

Doença Falciforme

Portaria SAS/MS nº 55, de 29 de janeiro de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia do tratamento específico para doença falciforme atualmente registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponível para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo até 30/08/2009.

Na base Medline/Pubmed:

- “hydroxyurea”[Substance Name] AND “hemoglobin, sickle”[Mesh] limitadas a “humans, meta-analysis, randomized controlled trial, review, journal article”.

Na base Scielo:

- “hidroxiureia” e “doença falciforme”, limitadas a artigos originais.

2 INTRODUÇÃO

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 de defeitos na estrutura da Hb são mais frequentes em povos africanos, e as talassemias causadas por defeitos na síntese, em povos do Mediterrâneo, da Ásia e da China^{1,2}. Apesar desta predileção étnica, a DF está presente em todos os continentes como consequência das migrações populacionais¹⁻⁵. No Brasil, que reconhecidamente apresenta uma das populações de maior heterogeneidade genética do mundo⁶, a maior prevalência da doença ocorre nas regiões Norte e Nordeste⁷.

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 HbS em combinação com outro defeito (estrutural ou de síntese) na Hb (SC, SD, SE, S betatalassemia, S alfatalassemia ou S mut rara). A maioria dos genitores de crianças com DF são heterozigotos simples, ou seja, apresentam um gene da HbA (normal) associado a um gene de Hb variante¹⁻⁵. Não é incomum a identificação de DF em um dos pais durante a investigação familiar suscitada pelo nascimento de um filho diagnosticado através de triagem neonatal (teste do pezinho) para a doença⁸⁻¹⁰.

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 de DF^{1,4,8}, fato relevante que deve ser levado em consideração durante o complexo aconselhamento genético¹⁰, bem como durante o tratamento e o acompanhamento clínico dos pacientes e de suas famílias.

O reconhecimento de que a DF é prevalente no Brasil^{6,7} foi determinante para a instituição da Política Nacional de Atenção à Doença Falciforme (PNADF) do Ministério da Saúde¹¹. Estima-se que 4% da população brasileira tenha o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25.000-50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos (SC, SD, SE, S betatalassemia – doença falciforme)⁷.

A HbS na forma desoxigenada perde sua complexa estrutura quaternária e adquire uma estrutura primária (polimerização hemoglobínica). A partir da 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 são fagocitados prematuramente pelo sistema monocítico-

macrofágico, ocasionando anemia hemolítica crônica, geralmente de importante magnitude¹². A hemólise, por uma via metabólica complexa, 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 multímeros de von Willebrand. Ainda, na DF com a expressão anômala de moléculas de adesão, há maior interação entre os elementos celulares sanguíneos e o endotélio vascular¹³⁻¹⁵.

Portanto, os pilares fisiopatogênicos da vasclusão na DF são o fenômeno da eritrofalcoformação, a maior interação entre células endoteliais, leucócitos e plaquetas, a vasculopatia proliferativa, o estado inflamatório crônico e a hipercoagulabilidade¹²⁻¹⁵.

A PNADF tem por objetivo diminuir a alta taxa de morbimortalidade de DF¹¹, caracterizada por anemia hemolítica crônica e por eventos agudos e potencialmente letais: crises vasclusivas e síndrome torácica¹². Por isso, o diagnóstico precoce através da triagem neonatal e o uso de imunobiológicos especiais e de antibioticoprofilaxia são fundamentais para a saúde dos portadores da doença¹⁶.

A identificação dos pacientes antes do início sintomatológico visa a diminuir os episódios vasclusivos, também denominados crises falcêmicas^{4,16}. Nestas 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 de episódios agudos, como, por exemplo, síndrome torácica aguda^{3,12,21-32}.

Em 1994, um estudo norte-americano multicêntrico, denominado *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD)²³, observou que a sobrevida mediana dos homens com DF era de 42 anos, e a das mulheres, de 48 anos. Constatou também que pacientes com DF com valores de Hb fetal (HbF) > 8% sobreviviam mais do que aqueles com um valor abaixo deste ponto de corte¹⁹.

A hidroxiureia (HU) apresenta um efeito citotóxico que, ao inibir a enzima ribonucleotídeo redutase, produz vários efeitos benéficos nos pacientes com DF, tais como aumento da produção de HbF, da hidratação de glóbulos vermelhos e da taxa hemoglobínica, maior produção de óxido nítrico e diminuição da expressão de moléculas de adesão. Até o momento, ela é considerada a terapia farmacológica de maior sucesso para DF²⁴⁻³².

