

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DOENÇA FALCIFORME

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS
Nº 16, DE 01 DE NOVEMBRO DE 2024

INTRODUÇÃO

Doença Falciforme (DF) A é uma condição genética que abrange um grupo de doenças hereditárias causadas por alterações na estrutura da hemoglobina (Hb). Essas alterações podem estar associadas a defeitos na sua síntese, resultando na produção da hemoglobina S (HbS), que modifica a forma dos glóbulos vermelhos, tornando-os em formato de foice. Hemácias falciformes são rígidas e sofrem alterações de membrana, podendo se romper e levar à hemólise intravascular e à anemia hemolítica crônica, alterações endoteliais, vasculopatia proliferativa e hipercoagulabilidade. O Quadro I sumariza as principais manifestações clínicas e complicações da DF.

Quadro I - Manifestações e complicações clínicas na DF.

Manifestações agudas	Manifestações crônicas
Crises dolorosas e episódios de vaso-oclusão	Anemia hemolítica crônica
Infecções e febre	Disfunção cardíaca/pulmonar
Síndrome torácica aguda (STA)	Disfunção renal/hepática
Acidente vascular cerebral (AVC)	Retinopatia (vaso-oclusão na retina)
Sequestro esplênico (baço)	Úlceras de membros inferiores
Crise aplástica	Osteonecrose
Priapismo (ereção involuntária por vaso-oclusão)	Asplenia funcional
Necrose papilar aguda	Úlceras de membros inferiores

A mutação homozigótica da globina beta-S (HbSS), conhecida como “anemia falciforme”, é o genótipo mais comum dentre as DF – e o mais grave. Pacientes heterozigotos que apresentam apenas um gene mutado (HbAS) são portadores do “traço falciforme” e são, normalmente, assintomáticos.

Prevalência:

- Estima-se que cerca de 5% da população mundial tenha a mutação da globina beta-S.
- No Brasil estima-se que 4% da população apresente traço falciforme.
- A DF se manifesta sobretudo na população negra (pretos e pardos) e sua maior prevalência ocorre nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil, onde a prevalência estimada do traço falciforme varia de 6% a 10%.

A identificação antes do início dos sintomas visa diminuir crises vaso-oclusivas, uma vez que a maioria dos desfechos fatais é precedida por episódios agudos, como a Síndrome Torácica Aguda (STA) ou o sequestro esplênico.

DIAGNÓSTICO

A anemia, resultante da hemólise das hemácias falcizadas, é a principal manifestação clínica da DF. O diagnóstico é realizado pela observação da diminuição dos níveis de hemoglobina (Hb) e pelo aumento dos reticulócitos. Além disso, episódios vaso-oclusivos, causados pela isquemia secundária à obstrução do fluxo sanguíneo pelas hemácias falcizadas, levam à hipóxia regional, inflamação e dor intensa.

As alterações renais na DF começam a se manifestar na primeira década de vida e podem evoluir para Insuficiência Renal Crônica (IRC). Infecções frequentes e febre também são sinais importantes dessa condição. Além disso, os pacientes frequentemente apresentam asplenia funcional, causada por crises vaso-oclusivas, o que aumenta a suscetibilidade a infecções, especialmente por *Streptococcus pneumoniae*.

CID 10

D57.0 Anemia falciforme com crise

D57.1 Anemia falciforme sem crise

D57.2 Transtornos falciformes heterozigóticos duplos

REGULAÇÃO E CONTROLE

Consultar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) para identificar os medicamentos recomendados e seu componente na Assistência Farmacêutica. Estados e municípios devem atualizar registros de estoque, distribuição e dispensação, enviando os dados ao MS via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica (BNA-FAR) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme normas vigentes.

Pacientes com DF devem ser acompanhados em centros de referência, que devem contar com médico hematologista e preferencialmente acesso a especialidades como radiologia, cardiologia, pneumologia, entre outras. Centros com farmacêuticos podem dispensar HU observando as normas do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no SUS e a organização local da Assistência Farmacêutica. Para TCTH alogênico aparentado, receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoiéticos (REREME/INCA/MS), seguindo normas do Sistema Nacional de Transplantes.

Receptores transplantados devem ser acompanhados nos hospitais transplantadores ou, após alta, reencaaminhados aos hospitais de origem, mantendo comunicação entre instituições. A evolução dos casos de DF tipo HbSS ou HbSβ-talassemia submetidos a TCTH deve ser registrada no REREME trimestralmente por pelo menos 1 ano após o transplante.

