

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
ESCOLA DE ENFERMAGEM E SAÚDE COLETIVA  
BACHARELADO EM SAÚDE COLETIVA**

**Epidemiologia da Doença Falciforme no  
Rio Grande do Sul**

**RAFAEL MELLO DA SILVA**

**Porto Alegre, julho de 2018.**

**RAFAEL MELLO DA SILVA**

**Epidemiologia da Doença Falciforme no  
Rio Grande do Sul**

Trabalho de Conclusão de Curso em formato de monografia apresentada como exigência parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof. Dra. Fernanda Souza de Bairros

**Porto Alegre, julho de 2018.**

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	4
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
2.1 A Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: a luta por direitos.....	6
2.2 Quesito raça/cor .....	8
2.3 Doença Falciforme: definição e perfil epidemiológico.....	10
3 OBJETIVOS .....	13
3.1 Objetivos Gerais.....	13
3.2 Objetivos Específicos .....	13
4 METODOLOGIA.....	14
4.1 Tipo do estudo.....	14
4.2 População e amostra.....	14
4.3 Fonte de dados .....	14
4.4 Variáveis do estudo .....	15
4.4.1 Desfecho.....	15
4.4.2 Explanatórias.....	15
4.5 Processamento e análise dos dados.....	15
5 RESULTADOS .....	16
6 DISCUSSÃO.....	19
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS.....	24
ANEXO 1: PORTARIA SAS/MS Nº 55 de 29 de janeiro de 2010.....	26
ANEXO 2: PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA FALCIFORME .....	27
ANEXO 3: TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE HIDROXIURÉIA.....	34

## 1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo. Ela afeta a hemoglobina (Hb), originando uma hemoglobina anormal denominada S (HbS). Estima-se que aproximadamente 7% da população mundial seja acometida pelos transtornos das hemoglobinas, representados, na sua maioria, pelas Talassemias e pela doença falciforme (Loureiro, 2005).

A Doença Falciforme é uma doença de grande relevância clínica e epidemiológica, e se constitui a doença genética mais comum da população negra. A investigação desta doença na população só foi possível por meio da luta social de movimentos de mulheres negras, em prol de um tratamento igualitário e justo e posteriormente firmado em 2001, por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).

Segundo dados do Ministério da Saúde, há estimativa do nascimento de 3.000 crianças com a patologia a cada ano no Brasil, evidenciando a relevância da doença no quadro epidemiológico do país. Cerca de 0,1% a 0,3% da população negra é afetada pela doença, e estima-se a existência de pelo menos estima-se que 7.200.000 pessoas sejam portadoras do traço falcêmico (HbAS) (Loureiro, 2005).

De modo geral, além do transtorno falciforme ser uma anemia crônica, as diferentes formas dessas doenças falciformes caracterizam-se por numerosas complicações que podem afetar quase todos os órgãos e sistemas, com morbidade expressiva, redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida. Portadores da Doença Falciforme são vulneráveis às infecções principalmente do trato respiratório, cerca de 20 a 30% das mortes são em decorrência de complicações pulmonares (Ramos, 2005).

O reconhecimento tardio de tais doenças pode levar à morte nos primeiros anos de vida. A literatura existente no Brasil fornece pouca informação acerca do comportamento da doença falciforme, em seus diversos aspectos.

Ao ser compreendida como “uma questão de saúde pública”, uma vez que a população brasileira é considerada mestiça, esforços se revelaram para que as políticas públicas em torno da atenção aos portadores da anemia falciforme resultassem no Programa de Atenção à Anemia Falciforme, destinado a todos brasileiros.

Neste sentido, devido a lacuna do conhecimento sobre essa temática no Rio Grande do Sul e dada a relevância do tema, este presente trabalho tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico da Doença Falciforme no estado do Rio Grande do Sul por meio dos indicadores de mortalidade, internação hospital e dispensação de medicamentos para doença falciforme.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

No Marco Teórico deste trabalho, transcorreremos por uma revisão de literatura sobre a Política Nacional de Saúde Integral da População Negra, o quesito raça/cor como ferramenta importante para monitoramento e avaliação das iniquidades em saúde e por fim a definição e epidemiologia da Doença Falciforme no Brasil.

Abordar a Saúde da População Negra não é e nunca será uma tarefa fácil. É sabido que o racismo é um determinante social da saúde e que tem como consequência as desigualdades que existem em nossa sociedade, mesmo assim, sempre pensamos nas questões raciais como distantes de algumas realidades.

O racismo interpessoal e institucional são problemas reais para os afro-brasileiros pobres e membros da classe trabalhadora. Mas suas vidas são afetadas por tantos outros problemas, e a ideologia racial brasileira oferece-lhes incentivos tão fortes para ignorar um problema que raramente assume uma forma aberta e explícita, que relativamente poucos deles respondem ao chamado dos ativistas negros para um movimento de combate ao racismo. (ANDREWS, 1998, p. 313)

### **2.1 A Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: a luta por direitos**

A Política Nacional de Saúde Integral da População Negra (PNSIPN) define os princípios, a marca, os objetivos, as diretrizes, as estratégias e as responsabilidades de gestão voltados para a melhoria das condições de saúde da população negra. Trata-se, portanto, de uma política transversal com gestão e execução compartilhadas entre as três esferas de governo e que deverá atuar articulada às demais políticas do Ministério da Saúde. Esta política serve como base das ações que compete ao gestor estadual, que diz respeito ao desenvolvimento de processos de informação, comunicação e educação, que desconstruam estigmas e preconceitos, fortaleçam uma identidade negra positiva e contribuam para a redução das vulnerabilidades (Brasil, 2006).

De acordo com o Ministério da Saúde, as ações de saúde voltadas à população negra visam inserir o quesito raça-cor como instrumento de identificação de prioridades, programas e políticas públicas. Para diminuir esse índice, entre outras ações, o Município desenvolve capacitações dos profissionais de saúde para que haja mudanças de atitude frente aos problemas enfrentados pela população negra. Além disso, inclui práticas de promoção e educação em saúde da população negra nas rotinas de atenção à saúde e garantia de acesso em todos os níveis do sistema de saúde (Brasil, 2006).

A fim de executar um dos mais importantes dos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), o da equidade, a Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul desde junho de 2004 assumiu o desafio de constituir uma coordenação nesta área para transversalizar com as políticas existentes e articular diretamente com o movimento negro. Reconhecendo as especificidades de gênero e raça será possível a criação de estratégias que efetivem a equidade na atenção à saúde da população negra. Nesta perspectiva, existe a necessidade de uma mobilização de diferentes setores, no sentido da adoção de políticas onde a promoção da igualdade racial e a prevenção dos agravos do racismo seja o cerne do planejamento das políticas públicas. Torna-se fundamental ações de combate às iniquidades raciais, o quesito raça/cor como campo obrigatório e a qualificação permanente dos trabalhadores (as) da saúde.