Observação por 9 anos levou Steinberg e cols²² a concluir que a HU deve ser usada indefinidamente pelos pacientes que dela necessitam. Além disto, as chances de o fármaco produzir efeitos indesejáveis são muito menores do que as chances de os indivíduos apresentarem desfechos fatais em decorrência da doença²¹⁻³³. O uso da HU diminuiu em 40% o risco de óbito por DF^{17,18}, baixou de 4,5 para 2,5 o número anual de episódios álgicos agudos em adultos e reduziu em cerca de 50% as necessidades transfusionais e o número de episódios de síndrome torácica aguda^{22,24}.

A prescrição de HU para a população pediátrica tem demonstrado claros benefícios, e o medicamento parece ser bem tolerado²⁷⁻³², podendo prevenir tanto infarto esplênico quanto manifestações neurológicas (convulsões, paralisias, distúrbios da fala, cegueira transitória e alterações da consciência)^{16,27-32}.

A principal desvantagem relacionada ao uso de HU consiste na necessidade de monitoramento frequente dos efeitos citotóxicos do fármaco. O potencial teratogênico e carcinogênico do fármaco tem um peso maior no momento da prescrição para crianças^{16,20,33-34}. Outra desvantagem para a população infantil é a ausência da forma farmacêutica líquida do fármaco²⁹.

A complexidade da doença e dos cuidados necessários durante o tratamento suscitou a normatização da dispensação da HU em centros de referência e a criação, em 2002, deste protocolo clínico³⁵.

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

- D56.1 Talassemia beta
- D56.8 Outras talassemias
- D57.0 Anemia falciforme com crise
- D57.1 Anemia falciforme sem crise
- D57.2 Transtornos falciformes heterozigóticos duplos

4 DIAGNÓSTICO

Tanto eletroforese por focalização isoeletrica (IEF) quanto cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) podem ser utilizadas para o diagnóstico de DF. Se HPLC tiver sido o método escolhido pelo programa de triagem

neonatal, os casos alterados deverão ser confirmados por IEF e igualmente reportados³⁶.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- idade > 3 anos;
- possibilidade de comparecimento às consultas e de realização de exames laboratoriais periódicos;
- teste de gravidez (beta-hCG sérico) negativo para mulheres em idade reprodutiva;
- comprometimento de mulheres em idade reprodutiva em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia com HU.

Serão também incluídos os que preencherem pelo menos um dos seguintes critérios nos últimos 12 meses:

- 3 ou mais episódios álgicos agudos com necessidade de atendimento médico hospitalar ou comprovada incapacidade produtiva (escola/trabalho);
- mais de um episódio de síndrome torácica aguda (STA), definida como presença de infiltrado pulmonar recente, não atelectásico, envolvendo pelo menos um segmento pulmonar completo, acompanhado de dor torácica, temperatura superior a 38,5 °C, taquipneia, sibilos ou tosse em paciente com DF³; ou 1 episódio de STA com necessidade de O₂ ou transfusão sanguínea ou 1 episódio de STA com necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo;
- hipoxemia crônica – saturação de oxigênio persistentemente < 94%, medida em 2 visitas clínicas consecutivas fora de evento agudo e afastada a possibilidade de obstrução adenoidal/amigdaliana em crianças;
- outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão (priapismo, necrose óssea, retinopatia proliferativa, entre outras);
- concentração de Hb < 7g/dl (média de 3 valores fora de evento agudo);
- concentração de HbF < 8% após 2 anos de idade;
- leucocitose > 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo);
- desidrogenase láctica (DHL) 2 vezes acima do valor de referência para a idade;
- alterações ao eco-Doppler transcraniano (> 200 cm/s com impossibilidade de regime transfusional crônico).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com as seguintes condições:

- hipersensibilidade à HU;
- níveis basais inaceitáveis para o início do tratamento (Tabela 1) – contagem de neutrófilos < 2.500/mm³, de plaquetas < 95.000/mm³, de reticulócitos < 95.000/mm³ e de hemoglobina < 4,5g/dl;
- gravidez – o uso de HU deve ser descontinuado por 3 a 6 meses antes da gravidez por possíveis efeitos teratogênicos do fármaco³⁷;
- amamentação – como a HU é excretada através do leite materno, cabe decidir pela interrupção do aleitamento ou pela suspensão do uso do fármaco, levando-se em consideração a importância do tratamento para a mãe;
- sorologia positiva para HIV – o uso concomitante de HU e antirretrovirais aumenta o risco de neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática, razão pela qual a associação destes medicamentos está contraindicada.