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

05.05.01.001-1 Transplante Alogênico de células-tronco hematopoéticas de medula óssea - aparentado

05.05.01.003-8 Transplante Alogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue de cordão umbilical – aparentado

05.05.01.005-4 Transplante Alogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico - aparentado

DIAGNÓSTICO (continuação)

A DF é diagnosticada de maneira precoce, por meio de Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) (Teste do Pezinho), ou de forma tardia para crianças e adultos que não tiveram acesso à triagem neonatal. Recomenda-se que a detecção e o início do tratamento aconteçam antes de 4 meses de idade para promover prevenção adequada das infecções e outras complicações potencialmente fatais.

Suspeita clínica → alterações nos parâmetros hematológicos como redução do volume corpuscular médio (VCM) e da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), e aumento na contagem de leucócitos e de reticulócitos (entre 4% e 10%). Na microscopia ótica hemácias em foice, codócitos, hipocromia, microcitose, policromasia, Corpos de Howell-Jolly e Corpos de Heinz.

Confirmação diagnóstica → eletroforese de hemoglobina.

Testes de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase (PCR)) para elucidação do genótipo e polimorfismos presentes. O Quadro II apresenta as principais síndromes falcêmicas de acordo com os tipos de Hb presentes e seus principais aspectos clínicos.

Quadro II - Principais síndromes falcêmicas.

Síndromes Falciformes	Hb presentes	Aspectos clínicos e epidemiológicos
HbSS	S, F, A2	Anemia falciforme; forma mais comum e mais grave da DF, com crises de falcização.
HbSbeta0 talassemia (HbSbeta ⁰)	S, F, A2	Mais prevalente na região do Mediterrâneo Oriental e Índia. Curso clínico e gravidade semelhante à HbSS.
HbSbeta+ talassemia (HbSbeta ⁺)	S, F, A2, A	Mais prevalente na região do Mediterrâneo Oriental e Índia. A presença de HbA varia de 1 a 30% com gravidade que pode ir de leve à grave, mas, geralmente, menos grave que HbSS.
HbSS/alfa talassemia (HbSS/alpha)	S, F, A2	Níveis variáveis de hemoglobina fetal, e geralmente, com curso clínico leve.
HbSC	S, F, C, A2	25-30% de casos de DF em população de origem africana. O HbS/C Harlem ou Georgetown é uma das variantes.
HbSD	S, F, D, A2	O tipo HbS/D Punjab ou Los Angeles é o mais comum, e é clinicamente mais grave.
HbS/PHHF	S, F, A2	Grupo de distúrbios causados por grandes deleções no gene da globina beta. Geralmente assintomático.
HbAS	S, F, A2, A (com A maior que 60%).	Traço falciforme, geralmente assintomático, não caracteriza anemia.

Consultar item 3. Diagnóstico do PCDT Doença Falciforme PT nº 16, de 01 de novembro de 2024 (PCDT Doença Falciforme).
Veja a Figura I - Fluxo de diagnóstico e encaminhamento aos Centros de Referência na página 5 deste documento;



CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo crianças ou adultos, de ambos os sexos, com suspeita ou diagnóstico de DF.

Para tratamento com hidroxiureia

Adicionalmente, para o uso de hidroxiureia (HU), é necessário que o paciente apresente os critérios a seguir:

- Teste de fracionamento da hemoglobina por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), eletroforese de hemoglobina, focalização isoelétrica (IEF) ou teste molecular compatível com DF tipo HbSS, HbSbeta0, HbSbeta+ grave e HbSD Punjab e idade maior ou igual a 9 meses; **ou**
- Teste de fracionamento da hemoglobina por HPLC, eletroforese de hemoglobina, IEF ou teste molecular compatível com DF tipo HbSC, HbSD ou HbSbeta-tal e idade maior ou igual a 2 anos.

Para tratamento com alfaepoetina

Adicionalmente, para o uso de alfaepoetina, é necessário que o paciente apresente idade igual ou superior a 18 anos e um dos seguintes critérios:

- Teste de fracionamento da hemoglobina por HPLC, eletroforese de hemoglobina, IEF ou teste molecular compatível com DF tipo HbSS ou HbSbeta0, esteja em uso de HU e que necessite de mais de três concentrados de hemácias (CH) por ano para manter o nível de hemoglobina igual ou acima de 8,5 g/dL ou que apresente uma redução igual ou maior que 1,5 g/dL da sua hemoglobina basal; **ou**
- Teste de fracionamento da hemoglobina por HPLC, eletroforese de hemoglobina, IEF ou teste molecular compatível com DF tipo HbSS ou HbSbeta0 com síndrome de hiper hemólise.