Sabemos que um dos primeiros passos para minimizar as vulnerabilidades é identificar os direitos não efetivados tanto do ponto de vista individual quanto do coletivo e, em seguida, elaborar estratégias de promoção. A perspectiva universalista do quadro de Direitos Humanos oferece uma referência generalizável sob a qual se pode examinar qualquer contexto social ou estrutura de programa, avaliando o quanto esses afastam (ou aproximam) as pessoas dos mais altos e desejáveis padrões de qualidade de vida. Segundo França Jr. e col (2000), “a identificação das possibilidades e limites da interlocução entre a Saúde Coletiva e os Direitos Humanos pode reforçar a perspectiva de que o bom cuidado em saúde é, acima de tudo, um Direito Humano”.

“O preconceito e a discriminação racial aparecem no Brasil como conseqüências inevitáveis do escravismo. A persistência do preconceito e discriminação após a destruição do escravismo não é ligada ao dinamismo social do período pós- abolição, mas é interpretada como um fenômeno de atraso cultural, devido ao ritmo desigual de mudança das várias dimensões dos sistemas econômico, social e cultural”. (HASENBALG, 1979, p. 73).

Nossa história, construída sobre as bases da desigualdade, reservou para a população negra o lugar das classes sociais mais pobres e de condições mais precárias. Apesar da abolição oficial da escravatura dos povos africanos e seus descendentes, não há como negar que persiste ainda hoje, na nossa sociedade, um racismo silencioso e não declarado. O SUS foi criado para servir o cidadão, mas está servindo de acordo com a classe social, a cor. À medida que as novas políticas forem implantadas, se reverterá a forma como a população será atendida do posto de saúde aos hospitais de alta complexidade. Exemplo, a taxa de mortalidade materna, é mais que o dobro para mulheres negras, em comparação com as brancas (4,79 e 2,09 mulheres por 100 mil habitantes, respectivamente). As taxas de mortalidade por contaminação de HIV também são maiores entre negras (12,29 mulheres por 100 mil habitantes) do que entre brancas (5,45), segundo dados referentes à Região Sudeste (Silva, 2006).

## **2.2 Quesito Raça/Cor**

A raça pode ser concebida como um fato social, referido aos significados atribuídos pelas pessoas a atributos físicos e que servem para demarcar indivíduos e grupos, como uma percepção social que categoriza (ARAÚJO, 1987). A autoclassificação é o método que melhor reflete a identificação do indivíduo com os diversos grupos raciais, pois a miscigenação constante e intensa aumenta a diferenciação dos grupos biológicos que podem compor essas raças. A concepção de branco e não-branco varia, no Brasil, em função do grau de mestiçagem, de indivíduo para indivíduo, de classe para classe, de região para região (ARAÚJO, 1987).



A pessoa se vê conforme o meio onde ela foi criada, mesmo que este seja completamente alheio a realidade perante os olhos de outros. A autoclassificação ajuda, por exemplo, na identificação com a veiculação de campanhas e mensagens que podem transmitir noções raciais. Os “não brancos” sofreram por muito tempo uma verdadeira segregação racial ao redor do mundo baseada numa infundada pressuposição de que as raças negra e indígena seriam inferiores à branca. Infelizmente, mesmo após o fim da escravidão, ainda é frequente a discriminação racial, perpetuando uma série de prejuízos. Constata-se, historicamente, que os negros e os índios sofreram explorações de toda sorte. Em virtude disso, políticas de afirmação vêm sendo implantadas, no intuito de compensar atrocidades no passado cometidas pelo "homem branco" (MELLO, 2016).

As desigualdades presentes no grau de alcance e de impacto das políticas públicas na realidade de mais da metade da população brasileira, que é negra, fazem do quesito raça/cor um instrumento fundamental da ação governamental no planejamento, na avaliação e no alcance de tais políticas públicas. Para que haja um combate à segregação racial, de um *Apartheid*<sup>1</sup> brasileiro, seria necessário combater distinções entre raças, criando as mesmas oportunidades para todos e não forçar uma inclusão maior da população negra no ensino superior justamente baseada na diferenciação racial. O preconceito racial ainda é uma infeliz realidade que precisa ser combatida. Para que haja uma verdadeira igualdade entre pessoas de todas as raças, é necessário combater o preconceito e adotar ações que possibilitem que todos tenham acesso às mesmas oportunidades, sem sofrer discriminação racial ou qualquer outra. Combater o preconceito e adotar ações que possibilitem que todos tenham acesso às mesmas oportunidades, sem sofrer discriminação racial ou qualquer outra. Identificar-se conforme sua raça/cor gera empoderamento e coloca os oprimidos como sujeitos ativos de mudanças sociais numa perspectiva antirracista através das mudanças das instituições sociais e consciência individuais. Logo, empoderamento sob essa perspectiva significa o

---

<sup>1</sup> O apartheid representou a transformação do racismo em lei na África do Sul - a segregação racial foi legalmente aceita entre 1948 e 1994. Foi o regime do apartheid que retirou os direitos dos negros e deu privilégios aos brancos, minoria no país. A discriminação institucionalizada teve início quando o Partido Nacional da África do Sul ganhou as eleições. Em 1949, os casamentos mistos foram proibidos. Em 1950, a Lei da imoralidade proíbe a relação sexual entre brancos e negros. No mesmo ano, a população é cadastrada e separada por raça, além de ser dividida fisicamente com a formação de áreas residenciais específicas.

comprometimento com a luta pela equidade (MELLO, 2016).

Trabalhar com o quesito cor nos serviços de saúde é uma mudança de atitude frente aos problemas enfrentados pela população negra; para que haja inclusão de práticas de promoção e educação em saúde da população negra nas rotinas de atenção à saúde e garantia de acesso em todos os níveis do sistema de saúde. Segundo dados, a expectativa de vida desagregada por gênero e raça revela para os segmentos da população, respectivamente: homem branco 69 anos, mulheres brancas 71 anos, homens negros 62 anos e mulheres negras 66 anos. A média de expectativa de vida para o total de brancos é de 70 anos e para o total de negros é de 66,8 anos (IBGE, 2010).