7 CASOS ESPECIAIS

Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a instituição de medidas terapêuticas para crianças com menos de 3 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-



se em consideração o risco de morbimortalidade da doença. Pelo menos um dos seguintes fatores deve estar presente:

- dactilite (antes do primeiro ano de vida);
- concentração de Hb < 7g/dl (média de 3 valores fora de evento agudo);
- contagem de leucócitos > 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo).

8 CENTRO DE REFERÊNCIA

Conforme já definido na Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001³⁶, em consonância com o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (Portaria nº 1.018/GM, de 1º de julho de 2005)³⁸ e com a Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias (Portaria nº 1.391/GM, de 16 de agosto de 2005)¹¹, os Programas Estaduais de Triagem Neonatal em Fase II são os responsáveis pela triagem neonatal da DF e pela promoção da saúde das pessoas com esta doença.

A regulamentação do Sistema Único de Saúde, publicada no Diário Oficial da União, de 04 de setembro de 2009³⁹, estabelece que pacientes com DF terão primeiramente acompanhamento multidisciplinar em triagem neonatal (AMTN) com médico pediatra, psicólogo e assistente social. As famílias deverão receber orientação sobre o diagnóstico e o tratamento e ser encaminhadas para aconselhamento genético. A continuidade do atendimento deverá seguir o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para tratamento da DF em centros de referência.

9 TRATAMENTO

9.1 FÁRMACO

- Hidroxiureia (HU): cápsulas em gel sólido com 500 mg do princípio ativo

Para a manipulação da preparação líquida para crianças, recomenda-se dissolver a cápsula de 500 mg de HU em 10 ml de água destilada, obtendo a concentração de 50 mg/ml, o que facilita a administração da dose correta por quilograma de peso³². A estabilidade química e funcional do fármaco é mantida por aproximadamente 6 meses em temperatura ambiente⁴⁰. Por tratar-se de um fármaco citotóxico, é altamente recomendável que sejam seguidas as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficiais⁴¹.

9.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Dose inicial: 15 mg/kg/dia, por via oral, em dose única. Para o cálculo da dose, utiliza-se o peso real ou o ideal, aquele que for menor.

Dose máxima tolerada (DMT): A DMT não deve ser > 35 mg/kg/dia^{19,24-30}. Ela é definida como a maior dose capaz de promover a melhora mais proeminente no curso clínico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica, conforme a Tabela 1²⁴.

Conduta durante a ocorrência de toxicidade: A HU deve ser descontinuada até a recuperação hematológica, renal, hepática ou gastrointestinal²⁴. A dose de reinício da terapêutica é 5 mg/kg menor do que a dose que estava sendo utilizada quando ocorreu a intoxicação, seguindo os mesmos critérios de controle até a dose máxima tolerada para cada caso específico, que poderá ser de 20, 25 ou 35 mg/kg/dia^{22,24}.

9.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ter duração de pelo menos 2 anos e ser mantido por tempo indeterminado de acordo com a resposta clínica e laboratorial. É importante lembrar que cerca de 25% das pessoas não apresentam resposta satisfatória à HU, condição que determina a suspensão do tratamento.

9.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Abolição ou diminuição dos episódios de dor
- Aumento da produção de HbF
- Aumento, mesmo que discreto, 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

10 MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados os seguintes exames basais (antes do início do tratamento):

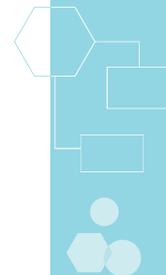
- hemograma com contagem de plaquetas e reticulócitos para avaliar a possibilidade de inclusão do paciente neste protocolo e a toxicidade da HU;
- eletroforese de Hb com dosagem de HbF para avaliar os possíveis efeitos benéficos do tratamento;
- sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- dosagem sérica de transaminases (AST, ALT) e creatinina;
- dosagem de ácido úrico;
- beta-hCG sérico.

Para monitorização laboratorial, devem ser realizados:

- hemograma completo e contagem de reticulócitos (ver Tabela 1)
 - até a dose de manutenção: a cada 2 semanas
 - após a dose de manutenção: a cada 4 semanas
- creatinina e transaminases (AST e ALT) (consideram-se toxicidade renal quando a dosagem de creatinina é > 50% do valor basal e toxicidade hepática quando o valor de ALT é duas vezes maior do que o limite superior)
 - até a dose de manutenção: a cada 4 semanas
 - após a dose de manutenção: a cada 12 semanas
- hemoglobina fetal (ver Tabela 1)
 - até a dose de manutenção: a cada 8 semanas
 - após a dose de manutenção: a cada 24 semanas

Devido aos possíveis efeitos adversos, a relação entre risco e benefício deve ser cuidadosamente avaliada nos seguintes casos:

- **uricosúria** – o uso de HU pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Níveis basais acima do limite normal devem ser monitorizados mensalmente;
- **ácido fólico** – o uso de HU produz macrocitose, dificultando a suspeita laboratorial de deficiência de ácido fólico. Desta forma, é recomendado o emprego profilático concomitante de 5 mg/dia de ácido fólico, 3 vezes por semana. Cabe ressaltar que a deficiência de ácido fólico aumenta o risco de defeitos congênitos, especialmente fechamento do tubo neural;
- **interações medicamentosas** – não há estudos adequados sobre interação entre HU e outros fármacos. Portanto, seu uso concomitante com outros medicamentos, principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, deve ser cuidadosamente monitorizado;
- **sorologia positiva para HIV** – a associação de HU com os antirretrovirais didanosina e estavudina está contraindicada;
- **sorologia positiva para hepatites B e C** – as provas de função hepática devem ser monitorizadas mensalmente durante o uso da HU. No caso de insuficiência hepática, não há recomendação de ajuste da dose. O uso de HU pode diminuir os efeitos colaterais provocados por fármacos antivirais usados no tratamento das hepatites⁴²;
- **insuficiência renal** – embora poucos estudos tenham avaliado o uso de HU em pacientes com insuficiência renal, recomenda-se o ajuste da dose conforme o valor de depuração da creatinina: de 10-50 ml/min, administrar 50% da dose; < 10 ml/min, administrar 20% da dose. É recomendável a avaliação em conjunto com o nefrologista. Pacientes em hemodiálise devem receber HU após o procedimento;
- **medidas antropométricas** – peso, altura e perímetro cefálico das crianças devem ser monitorizados a cada 2 semanas durante os 2 primeiros meses de tratamento ou enquanto a dose estiver sendo ajustada. Quando a criança estiver fazendo uso da dose de manutenção, a monitorização deve ser feita a cada mês. De acordo com Tompson e cols.²¹, crianças com



idade entre 9 e 17 meses devem realizar testes de desenvolvimento neuropsicomotor, pois dados não publicados de pesquisas em animais sugerem que HU pode provocar um efeito deletério no crescimento e no desenvolvimento cerebral.

Todos os eventos adversos relacionados ao uso de HU devem ser valorizados⁴³, pois podem contribuir para uma má adesão ao tratamento. O emprego de HU pode ser mantido na vigência de efeito adverso leve desde que haja acompanhamento regular de um especialista, porém a ocorrência de efeito adverso moderado ou grave exige suspensão do uso passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do usuário.

Já foram relatados os seguintes eventos adversos:

- **neurológicos** – letargia, cefaleia, tonturas, desorientação e alucinações (raramente);
- **gastrointestinais** – estomatite, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação;
- **dermatológicos** – erupção maculopapular, eritema facial e periférico, alopecia, hiperpigmentação dos anexos (pele e unhas), pele seca, ulceração da pele ou agravamento de úlcera já existente. Úlcera isquêmica é um possível efeito adverso do uso crônico de HU. Para pacientes com história prévia ou atual de úlcera isquêmica, não há contraindicação formal; entretanto, em caso de aparecimento de úlcera isquêmica sem história anterior desta complicação, a suspensão do fármaco deve ser considerada⁴⁴;
- **renais** – elevação dos níveis séricos de ureia e creatinina;
- **hepático** – elevação das aminotransferases;
- **reprodutivos** – oligospermia, azoospermia, efeito teratogênico fetal;
- **hematológicos** – mielotoxicidade e hiperesplenismo em crianças;
- **outros** – edema, febre, calafrios, mal-estar, astenia.

A Tabela 1 apresenta a dose diária de hidroxiureia de acordo com a contagem de neutrófilos, de plaquetas, de reticulócitos e o nível da hemoglobina.

Tabela 1 - Ajuste da Dose Diária de Hidroxiureia*

	Contagens Celulares e Nível da Hemoglobina		
	muito baixos	baixos	aceitáveis
	toxicidade hematológica (suspender o tratamento até que contagens celulares aceitáveis sejam atingidas)	(manutenção da dose utilizada no momento)	ponto de corte para o ajuste da dose (início, reinício ou aumento da dose até a dose máxima tolerada)
Neutrófilos (mm ³)	< 2.000	2.000 - 2.500	> 2.500
Plaquetas (mm ³)	< 80.000	80.000 - 95.000	> 95.000
Reticulócitos (mm ³)**	< 80.000	80.000 - 95.000	> 95.000
Hemoglobina (g/dl)	< 4,5	4,5 - 5,3	4,5 - 5,3

