

MINISTÉRIO DA SAÚDE



Síntese de evidências para políticas de saúde
**Prevenindo as complicações da
doença falciforme**

Brasília – DF
2020



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia

Síntese de evidências para políticas de saúde
**Prevenindo as complicações da
doença falciforme**

Brasília – DF
2020



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Sem Derivações 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsmms.saude.gov.br.

Esse trabalho foi desenvolvido em cooperação entre o Departamento de Ciência e Tecnologia e a Organização PanAmericana da Saúde.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, sobreloja

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-6291

Site: www.brasil.evipnet.org

E-mail: evipnetbrasil@saude.gov.br

Revisão técnica e de mérito:

Aurelina Aguiar de Lima (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Janaina Sallas (EVIPNet Brasil)

Roberta Borges Silva (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Elaboração:

Taís Rodrigues Tesser (Instituto de Saúde)

Cecilia Setti (Instituto de Saúde)

Tereza Setsuko Toma (Instituto de Saúde)

Maritsa Carla de Bortoli (Instituto de Saúde)

Bruna Florença Cardoso (Instituto de Saúde)

Bruna Carolina Araújo (Instituto de Saúde)

Roberta Crevelario de Melo (Instituto de Saúde)

Rosana Evangelista Poderoso (Biblioteca - Faculdade de Medicina da Unicamp)

Luis Eduardo Batista (Instituto de Saúde - coordenação)

Editoração:

Jessica Alves Rippel (Decit/SCTIE/MS)

Ludmila Schmaltz Pereira (Decit/SCTIE/MS)

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins (Decit/SCTIE/MS)

Fotografia:

Domínio público

Normalização:

Delano de Aquino Silva (Editora MS/CGDI)

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia.

Síntese de evidências para políticas de saúde : prevenindo as complicações da doença falciforme [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

51 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sintese_prevenindo_complicacoes_doenca_falciforme.pdf

ISBN 978-85-334-2777-8

1. Estratégia. 2. Anemia falciforme. 3. Política informada por evidências. I. Título.

CDU 614:616.155.194

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0088

Título para indexação:

Evidence brief for health policy: preventing the complications of sickle cell disease

Sumário

MENSAGENS-CHAVE	6
O problema	6
Opções para enfrentar o problema	6
Considerações de equidade para as opções	7
Considerações sobre a implementação das opções	7
CONTEXTO E ANTECEDENTES	8
DESCRIÇÃO DO PROBLEMA	10
A doença falciforme	10
Magnitude da doença falciforme	11
Complicações da doença falciforme	11
OPÇÕES PARA ABORDAR O PROBLEMA	13
Opção 1 – Promover a antibioticoterapia profilática e a vacinação anti-pneumocócica	14
Opção 2 – Promover o uso de hidroxiureia para prevenção e tratamento de complicações da doença falciforme	15
Opção 3 – Promover o uso de ultrassonografia Doppler Transcraniano (DTC) e transfusão sanguínea para a prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC)	16
Opção 4 – Promover a educação em saúde para as pessoas com doença falciforme e seus cuidadores	19
Considerações de equidade para as opções	20
CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO DAS OPÇÕES	22
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICES	34
Apêndice A – Quadro com as bases de dados e estratégias de buscas utilizadas para levantamento de estudos para elaborar as opções	35
Apêndice B – Fluxograma do processo de inclusão dos estudos	36
Apêndice C – Quadro com os estudos elegíveis excluídos após leitura completa	37
Apêndice D – Revisões sistemáticas sobre a opção 1 – Promover a antibioticoterapia profilática e a vacinação anti-pneumocócica	38
Apêndice E – Revisões sistemáticas sobre a opção 2 – Promover o uso de hidroxiureia para prevenção e tratamento de complicações da doença falciforme	40
Apêndice F – Revisões sistemáticas sobre a opção 3 – Promover o uso de ultrassonografia Doppler Transcraniano (DTC) e transfusão sanguínea para a prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC)	45
Apêndice G – Revisões sistemáticas sobre a opção 4 – Promover a educação em saúde para as pessoas com doença falciforme e seus cuidadores	48
Apêndice H – Processo de priorização do problema a ser estudado na síntese de evidências	49
Apêndice I – Lacunas do conhecimento	50

Síntese de evidências para políticas de saúde:

Prevenindo as complicações da doença falciforme.

Incluindo

- Contextualização e descrição de um problema;
- Opções viáveis para resolver o problema identificado;
- Considerações de equidade para as opções; e
- Considerações sobre a implementação das opções identificadas.

Não incluindo

Essa síntese **não incorpora** recomendações sobre quais opções devem ser selecionadas para implementação da política.