Para tratamento com penicilina V (fenoximetilpenicilina)

Paciente deve ter até 5 anos de idade.

Para realização do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

Para a realização do TCTH alogênico aparentado mieloablativo (de doador familiar HLA idêntico ou haploidêntico), proveniente de sangue de cordão umbilical, sangue periférico ou de medula óssea de doador familiar HLA idêntico ou haploidêntico, o paciente deve apresentar **todos os critérios de inclusão a seguir**:

- Eletroforese de Hb ou teste molecular compatível com DF tipo HbSS ou HbSbeta-tal;
- Paciente em uso de HU.

Apresente pelo menos uma das seguintes condições:

- Alteração neurológica devido à acidente vascular encefálico (AVE), com alteração neurológica que persista por mais de 24 horas ou alteração de exame de imagem; **ou**
- Doença cerebrovascular associada à DF; **ou**
- Mais de duas crises vaso-oclusivas (inclusive síndrome torácica aguda) graves no último ano; **ou**
- Mais de um episódio de priapismo; **ou**
- Presença de mais de dois anticorpos em pacientes sob hipertransfusão ou um anticorpo de alta frequência; **ou**
- Osteonecrose em mais de uma articulação.

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 ou haploidêntico, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoiéticos – REREME/INCA/MS, conforme as normas estabelecidas no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.



CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicações aos medicamentos preconizados neste Protocolo.

Adicionalmente, serão **excluídos do tratamento com hidroxiureia** os pacientes virgens de tratamento que apresentarem **qualquer uma das condições a seguir**:

- Contagem de neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ para pacientes acima de um ano de idade, ou 1.000/mm³ para pacientes abaixo de um ano de idade.
- 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.
- Gestantes ou mulheres sexualmente ativas que não estejam em uso de métodos contraceptivos.
- Doença hepática ativa (infecção por HBV ou HCV) desde que contraindicada pelo prescritor, se não houver como monitorar a função hepática.

NOTA 1: A contagem de reticulócitos abaixo de 80.000/mm³ como critério de exclusão se aplica a pacientes virgens de tratamento, e não àqueles que já iniciaram tratamento com HU, uma vez que a redução de reticulócito é uma resposta esperada, a qual deve ser gerenciada conforme recomendações do tópico de Monitoramento.

NOTA 2: A infecção pelo vírus HIV não contraindica o uso de HU.

NOTA 3: Pacientes com sorologia positiva para hepatites B e C poderão fazer uso da HU desde que monitorados mensalmente com provas de função hepática.

Serão **excluídos do tratamento com TCTH**, os pacientes que apresentem comorbidades que comprometam o resultado do transplante, avaliada e definida pela equipe de transplante.



TRATAMENTO

- Ações coordenadas da equipe multiprofissional; educação para o autocuidado
- Condutas voltadas para a prevenção de crises e complicações, prevenção e tratamento de infecções, tratamento adjuvante e tratamento não medicamentoso

Benefícios esperados → diminuição dos episódios de dor; aumento da produção de HbF; aumento, mesmo que leve, da concentração total de Hb; diminuição dos episódios de STA; 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 da qualidade de vida e maior sobrevida.

Profilaxia de infecções → Recomenda-se profilaxia antimicrobiana desde o diagnóstico até os 5 anos de idade; profilaxia antibiótica diária deve ser priorizada aos pacientes asplênicos ou hipoesplênicos que apresentam maior risco de infecções graves; o medicamento de escolha é a penicilina V oral.

Vacinação → conforme calendário vacinal. Adicionalmente, vacina antipneumocócica polissacarídica não conjugada 23-valente (VPP 23) e vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC 13) após os 2 anos de idade, com reforço após 3 a 5 anos, para asplenia anatômica ou funcional e outras condições associadas a disfunção esplênica, incluindo as hemoglobinopatias. Recomenda-se a vacina contra influenza e contra COVID-19.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O suporte transfusional é o eixo da terapia; é recomendado no controle agudo e crônico da doença. As estratégias são divididas em transfusão simples e transfusão de troca. Recomenda-se realização anual do ultrassom doppler transcraniano (2 aos 16 anos de idade). A proposta transfusional deve ser individualizada e baseada nas condições clínicas. Todos os pacientes devem ser fenotipados para ABO, Rh e Kell (K) ao diagnóstico. As hemácias transfundidas devem ser compatíveis para os sistemas Rh e K. Recomenda-se que o sangue transfundido seja desleucocitado.