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

** Contagem de reticulócitos se faz necessária até que a Hb atinja um valor > 9 g/dl

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que os indivíduos de qualquer idade com diagnóstico de DF sejam acompanhados em Centro de Referência para doença falciforme por facilitar o tratamento, o manejo das doses e o controle de efeitos adversos. O Centro de Referência que contar com farmacêutico poderá dispensar HU diretamente para o paciente.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: a increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):704-12. Epub 2001 Oct 24.
2. Weatherall D, Akimyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P. Inherited disorders of hemoglobin. In: Jamison DT, Mosley WH, Measham AR, Bobadilla JL, editors. *Disease control priorities in developing countries*. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 663-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=dcp2&part=A10761&blobtype=pdf>.
3. Platt OS. The acute chest syndrome of sickle cell disease [editorial]. *New England J Med*. 2000;342(25):1904-7.
4. Zago MA, Pinto ACS. 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. Epub 2002 Dec 30.
7. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):204-6.
8. de Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saude Publica*. 1993;27(1):54-8.
9. Silla LMR. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. *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 [online]*. 2007;17(3):501-20.
11. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria nº 1.391/GM de 16 de agosto de 2005. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 [citado 20 Ago 2009]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1391.htm>.
12. Gladwin MR, 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. Epub 2006 Nov 7.
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). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Ministério da Saúde; 2002 [citado 11 Mai 2010]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>.
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, Rees 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):250-5.
22. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Balas 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, et al. Systematic Review: hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Inter Med.* 2008;148(12):939-55. Epub 2008 May 5.
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. Epub 2003 Nov 20.
28. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S et al. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood.* 2007;110(3):1043-7. Epub 2007 Apr 11.
29. Ferster A, Tahriri P, Vermynen C, Sturbois G, Corazza F, Fondou 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, et al. 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. Epub 2004 Dec 16.
33. Mueller BU. When should hydroxyurea be used for children with sickle cell disease? *Pediatrics.* 2008;122(6):1365-6.
34. 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. *Muta Res.* 2008;649(1-2):213-20. Epub 2007 Sep 29.
35. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria SAS/MS nº 872 de 12 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme – Hidroxiuréia. Brasília: Ministério da Saúde; 2002 [citado 20 Ago 2009]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-872.htm>.
36. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria GM/MS nº 822/GM de 06 de junho de 2001. Brasília: Ministério da Saúde; 2001 [citado 20 Ago 2009]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>.
37. Zanette AMD. Gravidez e contracepção na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):309-12.
38. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria nº 1.018/GM de 1º de Julho de 2005. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 [citado 20 Ago 2009]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1018.htm>.
39. Ministério da Saúde, Brasil. Regulamentação do Sistema Único de Saúde. Portaria nº 2048/GM: Art.187, 188, 322-331. Brasília: Diário Oficial da União; 3 de setembro de 2009 [citado 11 Mai 2010]. Disponível em: http://2009.campinas.sp.gov.br/saude/seus_direitos/pacientes/Port_GM_2048_030909_RegulamentoSUS.pdf.
40. 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.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Brasília: Ministério da Saúde; 2007 [citado 2010 Mai 11]. Disponível em: http://anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007rdc.htm.
42. Hassan M, Hasan S, Castro O, Giday S, Banks A, Smoot D. HCV in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(9):872-4.
43. Bandeira FMGC, Peres JC, Carvalho EJ, Bezerra I, Araújo AS, Mello MRB, et al. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(3):189-94.
44. 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

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **hidroxiureia**, indicada para o tratamento de **doença falciforme**.

Os termos médicos foram explicados e todas as 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 as seguintes melhoras:

- desaparecimento ou diminuição dos episódios de dor;
- aumento da produção de Hb 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 do uso deste medicamento:

- 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;
- por atravessar a placenta chegando até a circulação fetal, a hidroxiureia tem um potencial risco de causar defeitos congênitos e até óbito fetal, por isso a gravidez deve ser evitada durante o tratamento. A hidroxiureia pode causar redução da capacidade reprodutiva de homens e mulheres;
- por ser excretada através do leite materno, está totalmente contraindicado o uso de hidroxiureia na amamentação. Há duas opções a serem discutidas individualmente: suspensão do aleitamento materno ou suspensão do uso do medicamento, devendo-se levar em consideração os efeitos benéficos do aleitamento e do tratamento para a mãe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado 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(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

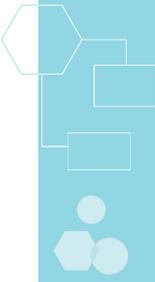
Também estou ciente de que o ácido fólico, medicamento complementar ao tratamento, pode ser maléfico à função renal (raramente) e provocar reação alérgica (febre e erupção cutânea).