Para quem essa síntese de evidências é endereçada?

Para formuladores e implementadores de políticas de saúde, seu pessoal de apoio e outras partes interessadas no problema abordado por essa síntese de evidências.

Para que essa síntese de evidências foi preparada?

Para subsidiar as decisões a serem tomadas na solução de problemas em questão, de políticas ou programas de saúde, as quais essas sejam bem fundamentadas por evidências científicas relevantes e disponíveis, identificadas, selecionadas e avaliadas por meio de processo sistemático e transparente.

O que é uma síntese de evidências para a política de saúde?

É um resumo das evidências de pesquisas globais e locais relevantes¹ que foram identificadas, avaliadas e organizadas em opções para o enfrentamento de problemas de saúde para subsidiar o diálogo de políticas com os atores envolvidos como gestores, sociedade civil organizada e pesquisadores.

Para elaboração de síntese de evidência utiliza processos sistemáticos e transparentes para fundamentar as decisões relacionadas as políticas, bem como o julgamento e suas implicações.

Objetivos dessa síntese de evidências para políticas de saúde

As evidências apresentadas poderão ser utilizadas para:

1. Esclarecer e priorizar os problemas em questão de políticas ou programas de saúde;
2. Subsidiar as decisões para políticas ou programas de saúde considerando os benefícios, prejuízos, custos locais ou relação custo-benefício, aplicabilidade, pontos de vistas e experiências das partes interessadas e aspectos de equidade para as opções;
3. Identificar as considerações sobre implementação das opções.

EVIPNet Brasil

A Rede de Políticas Informadas por Evidências (*Evidence-Informed Policy Network*) – EVIPNet – visa promover o uso sistemático e transparente de evidências científicas na tomada de decisão e na elaboração e implementação de políticas e programas de saúde para fortalecer os sistemas de saúde. A EVIPNet promove ainda o uso compartilhado do conhecimento científico e sua aplicação, em formato e linguagem dirigidos aos gestores de saúde, na prática clínica, nos serviços e sistemas de saúde, na formulação de políticas públicas e na cooperação técnica entre os países participantes.

¹A revisão sistemática é um estudo secundário, considerado o melhor nível de evidência para tomada de decisão, que reúne resumos de evidências que abordam uma questão claramente formulada usando métodos sistemáticos e transparentes para identificar, coletar, selecionar e avaliar criticamente as pesquisas relevantes.

A EVIPNet Brasil é coordenada pelo Ministério da Saúde, no Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE). A implementação dessa iniciativa é realizada em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme), a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Abrasco), o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), entre outros.

Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – IS/SES-SP

O Instituto de Saúde (IS) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES - SP) é um órgão de ensino em Saúde Coletiva e pesquisa científica e tecnológica, que tem como competência avaliar as políticas de saúde. O Núcleo de Evidências do Instituto de Saúde (NEv-IS), criado em 2014, participa da EVIPNet Brasil, e vem desde então intensificando sua produção científica para subsidiar gestores na tomada de decisão em políticas de saúde.

Financiamento

Esta síntese de evidências é produto do projeto contemplado na “Chamada pública de apoio a projetos de tradução do conhecimento no âmbito da rede de políticas informadas por evidências (EVIPNet Brasil) para o fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS)”, publicada em 2017 e financiada com recursos oriundos de Termo de Cooperação nº 91 entre Ministério da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde.

Conflito de interesses

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com relação ao tema abordado. Os financiadores não interferiram no desenho, elaboração e divulgação dos resultados dessa síntese.

Revisão do mérito dessa síntese de evidências

Essa síntese de evidências foi revisada em método por especialistas, na identificação, seleção, avaliação crítica, e no mérito por pesquisadores, gestores e atores interessados no problema quanto à sua relevância para política de saúde.

Agradecimentos

Maria Cândida Alencar de Queiroz, coordenadora da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme, Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados/DAET/SAS/MS, por promover o encontro com os membros da Câmara Técnica.

Marcus Vinícius Barbosa Peixinho, chefe de gabinete da Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa – SGEp/MS, por promover o encontro com os membros da Câmara Técnica. Membros da Câmara de Assessoramento Técnico da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme, Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados/DAET/SAS/MS, por contribuir na delimitação do problema.

Membros da Câmara de Assessoramento Técnico da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme, Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados/DAET/SAS/MS, por contribuir na delimitação do problema.

Bibliotecárias da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por disponibilizar artigos que não eram de acesso livre.

Citação

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Síntese de evidências para políticas de saúde: prevenindo as complicações da doença falciforme**. Brasília, DF: EVIPNet Brasil, 2020. 51 p.



Fonte: www.freepik.com.

MENSAGENS-CHAVE

O Problema

A doença falciforme é uma das doenças genéticas hereditárias mais comuns no mundo e atinge principalmente a população negra. Trata-se de uma condição crônica que ocasiona direta ou indiretamente manifestações clínicas agudas e crônicas em diversos graus de intensidade. Tais complicações resultam em piora da qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade. Essa síntese de evidências teve como objetivo levantar opções para prevenção de complicações da doença, e informar sobre avanços na implementação da política no país.

Opções para enfrentar o problema

Constatou-se que são escassas as revisões sistemáticas sobre doença falciforme, particularmente com relação a como lidar com suas complicações. As quatro opções descritas na síntese já fazem parte das recomendações do Ministério da Saúde.

Opção 1 – Promover a antibioticoterapia profilática e a vacinação anti-pneumocócica

Até os cinco anos de idade, período de maior ocorrência de óbitos e complicações graves, os cuidados profiláticos representam a essência do tratamento, uma vez que pessoas com doença falciforme são altamente suscetíveis a infecções, com destaque para infecções bacterianas do trato respiratório e septicemia em crianças muito jovens. A vacina anti-pneumocócica faz parte do calendário vacinal brasileiro e a penicilina V oral tem disponibilidade no SUS.

Opção 2 – Promover o uso de hidroxiureia para prevenção e tratamento de complicações da doença falciforme

A hidroxiureia age diretamente no mecanismo fisiopatológico da doença falciforme, sendo sua ação eficaz na redução de diversas complicações da doença. Já incorporada no SUS, a hidroxiureia é considerada como o avanço mais importante no tratamento de pessoas com doença falciforme, sendo indicada tanto para adultos quanto para crianças.

Opção 3 – Promover o uso de ultrassonografia Doppler Transcraniano (DTC) e transfusão sanguínea para a prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC)

A utilização do DTC possibilita identificar as pessoas com doença falciforme que têm risco aumentado para AVC e infarto cerebral silencioso. Isso permite selecionar pessoas candidatas a receber transfusões sanguíneas de longo prazo como forma de prevenção de AVC. Ambas as intervenções fazem parte do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Opção 4 – Promover a educação em saúde para as pessoas com doença falciforme e seus cuidadores sobre medidas para reduzir as complicações

As orientações educacionais à população que vive com doença falciforme, a seus familiares e aos profissionais de saúde são de grande valor no cuidado de pessoas com doenças crônicas. No caso da doença falciforme, a educação em saúde tem como finalidade aprimorar conhecimentos, atitudes ou habilidades e favorecer o reconhecimento das complicações, para gerenciar as demandas físicas e psicológicas da doença. Além disso, pode contribuir para melhorar a escuta por parte dos profissionais de saúde e abordar o problema do racismo institucional.

Considerações de equidade para as opções

A implementação de quaisquer das opções deve ser considerada também em relação ao seu potencial para reduzir as desigualdades, e não as aumentar. É importante considerar estratégias específicas para a inclusão das pessoas em situação de rua e daquelas de diferentes etnias, e migrantes. Além disso, é necessário enfrentar o racismo institucional que dificulta o acesso das pessoas com doença falciforme à assistência em todos os níveis do sistema de saúde.

Considerações sobre a implementação das opções

A implementação de opções voltadas para a prevenção das complicações da doença falciforme depende, em grande medida, de maior cobertura da atenção integral a essa população, considerando que todas as tecnologias discutidas nesta síntese já são oferecidas pelo Sistema Único de Saúde. É necessário, portanto, enfrentar com afinco as barreiras que retardam a atenção apropriada a essas pessoas.



Fonte: www.freepik.com.

CONTEXTO E ANTECEDENTES

A doença falciforme (DF) é uma das enfermidades genéticas e hereditárias mais comuns no mundo, afetando principalmente a população negra. As complicações da doença reduzem significativamente a expectativa de vida dessas pessoas, em comparação à população em geral, sendo de aproximadamente 42 anos para homens e 48 anos para mulheres (LANZKRON; CARROLL; HAYWOOD, 2013). A expectativa de vida das pessoas com DF tem relação direta com o nível de desenvolvimento do país de residência (MOTA *et al.*, 2017), e a população negra brasileira pertence aos segmentos sociais mais vulneráveis (IBGE, 2018).