Indivíduos com DF têm um alto risco de aloimunização devido às múltiplas transfusões, o que pode levar à hemólise. Essa condição normalmente se manifesta como uma reação transfusional hemolítica tardia (DHTR). Qualquer reação hemolítica deve ser tratada como uma emergência médica.

TCTH → único tratamento curativo da DF.

Estratégias não medicamentosas para controle da dor → ingestão de líquidos; estar alerta para desencadeantes de crises vaso-oclusivas; apoio psicossocial, terapia cognitivo-comportamental, exercícios de relaxamento ou respiração, ioga ou auto-hipnose, plano de cuidados individualizado.

Alimentação e suplementação → avaliar a saúde óssea, incluindo ingestão de cálcio e dosagem de vitamina D anual ou semestralmente e medir a densidade óssea aos 12 anos de idade.

Suporte fisioterapêutico e respiratório → fisioterapia para melhora da capacidade e condicionamento cardiorrespiratório com cinesioterapia aeróbica monitorada. Espirometria de incentivo → medida importante para prevenir episódios de STA em crianças com DF hospitalizadas por dor vasoclusiva em qualquer localização.

Saúde bucal → recomenda-se avaliação periódica pela equipe de saúde bucal
Suporte oftalmológico → anual desde a infância, porém, a faixa etária mais acometida é entre 20 e 39 anos.

Priapismo → pode ser fator de risco precoce para outras complicações e é muitas vezes subdiagnosticado. Duração > 2 a 4 horas é considerado uma emergência médica.

Úlcera nos membros inferiores → importante ter atenção à possibilidade de superinfecção das úlceras. Manter a pele hidratada, usar meia e calçado de cano alto. As lesões deverão ser limpas com cloreto de sódio a 4% aquecido entre 36 e 37°C. Na pele íntegra peri-lesional estarão indicados: dexametasona creme (antieczematoso) e o óleo mineral (restaurador da barreira epidérmica). Após a cicatrização, usar óleo mineral. A vacinação antitetânica deverá ser atualizada.

Complicações neurocognitivas → a prevenção primária para reduzir o risco de um primeiro AVC baseia-se na avaliação por doppler transcraniano para estratificação de risco e triagem seletiva com angiorressonância magnética cerebral. Tendência à escores de cognição mais baixos → importante a identificação precoce para intervenção e neutralização destes déficits.

Procedimentos cirúrgicos → necessitam de cuidados especiais antes, durante e depois de procedimentos cirúrgicos.

Consultar item 7.2 Tratamento do PCDT Doença Falciforme.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- Até o momento, a HU é considerada a terapia medicamentosa mais eficaz da DF.
- Tratamento de infecções nos quadros febris sem foco infeccioso definido, deverá ser feita a cobertura para germes encapsulados (*S.pneumoniae* e *H-influenzae*), com penicilina ou amoxicilina+clavulanato; na presença de foco infeccioso definido, a escolha do antibiótico dependerá do sítio de infecção.
- A indicação para suplementação com ácido fólico está restrita a situações de baixa dosagem de ácido fólico sérico e em condições específicas, como a gravidez.
- O tratamento da sobrecarga de ferro deve seguir o PCDT da Sobrecarga de Ferro vigente do Ministério da Saúde (MS).
- Pacientes com DF podem receber opioides fortes quando não responderem a analgésicos, anti-inflamatórios e opioides fracos.
- A suplementação de ferro não é preconizada a todos os pacientes, já que sua indicação deve ser guiada pelos marcadores de ferritina, ferro e transferrina.

Medicamentos

- **Ácido fólico:** comprimidos de 5 mg e solução oral de 0,2 mg/mL.
- **Alfaepoetina humana recombinante:** pó para solução injetável e em solução injetável nas concentrações de 1.000, 2.000, 3.000, 4.000 e 10.000 UI.
- **Amoxicilina:** cápsulas e comprimidos de 500 mg e suspensão oral de 50 mg/mL.
- **Amoxicilina+clavulanato:** cápsula de 50 mg; comprimido de 50 mg e suspensão oral de 50 mg/mL.
- **Azitromicina:** comprimidos de 250 e 500 mg e pó para suspensão oral de 40 mg/mL.
- **Benzilpenicilina benzatina:** pó para suspensão injetável de 600.000 e 1.200.000 UI.
- **Cefalexina:** cápsulas e comprimidos de 500 mg e suspensão oral de 50 mg/mL.
- **Ceftriaxona:** pó para solução injetável de 250 mg, 500 mg e 1 g.
- **Estolato de eritromicina:** suspensão oral de 25 mg/mL e 50 mg/mL e comprimidos de 500 mg.
- **Fenoximetilpenicilina potássica (penicilina V) recomendação para pacientes até 5 anos de idade:** pó para solução oral de 80.000 UI/mL.
- **Hidroxiureia (HU):** cápsulas de 500 mg e comprimidos revestidos de 100 mg.

Os Quadros a seguir apresentam os esquemas de administração dos medicamentos para DF.

Quadro III - Tratamento e esquemas de administração.

Medicamentos	Esquemas de administração
Hidroxiureia	Dose inicial recomendada 15 mg/kg/dia, por via oral, em dose única. Aumentar em 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas até a dose máxima de 35 mg/kg/dia ou ocorrência de toxicidade. Administração por faixa de peso: Crianças até 25 kg: Usar comprimido revestido de 100 mg, que pode ser fracionado (50 mg cada). Comprimidos podem ser desintegrados em água antes do uso. Pessoas acima de 25 kg: Usar cápsula de 500 mg dissolvida em 10 mL de água destilada/filtrada (50 mg/mL). Administração da dose correta por peso com seringa descartável. Manutenção do tratamento: Tempo indeterminado enquanto houver resposta clínica e laboratorial. Cerca de 25% dos pacientes podem não responder ao tratamento, possibilitando suspensão após 2 anos.
Alfaepoetina	A dose recomendada de alfaepoetina é de 12.000 UI, divididas em três aplicações por semana (4.000 UI por aplicação), administrada por via subcutânea ou intravenosa.
Ácido Fólico	Recomendação internacional: 1 mg/dia. Dosagem baseada no peso e idade: Crianças até 1 ano ou até 10 kg: ½ comprimido (2,5 mg) 3x/semana. Pacientes a partir de 10 kg ou 1 ano: 1 comprimido (5 mg) 3x/semana. Monitoramento de níveis séricos: Manter níveis de ácido fólico abaixo de 17 ng/mL (acima disso pode aumentar citocinas inflamatórias e reduzir linfócitos NK).
Quelantes de Ferro	Seguir o PCDT da Sobrecarga de Ferro do MS.
Analgésicos	Seguir o PCDT da Dor Crônica do MS.

TRATAMENTO (continuação)

Quadro IV - Tratamento profilático recomendado para crianças de 3 meses a 5 anos de idade.

Profilaxia antimicrobiana	
Medicamentos	Esquemas de administração
Penicilina V oral (fenoximetilpenicilina)	Crianças menores de 3 anos de idade ou peso de até 15 kg: 125 mg (equivalente a 200.000 UI ou 2,5 mL) a cada 12 horas (250 mg/dia) Crianças acima de 3 anos de idade ou peso entre 15 e 25 kg: 250 mg (equivalente a 400.000 UI ou 5 mL) a cada 12 horas (500 mg/dia)
Benzilpenicilina benzatina IM (penicilina G)*	Pacientes com peso até 10 kg: 300.000 UI a cada 4 semanas Pacientes entre 10 e 20 kg: 600.000 U a cada 4 semanas Pacientes acima de 20 kg: 1.200.000 U a cada 4 semanas
Estolato de eritromicina oral	Em caso de alergia à penicilina: 20 mg/kg duas vezes ao dia (40 mg/kg/dia)
Profilaxia antimicrobiana	
Situação	Esquemas de administração
Esquema básico	Crianças menores de 5 anos Amoxicilina: 50 a 100 mg/kg/dia IV de 8/8 horas Crianças acima de 5 anos Penicilina G cristalina 100.000 a 250.000 U/Kg/dia IV 6/6 horas Adultos Penicilina G cristalina 1.000.000 a 5.000.000 UI/dia IV 6/6 horas; dose máxima de 24.000.000 UI/dia
Esquema alternativo	Crianças Ceftriaxona 50 a 75 mg/kg/dia, IV, 12/12 horas (máx. 4 g/dia) Adultos Ceftriaxona 1 a 2g/dose IV, 12/12 horas (máx. 4 g/dia)
* Na impossibilidade de uso por via oral. A via oral deve ser retomada logo que possível. Em caso de suspeita de infecção por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , utilizar estolato de eritromicina, claritromicina ou azitromicina. Para meningite, usar ceftriaxona (100 mg/kg/dia, IV) por no mínimo 10 dias.	
Antibióticos alternativos - Amoxicilina 10 mg/kg duas vezes ao dia (máximo 250 mg por dose); - Azitromicina 5 mg/kg uma vez ao dia (máximo 250 mg por dose); - Cefalexina 25 mg/kg duas vezes ao dia (máximo 250 mg por dose);	

Tratamento em populações específicas

Complicações renais deve-se monitorar função renal por volta dos 3 a 5 anos de idade e, na idade adulta, 4 a 6 vezes/ano.

Complicações cardíacas e pulmonares:

- Hipertensão pulmonar arterial (HAP) é frequente em pacientes com DF e o diagnóstico e tratamento da HAP deve seguir o PCDT de Hipertensão Pulmonar vigente do MS.
- A cardiomiopatia está sendo cada vez mais identificada em indivíduos com DF e a fibrose miocárdica difusa é comum nessa população. A realização do ecodoppler cardíaco e exercício de caminhada de 6 minutos devem ser realizados para monitoramento e identificação precoce desta complicação.

Gestação e contracepção: Gestantes com DF podem apresentar disfunção placentária em grau variado, maior frequência de infecções durante a 1ª metade da gestação, maior incidência de parto prematuro e aumento da mortalidade perinatal. Mulheres com DF devem ser informadas sobre os riscos relacionados à gravidez que incluem CIUR, eclâmpsia, pré-eclâmpsia, infecções por asplenia, tromboembolismo venoso, aloimunização, diabetes gestacional e parto prematuro. Além disso, abortos são mais frequentes em DF, especialmente em pacientes HbSS e, em alguns casos, a puberdade tardia pode retardar a 1ª gravidez. Todos os medicamentos considerados inseguros para o feto devem ser descontinuados, incluindo HU, quelantes de ferro (desferal, desferroxamina ou deferiprona) e inibidores da ECA. Deve-se optar primeiramente pelo uso de progestágenos (como acetato de medroxiprogesterona 150 mg, intramuscular trimestralmente) em detrimento aos contraceptivos hormonais combinados em decorrência do menor risco de trombose.

Casos emergenciais:

- Síndrome torácica aguda (STA)** pode incluir um ou mais dos seguintes sintomas: dor torácica intensa, tosse, febre, sintomas respiratórios, hipoxemia e/ou novo infiltrado ao RX de tórax. Recomenda-se internação e monitoramento de hemograma, contagem de reticulócitos, hemocultura, saturação de oxigênio e RX de tórax.

- Sequestro esplênico** vai recorrer em até 50% daqueles que tiveram o 1º episódio, e a esplenectomia é frequentemente usada após o primeiro evento agudo para prevenir a recorrência após os 5 anos.
- Síndrome de hiper-hemólise:** exacerbação súbita da hemólise com piora da anemia, uma reação potencialmente fatal que pode ocorrer após a transfusão. O tratamento deve incluir hidratação e início imediato da terapia imunossupressora com glicocorticoide.

Consultar item 7.3 e 7.4 Tratamento do PCDT Doença Falciforme.



CASOS ESPECIAIS

A terapia com HU em crianças com DF tipo HbSC, HbSD ou HbSβ-tal, menores de 2 anos, deve ser avaliada considerando riscos e benefícios. Pode ser prescrita a partir de 9 meses, com critérios de inclusão e ao menos um fator adicional:

- Dactilite (no primeiro ano de vida); ou
- 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).



MONITORIZAÇÃO

HIDROXIUREIA (HU)**Objetivo de avaliar a efetividade clínica e segurança do tratamento.**

Os exames para a avaliação inicial são: Eletroforese de Hb; Dosagem de HbF; Hemograma com plaquetas; Sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV; Dosagem sérica de creatinina, TGO/AST e TGP/ALT; Dosagem sérica de Beta-HCG ou teste rápido de gravidez. Já os exames de Monitoramento devem ser considerados conforme avaliação médica para orientar o tratamento e a necessidade de ajustes de dose e, portanto, não devem ser interpretados como exames obrigatórios para dispensação e continuidade do tratamento (incluem Dosagem de HbF; Hemograma com plaquetas; Dosagem sérica de creatinina, TGO/AST e TGP/ALT; Dosagem sérica de Beta-HCG ou teste rápido de gravidez)

Crítérios de interrupção

- Em caso de toxicidade demonstrada por exames laboratoriais, a HU deve ser suspensa até a recuperação hematológica (verificação de parâmetros hematológicos aceitáveis). A dose de reinício do tratamento é 5 mg/kg/dia menor que a dose em uso no momento da intoxicação, seguindo a mesma escala de aumento progressivo a cada 4 semanas. Deve-se seguir 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. Caso haja ocorrência de toxicidade 2 vezes para a mesma dose, esta passa a ser considerada a dose máxima tolerada e não deverá ser mais utilizada.

Precauções

- A HU possui excreção renal - considerar redução da dose quando com comprometimento renal com ajuste de acordo com a depuração da creatinina:
 - 10 a 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.
- HU é genotóxica com risco de carcinogenicidade, e pode causar dano fetal quando administrado em grávidas. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a adotar métodos contraceptivos durante a terapia com HU. Esta deve ser descontinuada aproximadamente 3 meses antes da concepção.
- Em lactantes recomenda-se que os riscos e benefícios do tratamento sejam avaliados nestes casos.
- Pacientes com sorologia positiva para hepatites B e C poderão fazer uso da HU desde que monitorados mensalmente com provas de função hepática.
- Pacientes HIV positivos a HU pode ser utilizada, tendo sido descrito aumento do risco de neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática, principalmente quando associada a antirretrovirais como didanosina e estavudina. Em pacientes HIV positivos que apresentem quadro de pancreatite ou toxicidade hepática durante o uso de HU, esta deverá ser suspensa e o seu uso contraindicado. Não há dados que sustentem recomendações de ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática.
- A HU pode levar à macrocitose, o que pode mascarar o desenvolvimento da deficiência de ácido fólico.

Eventos adversos

- A HU é relativamente atóxica. A mielossupressão é a toxicidade previsível e limitadora da dose. Podem ocorrer alterações na pele, cabelos e unhas e distúrbios gastrointestinais. A HU aparentemente não piora o número e a qualidade do esperma. Não parece haver eventos adversos no crescimento ou desenvolvimento em crianças com o uso a longo prazo.
- Indivíduos que recebem HU podem apresentar aumento nos níveis de creatinina sérica, ureia, ácido úrico e glicemia. Foram descritas alterações na pele, alterações nas unhas e úlceras nas pernas, embora não esteja claro se a HU foi responsável. Indivíduos que receberam doses de hidroxiureia acima do permitido desenvolveram toxicidade muco cutânea, com eritema e dor nas palmas e plantas das mãos e pés; descamação, hiperpigmentação generalizada; e/ou estomatite. Nestes casos, a dose deve ser interrompida e devem ser utilizados tratamentos de suporte.
- Em caso de eventos adversos significativos deve ser feito ajuste de dose ou interrupção de tratamento.
- O uso da HU pode ser mantido na vigência de evento adverso leve, desde que haja acompanhamento regular de um especialista. A ocorrência de evento adverso moderado ou grave exige suspensão do uso. No entanto, o medicamento pode ser reintroduzido, de acordo com o dano causado e a vontade do usuário.

ALFAEPOETINA

O paciente elegível para uso de alfaepoetina deverá estar em uso de HU. Para início do tratamento ou alterações na dose, recomenda-se que seja apresentado resultado de hemograma dos últimos 3 meses. Recomenda-se que, durante o tratamento com este medicamento, o hemograma seja monitorado ao menos