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

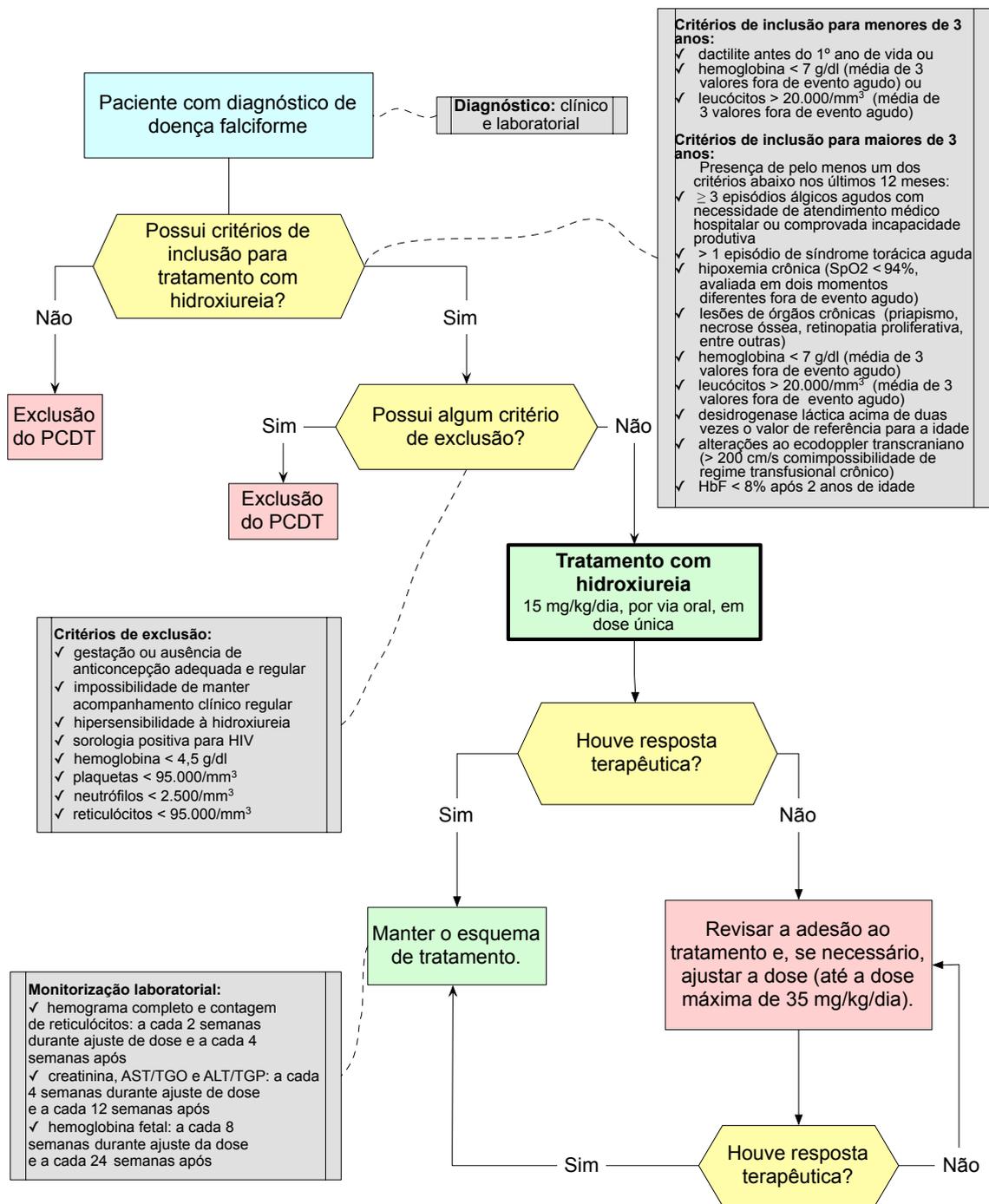


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

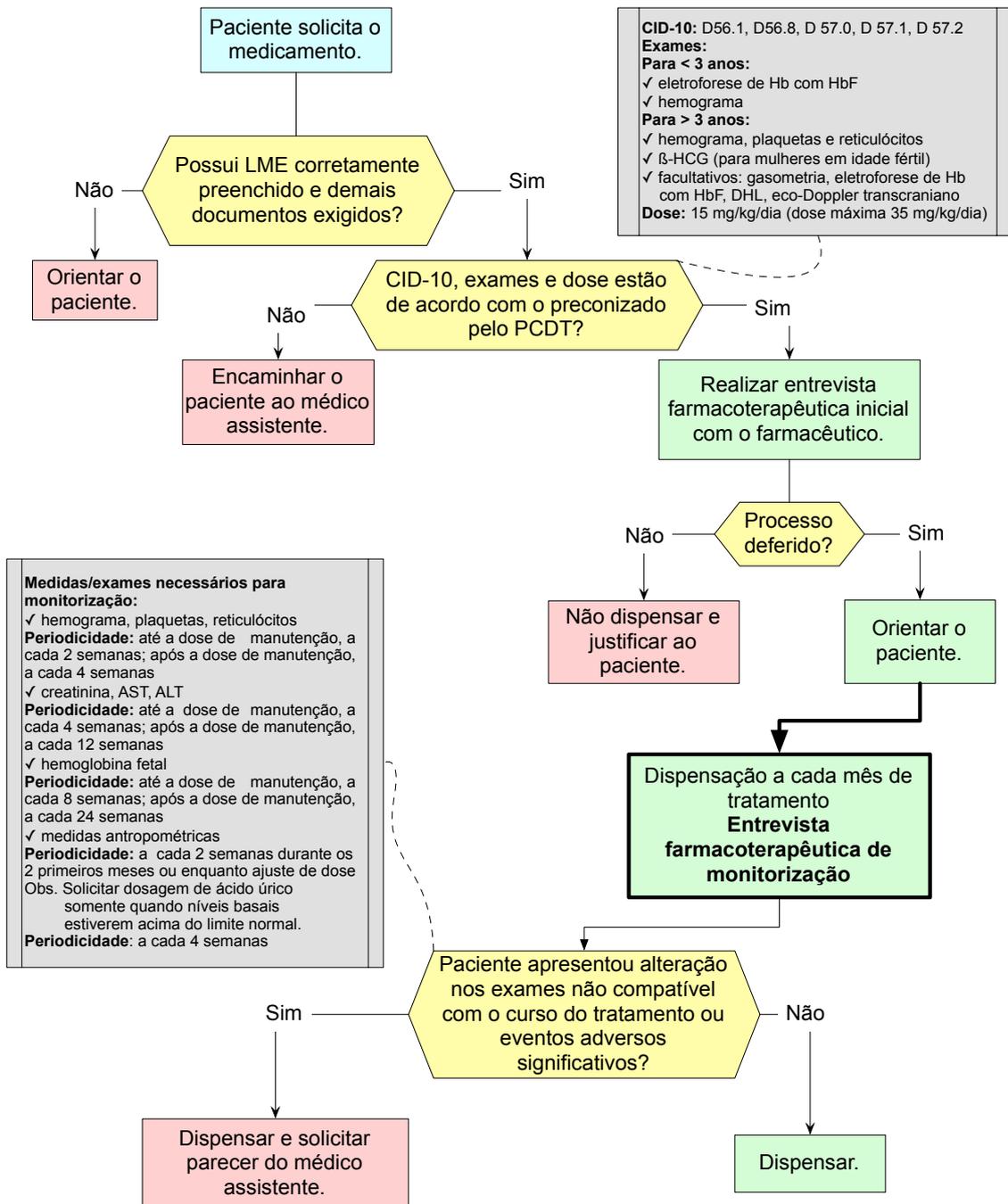


Fluxograma de Tratamento Doença Falciforme





Fluxograma de Dispensação de Hidroxiureia Doença Falciforme



Ficha Farmacoterapêutica Doença Falciforme

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o tipo da doença (coletar informação no LME)?

- Talassemia beta
 Outras talassemias
 Anemia falciforme com crise
 Anemia falciforme sem crise
 Transtornos falciformes heterozigóticos duplos

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- não
 sim → Quais? _____

2.3 Está grávida ou amamentando? não sim → critério de exclusão para uso de hidroxiureia

2.4 Se mulher, encontra-se em idade reprodutiva? não sim → encaminhar ao ginecologista para uso de método anticonceptivo adequado

2.5 Faz uso de outros medicamentos*? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

* O uso concomitante de HU e antirretrovirais aumenta o risco de neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática, por isso esta associação está contraindicada.

