avaliação de toxicidade e ajuste da dose de HU

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

Cuidados e precauções:

- Insuficiência renal: não é contra-indicação para o uso de HU; o ajuste de dose deverá ser feito de acordo com a depuração da creatinina: 10-50 mL/min: administrar 50% da dose; < 10 mL/min - administrar 20% da dose. Recomenda-se a avaliação conjunta com nefrologista. Pessoas em hemodiálise devem receber HU após o procedimento.
- Insuficiência hepática: não há dados para ajuste de dose.
- Amamentação: a HU é excretada no leite materno, sendo, portanto contraindicado seu uso durante a amamentação.
- Pacientes com sorologia positiva para hepatites B e C poderão fazer uso do fármaco desde que monitorados mensalmente com provas de função hepática.
- Pacientes HIV positivos: a HU aumenta o risco neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática, principalmente quando associada a antirretrovirais como didanosina e estavudina. Em pacientes HIV positivos que apresentem quadro de pancreatite ou toxicidade hepática durante o uso de HU, esta deverá ser suspensa e o seu uso contraindicado;
- A HU leva à macrocitose, dificultando o reconhecimento da deficiência de ácido fólico. Além de suplementação de ácido fólico 5 mg três vezes por semana, devem ser observados os cuidados com a dieta.
- Uricosúria: uso de HU pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Em pessoas com níveis basais acima do limite normal, esses valores devem ser monitorados mensalmente.



- Interações medicamentosas: não há estudos adequados sobre interação entre HU e outros medicamentos. Portanto, 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 a cada mês. De acordo com Thompson et al. (21), crianças com idades entre 9 e 17 meses devem realizar testes de desenvolvimento neuropsicomotor, pois dados não publicados de pesquisas em animais sugerem que a HU possa provocar um efeito deletério no crescimento e desenvolvimento cerebral.
- O acompanhamento de doentes submetidos à TCTH deve seguir protocolo específico para os casos de TCTH alogênico que se adota no centro de transplante.

9.1 Efeitos adversos

Hidroxiureia:

- Neurológicos: letargia, cefaleia, tonturas, desorientação, alucinações;
- Gastrointestinais: estomatite, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação;
- Dermatológicos: erupções macropapulares, eritema facial e periférico, ulceração de pele ou agravamento de úlceras já existentes e alterações como dermatomiosite e melanoníquia; em caso de aparecimento de úlcera isquêmica sem história anterior dessa complicação, a suspensão da HU deve ser considerada (51);
- Renais: elevação de níveis de ureia e creatinina;
- Hepáticos: elevação das aminotransferases;
- Reprodutivo: oligospermia, azoospermia; efeito teratogênico fetal;
- Hematológicos: mielotoxicidade e hiperesplenismo em crianças;
- Outros: febre, calafrios, mal-estar, astenia.



Todos os eventos adversos relacionados ao uso de HU devem ser valorizados (52), pois podem contribuir para uma má aderência ao tratamento. O uso da HU 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.

Penicilina V (fenoximetilpenicilina):

- Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Sistema nervoso central: cefaleia.

Sistema gastrointestinal: candidíase oral, náusea, vômito, diarreia.

Trato genital: candidíase vaginal e/ou vulvar.

- Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100)

Pele: erupções cutâneas; prurido; urticária.

Sistema urinário eletrolítico: edema por retenção de água e sódio.

Sistema respiratório: dispneia.

Sistema gastrointestinal: dor abdominal.

Reações de hipersensibilidade: reações anafiláticas, reação semelhante à doença do soro, edema de laringe.

Sistema cardiovascular: hipotensão.

- Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000)

Pele: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme.

Sistema nervoso central: confusão mental, convulsões, febre.

Sistema gastrointestinal: hepatite medicamentosa, colite pseudomembranosa.

Sistema urinário e eletrolítico: nefrite intersticial aguda, cristalúria.

Sangue: anemia hemolítica; trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, eosinofilia, distúrbios da coagulação.

Benzilpenicilina benzatina:

- erupções cutâneas, febre, calafrios, urticária, *rash* cutâneo, artralgias, prostração, reações anafiláticas, entre outros.