As reivindicações por políticas de equidade vêm de longa data e o Ministério da Saúde incluiu raça/cor como quesito obrigatório das declarações de óbito a partir de 1996, mas o dado ainda apresenta importante proporção de ignorados. Nenhum dos demais registros do SUS, morbidade hospitalar, ambulatorial, de doenças de notificação compulsória registram cor, embora os prontuários médicos a cite. Ainda em relação ao quesito raça/cor, no estado do Rio Grande do Sul existe a Lei Estadual 13.694 de 2011, que estabelece a inclusão dos itens de raça e etnia nos dados cadastrais da Administração Estadual. Porém, sua aplicação merece aprimoramento para melhorar a produção de dados. A capacitação e sensibilização tanto de trabalhadores quanto de usuários do sistema de saúde sobre a importância da coleta do quesito é uma das chaves desse aprimoramento. Uma coleta eficiente, garantida pela autodeclaração do usuário e pelo preenchimento correto do trabalhador, poderá reverter na construção de indicadores que orientem a elaboração de políticas públicas de promoção da equidade racial na saúde.

### **2.3 Doença Falciforme: definição e perfil epidemiológico**

É uma das doenças genéticas e hereditárias mais comuns no Brasil. É causada por uma modificação no gene (DNA) que, em vez de produzir a hemoglobina A, de adulto, produz em seu lugar outra hemoglobina diferente chamada S. Esta mutação ocorreu no continente africano e apresenta altas incidências na África, Arábia Saudita e Índia. No Brasil tem presença significativa

com maior incidência na população afro descendente.

Se uma pessoa recebe um gene do pai e outro da mãe para produzir a hemoglobina S ela nasce com um par de genes SS e assim terá o que se popularizou como “anemia falciforme”. O gene que produz a hemoglobina S pode combinar-se com outras alterações hereditárias das hemoglobinas como C, D, E, beta e alfa Talassemia<sup>2</sup>, dentre outras, gerando combinações que se apresentam com os mesmos sinais e sintomas da combinação SS e são tratadas da mesma forma. O conjunto de combinações SS, SC, SD, SE, S/beta talassemia, S/alfa talassemia denomina-se DOENÇA FALCIFORME (DF) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Se uma criança receber de um dos pais o gene para hemoglobina S e do outro o gene para hemoglobina A, ela não terá doença e sim o traço falciforme (AS), e não terá a doença por isto não precisará de tratamento especializado, mas deve saber que se tiverem filhos/filhas com outra pessoa que também herdou o traço S ou C ou D ou E ou outros, poderá ter uma criança com doença falciforme. A hemoglobina S faz com que as hemácias adquiram a forma de foice (falcizadas) em ambiente de baixa oxigenação, não exercendo a função de oxigenar o corpo de modo satisfatório. As hemácias falcizadas têm dificuldades de circular na corrente sanguínea e podem provocar obstrução vascular. Como consequência, as pessoas com essa doença apresentam crises de dores intensas, isquemia, necrose, disfunção e danos irreversíveis a tecidos e órgãos, além de uma anemia crônica. As manifestações clínicas da doença ocorrem a partir do primeiro ano, estendem-se durante toda a vida e apresentam grande variabilidade. O problema clínico mais freqüente é a crise dolorosa vaso oclusiva, mas outras intercorrências de relevância clínica são a síndrome torácica aguda, e as infecções bacterianas, que com a crise dolorosa levam a internações hospitalares, morbidade e morte. Os homens podem ser acometidos de priapismo, neste caso com ereção genital involuntária e involuntária e intensamente dolorosa que se não cuidada a tempo pode levar a mutilação do órgão genital.

---

<sup>2</sup> A **talassemia** é uma doença hereditária que se caracteriza pela redução do número de glóbulos vermelhos, também conhecidos como eritrócitos ou hemácias, o que pode acarretar no desenvolvimento de anemia.

O perfil demográfico Da Doença Falciforme está:

- Na distribuição: a Doença Falciforme está dispersa na população de forma heterogênea, com prevalência mais alta nos estados com maior concentração de afro descendentes.

- Na Taxa de letalidade infantil: 80% das crianças não cuidadas não alcançam cinco anos de vida.

- Letalidade perinatal sem cuidados é de 20 a 50%.

Dados dos programas estaduais de triagem neonatal mostram que no estado da Bahia a incidência da DF é de 1:650, enquanto a do traço falciforme é de 1:17, entre os nascidos vivos. No Rio de Janeiro 1:1300 para a doença e 1:20 de traço. Em Minas Gerais é na proporção de 1:1400 com a doença e de 1:30 com traço falciforme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Loureiro (2005) em seu estudo que apresenta a Epidemiologia da Doença Falciforme no Brasil, descreve que cerca de 0,1% a 0,3% da população negra é afetada pela doença. E estima-se a existência de pelo menos dois milhões de portadores da HbS (heterozigotos). Na região Sudeste, a prevalência estimada de heterozigotos é de 2% na população geral e, entre os negros, de 6% a 10%. Em um estudo de base populacional em Minas Gerais foi relatada incidência de um caso novo homozigoto para cada 2.800 nascimentos para a doença falciforme. Já no Estado do Rio de Janeiro a incidência de um caso novo dessa doença é para cada 1.196 nascimentos.

No Brasil, observou que 78,6% dos óbitos devidos à doença falciforme ocorreram até os 29 anos de idade. A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença. (Loureiro, 2005)

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos Gerais**

Descrever indicadores epidemiológicos da Doença Falciforme no estado do Rio Grande do Sul de 2010 a 2016.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Revisão da literatura acerca da Epidemiologia da Doença Falciforme.
- Descrever a taxa de mortalidade por Doença Falciforme segundo idade, sexo e raça cor no estado do Rio Grande do Sul
- Descrever a dispensação de medicamentos para Doença Falciforme no Rio Grande do Sul.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo do estudo**

Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo de indicadores epidemiológicos da Doença Falciforme no estado do Rio Grande do Sul. Os dados analisados são de bancos de dados do DATASUS, serviços de saúde e pesquisas relacionadas ao assunto.

### **4.2 População e amostra**

População pode ser definida como um conjunto de elementos passíveis de serem mensurados, com respeito às variáveis que se pretende levantar, podendo ser formada por pessoas, famílias, estabelecimentos industriais, ou qualquer outro tipo de elementos, dependendo basicamente dos objetivos da pesquisa. (BARBETTA, 2001, p.41).

A população do presente estudo são todas as pessoas que foram a óbito por Doença Falciforme no estado do Rio Grande do Sul.

Sabe-se que Doença Falciforme é mais prevalente na população negra. Segundo o Censo demográfico de 2010, a população autodeclarada negra (pretos e pardos) do Rio Grande do Sul totaliza 1.725.166 pessoas, o que representa 16,13% dos habitantes do estado.

### **4.3 Fonte de dados**

Os dados serão extraídos de duas bases de dados:

- a) Sistema de Informação de Mortalidade: disponível no Departamento de Informática do SUS (Datasus) SIM/SUS<sup>3</sup>, a partir dos atestados de óbitos
- b) Cadastro de Dispensação de Medicamentos para Doença Falciforme: disponível na Secretaria Estadual de Saúde do RS

---

<sup>3</sup> O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) foi criado pelo DATASUS para a obtenção regular de dados sobre mortalidade no país. A partir da criação do SIM foi possível a captação de dados sobre mortalidade, de forma abrangente, para subsidiar as diversas esferas de gestão na saúde pública. Com base nessas informações é possível realizar análises de situação, planejamento e avaliação das ações e programas na área.

## **4.4 Variáveis do estudo**

### **4.4.1 Desfecho:**

Como critério de inclusão, na seleção dos casos serão incluídos os códigos da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) referentes à doença falciforme, informados no campo “diagnóstico principal” ou “diagnóstico secundário” D57.0 (anemia falciforme com crise), D57.1 (anemia falciforme sem crise), D57.2 (transtornos falciformes heterozigotos duplos), D57.3 (Estigma falciforme) ou D57.8 (outros transtornos falciformes). Os dados coletados nas bases de dados serão exportados para o Excel 2007 e posteriormente analisados no programa SPSS 18.0.

### **4.4.2 Explanatórias:**

As variáveis independentes incluem: faixa etária, raça/cor, sexo e local de ocorrência.

## **4.5 Processamento e análise dos dados**

Os dados obtidos serão extraídos para o Programa Excel (Microsoft®) e posteriormente será transportado para o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) versão 18.0(IBM Corp.) .

## 5 RESULTADOS

No período de janeiro de 2006 a dezembro de 2016, segundo dados triados no Rio Grande do Sul, a mortalidade geral foi de 1.741.632 pessoas, sendo que, 76 em decorrência da Doença Falciforme, o que representa 4,36 casos para cada 100.000 óbitos em todo o estado. No perfil epidemiológico de mortalidade por DF no RS (Tabela 1), observou-se que a faixa etária mais atingida foi entre 20 a 29 anos, sendo 27,63%; 52,63% do sexo feminino; 47,37% de cor preta; 90,8% dos óbitos ocorreram em hospitais e 61,84% dos óbitos são provenientes da macrorregião metropolitana do estado.



Tabela 1 . Perfil Epidemiológico de Mortalidade por Doença Falcifome no Rio Grande do Sul, no período de 2006 a 2016 (N=76)

<b>Característica</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Faixa etária</b>		
0 a 9 anos	8	10,53
10 a 19 anos	5	6,58
20 a 29 anos	21	27,63
30 a 39 anos	16	21,05
40 a 49 anos	8	10,53
50 ou mais	18	23,68
<b>Sexo</b>		
Feminino	40	52,63
Masculino	36	47,37
<b>Raça/cor</b>		
Branca	24	31,58
Preta	36	47,37
Parda	12	15,79
Ignorado	4	5,26
<b>Local de ocorrência</b>		
Hospital	69	90,79
Outro estabelecimento	2	2,63
Domicílio	3	3,95
Outros	2	2,63
<b>Macrorregião</b>		
Centro-oeste	4	5,26
Metropolitana	47	61,84
Missioneira	1	1,32
Norte	5	6,58
Serra	4	5,26

Sul	13	17,11
Vales	2	2,63

A tabela 2 apresenta a dispensação de medicamentos para Doença Falciforme no estado do Rio Grande do Sul, segundo faixa etária e sexo. Observa-se que 39,3% das pessoas que recebem medicação pertencem a faixa etária de 0 a 9 anos; e 50,3% dos medicamentos são dispensados para pacientes do sexo feminino.

Tabela2. Dispensação de medicamentos para portadores de DF no RS no período de 2012 a 2016.

<b>Característica</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>Faixa etária</b>		
0 a 9 anos	153	(39,3)
10 a 19 anos	56	(14,4)
20 a 29 anos	42	(10,8)
30 a 39 anos	57	(14,7)
40 a 49 anos	27	(6,9)
50 anos ou mais	54	(13,9)
<b>Sexo</b>		
Não declarado	12	(3,08)
Feminino	196	(50,38)
Masculino	181	(46,52)
<b>Total</b>	<b>389</b>	<b>(100)</b>

## 6 DISCUSSÃO

Após a revisão e leitura de artigos, procedeu-se à compreensão e análise das contribuições teóricas trazidas pelos autores através do resgate dos pontos centrais por eles abordados visando a escolha de 7 artigos (Quadro 1) para análise deste estudo. Esta tabela constitui-se de referência(s), local, indicador, número de sujeitos, resultado e achados. Este estudo se dedicou a ponderar e dar visibilidade aos índices de morbi-mortalidade da Doença Falciforme no estado do Rio Grande do Sul e no Brasil. Para este estudo, buscou-se encontrar casos de Doença Falciforme em outros registros dos sistemas de saúde, porém verificou-se a dificuldade e a falta dos mesmos para uma construção mais ampla do problema no estado.

O Ministério da Saúde (2005) preconiza que a idade para a coleta das amostras é de até 7 dias, ressaltando que as coletas realizadas nas primeiras 48 horas são consideradas precoces, pois poderão fornecer resultados falsos negativos para as doenças triadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal. Portanto, a idade considerada ideal é de 3 a 7 dias de vida e acima de 30 dias é inadequada. Para a sua maior eficácia ele deve ser feito entre o 3º e o 5º dia de vida do bebê, porém é aceitável que se faça este exame até o 30º dia de vida.

Observou-se que dos 76 óbitos ocorridos entre 2006 a 2016, 48 (63,16%) eram de pessoas pretas e pardas, o que corrobora que a doença é mais predominantemente em pessoas de raça/cor negra. Os estudos sobre doença falciforme reconhecem a importância da relação entre a idade e a mortalidade. Segundo eles, existe um ápice de incidência de morte na faixa etária de um a três anos, sendo as infecções bacterianas a causa principal. Neste estudo a principal faixa de óbitos encontra-se entre 20 a 29 anos (27,63%), evidenciando um aumento progressivo da expectativa de vida resultando no crescimento do número de pessoas portadoras de doenças crônicas, ou seja, daquelas que não são passíveis de cura.

A hemoglobina HbS provoca uma anemia hemolítica crônica grave que se manifesta pela primeira vez prematuramente na infância e é frequentemente fatal antes dos 30 anos de idade. Com os cuidados médicos modernos, no entanto, muitos pacientes apresentam maior sobrevida. Embora o presente trabalho tenha apontado que cerca (3,5%).

Dificuldade na identificação de situações de risco para o paciente podem ser fatores que contribuíram para o cenário outros (2%). No estado, a macrorregião de saúde que mais teve óbitos foi a Metropolitana com um total de 47 (35,7%), seguida da Sul 13 (9,8%) e tendo o menor índice na macrorregião dos Vales 2 (1,5%).

No quadro apresenta-se os principais achados referente a epidemiologia da Doença Falciforme nas regiões do Brasil.

### Quadro 1. Resumo de artigos nacionais sobre a Epidemiologia da Doença Falciforme no Brasil

Referência	Local	Indicador	Nº Sujeitos	Resultado	Achados
Ramos JT et al. 2015	Nordeste	Mortalidade	60.954	20 a 29 anos	Há um predomínio entre jovens e adultos que podem estar relacionados à elevada letalidade da doença e ao seu grau de agressividade no corpo do portador, devido às complicações em decorrência do processo patológico, que refletem na baixa expectativa de vida desses pacientes.
Martins PRJ et al. 2010	Centroeste	Morbimortalidade	151	0 a 19 anos	Dos óbitos dos DF ocorridos durante as internações, a média de idade foi de 33,5 anos, no gênero masculino de 33,7 anos, no feminino de 46,5 anos se considerarmos adultos, e somente uma criança do gênero feminino, variando entre 6 e 50 anos e a <i>causa mortis</i> em seis pacientes foi falência de múltiplos órgãos e sistemas.
Loureiro MM et al. 2005	Nordeste / Centroeste	Internações	9.349	0 a 20 anos	A mediana de idade variou de 11,0 a 12,0 anos e cerca de 70% das internações foram abaixo dos 20 anos. A mediana de dias de permanência hospitalar variou com a idade e o tipo de admissão. O tipo de admissão mais freqüente foi pela emergência (65,6 a 90,8%). Foi observada maior letalidade hospitalar entre adultos. A mediana da idade do óbito foi baixa (26,5 a 31,5 anos).
Felix AA et al. 2010	Centroeste	Morbidades	47	18 a 30 anos	6,4% dos pacientes não tinham nenhuma escolaridade enquanto 42,5% tinham o ensino médio completo ou superior; 74,5% moravam em bairros periféricos; 8,5% eram empregadas domésticas, 10,6% aposentados, 17,0% estudantes (sem atividade laboral) e 27,6% não tinham profissão definida; 42,5% não tinham renda, ou a mesma era ignorada, e 48,9% tinham renda de até um salário mínimo.
Martins MMF et al. 2017	Nordeste	Internações	8.103	5 a 14 anos	No período de 2008 a 2014 no estado da Bahia por anemia falciforme, 4.220 (52,1%) eram indivíduos do sexo masculino, e

					das internações por faixa etária, cerca de 34% refere-se à faixa etária de 5-14 anos. Raça/cor, mais da metade das internações registradas no SIH-SUS não apresentavam informações para esse campo da Autorização de Internação hospitalar, seguido da raça/cor parda, que corresponde a 29,7%
Daudt LE et al. 2002	Sul	Triagem Neonatal	1.615	0 anos	Das 1.615 amostras, 39 foram classificadas como alteradas. Duas outras foram acrescentadas a estas, pois, apesar de normais, eram nascimentos gemelares de pacientes com alteração. Assim, 41 crianças foram chamadas para repetir a eletroforese em acetato de celulose e em citrato de ágar.
Fernandes AP et al. 2010	Centroeste	Mortalidade	1.396	0 a 7 anos	Em 7 anos, ocorreram 78 óbitos. Desses, 41 ocorreram em crianças do gênero masculino (52%) e 37 em pacientes do feminino (48%). A maioria das crianças que faleceram residia em área urbana (78%) e em municípios de pequeno porte, com população de até 50.000 habitantes (56,4%).

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as informações analisadas, este estudo salienta a necessidade de mais pesquisas e desenvolvimento de informações sobre a Doença Falciforme no estado do Rio Grande do Sul. Logo, sua finalidade é voltar-se para a construção de conhecimento a respeito de um grave problema epidemiológico que acomete uma parcela da população rio-grandense.

Não se trata mais de uma doença predominante negra, o que torna sua incidência ainda maior. No Brasil, a doença falciforme foi propagada pela imensa quantidade de indivíduos nativos da África na época da escravidão. Entre os africanos muitas pessoas portavam o traço e ao virem para o Brasil miscigenaram-se com os povos que aqui já estavam transmitindo o traço para uma boa parcela da população. Também as migrações europeias chegaram portando o traço falciforme, gerando assim sua disseminação com a miscigenação. Não sendo diferente no sul do país, onde a migração europeia é expressiva. Além de ser uma doença grave, acaba tendo maiores complicações na população negra e de baixa renda, que enfrenta ainda o estigma do racismo.

No decorrer da escrita, verificou-se a importância da Política Nacional de Triagem Neonatal para os nascidos vivos que apresentam a moléstia, uma vez que proporciona o diagnóstico precoce da enfermidade, contribuindo na redução de implicações devido a DF, além de aumentar a qualidade e expectativa de vida dessas pessoas. Observamos as taxas de mortalidade pelo estado com suas informações de sexo, raça/cor, faixa etária e localização, assim como a dispensação de medicamentos para o tratamento adequado, que é gratuito na rede pública que informa e orienta o paciente sobre o seu uso adequado, como: ênfase no cumprimento da dosagem, influência dos alimentos, interação com outros medicamentos, reconhecimento de reações adversas potenciais e condições de conservação dos medicamentos.

Com a falta de acesso a informações reais e atualizadas, não há como realmente mensurar suas proporções. Ainda há lacunas a serem preenchidas nos bancos de dados dos serviços de saúde estaduais. Assim como reforçar a literatura científica sobre o tema no estado.

## REFERÊNCIAS

FRANÇA JÚNIOR, I; AYRES, JCRM, CALAZANS, GJ. Saúde coletiva e direitos humanos: um diálogo possível e necessário. In: **Anais do VI Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva**, 2000 ago. 28–set. 3; Salvador, Bahia, Brasil.

Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia e Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva; 2000. [CDRom, texto 1981].

BRASIL\_. Portaria Nº 992, de 13 de Maio de 2009. Institui a Política Nacional de Saúde Integral da População Negra. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, Seção 1, 24 dez. 2009. Disponível em:

<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt0992\\_13\\_05\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt0992_13_05_2009.html)>. Acesso em: 15 mar. 2018.

GLOBO.COM EDUCAÇÃO - **Apartheid na África do Sul**. Disponível em: <[Http://educacao.globo.com/artigo/apartheid-na-africa-do-sul-segregacao-racial.html](http://educacao.globo.com/artigo/apartheid-na-africa-do-sul-segregacao-racial.html)>. Acesso em: 15 mar. 2018.

ANDREWS, George Reid. [1991]1998. **Negros e brancos em São Paulo**: 988). Bauru (São Paulo), Edusc.

ARAÚJO, T. C. N., (1987). **A classificação de "cor" nas pesquisas do IBGE: notas para uma discussão**. *Cadernos de Pesquisa*, São Paulo, nº 63, p. 14- 15, nov.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Saúde Integral da População Negra – uma política do SUS**. Brasília DF 2013. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_saude\\_integral\\_populacao.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_saude_integral_populacao.pdf)>. Acesso em: 16 mar. 2018.

PAIM, Jairnilson Silva. **Desafios para a saúde coletiva no século XXI** / Jairnilson Silva Paim. [Salvador]: EDUFBA, 2006. 158 p. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/7078/1/Paim%20J.%20Desafio%20da%20Saude%20Coletiva.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 18.

HASENBALG, Carlos A. **Discriminação e Desigualdades Sociais no Brasil**. Rio de Janeiro, Graal, 1979.

PREFEITURA DE PORTO ALEGRE. (s.d.). Secretaria Municipal de Saúde – **Povo Negro, Apresentação**. Disponível em: <[http://www2.portoalegre.rs.gov.br/gpn/default.php?p\\_secao=146](http://www2.portoalegre.rs.gov.br/gpn/default.php?p_secao=146)>. Acesso em: 16 mar. 18.



MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portal da Saúde - Doença Falciforme**. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/955-sas-raiz/dahu-raiz/sangue-e-hemoderivados/l2-sangue-e-hemoderivados/13335-doenca-falciforme>>. Acesso em: 29 mar. 18.

MELLO, R. **A População Negra**. Porto Alegre, maio de 2016. Disponível em: <<http://sanitaristareando.blogspot.com.br/2016/05/a-populacao-negra.html>>. Acesso em: 29 mar. 18.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme**. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio\\_PCDT\\_DoencasFalciforme\\_CP\\_2016\\_v2.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_DoencasFalciforme_CP_2016_v2.pdf)>. Acesso em: 29 mar. 18.

BARBETTA, Pedro Alberto. **Estatística Aplicada as Ciências Sociais**. 4 ed. Florianópolis: Ed. da UFSC, 2001.

LOUREIRO, Monique Morgado; ROZENFELD, Suely. **Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil**. Revista Saúde Pública 2005, v.39, n.6, pp. 943-9.

RAMOS JT, AMORIM FS, PEDROSO FKF, et al. **Mortalidade Por Doença Falciforme Em Estado Do Nordeste Brasileiro**. R. Enferm. Cent. O. Min. 2015 mai/ago; 5(2):1604-1612 1604. Disponível em: <<http://www.seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/viewFile/859/862f>>. Acesso em: 29 mar. 18.

**ANEXO 1: PORTARIA SAS/MS Nº 55 de 29 de janeiro de 2010****ADVERTÊNCIA**

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União

**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde****PORTARIA Nº 55, DE 29 DE JANEIRO DE 2010**

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se melhorar os parâmetros sobre a Doença Falciforme no Brasil e de atualizar as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico- científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 3, de 10 de novembro de 2009;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - Secretaria de Atenção à Saúde, resolve: Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOENÇA FALCIFORME.

§ 1º 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, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes;

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação do medicamento nele previsto;

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento da Doença Falciforme, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo; e

§ 4º Os gestores estaduais 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 a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 872, de 06 de novembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União, de 8 de novembro de 2002, seção 1, página 169.

**ALBERTO BELTRAME**

## ANEXO 2: PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA FALCIFORME

### 1. METODOLOGIA DE BUSCA DE LITERATURA

Para a análise de eficácia do tratamento específico para doença falciforme atualmente registrado na ANVISA e, portanto, disponível para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo com a data limite de 30/08/2009.

Na base Medline/Pubmed:

- "hydroxyurea" [Substance Name] AND "hemoglobin, sickle" [Mesh]
- limitada a: "humans, meta-analysis, randomized controlled trial, review, journal article".

Na base Scielo:

- "hidroxiuréia" e "doença falciforme"
- limitada a: artigo original

### 2. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma condição genética autossômica recessiva decorrente de defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb) associada ou não a defeitos na sua síntese. (1,2) As hemoglobinopatias decorrentes dos defeitos na estrutura da Hb são mais frequentes em povos africanos, enquanto 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)

As pessoas com DF obrigatoriamente herdam uma mutação materna e outra paterna. As mutações herdadas podem estar 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 Hb S em combinação com outro defeito (estrutural ou de síntese) na hemoglobina (SC, SD, SE, S beta-talassemia, S alfa-talassemia ou S mut rara). A maioria dos genitores de crianças com DF são heterozigotos simples, ou seja, apresentam um gene da Hb A (normal) associada com a hemoglobina 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 através triagem neonatal ("teste do pezinho") para a doença. (8-10)

A heterogeneidade mutacional e outras características genéticas do indivíduo associadas 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 complexo 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 à Doença Falciforme (PNADF) do Ministério da Saúde (MS). (11) Estima-se que 4% 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 (SC; SE; SD; S/beta Talassemia - doença falciforme). (7)

A Hb S, 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 eritrofalção. Os eritrócitos falciformados são fagocitados prematuramente pelo sistema monocítico-macrofágico, ocasionando anemia hemolítica crônica, geralmente, de importante magnitude. (12) 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 há expressão anômala de moléculas de adesão, havendo uma maior interação entre os elementos celulares sanguíneos e o endotélio vascular. (13-15)

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

A PNADF 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 vaso-oclusivas e síndrome torácica.(12) Por isso, o diagnóstico precoce através da triagem neonatal, o uso de imunobiológicos especiais e de antibioticoprofilaxia são ações fundamentais para a saúde das pessoas com a doença.(16)

A identificação dos pacientes antes do início sintomatológico visa diminuir os episódios vaso-oclusivos, 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); sendo que a maioria dos desfechos fatais é precedida de episódios agudos, como, por exemplo, a síndrome torácica aguda.(3,12,21- 33)

Em 1994, um estudo norte-americano multicêntrico denominado de Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD) (23) observou que a sobrevivência mediana dos homens com DF era de 42 anos e a das mulheres, de 48 anos; também constatou que as pessoas com a DF com valores de Hb fetal (Hb F) superiores a 8% sobreviviam mais do que aquelas com um valor abaixo desse ponto de corte.(24)

A hidroxiuréia (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, aumento da hidratação do glóbulo vermelho, aumento 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 a DF.(25-33)

Durante nove anos de observação, Steinberg e col. concluíram que a HU deve ser usada indefinidamente pelos pacientes de que dela necessitam(22), além disso, as chances do fármaco produzir efeitos indesejáveis são muito menores que as chances dessas pessoas apresentarem desfechos fatais em decorrência da doença.(21-34) O uso da HU diminuiu em 40% o risco de óbito pela DF(17,18), diminuiu de 4,5 para 2,5 o número anual de episódios álgicos agudos em adultos, reduz em cerca de 50% as necessidades transfusionais e o número de episódios de síndrome torácica aguda.(22,25)

A prescrição de HU para a população pediátrica tem demonstrado claros benefícios e parece ser bem tolerada (28- 33), podendo prevenir nessa faixa etária tanto o infarto esplênico quanto as manifestações neurológicas (convulsões, paralisias, distúrbios da fala, cegueira transitória e alterações da consciência).(16,28-33)

As principais desvantagens do uso da HU são a necessidade de monitoramento frequente dos efeitos citotóxicos do fármaco, além disso, o potencial carcinogênico e teratogênico do fármaco tem um peso maior na hora de prescrição para crianças (16,20,34,35). Outra desvantagem para a população infantil é a ausência da forma farmacêutica líquida da HU.(30)

A complexidade da DF e dos cuidados necessários durante o tratamento com HU suscitou a normatização da dispensação desse fármaco em centros de referência no tratamento da DF e a criação desse protocolo clínico e diretrizes terapêuticas desde 2002.(36)

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

- D56.1 Talassemia Beta
- D56.8 Outras talassemias
- D 57.0 Anemia falciforme com crise

- D 57.1 Anemia falciforme sem crise
- D 57.2 Transtornos falciformes heterozigóticos duplos

#### 4. DIAGNÓSTICO

Tanto a eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) quanto a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) podem ser utilizadas no diagnóstico para DF. Se HPLC tiver sido o método escolhido pelo programa de triagem neonatal da DF, os casos alterados nessa metodologia deverão ter sido confirmados por IEF e ser igualmente reportados.(37)

#### 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

PREENCHER TODOS OS CRITÉRIOS ABAIXO RELACIONADOS:

- Idade superior a 3 anos;
- Condições de comparecer às consultas e de realizar exames laboratoriais periódicos;
- Teste de gravidez (beta-HCG sérico) negativo para mulheres em idade reprodutiva;
- Mulheres em idade reprodutiva devem se comprometer a usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia com HU.

PREENCHER PELO MENOS UM DOS SEGUINTE CRITÉRIOS NOS ÚLTIMOS 12 MESES:

- Três ou mais episódios algícos agudos com necessidade de atendimento médico hospitalar ou comprovada incapacidade produtiva (escola/trabalho);
- Mais de um evento de síndrome torácica aguda (STA) definida como a presença de infiltrado pulmonar recente, não atelectásico, envolvendo pelo menos um segmento pulmonar completo, acompanhado de dor torácica, temperatura superior a 38,5 °C, taquipnéia, sibilos, ou tosse em paciente com DF(3); ou um episódio de STA que necessitou de O<sub>2</sub> ou transfusão sanguínea ou um episódio de STA que necessitou de internação em unidade de tratamento intensivo;
- Hipoxemia crônica: saturação de oxigênio persistentemente menor que 94% medida em duas visitas clínicas consecutivas, fora de um 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 Hb F < 8% após 2 anos de idade;
- Leucocitose > 20.000/mm<sup>3</sup> (média de 3 valores medianos fora de evento agudo); Desidrogenase lática (DHL): 2 vezes acima do valor de referência para a idade;
- Alterações no ecodoppler transcraniano (>200cm/s com impossibilidade de regime transfusional crônico).

#### 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Hipersensibilidade à HU;
- Não apresentar níveis aceitáveis para o início do tratamento (Tabela 1), ou seja, contagem de neutrófilos inferior a 2.500mm<sup>3</sup>, de plaquetas inferior a 95.000mm<sup>3</sup>, de reticulócitos inferior a 95.000mm<sup>3</sup> e hemoglobina menor que 4,5g/dL.
- Gestação: o uso de hidroxiuréia deve ser descontinuado três a seis meses antes da gestação devido aos possíveis efeitos teratogênicos do fármaco;(38)

- Aleitamento materno: Como a HU é excretada no leite humano, cabe decidir ou 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 anti-retrovirais aumenta o risco neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática, por isso, essa associação de medicamentos está contraindicada.

## 7. CASOS ESPECIAIS

Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a instituição terapêutica em crianças menores de 3 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-se em consideração o risco de morbi-mortalidade da doença. Pelo menos um dos seguintes fatores devem estar presentes:

- dactilite (antes do primeiro ano de vida);
- concentração de Hb menor que 7g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo);
- contagem de leucócitos maior que 20.000/mm<sup>3</sup> (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 2001 (37), os Programas Estaduais de Triagem Neonatal em Fase II são responsáveis pela triagem neonatal da DF. Em consonância com o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme definido na Portaria nº 1018/GM de 1º de julho de 2005 (39) e a Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias pela Portaria nº 1.391/GM de 16 de agosto de 2005 (11) são responsáveis pela promoção da saúde das pessoas com esta doença.

Finalmente, a regulamentação do Sistema Único de Saúde publicada no Diário Oficial da União de 4 de setembro de 2009 (40) diz que os pacientes com DF terão primeiro acompanhamento multidisciplinar em triagem neonatal (AMTN) com médico pediatra, psicólogo e assistente social. Suas famílias deverão receber orientação sobre o diagnóstico, o tratamento e devem 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

### FÁRMACO

A Hidroxiuréia (HU) está disponível em cápsulas em gel sólido contendo 500mg do princípio ativo.

Manipulação da preparação líquida para crianças: Recomenda-se dissolver a cápsula de 500mg de HU em 10ml de água destilada, obtendo a concentração de 50mg/mL, o que facilita a administração da dose correta por quilograma de peso.(33) A estabilidade química e funcional do medicamento é mantida por aproximadamente 6 meses em temperatura ambiente.(41) Por tratar-se de um medicamento citotóxico, é altamente recomendável que sejam seguidas as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais.(42)

### ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

**DOSE INICIAL:** 15mg/Kg/dia, 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 superior 35mg/Kg/dia. (19, 25-31) 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 Tabela 1.(25)

CONDUTA DURANTE A OCORRÊNCIA DE TOXICIDADE: a HU deve ser descontinuada até a recuperação hematológica, renal, hepática ou gastrointestinal.(25) A dose de reinício da terapêutica é de 5mg/Kg menor que a dose que estava utilizando quando apresentou a intoxicação, seguindo os mesmos critérios de controle até a dose máxima tolerada para cada específico, que poderá ser de 20, 25 ou 35mg/Kg/dia. (22,25)

#### TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTER-RUPÇÃO)

O tratamento deve ser de pelo menos 2 anos e 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 e, portanto, nestes casos esse tratamento deve ser suspenso.

#### 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

#### EXAMES BASAIS (ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO):

- Hemograma com contagem de plaquetas e reticulócitos para avaliar a inclusão e toxicidade da HU;
- Eletroforese de Hb com dosagem de HbF - para avaliar os efeitos benéficos do tratamento;
- Sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV;
- Dosagem sérica de transaminases (AST, ALT) e creatinina;
- Dosagem de ácido úrico; beta-HCG sérico.

#### MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL

##### 10.2.1 Hemograma completo e contagem de reticulócitos (ver Tabela 1):

- até dose de manutenção: a cada 2 semanas;
- após dose de manutenção: a cada 4 semanas.

Creatinina e transaminases (AST, ALT): considera-se toxicidade renal quando a dosagem de creatinina é superior a 50% ao valor basal e toxicidade hepática quando o valor de ALT é maior que duas vezes o limite superior.

- até dose de manutenção: a cada 4 semanas;
- após dose de manutenção: a cada 12 semanas.

##### Hemoglobina Fetal (ver Tabela 1):

- até dose de manutenção: a cada 8 semanas;
- após dose de manutenção: a cada 24 semanas.

Devido aos possíveis efeitos adversos do fármaco, a relação entre risco e o benefício deve ser

cuidadosamente avaliada nos seguintes casos:

- **Uricosúria:** uso de HU pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Em pessoas com níveis basais acima do limite normal estes valores devem ser monitorados 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 5mg/dia de ácido fólico, três vezes por semana. Cabe ressaltar que a deficiência do ácido fólico aumenta o risco de defeitos congênitos, especialmente de fechamento do tubo neural;
- **Interações medicamentosas:** não há estudos adequados sobre interação entre HU e outros medicamentos. Portanto, o uso concomitante de outros fármacos, principalmente os que também possam produzir depressão da medulla óssea, **deve ser cuidadosamente monitorizado**;
- **Sorologia positiva para HIV:** a associação de HU com a antiretrovirais, a didanosina e a estavudina está contra- indicada;
- **Sorologia positiva para hepatite B e C:** as provas de função hepática devem ser monitoradas mensalmente durante o uso da HU; no caso de insuficiência hepática não há recomendação de ajuste da dose. O uso de hidroxiuréia pode diminuir os efeitos colaterais provocados por fármacos antivirais usados no tratamento das hepatites;(43)
- **Insuficiência renal:** embora poucos estudos tenham avaliado o uso de HU em pessoas com insuficiência renal, recomenda-se o ajuste de dose conforme o valor de depuração da creatinina: 1050mL/min administrar 50% da dose; <10mL/min administrar 20% da dose. É recomendável a avaliação em conjunto com o nefrologista. Pessoas em hemodiálise devem receber HU após o procedimento;
- **Medidas antropométricas:** o peso, a altura e o 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, este monitoramento deve ser feito a cada mês. De acordo com Tompson et AL (21), crianças com idades entre 9 e 17 meses devem ser realizar testes de desenvolvimento neuropsicomotor, pois dados não publicados de pesquisas em animais sugerem que a HU possa provocar um efeito deletério no crescimento e desenvolvimento cerebral.

Todos os eventos adversos (EA) relacionados ao uso de HU devem ser valorizados (44), pois podem contribuir para uma má aderência ao tratamento. O uso da HU pode ser mantido na vigência de EA leve, desde que haja acompanhamento regular de um especialista, porém a ocorrência de EA moderado ou grave exige suspensão do uso passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do usuário.

**Neurológicos:** letargia, cefaléia, tonturas, desorientação e raramente, alucinações;

**Gastrintestinais:** estomatite, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação;

**Dermatológicos:** erupção maculopapular, eritema facial e periférico, alopecia, hiperpigmentação dos anexos (pele e das unhas), pele seca, ulceração da pele ou agravamento de úlcera já existente. Úlcera isquêmica é um possível efeito adverso do uso crônico de HU. Pessoas com história prévia ou atual de úlcera isquêmica, não há contra-indicação formal do uso de HU, entretanto, aparecimento de úlcera isquêmica sem história anterior desta complicação, a suspensão da HU deve ser considerada;(45)

**Renais:** elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina; **Hepáticos:** elevação das aminotransferases;

**Reprodutivo:** oligospermia, azoospermia; efeito teratogênico fetal; **Hematológicos:**

mielotoxicidade e hiperesplenismo em crianças; **Outros:** edema, febre, calafrios, mal-estar, astenia.



Tabela 1. Ajuste da dose diária de hidroxiuréia\*, de acordo com a contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas, nível da hemoglobina e contagem de reticulócitos.

	CONTAGENS CELULARES E NÍVEL DA HEMOGLOBINA		
	MUITO BAIXOS (Toxicidade hematológica)  (suspender tratamento até que contagens celulares sejam atenuadas)	BAIXOS  (Manutenção da dose utilizada no mês até DMT **)	ACEITÁVEIS  (ponto de corte para o ajuste da dose)  (Início, Re-início, ou aumento da dose)
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	< 2000	1.000 - 2.500	> 2.500
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	< 80.000	80.000 - 95.000	> 95.000
Hemoglobina (g/dL)	< 4,5	4,5 - 5,3	4,5 - 5,3
Reticulócitos (mm <sup>3</sup> ) ***	< 80.000	80.000 - 95.000	> 95.000

\* adaptada de Platt OS. NEJM 2008; 358: 1362-9, \*\* DMT = dose máxima tolerada \*\*\* a contagem de reticulócitos se faz necessária até que a Hb atinja um valor maior que 9 g/dL.

#### 11. Regulação/controle/avaliação pelo gestor

Recomenda-se que as pessoas de qualquer idade com diagnóstico de DF sejam acompanhadas no Centro de Referência para Doença Falciforme, que facilita o tratamento em si, bem como o manejo das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos. O Centro de Referência que contar com farmacêutico poderá dispensar a HU diretamente para o paciente TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

### **ANEXO 3: TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE HIDROXIURÉIA**

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento hidroxiuréia, indicado para o tratamento da doença falciforme.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento hidroxiuréia que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- 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 e tecidos;
- Melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevivência.

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

- podem ocorrer os seguintes efeitos adversos: diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia e neutropenia), de glóbulos vermelhos (anemia) e do número 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 uréia, creatinina e ácido úrico; febre, calafrios, mal-estar.

- a hidroxiuréia atravessa a placenta e vai para circulação fetal e isso tem um potencial risco de causar defeitos congênitos no feto e até óbito fetal, por isso a gravidez deve ser evitada durante o tratamento com a hidroxiuréia; Reprodução: pode causar redução da capacidade reprodutiva de homens e mulheres;

- a hidroxiuréia é excretada através do leite materno e é totalmente contra-indicado seu uso em crianças saudáveis; existem duas opções a serem discutidas individualmente: suspensão do aleitamento materno ou suspensão do fármaco

- levar em consideração os efeitos benéficos do aleitamento e do tratamento para a mãe.

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

Também estou ciente de que o ácido fólico, medicamento complementar ao meu tratamento, pode, raramente, ser maléfico à minha função renal, além de provocar reação

alérgica (febre e erupção cutânea).

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

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 da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.