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não
 sim → Quais? A que medicamentos? _____

2.7 Possui prescrição de ácido fólico?

- não → Orientar e encaminhar o paciente ao médico assistente (é recomendado o uso profilático de ácido fólico)
 sim

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos Exames Laboratoriais

Exames	Inicial	1º mês		2º mês		3º mês		4º mês	5º mês
Previsão de data									
Data									
HbF		XXXXX	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	XXXXX	
Reticulócitos									
Hemoglobina									
Leucócitos									
Neutrófilos									
Plaquetas									
ALT		XXXXX		XXXXX		XXXXX		XXXXXX	XXXXXX
AST		XXXXX		XXXXX		XXXXX		XXXXXX	XXXXXX
Creatinina		XXXXX		XXXXX		XXXXX		XXXXXX	XXXXXX
Ácido úrico									
Beta-hCG									

Exames	6º mês	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Previsão de data							
Data							
HbF	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	
Reticulócitos							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Plaquetas							
ALT	XXXXXXXX		XXXXXXXX	XXXXXXXX	XXXXXXXX		XXXXXXXX
AST	XXXXXXXX		XXXXXXXX	XXXXXXXX	XXXXXXXX		XXXXXXXX
Creatinina	XXXXXXXX		XXXXXXXX	XXXXXXXX	XXXXXXXX		XXXXXXXX
Ácido úrico							
Beta hCG							

Registro das Medidas Antropométricas* (para crianças)

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data													
Peso													
Altura													
Perímetro cefálico													

* Solicitar informações por escrito para o médico assistente, com parecer sobre o desenvolvimento ponderoestatural.

3.1 Foi alcançada a dose de manutenção (ver Tabela 1 do PCDT)?

não → Periodicidade* de solicitação de exames permanece a mesma

sim → Espaçar solicitação de exames conforme estabelecido no PCDT

* Periodicidade:

- hemograma completo e contagem de reticulócitos: até a dose de manutenção, a cada 2 semanas; após, a cada 4 semanas
- creatinina e transaminases (AST, ALT): até a dose de manutenção, a cada 4 semanas; após, a cada 12 semanas
- hemoglobina fetal: até a dose de manutenção, a cada 8 semanas; após, a cada 24 semanas



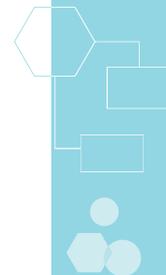


TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Hidroxiureia

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DOENÇA FALCIFORME**.

1 DOENÇA

- A doença falciforme, que passa dos pais para os filhos, é um tipo de anemia causada por alteração da forma dos glóbulos vermelhos do sangue (forma parecida com uma foice).
- Os glóbulos vermelhos alterados podem causar obstrução nos vasos sanguíneos e dificultar a circulação, causando dor no corpo de intensidade variável e, com o tempo, lesões em alguns órgãos.
- A pessoa pode se apresentar pálida e com amarelão (o branco do olho fica amarelo).

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora os sintomas e a qualidade de vida e reduz as dores.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) junto às refeições, com um copo de água.
- Procure tomar o medicamento sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou.
- Evite contato direto com o pó contido na cápsula, pois pode ser prejudicial à saúde.
- Se precisar abrir a cápsula para facilitar a administração do medicamento (no caso de crianças), converse com o farmacêutico sobre a forma mais segura de dissolver em água o pó contido na cápsula.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como cansaço, dor de cabeça, tonturas, desorientação, alucinações, estomatite, perda de apetite, perda de peso, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre, alergias na pele, vermelhidão no corpo e rosto, queda de cabelo, coloração diferente da pele e das unhas, pele seca, dor no estômago, inchaço, febre, calafrios, mal-estar.
- Se a dor de estômago for muito forte, comunique-se com o médico ou farmacêutico imediatamente.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 PARA MULHERES EM IDADE FÉRTIL

- A hidroxiureia não pode ser usada durante a gravidez, pois há risco de que o bebê nasça com problemas físicos e/ou mentais. Portanto, é muito importante que a gravidez seja evitada nesse momento. Antes do início do tratamento, procure o ginecologista para o uso correto de métodos contraceptivos.
- Antes de começar o tratamento, faça teste de gravidez.



7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Procure tomar bastante líquido, principalmente água.
- Evite dirigir ou operar máquinas pelo menos no início do tratamento, pois podem ocorrer tonturas.
- Evite realizar exercícios físicos muito intensos ou nadar em águas muito frias quando for à praia ou à piscina, pois estas atividades podem provocar crises de dor.
- Procure ter uma alimentação equilibrada para manter o organismo mais forte.
- Não indique ou forneça o medicamento para qualquer outra pessoa.

8 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.
- A anemia falciforme não é causada por falta de ferro no organismo, portanto não está indicada a utilização de medicamentos à base de ferro. Não se automedique.

9 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

10 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames de laboratório: hemograma, plaquetas, reticulócitos, creatinina, AST, ALT, hemoglobina fetal
- Converse com o farmacêutico do SUS para saber que exames devem ser apresentados para o recebimento do medicamento, pois há variação dos exames citados acima a cada mês.

11 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

12 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde