

Atendimento multiprofissional às pessoas com Doença Falciforme

Rumo a melhora
da sobrevivência

SUMÁRIO

1.	Origem no mundo	4
2.	Origem no Brasil	7
3.	Doença Falciforme	12
4.	Tratamento e cuidados	15
5.	Medicamentos e vacinação	26
6.	Melhora da sobrevida	36

APRESENTAÇÃO



Este *e-book* é fruto da aula oferecida pela **Dr^a Sandra Regina** Loggetto, médica hematologista e hemoterapeuta pediátrica, gerente médica do ambulatório de hemoglobinopatias do Banco de Sangue de São Paulo – grupo GSH. A aula foi voltada à profissionais de saúde da equipe multidisciplinar, em especial, aqueles que atendem pessoas com Doença Falciforme,

rumo a melhora da sobrevivência. A aula e o ebook são parte dos esforços da ABHH em disseminar o conhecimento científico e as boas práticas em saúde a profissionais que trabalham com pacientes com doenças hematológicas e oncológicas. E, também, fortalecer a hematologia, a hemoterapia e a terapia celular brasileiras, qualificando seus profissionais.

BOA LEITURA!

ORIGEM NO MUNDO



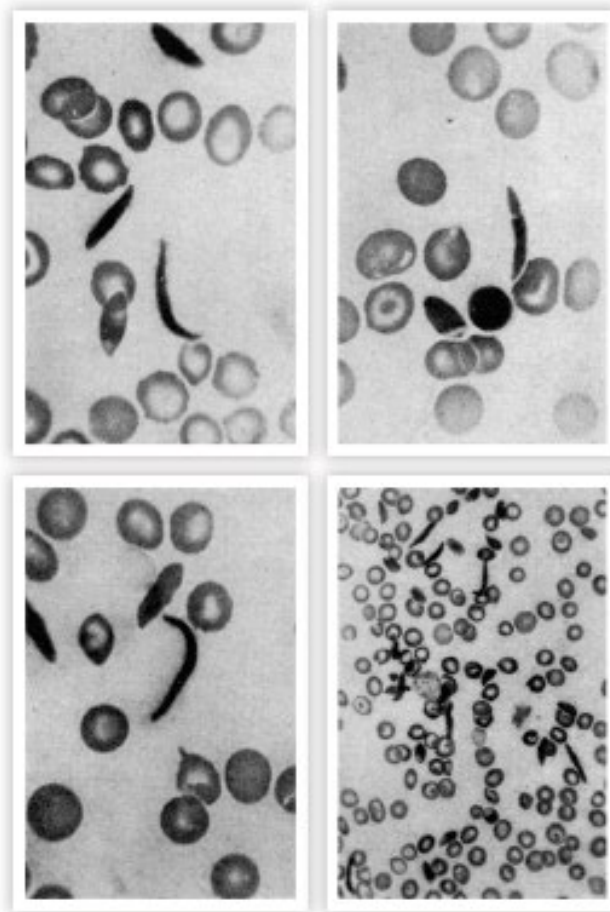
Origem da DF

James Herrick, um médico de Chicago, foi o primeiro a descrever os glóbulos vermelhos falciformes em um paciente de ascendência africana.

Em 1904, Walter Clement Noel, um estudante internacional da ilha de Granada, nas Índias Ocidentais, foi ao Hospital Presbiteriano de Chicago, com sintomas respiratórios. Após

testes de rotina no sangue, fezes e urina, o sangue do paciente continha muitas formas alongadas e em forma de pêra.

Nos dois anos e meio seguintes, James Herrick e Ernest Irons, médico assistente, atenderam Noel, por sintomas que variavam de febre a artrite e anemia. Em 1910, Herrick publicou um artigo relatando a anemia falciforme.



Fonte: Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Archives of Internal Medicine. 1910;6:517-521.

Serjeant GR. One hundred years of sickle cell disease. Br J Haematol. 2010 Dec;151(5):425-9.



No início dos anos 1900, os pesquisadores examinaram micróbios e outras estruturas pequenas através de lentes de microscópio. No entanto, a condição que o químico Linus Pauling chamou de “primeira doença molecular” não foi mencionada e nem identificada por anos. Havia milhares de pacientes em Chicago que eram afrodescendentes portadores do gene da célula falciforme.

Em 1949, o químico relatou que os pacientes com anemia falciforme têm uma forma anormal de hemoglobina, tornando-a a primeira condição conhecida como decorrente de uma proteína defeituosa. Sete anos depois, Vernon Ingram e seus colegas identificaram a mudança de aminoácido específica responsável.

*Fonte: Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Archives of Internal Medicine. 1910;6:517-521.
Serjeant GR. One hundred years of sickle cell disease. Br J Haematol. 2010 Dec;151(5):425-9.*



ORIGEM NO BRASIL

DF no Brasil

A Doença Falciforme chegou ao continente americano em função do tráfico de pessoas negras escravizadas, durante o período colonial.

No Brasil, em 1835, o médico José Martins da Cruz Jobim relatou as primeiras observações científicas associadas à anemia falciforme.

Em 1947, o médico e pesquisador brasileiro Jessé Accioly propôs a hipótese da hereditariedade da doença falciforme e, em 1949, James Van Gundia Neel a comprovou experimentalmente.



Cerca de 3,6 milhões de negros africanos da costa ocidental da África

Cuidados no Brasil

A doença falciforme é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um grave problema de saúde pública mundial, com grande impacto na morbimortalidade da população afetada. No Brasil, a partir da década de 1990, surgiram as primeiras ações governamentais, no sentido de reconhecer a importância da doença falciforme na população.

Com o objetivo de conscientizar a população, reduzir as taxas de mortalidade e promover maior sobrevida com qualidade às pessoas portadoras da doença, em 16 de agosto de 2005 foi instituída, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme, por meio da Portaria GM/MS nº 1.391/2005.

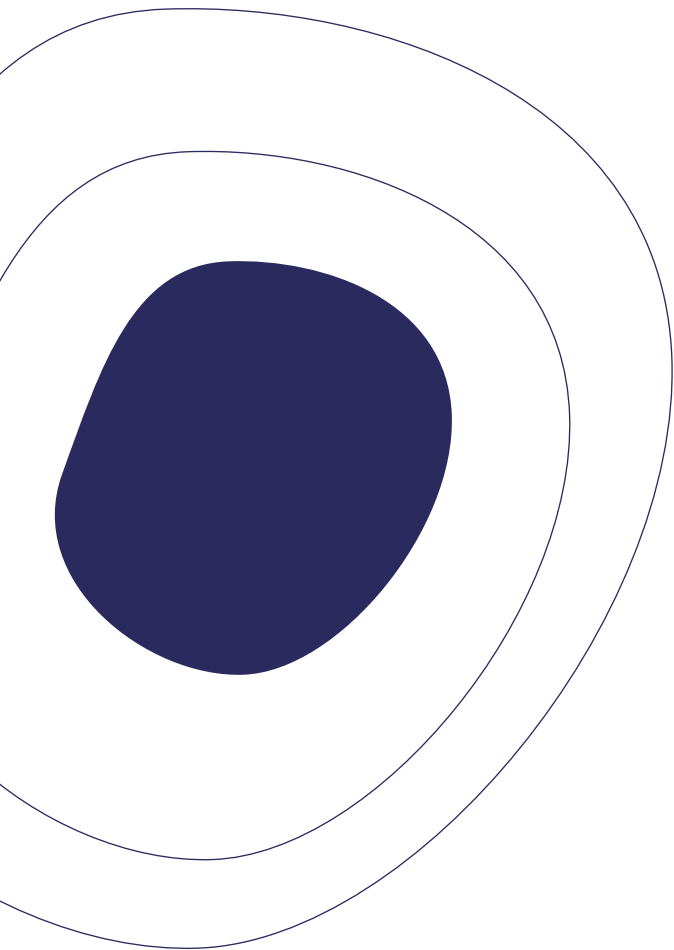
A política é um instrumento de apoio ao estados e municípios na implementação de ações de saúde para organização da linha de cuidado e da inclusão da temática nas Redes de Atenção à Saúde.

Papel da Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com DF

- Assessorar tecnicamente os estados e os municípios na organização da rede de atenção;
- Apoiar e organizar capacitações e qualificações em todos os níveis de atenção (atenção básica, média e alta complexidade);
- Elaborar e publicar protocolos e portarias, material técnico e didático, incluir os avanços, tecnológicos para tratamento na tabela SUS;
- Promover acesso ao conhecimento por meio de simpósios, oficinas e cooperações;
- Combater o “Racismo Institucional” - focado no diagnóstico da análise situacional pela informação do quesito raça/cor;
- Trabalhar de acordo com as normas do SUS em intensa parceria com o controle social.

Fonte: Ministério da Saúde





Redes de Atenção à Saúde (RAS)

Com a implantação das Redes de Atenção à Saúde (RAS), pretende-se proporcionar às pessoas com doença falciforme a atenção integral à saúde, sendo o objetivo principal a garantia do atendimento descentralizado, desde o diagnóstico, a assistência

com equipe multidisciplinar, a educação em saúde com foco no autocuidado e o acesso à atenção especializada e à alta complexidade, tendo a atenção primária como a ordenadora dos fluxos dos usuários por todos os níveis da RAS.

Fonte: Ministério da Saúde

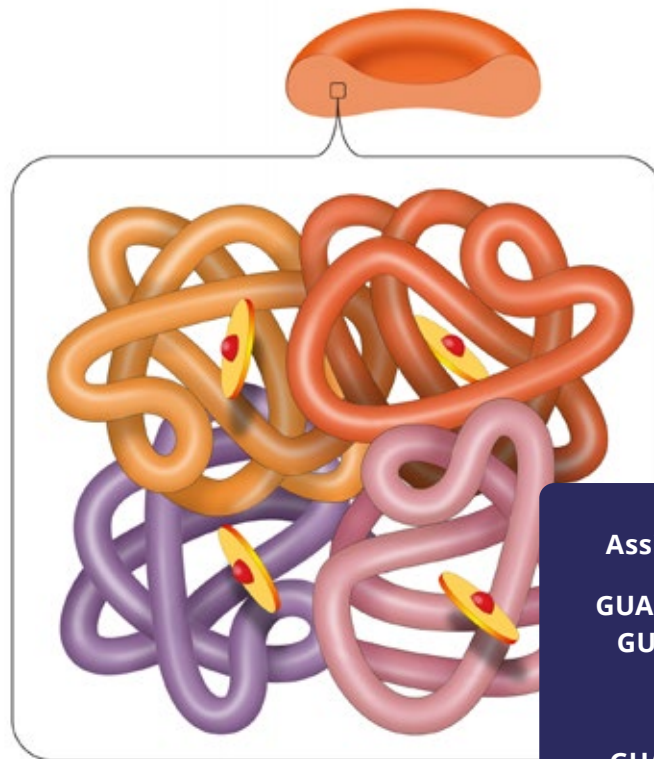


A DOENÇA

Doença Falciforme

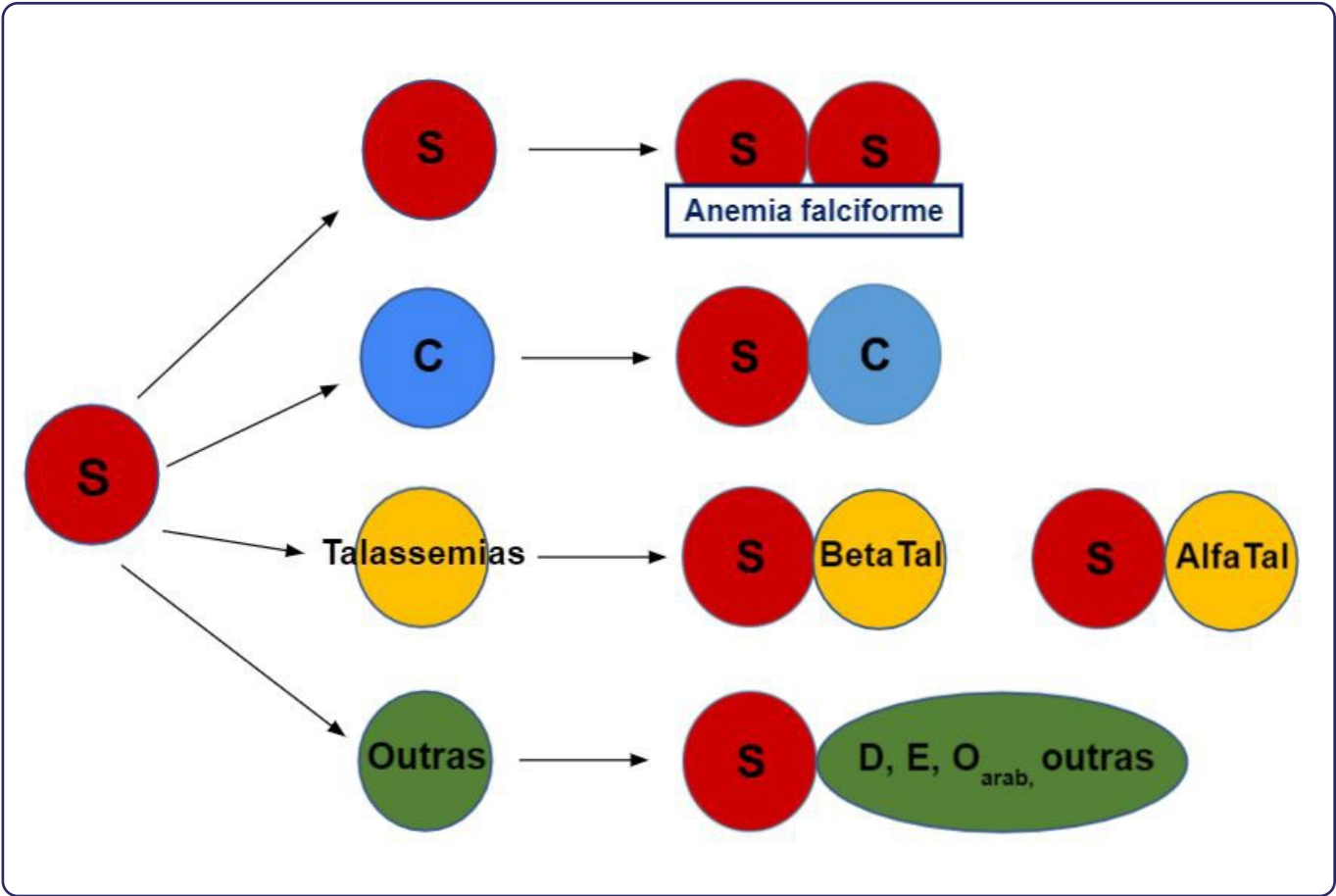
As hemoglobinas humanas são compostas por quatro cadeias de aminoácidos conhecidas por globinas, porque se apresentam na forma globular. Estas quatro subunidades, formam uma estrutura globular tetramérica com duas cadeias do tipo alfa globina e duas do tipo beta globina. No cromossoma humano, o gene estrutural

que codifica a cadeia beta da hemoglobina apresenta uma mutação, que é responsável pela codificação da Hb S - hemoglobina com alteração estrutural na cadeia da globina beta. Essa mutação ocorre pela substituição de uma base nitrogenada, a adenina (A), por outra, a timina (T), no sexto códon do gene da beta globina, causando a alteração fenotípica.



Assim, a sequência
GUANINA-ADENINA-
GUANINA (G-A-G)
passa para
GUANINA-TIMINA-
GUANINA (G-T-G).

Genética
Monogênica
Autossômica recessiva
2 Hb anômalas (S/?)





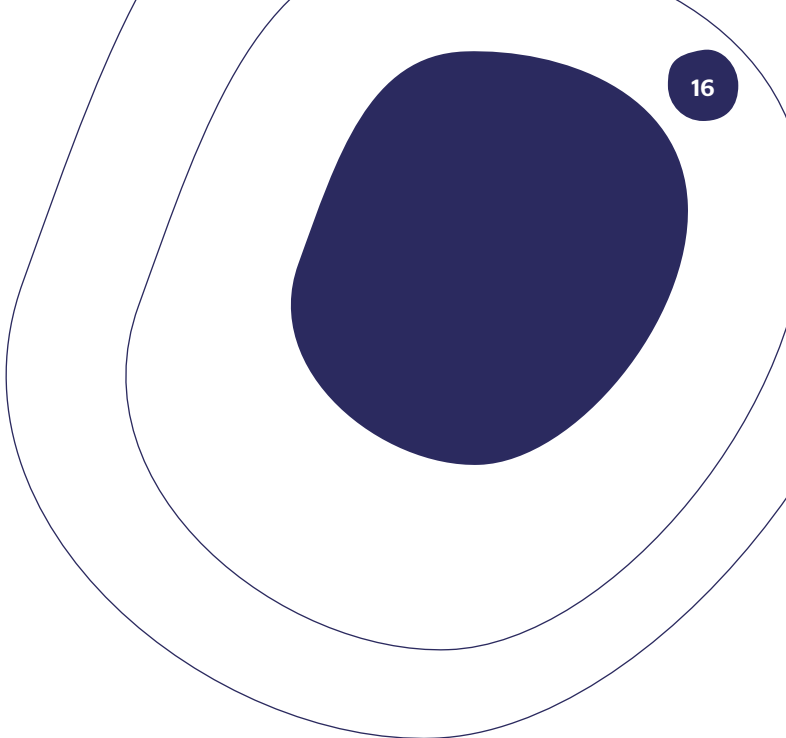
TRATAMENTO E CUIDADOS

Diagnóstico precoce

A assistência na atenção primária é iniciada com o diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal, que vincula a criança à Unidade Básica de Saúde (UBS) e a encaminha a um serviço de referência hematológica da região.

Estão preconizados para o atendimento na atenção primária os exames complementares, as imunizações básicas e especiais, assim como a prescrição e a dispensação de medicamentos, quando indicados, como

analgésicos, anti-inflamatórios, ácido fólico e penicilina. No caso das pessoas que tiveram diagnóstico tardio (ou seja, não foram diagnosticadas na triagem neonatal), a atenção primária deve ofertar o diagnóstico por meio do exame eletroforese de hemoglobina. Confirmado o diagnóstico, a pessoa deverá ser vinculada à UBS, que iniciará os cuidados preconizados e encaminhará ao serviço de referência hematológica da região.



Pessoas diagnosticadas com a doença devem seguir com acompanhamento médico especializado para receber tratamentos e cuidados dedicados

Tratamento da anemia falciforme

Prevenção

Diagnóstico precoce	Triagem neonatal
Infecções	Penicilina profilática Vacinas
AVC	DTC

Diagnóstico e tratamento precoces

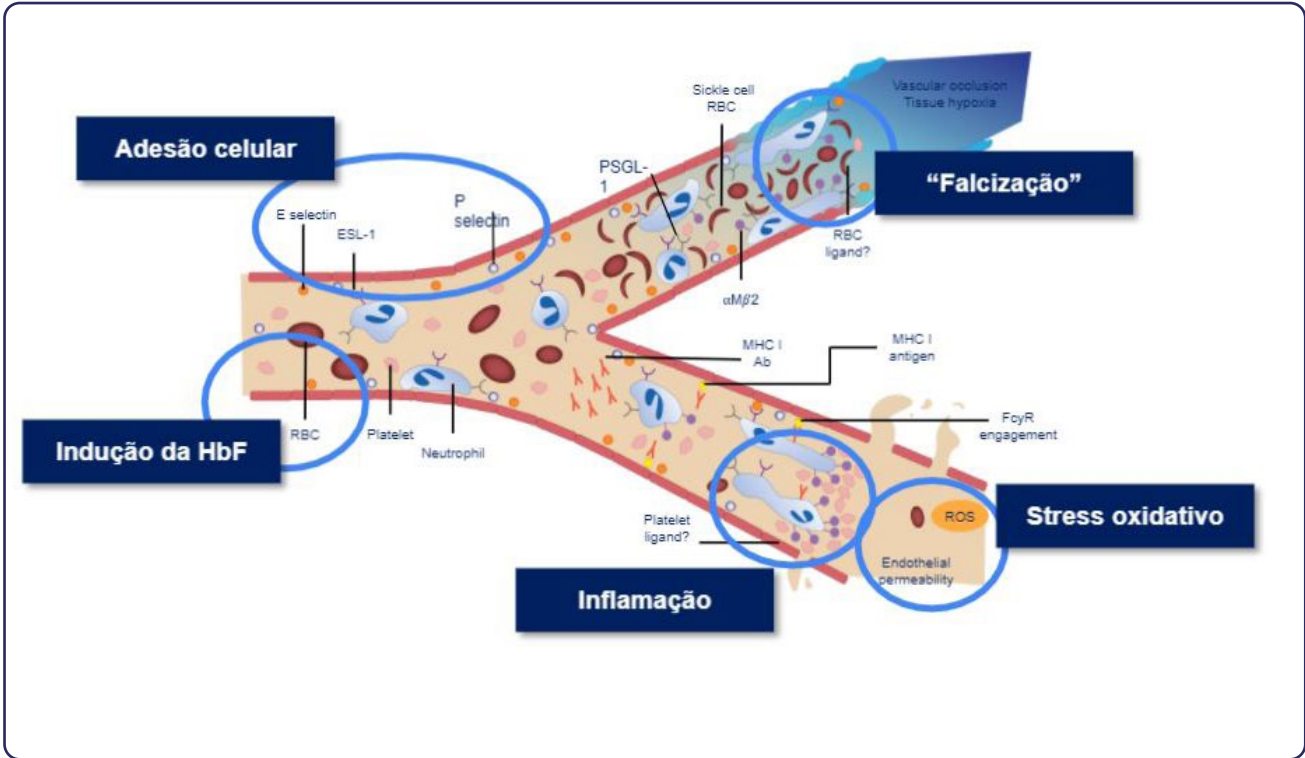
Sequestro esplênico
Infecções
Dor aguda e crônica

Tratamento

Hidroxiureia	> 9 meses
Transfusão de hemácias Quelação de ferro	
Novos medicamentos	<u>Crizanlizumabe</u> (>16 a) L-glutamina Voxelotor
Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico	CURA
Terapia gênica	Pesquisa

Ambulatório de transição

Potenciais alvos terapêuticos na DF



Ab, antibody; ESL-1, E-selectin ligand-1; FcγR, Fc receptor for immunoglobulin G; PSGL-1, P-selectin glycoprotein ligand-1; RBC, red blood cell; MHC 1, major histocompatibility complex class I; ROS, reactive oxygen species.

Adapted from Looney MR, Matthey MA. Nature Medicine. 2009;15:364-366.

Mecanismo de ação da HU na DF

A hidroxiuréia é um inibidor da ribonucleotídeo redutase que impede a síntese de DNA prevenindo a formação de desoxirribonucleotídeos a partir dos ribonucleotídeos.

A partir do trial multicêntrico, finalizado em 1995, a HU tem sido utilizada como opção terapêutica em pacientes com AF grave. Sua ação ultrapassa a de agente capaz de elevar a HbF, já que têm sido observados outros efeitos da HU

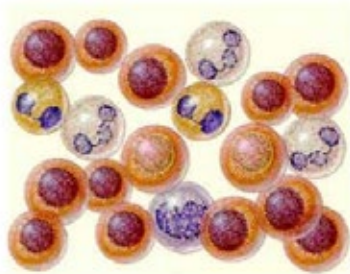
que auxiliam na melhora clínicas destes pacientes, tais como, redução da celularidade medular, macrocitose, melhora da hidratação celular, diminuição de leucocitose e melhora da função endotelial

O tratamento deve ser mantido Manter enquanto houver resposta clínica e laboratorial e deve ser suspenso 4 semanas antes do condicionamento para TMO (reintroduzir se não houver pega do transplante).

Cerca de 25% dos doentes não tem resposta satisfatória à HU

Veja a ação:

Medula Óssea antes tratamento



durante tratamento

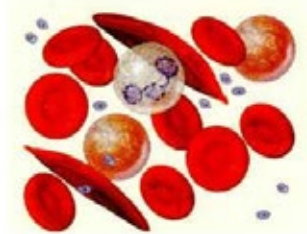


- ↓ celularidade
- ↑ proporcional
 - eritroblastos
 - produção de HbF

Medula Óssea antes tratamento



durante tratamento



- ↑ HbF
- macrocitose
- melhora hidratação
- ↓ células em foice
- ↓ reticulócitos
- ↓ granulócitos

Medula Óssea antes tratamento



durante tratamento



- ↓ aderência
- melhora da função endotelial

Steinberg, NEJM 1999, 340:1021
Halsey & Roberts, 2003

HU na anemia falciforme (HbSS)

Cochrane Database of Systematic Reviews

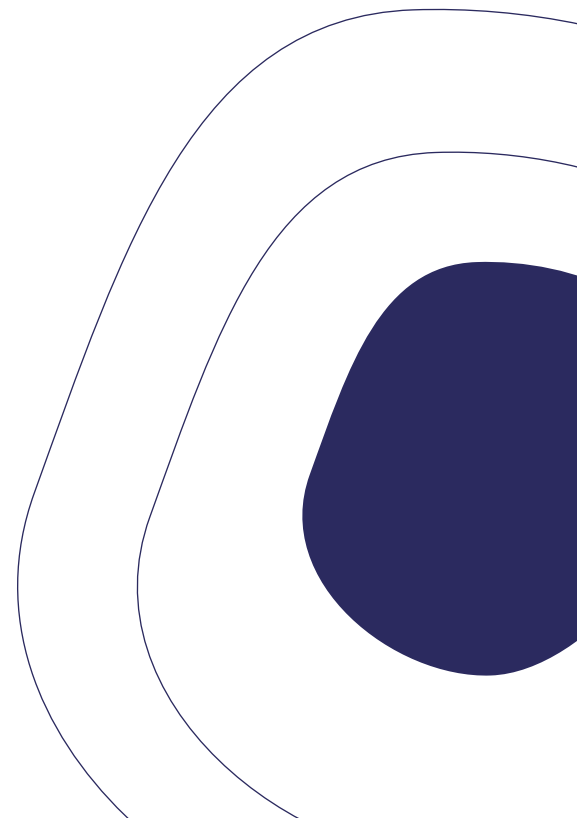
Evidências de alta qualidade

- Adultos com ≥ 3 crises de dor moderadas a graves em 12 meses
- Crianças 9 a 42 meses, independentemente da gravidade clínica, para reduzir as complicações (dor, dactilite, STA, anemia)

Evidências de moderada qualidade

- Adultos com crises de dor que interferem nas atividades diárias e/ou na qualidade de vida
- Adultos com história de STA grave e/ou recorrente
- Adultos com anemia crônica sintomática que interfere com atividades diárias e/ou qualidade de vida
- Crianças ≥ 42 meses e adolescentes, independentemente da gravidade clínica, para reduzir as complicações (dor, dactilite, STA, anemia)

Nevitt SJ et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 20;4:CD002202.



HU reduz a prevalência de albuminúria em adultos com anemia falciforme

n=149; HU ≥3 meses

	Com HU n=75	Sem HU n=74	p
Presença de albuminúria	34,7%	55,4%	0,01
Presença de excreção de albumina	17,9 mg/g	40,5 mg/g	0,04

HU associada a menor chance de albuminúria
(OR 0,28, IC95% 0,11-0,75, p = 0,01)

Pacientes em uso de HU tem menos albuminúria
HU pode prevenir a nefropatia falciforme

Laurin LP. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 1211-1218

Ação para pacientes com febre

- Pronta administração de antibiótico
- Todo paciente < 5 anos deverá ficar em observação no hospital
- Observar pelo menos por 48-72 horas, até os resultados das culturas
- Quando internar > 5 anos?
- Febre alta, toxemia, saturação O2 baixa, instabilidade hemodinâmica

Todo paciente com febre é considerado de risco para sepse, mesmo que tenha recebido as vacinas (Hib e pneumo) e receba profilaxia com penicilina

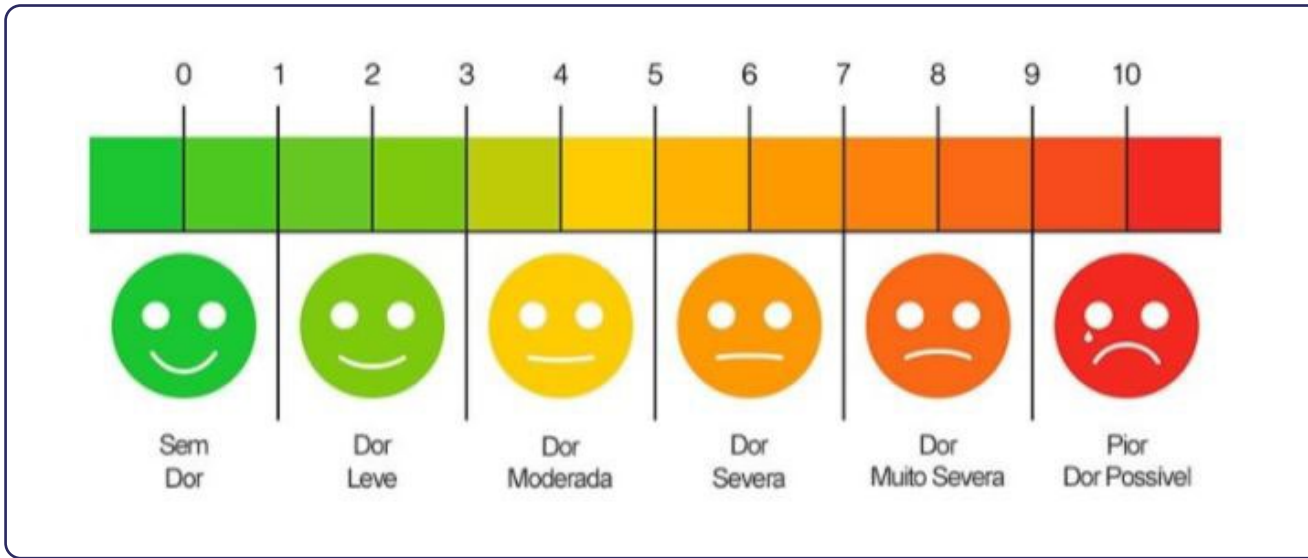


Crise de dor

Valorizar a dor = **Acreditar no paciente**

Projeto diretrizes ABHH

Existem evidências de que o uso de escala de avaliação da dor é um bom método para monitorar a crise vasoclusiva dolorosa da doença falciforme. Assim, o meio pode guiar o tratamento, monitorar a resposta e prever a hospitalização



EVENTOS ADVERSOS

Hematológicos	Mielotoxicidade e hiperesplenismo em criança
Neurológicos	Letargia, cefaleia , tonturas, desorientação, alucinações
Gastrointestinais	Estomatite , anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação
Dermatológicos	Erupções cutâneas, eritema facial e periférico, úlceras de pele ou agravamento de úlceras pré existentes, dermatomiosite e melanoníquia
Renais	Elevação de ureia e creatinina
Hepáticos	Elevação das aminotransferases
Reprodutivo	Oligospermia, azoospermia; teratogênico fetal
Outros	Febre, calafrios, mal-estar, astenia, câncer de pele



MEDICAMENTOS E VACINAÇÃO

Aprovação medicamentos DF

Prioridade: prevenir lesões de órgãos em pacientes mais velhos

Terapias modificadoras da doença

Fármaco	Aprovação FDA	Aprovado por
Hidroxiureia	1998	FDA, PCDT
Transfusão de hemácias / quelantes de ferro	DFX 2005 DFP 2021	DFX EMA, ANVISA
Endari (L-glutamina)	2017	FDA
<u>Adakveo (Crizanlizumabe)</u>	2018	FDA, EMA, ANVISA
<u>Oxbryta (Voxelotor)</u>	2019	FDA, EMA

TMO haploidêntico

DFX... deferasirox

DFP... deferiprona

Ações da hidroxiureia na DF

- Estímulo a eritropoiese ⇒ ↑ HbF e ↓ a polimerização de HbS
- ↓ a interação hemácias e endotélio
- Melhora a reologia das hemácias
 - ↓ deformabilidade e promove hidratação celular
- Mielossupressão (↓ leucócitos, ↓ reticulócitos)

Outras:

- consumo de óxido nítrico ⇒ vasodilatação
- ativação plaquetária

Halsey et al. Br J Haematol 2003; 120:177-186

PCDT: critérios de inclusão para uso de hidroxiureia

- Diagnóstico de doença falciforme;
- ≥ 2 anos ou ≥ 9 meses (Casos especiais);
- Comparecer nas consultas periódicas;
- Beta-HCG sérico negativo (mulheres em idade reprodutiva);
- **Pelo menos uma** das complicações nos últimos 12 meses:
 - ≥ 3 crises vaso oclusivas com atendimento médico;
 - 2 STA;
 - 1 priapismo grave ou priapismo recorrente;
 - osteonecrose;
 - insuficiência renal;
 - proteinúria de 24 h ≥ 1 g;
 - Hb < 6 g/dL (3 dosagens em 3 meses);
 - DHL $> 2x$ LSN (crianças e adolescentes) ou $> 3x$ LSN (adultos);
 - DTC > 160 a 200 cm/s;
 - retinopatia proliferativa;

qualquer comprovação de lesão crônica de órgão(s).

PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme), 2018

Critérios de inclusão: casos especiais

≥ 9 meses de idade e:

1. Dactilite no primeiro ano de vida

OU

2. Hb < 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo)

OU

3. Leucócitos > 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo)

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Dose inicial	15 mg/Kg/dia, dose única
Dose máxima tolerada (DMT)	Máximo 35 mg/Kg/dia. Maior dose capaz de promover a melhora clínica e laboratorial, sem toxicidade hematológica
Aumento de dose	5 mg/kg/dia a cada 4 semanas até atingir a DMT ou toxicidade hematológica ou outros eventos adversos graves
Insuficiência renal	Não contraindica HU Ajustar com ClCr: 10-50 mL/min: 50% da dose < 10 mL/min - 20% da dose Se hemodiálise: HU após procedimento
Amamentação	Contraindica HU (excretada no leite materno)

Penicilina profilática e vacinação

- Mais suscetíveis às infecções bacterianas;
- Maior risco sepse ou meningite principalmente por *Streptococcus pneumoniae* (70% das infecções);
- Outros patógenos: estafilococos, neisseria, mycoplasma e *Haemophilus influenzae*, salmonella.



Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel report, 2014
Manual de Eventos Agudos em doença falciforme. MS 2009

OU

Penicilina V oral

<15 kg: 125 mg (2,5 ml)

15-25 kg: 250 mg (5 ml)

>25 kg: 500 mg (10 ml)

2x dia

Penicilina benzatina IM

Até 10 kg: 300.000 UI

10-25 kg: 600.000 UI

> 25 kg: 1.200.000 UI

A cada 21 dias

**Início: 2-3
meses de
vida****Até 5 anos
de idade****Alergia a penicilina:****Eritromicina****20 mg/kg VO 2x dia**

*Braga, JAP. Bras. Hematol. Hemoter.
2007;29(3):233-238
PCDT Doença Falciforme, 2018*

Profílixia da infecção: imunização para crianças com DF

CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO 2020 (RECOMENDAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA)

IDADE	Ao nascer	meses										anos					
		2	3	4	5	6	7-11	12	15	18	4 a 6	10	11-12	13-15	16	17-19	
BCG ID	●																
Hepatite B	●	●		●		●										Adolescentes não vacinados deverão receber 3 doses	
Rotavírus		●		●													
DTP/DTPa		●		●		●				●							
dT/dTpa													●				
Hib		●		●		●				●							
VOP/VIP		●		●		●				●							
Pneumocócica conjugada		●		●		●				●							
Meningocócica conjugada C e ACWY			●		●				●				●			●	
Meningocócica B recombinante			●		●				●							Adolescentes não vacinados deverão receber duas doses	
Influenza																A partir dos 6 meses de idade	
SCR/Varicela/SCRV									●		Reforço entre 15 meses a 4 anos						Adolescentes não vacinados deverão receber duas doses de ambas as vacinas
Hepatite A									●		●						Adolescentes não vacinados deverão receber duas doses
HPV																Meninos e meninas a partir dos 9 anos de idade	
Febre Amarela																	A partir dos 9 meses de idade e 1 reforço aos 4 anos 1 dose para não vacinados previamente
Dengue																Crianças e adolescentes a partir dos 9 anos de idade com infecção prévia comprovada	

Adultos sem vacinação anti-pneumocócica devem ser vacinados

Pneumo 23 a partir de 2 anos 2 doses com intervalo de 3-5 anos¹

1. Weckz LY. Ped Moderna. 2006;42:95-107.

Manejo da toxicidade hematológica

Parâmetro	Níveis aceitáveis	Níveis tóxicos
Neutrófilos/mm ³	> 2.500	< 2.000
Plaquetas/mm ³	> 85.000	< 80.000
Hb (g/dL)	> 5,3	< 4,5 (<7,0*)
Reticulócitos/mm ³	> 95.000	< 80.000

- Interromper HU até a recuperação da toxicidade
- Reiniciar dose 5 mg/kg/dia menor que a dose anterior
- Aumentar 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas até DMT
- Se nova toxicidade para a mesma dose = utilizar a dose anterior

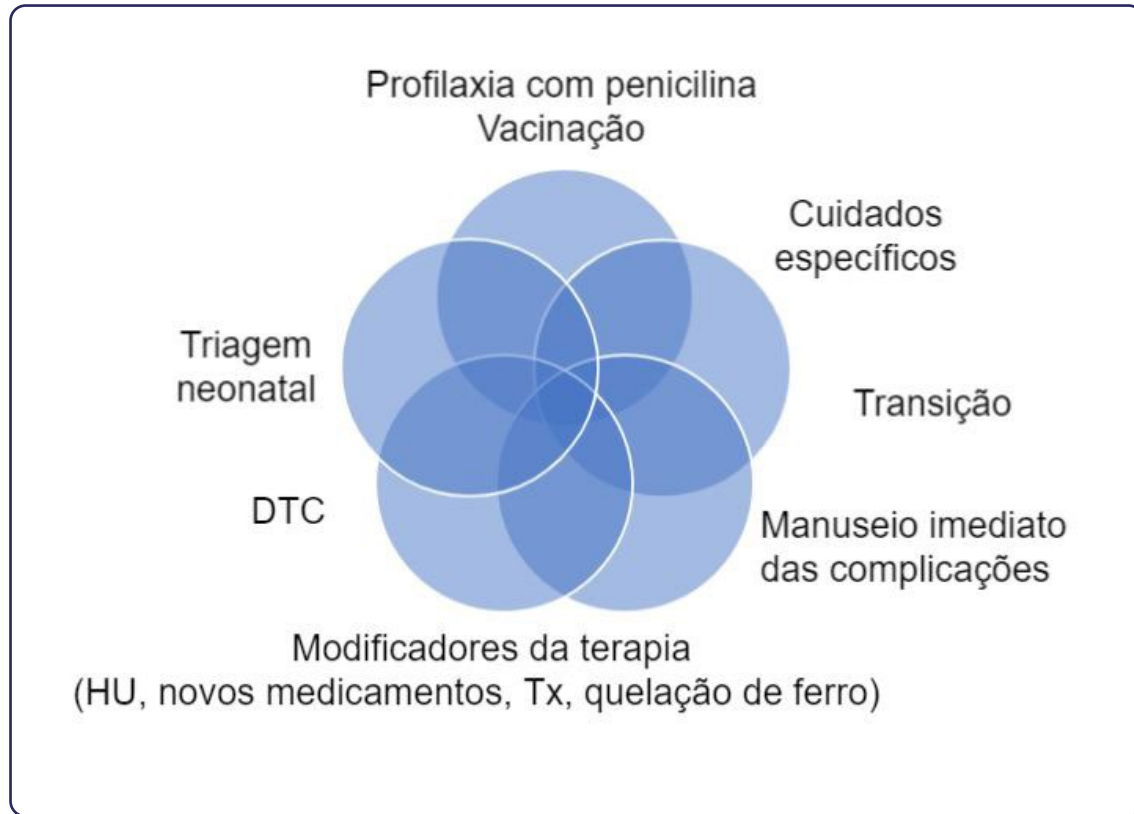
**Strouse JJ et Heeney MM. Ped BI
Ca 2012:365-71*

*PCDT (Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas da Doença
Falciforme), 2018*



MELHORA DA SOBREVIDA

Prognóstico melhora quando existe equilíbrio



A execução e manutenção dessas medidas contribuem de maneira impactante na redução da morbimortalidade desses pacientes, além de assegurar uma melhora na qualidade de vida.

Sobre a EMS

A EMS Non Retail é a unidade de negócios da EMS responsável pelas patologias e medicamentos de alta complexidade. Além de proporcionar maior acessibilidade, investimos em ações direcionadas à educação de profissionais de saúde e pacientes e projetos que façam a diferença na adesão e evolução do tratamento.

Buscamos constantemente formas de aumentar o conhecimento do paciente e da população em geral sobre suas doenças, dentre elas as Falciformes.

Atuamos em diferentes pilares, como no apoio à classe médica para desenvolvimento científico e também em discussões com associações de pacientes e órgãos públicos, sempre com um único objetivo: melhorar a qualidade de vida do nosso paciente.





COMPARTILHE ESTE EBOOK!

A ABHH é uma associação médica de direito privado para fins não econômicos, de caráter científico, social e cultural, congregando médicos e outros profissionais interessados na prática Hematológica, Hemoterápica e de Terapia Celular.

Filiada à Associação Médica Brasileira – AMB, a ABHH tem como finalidade estimular o desenvolvimento, aperfeiçoamento e difusão da Hematologia e Hemoterapia no País.

Resultada da fusão entre a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH) com o Colégio Brasileiro de Hematologia (CBH), hoje, a instituição conta com mais de 4 mil associados, após ter sido a primeira junção de entidades associativas do País.