



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 05, 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 – Doença 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 revogadas 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

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA 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”) (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). Atualmente, estima-se que varie de 60.000 a 100.000 casos.

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 eritroformação. 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 eritrofalção, 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).

Na Atenção Básica, dá-se o diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal (“teste do pezinho”), vincula-se a criança à unidade básica de saúde e encaminha-se para o Serviço de Atenção Especializada, conforme estabelecido no Programa Nacional de Triagem Neonatal e na PNAIPDF. As crianças e adultos que não tiveram acesso à triagem neonatal, o SUS oferta o exame de eletroforese de hemoglobina na Atenção Básica e na rotina do pré-natal (Rede Cegonha), e a atenção a todos os indivíduos com diagnóstico confirmado é dada, independentemente da idade do paciente no momento do diagnóstico.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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). No **Apêndice 1**, encontra-se o Protocolo de Uso do Doppler Transcraniano como Procedimento Ambulatorial na Prevenção do Acidente Vascular Encefálico em Pacientes com Doença Falciforme.

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).

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da DF. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 2**.

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

NOTA: A Talassemia Beta (D56.1) e Outras talassemias (D56.8) incluem-se nos transtornos heterozigóticos duplos.

3 DIAGNÓSTICO

Tanto a eletroforese por focalização isoeétrica (*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 a 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 o item 3. Diagnóstico;

2) idade igual ou maior que 2 anos (ou a partir de 9 meses conforme item o 6. Casos especiais);

3) possibilidade de comparecer às reavaliações periódicas;

4) beta-HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva; e

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 limite superior nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do limite superior 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(s).

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 mieloblatoivo de células-tronco hematopoéticas (sangue de cordão umbilical, sangue periférico ou medula óssea):

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) indicado é o alogênico aparentado mieloablatoivo de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea de doador familiar HLA idêntico. O paciente deve ter diagnóstico de doença falciforme tipo S homozigoto ou tipo S beta talassemia (Sbeta), esteja em uso de hidroxiureia e 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.

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 observadas as curvas de sobrevida global, nota-se uma sobrevida inferior dos 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, sendo este um critério para priorização na regulação assistencial.*

Para a autorização do TCTH alogênico aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, de doador familiar HLA idêntico, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS, conforme as normas estabelecidas no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

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 abaixo de 2.000/mm³, Hb abaixo de 4,5 g/dL, reticulócitos abaixo de 80.000/mm³ (quando Hb menor que 8 g/dL), contagem de plaquetas abaixo de 80.000/mm³ ou gestação.

Critérios de exclusão para transplante alogênico aparentado mieloblatoivo 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 moya-moya ou outra comorbidade que comprometa o resultado do transplante, avaliada e definida pela equipe de transplante.

6 CASOS ESPECIAIS

Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a terapia de crianças menores de 2 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).

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Os Programas Estaduais de Triage Neonatal em Fase II são responsáveis pela triagem neonatal da DF, conforme definido no Capítulo VI, seção I – do Programa Nacional de Triage Neonatal (PNTN) – da Portaria de Consolidação nº 05/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde, complementada pela Portaria nº 2.829/GM/MS, de 14 de dezembro de 2012, que inclui a fase IV no Programa Nacional de Triage Neonatal (PNTN), em consonância com o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme, definido no anexo XXXVI – da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias - da Portaria de Consolidação nº 02/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde.

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 Protocolo.

8 TRATAMENTO

Prevenção de crises e complicações:

A 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 medicamentosa mais eficaz da 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).

A HU deve ser suspensa quatro semanas antes do início do condicionamento para transplante e apenas reintroduzida caso não ocorra a pega do transplante. É necessário observar que, frequentemente, na doença falciforme o quimerismo é misto, ou seja, ocorre a pega parcial do enxerto do doador, o que não invalida o resultado e, neste caso a HU não deve ser reintroduzida. A reintrodução da HU deverá ser realizada pelo médico assistente apenas no caso de ausência total de pega (quimerismo do receptor em 100% das células testadas).

Prevenção de infecções

Pacientes com doença falciforme são frequentemente acometidos por asplenia funcional (ausência da função normal do baço), com consequente 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, com mais de 800 indivíduos, que avaliaram esquemas profiláticos 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 em 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 (benzilpenicilina benzatina intramuscular) deve ser considerada. No caso de crianças alérgicas à penicilina, utiliza-se a 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, disponíveis no Componente Básico de Assistência Farmacêutica. Quelantes de ferro podem ser indicados para tratamento da sobrecarga de ferro, e devem seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticos da Sobrecarga de Ferro, do Ministério da Saúde.

A utilização de alfaopoetina foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), em 2015, recebendo parecer contrário à sua incorporação, uma vez que essa Comissão concluiu que existe 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 desse medicamento (47).

Tratamento não medicamentoso

O Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é o único tratamento curativo da doença falciforme. Conforme recomendação da CONITEC, o Ministério da Saúde estabeleceu a indicação do TCTH alogênico aparentado mieloablativo de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea para tratamento da doença falciforme, conforme os critérios estabelecidos nos itens 4 Critérios de Inclusão e 5 Critérios de Exclusão.

Pacientes homocigotos SS ou S beta em uso de HU e com complicações graves não infecciosas relacionadas a vasclusão são potencialmente candidatos 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 a avaliação em centro transplantador (48).

8.1. FÁRMACOS

- Hidroxiureia: cápsulas de 500 mg;
- 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 adiante) (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 ou 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 oficinais (50).

Fenoximetilpenicilina potássica (Penicilina V)

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 benzilpenicilina benzatina (penicilina G) 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.

NOTA: O uso da alfaopetina para prevenção de anemia em doença falciforme sem insuficiência renal crônica foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), ficando pendente de melhor avaliação científica. E, quando a insuficiência já é instalada, é compatível o tratamento estabelecido para a atenção aos doentes renais crônicos no SUS e os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Anemia na Insuficiência Renal Crônica – Reposição de Ferro e Alfaopetina, aprovados pela Portaria SAS/MS nº365, de 15/02/2017 (em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_IRC_Ferro.pdf e http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Anemia_DoencaRenalCronica.pdf).

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.

A HU deve ser suspensa quatro semanas antes do início do condicionamento para transplante e apenas reintroduzida caso não ocorra a pega do transplante.

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

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- eliminação 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 sobrevida.

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 creatinina e de transferases /transaminases [aspartato aminotransferase (TGO/AST), alanina aminotransferase TGP/ALT)];
- dosagem sérica 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 - Contagem de reticulócitos
A cada 4 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 12 semanas.	- Dosagens séricas de ALT, AST, creatinina e gamaglutamiltranspeptidase. - Dosagem sérica de beta-HCG.
A cada 8 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 24 semanas.	- HbF - Contagem de reticulócitos

Em caso de toxicidade, a 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 Hidroxiureia (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 dose, esta passa a ser considerada a dose máxima tolerada e não deverá ser mais utilizada.		
**A contagem de reticulócitos se faz necessária até que a Hb atinja um valor maior que 9 g/dL.		

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

Cuidados e precauções:

- Insuficiência renal: não é contraindicação 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 de neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática, principalmente quando associada a antirretrovirais como didanosina e estavadina. 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 na dose de 5 mg três vezes por semana, devem ser observados os cuidados com a dieta.

- Uricosúria: o 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 a 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 submeter-se a 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 o protocolo específico para os casos de TCTH alogênico que se adota no centro de transplante. Como mencionado anteriormente, a HU deve ser apenas reintroduzida caso não ocorra a pega do transplante.

9.1 Efeitos adversos

Hidroxiureia:

- Neurológicos: letargia, cefaleia, tonturas, desorientação, alucinações;
- Gastrointestinais: estomatite, anorexia, náusea, 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/transferases;
- Reprodutivos: oligospermia, azoospermia; efeito teratogênico fetal;
- Hematológicos: mielotoxicidade e hipersplenismo em crianças;
- Outros: febre, calafrios, mal-estar, astenia.

Todos os efeitos adversos relacionados ao uso de HU devem ser valorizados (52), pois podem contribuir para uma má adesão 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.

Fenoximetilpenicilina (Penicilina V):

- Reações comuns (>1/100 e <1/10):

Sistema nervoso central: cefaleia.

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

Trato genital: candidíase vaginal 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, náusea, vômitos, diarreia, reações alérgicas, entre outros.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

O centro de referência que contar com farmacêutico poderá dispensar a HU diretamente para o paciente, desde que se observem as normas e as etapas de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no SUS e a organização da Assistência Farmacêutica estabelecida pela respectiva Secretaria de Estado da Saúde.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

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, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

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 homocigoto 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

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. Anexo XXXVI da Portaria de Consolidação nº 02/GM/MS, de 27 de outubro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 190, de 03 de outubro de 2017, página 61, seção Suplemento DOU, <http://portal.in.gov.br/>.
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, Rogers 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, Vermylen 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, Vermylen 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/SCTIE/MS, 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://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0027_12_06_2013.html.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Do Capítulo VI da seção I da Portaria de Consolidação nº 05/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 190, de 03 de outubro de 2017, página 360, seção Suplemento DOU, Disponível em: <http://portal.in.gov.br/>
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. Anexo XXXVI da Portaria de Consolidação nº 02/GM/MS, de 27 de outubro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 190, de 03 de outubro de 2017, página 61, seção Suplemento DOU, <http://portal.in.gov.br/>
38. Bandeira FM, Peres JC, Carvalho EJ, Bezerra I, Araújo AS, Mello MR, et al. Hidroxiureia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(3):189-194.
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/SCTIE/MS, de 08 de junho de 2015. Relatório de Recomendação 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/SCTIE/MS, 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.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

HIDROXIUREIA, FENOXIMETILPENICILINA (PENICILINA V), BENZILPENICILINA
BENZATINA (PENICILINA G), 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 hidroxiureia, fenoximetilpenicilina (penicilina V), benzilpenicilina benzatina (penicilina G), 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(s) medicamento(s) que passo a receber pode(m) trazer os seguintes benefícios:

- desaparecimento ou diminuição dos episódios de dor;
- aumento da produção de hemoglobina fetal no sangue;
- aumento, mesmo que pequeno, da concentração total da hemoglobina no sangue;
- 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 sobrevivência.

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

- Fenoximetilpenicilina 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 prescritas para mulheres grávidas, quando estritamente necessário.

- Eritromicina e hidroxiureia (categoria D de risco para mulheres grávidas): o uso destes medicamentos só deve ser feito na gravidez e lactação após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício, pois há evidência de risco fetal, mas a necessidade pode justificar o uso. Estes medicamentos não devem ser utilizados por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

- **efeitos adversos mais frequentes da hidroxiureia:** diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia e neutropenia), de glóbulos vermelhos (anemia) e de plaquetas (trombocitopenia), cansaço, dor de cabeça, tonturas, desorientação e alucinações; perda de apetite, náusea, 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;

- **efeitos adversos mais frequentes fenoximetilpenicilina (penicilina V):** dor de cabeça, candidíase oral, náusea, vômitos, 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 (trombocitopenia).

- **efeitos adversos mais frequentes da benzilpenicilina benzatina (penicilina G):** erupções na pele, febre, calafrios, coceiras, dor nas juntas, cansaço, reações anafiláticas, entre outros.

- **efeitos adversos mais frequentes da eritromicina:** cólicas, mal-estar, náusea, vômitos, diarreia e reações alérgicas, entre outros.

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

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

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () hidroxíureia
- () fenoximetilpenicilina (penicilina V)
- () benzilpenicilina benzatina (penicilina G)
- () eritromicina

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: _____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1

PROTOCOLO DE USO DO DOPPLER TRANSCRANIANO COMO PROCEDIMENTO AMBULATORIAL NA PREVENÇÃO DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

BASES TÉCNICAS

A Doença Falciforme (DF) se constitui numa das doenças genéticas e hereditárias mais comuns no Brasil, ocorrendo, predominantemente, entre afrodescendentes. O termo DF abrange a anemia falciforme (AF), forma da doença que ocorre nos homocigotos para a

presença de hemoglobina S (Hemoglobina (Hb)SS), assim como as combinações patológicas do gene da hemoglobina S com outras alterações hereditárias das hemoglobinas, como a hemoglobinopatia SC e S/Beta talassemia.

Complicações advindas da DF, como insuficiência renal, crise vasclusiva, síndrome torácica aguda e acidente vascular encefálico (AVE), mais conhecido como acidente vascular cerebral (AVC), resultam em redução de 25 a 30 anos da expectativa de vida das pessoas com a doença, em comparação com a população geral sem DF.

Recentemente, diversos aspectos tiveram expressiva contribuição para a redução da mortalidade dos pacientes com DF, incluindo o controle de infecções por meio das imunizações e uso profilático de antibióticos nos primeiros anos de vida; a maior vigilância e adequada orientação para o reconhecimento precoce do sequestro esplênico pelos pais ou cuidadores; o diagnóstico e o tratamento da síndrome torácica aguda; e a identificação das crianças de risco para desenvolvimento de acidente vascular encefálico (AVE) por meio do uso doppler transcraniano (DTC), combinado com a instituição precoce das transfusões de hemácias, em casos de exame alterado.

O AVE é sempre uma complicação neurológica grave e relevante causa de morbidade e mortalidade precoce em crianças, adolescentes e em adultos. A taxa de morte é de 20% em pacientes não tratados, atingindo níveis de até 50% nos casos de hemorragia.

A prevalência de AVE em pacientes com DF é de 8% a 10%. Este acidente é um acontecimento relativamente raro na criança (3 casos 100.000 pacientes/ano); entretanto, em crianças com DF, essa taxa varia entre 600-1.000 eventos /100.000 pacientes/ano.

Segundo o estudo do *Cooperative Study of Sickle Cell Disease Group* (CSSCD), a incidência de AVE (número de eventos agudos/100 pacientes/ano) é de 0,61 para pacientes com anemia falciforme (genótipo SS); 0,17 para DF (genótipo SC ou hemoglobinopatia SC); 0,11 para S/talassemia beta.

O primeiro evento agudo ocorre mais frequentemente na primeira década de vida (entre os 3 e 10 anos de idade, com idade média de ocorrência de 7,7 anos). Estima-se que 11%, 15% e 24% terão sintomas e sinais neurológicos de AVE até os 20, 30 e 45 anos de idade, respectivamente.

O evento agudo pode ocorrer espontaneamente ou no contexto de alguma complicação aguda como, por exemplo, infecção.

Os principais fatores associados à maior chance de um paciente com doença falciforme evoluir com doença cerebrovascular são: história prévia de infarto isquêmico silencioso, hipertensão arterial e síndrome torácica aguda, ausência de talassemia alfa, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), níveis baixos de hemoglobina (Hb) e elevados de desidrogenase láctica (DHL), leucocitose sem infecção, hipóxia noturna e níveis persistentemente baixos de Hemoglobina (Hb) total e de Hemoglobina (Hb) fetal, doença de grandes artérias relacionadas ao antígeno leucocitário humano (HLA) A 0102 e A 2612 e doença de pequenas artérias relacionadas ao HLA DPB1 0401.

Em doentes com menos de 20 anos e em adultos com mais de 30 anos, há predomínio do acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico. Entre os 20 e 30 anos, predomina o acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico (hemorragia intracraniana epidural, subdural ou subaracnoídea).

Além dos pacientes que terão AVE sintomático, estima-se que mais de 25% dos pacientes apresentarão, até os 14 anos de idade, infarto isquêmico cerebral silencioso ou assintomático. O infarto silencioso é a forma mais comum de dano neurológico e tem sido cada vez mais reconhecido e diagnosticado pela constatação da ocorrência de sequelas neurológicas ou neurocognitivas, que geralmente são definitivas e levam a prejuízos irreversíveis na qualidade de vida do paciente, tais como retardo mental, epilepsia, deficiência motora, problemas escolares relacionados ao distúrbio de linguagem, baixo coeficiente de

inteligência e menor rendimento escolar. O tratamento desta complicação ainda não está bem estabelecido.

O risco de sequelas neurológicas ou neurocognitivas definitivas após o primeiro evento agudo transitório é de 60%; e estudos revelam maior ocorrência de AVE sintomático em pacientes que exibem infartos silenciosos em estudos de ressonância magnética cerebral.

Caso o paciente não seja tratado após o primeiro evento cerebral agudo, a chance de recorrência de AVE é de 70%. Na maioria dos casos, o episódio agudo subsequente é mais grave e de maior risco de morte que o primeiro, geralmente ocorrendo no mesmo sítio anatômico; usualmente ocorre dois a três anos após o evento agudo inicial.

A instituição de esquema crônico de transfusão de sangue reduz dramaticamente o risco anual de recorrência a menos de 10% *versus* 30% a 40% se o paciente não receber tratamento adequado. Entretanto, se houver a suspensão das transfusões, independentemente do tempo transfusional, a taxa de recorrência volta a ser de 70%. Estes dados sugerem que o tratamento com transfusões regulares deva ser prolongado, provavelmente por toda a vida.

O tratamento crônico de transfusões de hemácias tem sido reconhecido como o de escolha pela sua eficácia na prevenção primária e da recorrência de AVE. Apesar disso, acredita-se que este tipo de tratamento ainda é sub-utilizado em crianças, adolescentes e adultos com doença falciforme. Esta constatação foi feita em pacientes norte-americanos com doença falciforme e pode refletir a realidade brasileira. Nos EUA, apenas 10% a 20% dos pacientes com doença falciforme são acompanhados em centros de referência e, segundo o estudo do *Cooperative Study of Sickle Cell Disease Group* (CSSCD), apenas 5% dos pacientes encontravam-se em esquema regular de transfusão de hemácias.

O seguimento de pacientes submetidos a transfusões em esquema crônico, para prevenção primária do AVE, reduz significativamente os níveis de Hemoglobina (Hb) livre. Além disso, outros marcadores de hemólise, como níveis de DHL e alaninoaminotransferase (ALT/TGP), têm seus níveis reduzidos.

A triagem precoce e o rastreamento sistemático para identificação de risco de doença cerebrovascular pelo DTC, bem como, a adoção de programa transfusional regular nas crianças com alto risco de apresentarem AVE, modificam radicalmente o prognóstico, a qualidade de vida e a sobrevida das pessoas com DF.

Intervenções educativas são essenciais aos pais ou cuidadores e às crianças sobre a importância da realização sistemática do DTC e a necessidade de intervenção terapêutica diferenciada para aquelas com alto risco de apresentarem AVE.

A decisão terapêutica para as crianças com alto risco de AVE detectado pelo DTC deve ser compartilhada entre pais ou cuidador e equipe médica. É importante a discussão sobre as diferentes possibilidades terapêuticas, seus riscos e benefícios para a prevenção primária de evento cerebrovascular agudo.

PROTOCOLO DE USO DO DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC) EM CASOS DE DOENÇA FALCIFORME (DF) PARA A PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)

QUANTO AO GENÓTIPO DA HEMOGLOBINOPATIA

O DTC deve ser utilizado para a prevenção primária do AVE em pessoas com DF, independentemente do genótipo da doença, com prioridade para os portadores dos genótipos Hemoglobina (Hb)SS e S/beta talassemia.

QUANTO À IDADE DOS PACIENTES

Recomendação: o DTC deve ser utilizado para a prevenção primária do AVE em pessoas com DF e idade entre 2 e 16 anos de idade, tomando-se como base o estudo *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP)*.

QUANTO À PERIODICIDADE A SER ADOTADA, DIANTE DOS RESULTADOS OBTIDOS.

O DTC dito convencional é o método de escolha e deve ser repetido periodicamente, conforme os critérios estabelecidos no Quadro 1. O exame deve ser realizado e interpretado de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo estudo STOP, e deve ser realizado com o paciente acordado, afebril e após pelo menos 4 semanas da ocorrência de eventos agudos e transfusão de hemácias.

QUADRO 1 - RECOMENDAÇÕES DE PERIODICIDADE DO DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC) CONFORME O RESULTADO DO EXAME.

RESULTADO DO DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC)	VFSC (cm/s)	PERIODICIDADE DO EXAME
Ausência de janela.	---	Utilizar outro recurso de imagem para analisar o evento cerebrovascular.
Dificuldade técnica por falta de cooperação.	---	Repetir a cada 3 meses. Recomenda-se avaliação por outro examinador.
Baixa VFSC.	Menor que 70	Repetir após 1 mês.
Normal.	Menor que 170	Repetir uma vez por ano.
Condicional baixo*	Entre 170 e 184	Repetir a cada 3 meses. No caso de resultados subsequentes normais, deve-se adotar a conduta do grupo normal.
Condicional alto*	Entre 185 e 199	Repetir após 1 mês. Em casos de exames inalterados, recomenda-se repetir a cada 3 meses. Em casos de dois exames alterados, recomenda-se discutir risco de acidente vascular encefálico (AVE) e considerar esquema transfusional crônico.
Anormal	Maior ou igual a 200 - 219	Repetir após 1 mês. Caso o valor se mantenha ≥ 200 cm/s, recomenda-se discutir o risco de AVE e considerar esquema transfusional crônico. Caso o resultado diminua para 170-199 cm/s, recomenda-se repetição em 1 mês, se condicional alto (entre 185 e 199 cm/s); ou em 6 meses, se condicional baixo (entre 170 e 184 cm/s). Caso o resultado se normalize (< 170 cm/s), recomenda-se repetição em 1 ano.
	Maior ou igual a 220	Discutir risco iminente de AVE e considerar esquema transfusional crônico.

DTC = Doppler Transcraniano; VFSC = velocidade de fluxo sanguíneo cerebral; AVE = acidente vascular encefálico (acidente vascular cerebral – AVC).

Embora os parâmetros estabelecidos no estudo STOP tenham sido arbitrariamente definidos, as categorias de risco demonstraram excelente desempenho na estratificação do risco de AVE e na decisão da instituição da terapia transfusional. Assim, utiliza-se o protocolo do estudo STOP para a realização do DTC como método de prevenção primária de AVE em pacientes com DF. O DTC pode apresentar variações individuais devido a fatores fisiológicos (como o sono, por exemplo) e a fatores patológicos (como a febre, por exemplo), que elevam a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC), motivo pelo qual se recomenda que o exame seja adiado por 4 semanas nesses casos.

A realização do DTC com base na metodologia adotada no estudo STOP compreendeu a insonação de 15 segmentos arteriais do polígono de Willis: segmento M1 da artéria cerebral média (ACM) e verificação de toda sua extensão de 2 em 2 mm até a bifurcação; bifurcação da carótida interna (ACI); ACI distal ou terminal; artéria cerebral anterior; artéria cerebral posterior, em ambas janelas transtemporais; e a artéria basilar (topo ou sua bifurcação) por meio da janela transforaminal. O critério preditivo de risco de AVE pelo estudo STOP foi determinado pela velocidade média máxima do FSC encontrada nos segmentos da ACM, ACI distal e bifurcação, bilateralmente. As informações da onda espectral não foram utilizadas no estudo STOP, assim como não foram avaliadas as janelas transorbitária e submandibular. Deve-se observar que velocidades muito baixas (menos de 70 cm/s) podem ser indicativas de estenose grave, motivo pelo qual se recomenda a repetição do exame após 1 mês, ou outro exame de imagem, conforme o caso.