**Eritromicina:**

- cólicas, mal-estar, náuseas, vômitos, diarreia, reações alérgicas, entre outros.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que as pessoas de qualquer idade com diagnóstico de DF sejam acompanhadas no centro de referência para DF, o que facilita o tratamento em si, bem como o manejo das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos. O centro de referência que contar com farmacêutico poderá dispensar a HU diretamente para o paciente.

Os receptores transplantados originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

Os resultados de todos os casos de Doença Falciforme tipo S homozigoto ou tipo S beta talassemia (Sbeta) submetidos a TCTH alogênico aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, deverão ter sua evolução registrada no REREME a cada três meses até completar pelo menos 1 (um) ano da realização do transplante.

Para efeito de autorização, avaliação e controle, as secretarias de saúde devem observar as seguintes compatibilidades específicas para doença falciforme dos procedimentos de TCTH na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS:

Código	Procedimento	Código da CID 10
05.05.01.001-1	Transplante Alogênico de células-tronco hematopoéticas de medula óssea – aparentado	D57.0 – anemia falciforme com crise D57.2 – transtornos falciformes heterozigóticos duplos



05.05.01.003-8	Transplante Alogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue de cordão umbilical aparentado	D57.0 – anemia falciforme com crise D57.2 – transtornos falciformes heterozigóticos duplos
05.05.01.005-4	Transplante Alogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico - aparentado	D57.0 – anemia falciforme com crise D57.2 – transtornos falciformes heterozigóticos duplos

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704-12.
2. Weatherall D, Akimyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P. Inherited disorders of hemoglobin. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., editors. *Disease control priorities in developing countries.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 663-80.
3. Platt OS. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1904-7.
4. Zago MA, Pinto AC. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):207-14.
5. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood.* 2008;112(10):3927-38.
6. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(1):177-82.



7. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):203-6.
8. de Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RM. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saude Publica.* 1993;27(1):54-8.
9. Silla LM. [Sickle cell disease: a serious and unknown problem of public health in Brazil]. *J Pediatr (Rio J).* 1999;75(3):145-6.
10. Guedes C, Diniz D. Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil. *PHYSIS: Rev Saude Coletiva.* 2007;17(3):501-20.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.391/GM, de 16 de agosto de 2005 [portaria na Internet]. [acesso em 20 ago 2009]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1391_16_08_2005.html
12. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2254-65.
13. Wood KC, Granger DN. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(9):926-32.
14. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation.* 2004;11(2):129-51.
15. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21(1):37-47.
16. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics.* 1988;81(6):749-55.
17. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, Haywood C, Park H, Witkop C, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics.* 2008;122(6):1332-42.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2002.
19. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330(23):1639-44.



20. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood*. 2005;106(7):2269-75.
21. Thompson BW, Miller ST, Roger ZR, Ree RC, Ware RE, Waclawiw MA, et al. The pediatric hydroxyurea phase III clinical trial (Baby HUG): challenges of study design. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(2):250-255.
22. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289(13):1645-51.
23. 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. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1317-22.
24. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1362-9.
25. Vicari P, Barretto de Mello A, Figueiredo MS. Effects of hydroxyurea in a population of Brazilian patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2005;78(3):243-4.
26. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, Beach MC, Haywood C, Park H, et al. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 2008;148(12):939-55.
27. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103(6):2039-45.
28. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, Mortier NA, Ware RE. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2007;110(3):1043-7.
29. Ferster A, Tahriri P, Vermeylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2001;97(11):3628-32.
30. de Montalembert M, Brousse V, Elie C, Bernaudin F, Shi J, Landais P. Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes. *Haematologica*. 2006;91(1):125-8.



31. Hankins JS, Helton KJ, McCarville MB, Li CS, Wang WC, Ware RE. Preservation of spleen and brain function in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):293-7.
32. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermynen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood*. 2005;105(7):2685-90.
33. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 27/2013, de 12/06/2013. Relatório de recomendação nº. 57 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CONITEC. Hidroxiureia em crianças com doença falciforme [portaria na Internet]. Diário Oficial da União de 13/06/2013 [acesso em 09 out 2015]; Seção 1, (112). Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0027_12_06_2013.html.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001 [portaria na Internet]. Diário Oficial da União de 07/06/2001 [acesso em 20 ago 2009]; Seção 1. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html
36. Gluckman E., et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1548-1556.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.018/GM, de 1º de julho de 2005 [portaria na Internet]. Diário Oficial da União de 04/07/2005 [acesso em 20 ago 2009]; Seção 1, (126). Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1018_01_07_2005.html
38. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2048/GM, de 3 de setembro de 2009. Artigos 187,188, 322-331. Regulamentação do Sistema Único de Saúde [portaria na Internet]. Diário Oficial da União 04/09/2009 [acesso em 11 mai 2010]; Seção 1. Disponível em: <http://portal.in.gov.br/> [código de acesso 00012009090400158].
39. Mueller BU. When should hydroxyurea be used for children with sickle cell disease? *Pediatrics*. 2008;122(6):1365-6.
40. Rodgers GP. Hydroxyurea and others disease-modifying therapies in sickle cell disease [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 06 nov 2014]. Disponível em:



<http://www.uptodate.com/contents/hydroxyurea-and-other-disease-modifying-therapies-in-sickle-cell-disease>

41. Mulaku M, Opiyo N, Karumbi J, Kitonyi G, Thoithi G, English M. Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries. *Arch Dis Child*. 2013;98(11):908-14.
42. Friedrisch JR, Prá D, Maluf SW, Bittar CM, Mergener M, Pollo T, et al. DNA damage in blood leukocytes of individuals with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Mutat Res*. 2008;649(1-2):213-20.
43. Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM, Wang WC, Falletta JM, Lande WM, et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr*. 1986;109(4):579-85.
44. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1593-9.
45. Hirst C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD003427.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 45/2013, de 10 de setembro de 2013. Relatório de recomendação nº. 56 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CONITEC. Penicilina V oral para profilaxia de infecção em crianças menores de cinco anos com doença falciforme [portaria na Internet]. Diário Oficial da União de 11/09/2013 [acesso em 09 out 2015]; Seção 1,(176). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2013/Portaria45a48_2013.pdf.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 22/2015, de 08 de junho de 2015. Relatório nº. 147 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde – CONITEC. Eritropoetina para o tratamento da doença falciforme [portaria na Internet]. Diário Oficial da União de 09/06/2015 [acesso em 09 out 2015]; Seção 1, (107). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Eritropoietina_DoencaFalciforme_final.pdf.
48. Brasil. Ministerio da Saúde. Portaria nº. 30/2015, de 30 de junho de 2015. Relatório de recomendação nº. 151 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde – CONITEC. Transplante de células-tronco hematopoéticas para o tratamento de doença falciforme [portaria na Internet]. Diário Oficial da União



nº 123 de 01/07/2015 [acesso em 09 out 2015]; Seção 1. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Transplante_DoenaFalciforme_final.pdf.

49. 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):179-84.

50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº. 67, de 8 de outubro de 2007 [Internet]. [acesso em 30/08/2009]. Disponível em:

https://anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007rdc.html.

51. Chaine B, Neonato MG, Girot R, Aractingi S. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Arch Dermatol*. 2001;137(4):467-70.

52. Bandeira FM, Peres JC, Carvalho EJ, Bezerra I, Araújo AS, Mello MR, et al. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(3):189-194.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

HIDROXIUREIA, PENICILINA V (FENOXIMETILPENICILINA), BENZILPENICILINA
BENZATINA, ERITROMICINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos hidroxureia, penicilina V (fenoximetilpenicilina), benzilpenicilina benzatina, eritromicina, indicados para o tratamento da doença falciforme.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Desaparecimento ou diminuição dos episódios de dor;
- Aumento da produção de hemoglobina fetal;
- Aumento, mesmo que pequeno, da concentração total da Hb;
- Diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda;
- Diminuição do número de hospitalizações;
- Diminuição do número de transfusões sanguíneas;
- Regressão ou estabilização de danos em órgãos ou tecidos;
- Melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevida.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Penicilina V e Benzilpenicilina benzatina (categoria B de risco para mulheres grávidas): os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas. Penicilinas atravessam rapidamente a barreira placentária. O efeito para o feto, caso exista, não é conhecido. Apesar de serem consideradas seguras, as penicilinas só devem ser administradas a mulheres grávidas, quando estritamente necessário.

- Eritromicina e Hidroxureia: (categoria D de risco para mulheres grávidas): o uso do medicamento só deve ser feito na gravidez e lactação após cuidadosa avaliação do fator risco-benefício, pois há evidência risco fetal, mas a necessidade pode justificar o uso. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- A hidroxureia pode causar redução da capacidade reprodutiva de homens e mulheres;



- Hidroxiureia: diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia e neutropenia), de glóbulos vermelhos (anemia) e de plaquetas, cansaço, dor de cabeça, tonturas, desorientação e alucinações; perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre e dor de estômago; elevação de enzimas hepáticas, hepatite medicamentosa, infiltrado pulmonar e fibrose pulmonar; erupções na pele, hiperpigmentação das unhas, queda de cabelos, câncer de pele, perda de função renal, elevação dos níveis sanguíneos de ureia, creatinina e ácido úrico, febre, calafrios, mal-estar.

- Penicilina V (fenoximetilpenicilina): dor de cabeça, candidíase oral, náusea, vômito, diarreia, candidíase vaginal; erupções na pele; coceiras, inchaço, falta de ar, dor abdominal, reações anafiláticas, edema de laringe, hipotensão, vermelhidão, confusão mental, convulsões, febre, hepatite medicamentosa, problemas no intestino e nos rins, diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia e neutropenia), de glóbulos vermelhos (anemia) e de plaquetas.

- Benzilpenicilina benzatina: erupções na pele, febre, calafrios, coceiras, dor nas juntas, cansaço, reações anafiláticas, entre outros.

- Eritromicina: cólicas, mal-estar, náuseas, vômitos, diarreia, reações alérgicas, entre outros.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizada por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido, inclusive se desistir de usar o medicamento.

Também estou ciente de que o ácido fólico, medicamento complementar ao meu tratamento, pode, raramente, ser maléfico à minha função renal, além de provocar reação alérgica (febre e erupção cutânea).

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise de eficácia e segurança do tratamento específico para doença falciforme atualmente disponível no Brasil, em 30/08/2009 foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo:

Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia "'hydroxyurea" [Substance Name] AND "hemoglobin, sickle" [MeSH], humans, meta-analysis, randomized controlled trial, review, journal article".

Na base SciELO, a busca foi realizada por meio dos termos "hidroxiureia" e "doença falciforme", limitando-se a artigos originais.

Em 06/11/2014, foi realizada atualização da busca. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando-se a estratégia de busca "(("Anemia, Sickle Cell"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, 5 years, Humans, English, Portuguese, Spanish", foram localizados 81 estudos, dos quais oito foram selecionados para leitura na íntegra.

Na base Embase, utilizou-se a estratégia "'sickle cell anemia'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta-analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py", obtendo-se 131 resultados. Desses, oito foram selecionados.

Na biblioteca Cochrane, foi utilizada a estratégia "'sickle cell disease" in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 to 2014 in Cochrane Reviews", obtendo-se 30 resultados; desses, quatro foram selecionados.

Foram excluídos estudos que não se referiam à prevenção de crises, estudos com desfechos não clínicos, bem como com resultados inconclusivos ou insuficientes para levar à recomendação clínica. Foi também consultada a publicação eletrônica UpToDate®. A atualização da busca resultou na inclusão de duas referências.

Atualização da busca foi realizada em outubro de 2015, utilizando-se a última estratégia de busca descrita, limitando-se a estudos publicados após 06/11/2014. Na base MEDLINE/PubMed, foram obtidos nove resultados, sendo dois selecionados para leitura na íntegra; na biblioteca Cochrane, foram localizadas 19 revisões, sendo 13 selecionadas para leitura e uma incluída, referente à prevenção de doença pneumocócica. Na base Embase, foram obtidos 265 resultados. Essa busca não resultou na inclusão de novos de estudos.

Adicionalmente foram incluídos os relatórios de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) relacionados ao tema, bem como as respectivas referências, quando pertinentes.