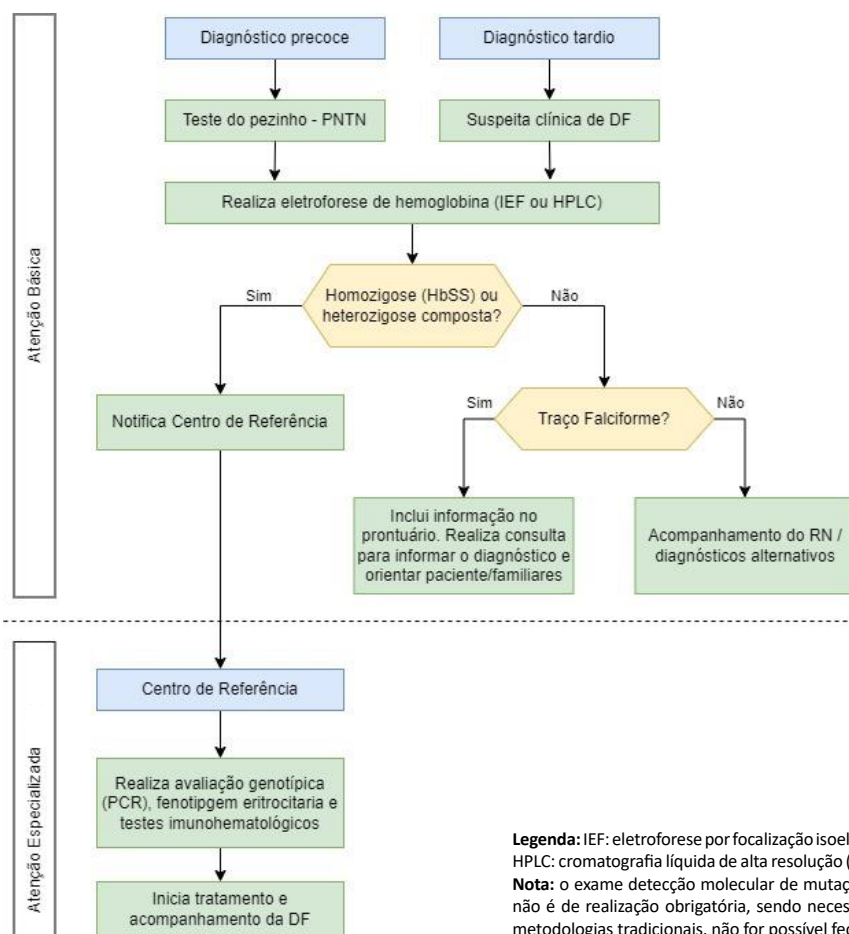
1 a 2 vezes por mês, até que níveis estáveis de hemoglobina sejam atingidos. Uma vez que a hemoglobina atinja os valores desejados, recomenda-se monitoramento mensal nos seis primeiros meses, e depois, a cada três meses. Portanto, o hemograma é um exame de monitoramento e não deve ser interpretado como obrigatório para dispensação e continuidade do tratamento.

Critérios de interrupção

- A alfaepoetina deverá ser mantida por tempo indeterminado em caso de diminuição da necessidade transfusional para manter a hemoglobina basal. O tratamento com alfaepoetina deverá ser suspenso na seguinte situação:
- Se após 6 meses de tratamento não ocorrer diminuição da necessidade transfusional para atingir a hemoglobina alvo ($Hb \geq 8,5g/dl$ ou aumento $\geq 1,5g/dl$ da sua Hb basal).
- TCHC: o acompanhamento deve seguir o protocolo específico para os casos de TCHT alógeno adotado pelo centro de transplante. Para os pacientes encaminhados ao TCHT, a HU deve ser suspensa 4 semanas antes do início do condicionamento para o transplante, e apenas reintroduzida caso não ocorra a pega do transplante.

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA

O tratamento profilático com penicilina V deve ser mantido desde o diagnóstico até os 5 anos de idade, conforme os critérios de incorporação do medicamento. A asplenia por si só não é uma contraindicação para qualquer vacinação, incluindo vacinas vivas, não existem evidências do aparecimento de vaccínia em paciente com DF em uso de HU, incluindo vacinas com vírus vivos. É provável que os benefícios da redução de infecções em indivíduos funcionalmente asplênicos superem os riscos associados às vacinas vivas.

FIGURA 1 - FLUXO DE DIAGNÓSTICO E ENCAMINHAMENTO AOS CENTROS DE REFERÊNCIA.

Legenda: IEF: eletroforese por focalização isoeletrica (isoelectric focusing electrophoresis); HPLC: cromatografia líquida de alta resolução (high performance liquid chromatography).

Nota: o exame detecção molecular de mutação em hemoglobinopatias (confirmatório) não é de realização obrigatória, sendo necessário somente nos casos em que, com as metodologias tradicionais, não for possível fechar o diagnóstico.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 16, de 01 de novembro de 2024 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midi%C3%A1s/protocolos/pcdt-da-doen%C3%A7a-falciforme>