Além disso, o painel considerou essenciais as intervenções educativas dirigidas aos pais ou cuidadores, assim como às crianças, sobre a importância da realização sistemática do DTC e a necessidade de intervenção terapêutica específica para aquelas com alto risco de apresentarem AVE.

QUANTO AO USO DE DOPPLER TRANSCRANIANO DITO CONVENCIONAL VERSUS DOPPLER TRANSCRANIANO POR IMAGEM

Como já mencionado anteriormente, o DTC dito convencional é o método de escolha para a prevenção primária de AVE em pessoas com DF, e o exame deve ser realizado e interpretado de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo estudo STOP.

As técnicas de DTC por imagem não foram investigadas nos estudos STOP. Entretanto, foram publicados alguns trabalhos científicos utilizando esta variante de DTC que procuraram avaliar e estabelecer possível correlação entre os achados com este método e os dados obtidos com o DTC dito convencional. Observou-se que as velocidades obtidas pelo DTC por imagem variaram desde valores semelhantes até valores 20 por cento mais baixos do que pelo DTC tipo convencional, e esta variação depende da correção do ângulo de insonação.

Desta forma, inexistem evidências científicas suficientes para se realizar qualquer recomendação de valores de corte para o DTC por imagem. Serviços e instituições que só possuem DTC por imagem devem levar em consideração as diferenças de velocidades citadas na literatura. Alguns estudos clínicos fornecem equações de regressão para conversão das velocidades de fluxo sanguíneo do DTC por imagem em velocidades correspondentes no DTC dito convencional e, portanto, compatíveis com as utilizadas no estudo STOP. No entanto, deve ser lembrado que tais equações de regressão podem não se aplicar a todos os fabricantes de DTC por imagem. Recomenda-se que o método empregado – DTC dito convencional ou DTC por imagem - deva ser citado no relatório de resultado do exame.

TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS E QUELAÇÃO DE FERRO

O esquema de transfusão de hemácias a cada 3 a 6 semanas utilizando-se transfusão de troca ou exsanguineotransfusão parcial está indicado para os pacientes que apresentarem pelo menos dois exames consecutivos de DTC com velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VSFC) média maior que 200 cm/s. Deve ser feita a fenotipagem do paciente para os sistemas Kell, JK, FY e MNS e, de acordo com as possibilidades de cada serviço, pode-se ampliar para os sistemas LE, P e LU. Utilizar sempre hemácias desleucotizadas e fenotipadas, a princípio, para os sistemas ABO, D, C, c, E, e, K. Recomenda-se que o tempo de armazenamento do concentrado de hemácias a ser transfundido seja de até 7 dias e o concentrado seja negativo para a Hemoglobina (Hb) S. O paciente deve ser mantido com dosagem de Hemoglobina (Hb) máxima até 10g/dl e Hemoglobina (Hb)S pré-transfusional menor do que 50%.

A terapia de quelação de ferro está indicada para os pacientes submetidos a esquema regular de transfusão simples que tenham recebido mais de vinte unidades de concentrado de hemácias e apresentam nível sérico de ferritina acima de 1.000 ng/mL (pelo menos duas determinações em condições basais), siderose hepática grau III ou IV por biópsia hepática ou concentração hepática de ferro igual ou acima de 4 mg de ferro/grama de peso seco por ressonância magnética. As alternativas terapêuticas encontram-se no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro, do Ministério da Saúde.

INDICAÇÃO DE HIDROXIUREIA

Embora o esquema de transfusão de troca seja o método de escolha para a prevenção primária de AVE em pessoas com DF que tenham indicação de tal procedimento, a terapia com hidroxiureia (HU) pode ser indicada nos casos em que não se consiga manter níveis de Hemoglobina (Hb)S abaixo de 50%, de falta de adesão ao esquema de transfusões de hemácias e de aloimunização - nas situações de falta de sangue fenotipado - e de crianças sem acesso venoso.

CONDUTA EM CASO DE DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC) CONDICIONAL

Inexistem evidências científicas para se recomendar o uso de hidroxiureia (HU) em pacientes com DTC condicional, ou seja, com resultado na faixa de risco intermediário ou condicional (170 cm/s a 199 cm/s). Considerando a relativa escassez de dados relativos à administração de HU em pacientes com este resultado de DTC, não se indica neste Protocolo o uso desse medicamento nessa situação.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie VC, Lott T. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. *Stroke*. 1992; 23(8): 1073-1077.

Adams RJ; Brambilla D. The Optimizing Primary Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia. Adams RJ; McKie VC; Hsu L; Files B; Vichinsky E; Pegelow C et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998; 339(1): 5-11.

Adams RJ, Ohene-Frempong K. Sickle Cell and the Brain. *Hematology*, 2001: 31-46.

Adams RJ. TCD in sickle cell disease: an important and useful test. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 229-234.

Adams, PJ. Big strokes in small persons. *Arch Neurol* 2007; 64(11):1567-1574.

Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005; 353(26): 2769-78.

Bernaudin F, Verlhac S, Coïc L, Lesprit E, Brugières P, Reinert P. Long-term follow-up of pediatric sickle cell disease patients with abnormal high velocities on transcranial Doppler. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 242–248.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.391/GM, de 16 de agosto de 2005. Art. 1º Instituir, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, como diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. DOU No. 1391, de 16 de Agosto de 2005.

Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev bras hematol hemoter*, 2007; 29(3): 204-206.

Goldstein LB, Adams RJ, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001; 32(1): 280-299.

Hankins J, Hinds P, Day S, Carroll Y, Li CS, Garvie P, Wang W. Therapy preference and decision-making among patients with severe sickle cell anemia and their families. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:705-710.

Katz ML, Smith-Whitley K, Ruzek SB, Ohene-Frempong K. Knowledge of stroke risk, signs of stroke, and the need for stroke education among children with sickle cell disease and their caregivers. *Ethn Health*. 2002; 7(2): 115-23.

Kwiatkowski JL, Zimmerman R, Greenbaum B, Ohene-Frempong K. Stroke and elevated blood flow velocity in the anterior cerebral artery in sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 323-326.

Lobo CLC; Cançado RD; Leite ACCB; Anjos ACM; Pinto ACS; Matta APC et al. Brazilian Guidelines for transcranial doppler in children and adolescents with sickle cell disease. *Rev bras hematol hemoter*, 2011; 33(1): 43-48.

McCarville MB, Goodin GS, Fortner G, Day SW, Li C, Adams RJ & Wang WC. Evaluation of a comprehensive transcranial Doppler screening program for children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 818–821.

Morris C. Mechanisms of Vasculopathy in Sickle Cell Disease and Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008: 177-185.

National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical alert: periodic transfusions lower stroke risk in children with sickle cell anemia. <http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/sickle97.html>.

Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998; 91(1): 288-294.

Pegelow CH, Adams RJ, McKie VC, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr*. 1995; 126(6): 896-899.

Platt O, Brambilla DJ, Rosse WF et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639-1644.

Quinn CT, Lee NJ, Shull EP, Ahmad N, Rogers ZR, Buchanan GR. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell anemia: a study of the Dallas Newborn Cohort. *Blood* 2008; 111(2): 544-5448.

Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006; 5: 501–512.

Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Keman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*, 1988; 81(6): 749-755.

Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 191–197.

Zago MA. Considerações gerais sobre as doenças falciformes. In: Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org.), 2002; pp. 9-11, Brasília: Ministério da Saúde.

APÊNDICE 2

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 estudos.

Adicionalmente, foram incluídos o Relatório de Recomendação nº 151 – Junho de 2015, relativamente ao transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento da Doença Falciforme e o Relatório de Recomendação nº 312 – Setembro de 2017, relativo à presente versão deste Protocolo, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), bem como as respectivas referências, quando pertinentes.

Ademais, foi pensado o vigente Protocolo de Uso do Doppler Transcraniano como Procedimento Ambulatorial na Prevenção do Acidente Vascular Encefálico em Pacientes com Doença Falciforme, em sua integridade, embora com algumas melhorias redacionais.