Nesse contexto, ganha relevância o fenômeno do racismo institucional, derivado de um processo histórico de exclusão, que persiste, é reforçado e expresso, inclusive no acesso a cuidados em saúde. Por isso, é primordial a participação social da população negra nos espaços de decisão, contribuindo com diferentes perspectivas a fim de proporcionar equidade na definição de prioridades, alocação de recursos e na tomada de decisão (CARVALHO *et al.*, 2014).

Reconhecer a prevalência da doença no país e considerá-la um problema de saúde pública foi fundamental para a instituição da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF). A Política, uma conquista de movimentos sociais, visa a promoção, prevenção e diagnóstico precoce da doença para o tratamento e a reabilitação de agravos à saúde, articulando as áreas técnicas e serviços vinculados ao atendimento dessas necessidades. Além disso, é responsável por possibilitar estratégias para orientar os indivíduos com doença falciforme ou traço falciforme, as famílias e a sociedade (BRASIL, 2018c; LOUREIRO, 2005; MENEZES *et al.*, 2013).

A PNAIPDF é a base para garantir a atenção integral às pessoas com hemoglobinopatias na rede de assistência do SUS. Por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), estabelecido pela Portaria nº 822 de 06 de junho de 2001, são previstas ações de triagem neonatal, diagnóstico, acompanhamento e tratamento precoces da doença. Diversas ações são preconizadas pela Política, tais como a capacitação de profissionais envolvidos na atenção; a formação de redes de cuidado e sistema de informação integrado; a promoção do acesso à informação e aconselhamento genético; a garantia de acesso de pessoas com doença falciforme aos cuidados e aos medicamentos essenciais; o estímulo à pesquisa científica; a garantia de atuação do controle social; a promoção de campanhas de informação, produção

e divulgação de materiais instrucionais educativos (BRASIL, 2005a; BRASIL, 2005b; CARVALHO *et al.*, 2014).

Para a implementação da Política, o Ministério da Saúde (MS) promoveu a habilitação de equipes em todos os estados brasileiros para identificar precocemente a doença falciforme. A triagem conhecida como “teste do pezinho” deve estar disponível nas unidades básicas de saúde para atender a população, de maneira a realizar a triagem até o quinto dia de vida do recém-nascido. A confirmação diagnóstica é feita por um exame laboratorial específico, a eletroforese de hemoglobina, também contemplada na Estratégia Rede Cegonha e obrigatória para a doação de sangue e hemoderivados. Adicionalmente, várias tecnologias foram incorporadas no SUS para a prevenção de complicações da doença, tais como a vacina anti-pneumocócica (BRASIL, 2017a), a penicilina V oral, a hidroxiureia, e a ultrassonografia de doppler transcraniano (BRASIL, 2018b; BRASIL, 2015a).

Atrelado à Política, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme também traz informações com relação aos critérios de diagnóstico, bem como de inclusão e exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliações. As recomendações do Protocolo são de cunho nacional e devem ser utilizadas em nível Federal e Secretarias de Saúde dos Estados e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes (Brasil, 2018c).

Várias barreiras, no entanto, dificultam o adequado acompanhamento de saúde das pessoas com DF, tais como déficits de conhecimento sobre a doença e seu tratamento, tanto por parte das pessoas que vivem com a doença quanto de profissionais; dificuldade de escuta dos profissionais em relação à intensidade da dor crônica referida pelas pessoas que vivem com a doença; percepção errada de vício quanto ao uso de opiáceos e outros medicamentos; crença de que essas pessoas visitam os serviços de saúde com muita frequência (BRENNAN-COOK, 2018).

No Brasil, a ausência de dados confiáveis sobre a doença, a deficiência de registros sistemáticos do número, distribuição espacial, sociodemográfica, perfil de morbidade e mortalidade das pessoas que vivem com a doença também são fatores a considerar na efetivação da PNAIPDF (MOTA *et al.*, 2017).

Nessa perspectiva, o objetivo desta síntese de evidências é apresentar opções para a prevenção de complicações da doença, e contribuir para a implementação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme no País.

Essa síntese de evidências para políticas de saúde “Prevenindo as complicações da doença falciforme” foi elaborada para subsidiar o diálogo de política entre os atores-chave envolvidos no problema. As opiniões, experiências e conhecimentos tácitos dos atores participantes do diálogo contribuíram para o aperfeiçoamento da síntese de evidências e para ampliar as estratégias de implementação de uma ou mais opções identificadas. Um dos objetivos do diálogo de política é suscitar ideias que só ocorrem quando todos os envolvidos ou afetados pelo problema passam a trabalhar junto, possibilitando decisões futuras mais efetivas. Após o diálogo foi elaborada a Síntese do Diálogo de Política de Saúde na qual são apresentadas as contribuições dos atores-chave para uma possível implementação de acordo com a(s) opção(ões) elencada(s).



Fonte: www.freepik.com.

■ DESCRIÇÃO DO PROBLEMA

A doença falciforme

A doença falciforme (DF) é um termo genérico usado para se referir a uma mutação genética, transmitida por herança recessiva, que no processo de produção da hemoglobina A (HbA) origina a hemoglobina mutante S (HbS) e outras como a C, D, E, etc. Estas formas mutantes, pareadas com a HbS, integram o grupo denominado DF, sendo a doença em estado homozigótico SS a mais conhecida e inicialmente denominada de anemia falciforme (RODRIGUES; MENEZES; LUNA, 2013).

Trata-se de uma doença crônica que evolui com quadros agudos, mas com possibilidades terapêuticas que podem proporcionar melhor condição de vida para as pessoas acometidas (BRASIL, 2015a; CARVALHO *et al.*, 2014).

A ligação das moléculas de HbS altera drasticamente o formato das hemácias que, em ambiente de baixa oxigenação, adquirem a forma de foice. Estas hemácias modificadas dificultam a circulação sanguínea e provocam obstrução vascular e infarto na área afetada. Como consequência, surgem as complicações da doença, como isquemia, dor, necrose e disfunções, bem como danos permanentes aos tecidos e órgãos além da hemólise crônica, resultando em piora da qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade nessa população (BRASIL, 2013a; VIEIRA *et al.*, 2010; BRASIL, 2015a).

Magnitude da doença falciforme

Mundialmente, aproximadamente 20 a 25 milhões de pessoas têm doença falciforme e, anualmente, 300.000 bebês nascem com a doença (POKU; CARESS; KIRK, 2018). Estima-se que cerca de 25 a 50 mil brasileiros são afetados e, anualmente, de 1.000 a 3.500 recém-nascidos (BRASIL, 2018c; MENEZES *et al.*, 2013; VIEIRA *et al.*, 2010; BRASIL, 2015a; CANÇADO; JESUS, 2007). A incidência da doença em recém-nascidos no Brasil varia substancialmente entre os estados, refletindo a heterogeneidade étnica da população (KATO, 2018).

Com relação à expectativa de vida, entre as pessoas negras doentes observa-se uma redução de 25 a 30 anos em comparação às curvas de sobrevivência de pessoas negras em geral (LOUREIRO, 2005; USA, 2014). Na última década, o tempo de vida potencial da pessoa com doença falciforme melhorou notavelmente em grande parte como resultado da triagem neonatal, imunizações, melhor detecção e tratamento de infecções e medicamentos modificadores da doença, como a hidroxureia (AZAR; WONG, 2016). Em países de alta renda, em média, a expectativa de vida é de 67 anos (KATO, 2018).

Complicações da doença falciforme

A doença falciforme é uma condição crônica que ocasiona direta ou indiretamente manifestações clínicas em diversos graus de intensidade, complexidade e risco de letalidade, nas formas aguda ou crônica (PACK-MABIEN; HAYNES, 2009).

Conceitos-chave relacionados a complicações da doença falciforme

As complicações que frequentemente afetam tanto crianças quanto adultos são (PACK-MABIEN; HAYNES, 2009):

Anemia – O grau de anemia varia de acordo com o genótipo da pessoa. Alguns indivíduos são cronicamente anêmicos a depender da hemoglobinopatia falciforme, da concentração e distribuição de hemoglobina fetal, do grau de hemólise e da situação renal.

Episódios de dor vaso-oclusiva - Os episódios agudos podem variar de leves a graves e acometer o tórax, as costas, o abdômen ou as extremidades. Os episódios de dor referidos como de início rápido, podem ser agudos ou crônicos, durando horas, dias ou até semanas.

Infecções - São complicações importantes e principal causa de morbidade e mortalidade em 33% a 48% dos indivíduos com anemia falciforme. Nas crianças pequenas a porta de entrada mais frequente de agentes infecciosos é a via respiratória.

Acidente vascular cerebral (AVC) – Essa é uma complicação importante e complexa. A incidência mundial do primeiro AVC é de aproximadamente 11% aos 20 anos de idade e de 24% aos 45 anos. A frequência de um primeiro AVC é maior de 2 a 5 anos de idade.

Sequestro esplênico agudo - A crise é frequentemente associada a infecções virais ou bacterianas. Ocorre uma queda abrupta da hemoglobina, caracterizando-se por anemia, letargia, choque hipovolêmico, fraqueza, palidez, falta de ar, taquicardia e plenitude abdominal.

Síndrome torácica aguda - É uma das principais causas de morbidade e mortalidade e um preditor de morte precoce na DF. As causas conhecidas da síndrome torácica aguda são embolia gordurosa pulmonar, infarto pulmonar e infecção. A apresentação clínica pode variar de dificuldade respiratória mínima a aguda, podendo evoluir com piora radiológica em 48 a 72 horas.

Hipertensão pulmonar – É cada vez mais reconhecida como uma complicação séria e potencialmente fatal. A patogênese dessa complicação é provavelmente multifatorial, como consequência de anemia,

altas taxas hemolíticas, hemocromatose secundária, vasculopatia, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e valvopatia.

Crise aplástica – Trata-se de uma supressão temporária da eritropoiese em conjunto com anemia hemolítica crônica, resultando em uma exacerbação da anemia. As pessoas podem apresentar fadiga, sinais de infecções do trato respiratório superior, sintomas gastrointestinais e palidez.

Colelítease – Ela pode ser assintomática por anos. As pessoas podem referir dor abdominal no quadrante superior direito, plenitude abdominal após as refeições, náusea, vômito e febre.

Priapismo - É uma ereção peniana dolorosa, sustentada e indesejada que ocorre em crianças, adolescentes e adultos com anemia falciforme. O episódio pode ser curto e com resolução espontânea ou prolongado, com duração de mais de 3 a 4 horas, exigindo avaliação médica e intervenção.

Dactilite – Frequentemente é a primeira manifestação clínica da doença, afetando crianças com menos de dois anos de idade. Caracteriza-se por crise dolorosa que envolve os pequenos ossos das mãos e dos pés.

Outras complicações – Incluem a retinopatia falciforme, principal causa de cegueira na doença falciforme; insuficiência renal crônica que ocorre em 21% a 30% das pessoas adultas; e úlceras nas pernas que costumam surgir como pequenas lesões única ou múltipla envolvendo os maléolos medial ou lateral do tornozelo, e podem persistir por anos.

Os primeiros sinais da doença costumam aparecer durante o primeiro ano de vida, geralmente por volta dos cinco meses de idade. Até essa idade as crianças não apresentam sintomas porque a hemoglobina fetal protege os glóbulos vermelhos da falcização (USA, 2017). A doença falciforme piora com o tempo, por isso é importante o conhecimento sobre medidas para prevenir complicações, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência das pessoas com esse problema de saúde.

Diversos são os fatores que podem interferir negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde dos adultos com DF, tais como: intensidade e frequência das crises dolorosas, necessidade de internações e transfusões de sangue, não adesão ao tratamento ou início tardio do mesmo e circunstâncias sociais (situação marital, desemprego, baixa escolaridade e baixo poder econômico). Segundo Freitas e colaboradores (2018), as mulheres fazem maior uso de serviços de saúde que os homens e apresentam maior tendência de avaliar negativamente o seu estado de saúde.

Diante da impossibilidade de abordar todas as complicações em uma síntese de evidências realizou-se uma reunião com membros da Câmara de Assessoramento Técnico em Doença Falciforme do Ministério da Saúde (CATDF/MS), com o objetivo de elencar as complicações por meio de um processo de priorização. Os resultados desta reunião orientaram a definição das opções abordadas nesta síntese. Para mais informações sobre o processo de priorização ver apêndice H.



Fonte: www.freepik.com.

OPÇÕES PARA ABORDAR O PROBLEMA

Quatro opções para política foram organizadas a partir da extração de dados das revisões sistemáticas selecionadas sobre a efetividade de diferentes intervenções, cujos desfechos incluíam a prevenção de complicações da doença falciforme.

A ordem das opções foi definida por sua relevância, de acordo com a opinião dos especialistas que participaram do Diálogo Deliberativo.

As intervenções propostas já fazem parte das recomendações do PCDT do Ministério da Saúde e todos os esforços devem ser feitos para sua implementação simultânea, por meio da identificação de barreiras e criação de estratégias para superá-las nos diversos níveis do sistema de saúde.

Buscando evidências científicas sobre as opções

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 04 e 24 de janeiro de 2018, utilizando-se o termo genérico "sickle cell disease", nas seguintes bases de dados de literatura científica: PubMed, *Health System Evidence*, *Epistemonikos*, *Evidence for Informed Health Policymaking* (PDQ-Evidence), Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde, *Cochrane Library*, Embase, Web of Science, CINHAL, PsycInfo e PEDro. Adicionalmente, realizou-se uma busca no site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Dessa forma, 1.099 estudos foram identificados. As buscas dos estudos foram realizadas por uma bibliotecária e uma pesquisadora, e os detalhes da estratégia de busca são apresentados no Apêndice A. O processo de seleção envolveu duas pessoas que, de forma independente, decidiram sobre a exclusão dos artigos por meio da leitura dos títulos, dos resumos e dos textos completos. Ao final de cada uma dessas etapas outro pesquisador decidiu a respeito das discordâncias. A extração dos dados foi realizada por duas pessoas em conjunto e, posteriormente, discutida com a equipe. Para a elaboração das opções foram incluídos estudos sobre intervenções para a prevenção das complicações da DF, e excluídos os estudos epidemiológicos ou cujos resultados não foram efetivos (Apêndices B e C apresentam o fluxograma de seleção e os estudos excluídos). Dezenove estudos foram selecionados para a elaboração das opções para política (Apêndices D, E, F e G). A avaliação da qualidade metodológica dessas revisões sistemáticas foi realizada de forma independente por duas pessoas, por meio do instrumento AMSTAR – *A Measurement Tool to Assess the methodological quality of systematic Reviews* (SHEA et al., 2007).

Opção 1 – Promover a antibioticoterapia profilática e a vacinação anti-pneumocócica

Até os cinco anos de idade, período de maior ocorrência de óbitos e complicações graves, os tratamentos profiláticos representam a essência do cuidado (BRASIL, 2013b).

Pessoas com doença falciforme são altamente suscetíveis a infecções, com destaque para infecções bacterianas do trato respiratório e septicemia em crianças muito jovens, causadas por *Streptococcus pneumoniae*. Essa susceptibilidade ocorre, entre outros motivos, devido à disfunção do baço, que reduz a capacidade do sistema imunológico de liberar antígenos na corrente sanguínea (RANKINE-MULLINGS; OWUSU-OFORI, 2017).

Para a descrição dessa opção foram utilizadas duas revisões sistemáticas de alta qualidade, um Relatório da CONITEC e um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Os estudos mostram o valor da profilaxia de infecções em pessoas com doença falciforme desde o início da vida, por meio de esquemas de vacinação e de uso crônico de antibióticos.

O Quadro 1 fornece um resumo dos resultados-chaves desta evidência de investigação sintetizada. Para aqueles que querem saber mais sobre as revisões sistemáticas analisadas, no Apêndice D encontra-se uma descrição mais completa.

Quadro 1 – Achados relevantes para a opção, segundo revisões sistemáticas/avaliações econômicas

Categorias dos achados	Síntese dos achados mais relevantes
Benefícios	<p>A vacinação de rotina contra pneumococos é benéfica para crianças com doença falciforme. A partir da demonstração da capacidade das vacinas de induzir a resposta imune do organismo em pessoas com doença falciforme passou-se a recomendar o uso rotineiro de vacinas anti-pneumocócicas (DAVIES <i>et al.</i>, 2012).</p> <p>O uso profilático da penicilina V também mostrou reduzir o risco de infecções pneumocócicas em crianças menores de cinco anos, conforme relatado em uma revisão sistemática. E a interrupção de seu uso aos cinco anos de idade não aumentou o risco de infecção (RANKINE-MULLINGS; OWUSU-OFORI, 2017).</p>
Danos potenciais	<p>Não foram notificadas reações adversas graves ou inesperadas relacionadas à vacinação anti-pneumocócica (DAVIES <i>et al.</i>, 2012).</p> <p>Os eventos adversos da antibioticoterapia profilática foram raros (RANKINE-MULLINGS; OWUSU-OFORI, 2017; BRASIL, 2018e).</p>
Custos e/ou custo-efetividade em relação à situação atual	<p>Em fevereiro de 2013, relatório da CONITEC informou um impacto orçamentário de R\$4.411.500,00 ao ano para incorporar ao SUS a penicilina oral V para uso profilático em crianças até cinco anos de idade. O cálculo teve como base uma estimativa de 7.000 crianças de 0 a 2 anos e de 5.000 de 2 a 5 anos como potenciais usuárias do medicamento no país (BRASIL, 2013b).</p>
Incertezas em relação aos benefícios, danos potenciais e riscos, de modo que o monitoramento e a avaliação sejam garantidas se a opção for implementada	<p>Davies e colaboradores analisaram os efeitos da vacina de polissacarídeo e da vacina conjugada, ambas de qualquer valência. Esta revisão sistemática fez uma atualização daquela publicada pela primeira vez na Biblioteca Cochrane em 2004. Na atualização, a busca de estudos foi realizada em 2011, porém identificou apenas estudos publicados até 2003. Mais estudos são necessários, uma vez que faltam dados sobre qual é o melhor esquema vacinal (DAVIES <i>et al.</i>, 2012).</p> <p>Com relação ao uso profilático de antibióticos foram relatados casos de resistência antimicrobiana (RANKINE-MULLINGS; OWUSU-OFORI, 2017).</p>

Continua

Conclusão

Categorias dos achados	Síntese dos achados mais relevantes
Principais elementos da opção (se já foi implementada/testada em outro lugar)	No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda um calendário vacinal que inclui a vacina anti-pneumocócica VPC 10, bem como o uso de penicilina V profilática logo após o diagnóstico da doença falciforme até os cinco anos de idade (BRASIL, 2013b; BRASIL, 2018e).
Percepções e experiências das partes interessadas (grupos de interesse)	Não foram relatadas percepções e experiências das partes interessadas.

Fonte: Elaboração própria.

Opção 2 – Promover o uso de hidroxiureia para prevenção e tratamento de complicações da doença falciforme

A hidroxiureia age diretamente no mecanismo fisiopatológico, ou seja, nas funções mecânica, física e bioquímica da doença falciforme. Esse fármaco consegue aumentar a concentração de hemoglobina fetal (HbF), reduzindo a ligação das moléculas de HbS, apresentando dentre outros benefícios a vasodilatação e diminuição da viscosidade sanguínea, contribuindo para a diminuição dos fenômenos inflamatórios e vaso-oclusivos (BRASIL, 2013a). Segundo o relatório da CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) a hidroxiureia é o avanço mais importante no tratamento de pessoas com doença falciforme e, atualmente, tem sido prescrito tanto para adultos quanto para crianças (BRASIL, 2013a; ESTCOURT *et al.*, 2017b).

Para a descrição dessa opção foram utilizadas três revisões sistemáticas de alta qualidade, um Relatório da CONITEC e um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. As revisões mostram que a hidroxiureia é efetiva na redução de várias complicações da doença falciforme, sendo indicada tanto para adultos quanto crianças a partir de dois anos de idade.

No Quadro 2 é fornecido um resumo dos resultados chaves desta evidência de investigação sintetizada. Informações mais detalhadas são apresentadas no Apêndice E.

Quadro 2 – Achados relevantes para a opção, segundo revisões sistemáticas/avaliações econômicas

Categorias dos achados	Síntese dos achados mais relevantes
Benefícios	<p>A hidroxiureia reduz as hospitalizações e aumenta os níveis de hemoglobina total e fetal em crianças com doença falciforme (SEGAL <i>et al.</i>, 2008). São fortes as evidências com relação ao uso de hidroxiureia por adultos, observando-se redução nos episódios de dor, hospitalizações, quantidade de transfusões sanguíneas e síndrome torácica aguda, episódios neurológicos e melhora na função esplênica. A hidroxiureia pode estar associada a melhores níveis de hemoglobina, hemoglobina fetal, bem como a redução das taxas de hospitalização, dos casos de síndrome torácica aguda e de episódios de dor também em crianças (MULAKU <i>et al.</i>, 2013; BRASIL, 2013a). Outras evidências sugerem que a hidroxiureia é eficaz na diminuição da frequência de episódios de dor e outras complicações agudas em adultos e crianças. Nas pessoas com risco de acidente vascular cerebral primário, a hidroxiureia mantém as velocidades registradas pelo Doppler transcraniano dentro dos padrões normais, prevenindo eventos neurológicos com risco de vida (NEVITT; JONES; HOWARD, 2017).</p> <p>De acordo com o PCDT da Doença Falciforme, a hidroxiureia é considerada a terapia farmacológica mais eficaz para essa doença e sua prescrição para crianças tem mostrado claros benefícios e parece ser bem tolerado (BRASIL, 2018c).</p>

Continua

Conclusão

Categorias dos achados	Síntese dos achados mais relevantes
Danos potenciais	<p>A evidência de eventos adversos é limitada. Os eventos adversos observados foram reversíveis, como neutropenia, trombocitopenia ligeira, anemia severa, erupção cutânea ou alteração nas unhas e dor de cabeça. Eventos adversos graves foram raros e não claramente atribuível à hidroxiureia. Em consulta a especialistas concluiu-se que o tratamento com hidroxiureia em crianças de 5 a 15 anos não causa atraso no crescimento, mas não há dados suficientes para avaliar seus efeitos na puberdade, como eventos adversos relacionados a espermatogênese. Não existem provas suficientes para estimar o risco de leucemia ou outras doenças malignas secundárias, como sequestro esplênico e desenvolvimento de úlcera de pernas em crianças (SEGAL <i>et al.</i>, 2008).</p> <p>Os riscos são considerados aceitáveis em comparação aos riscos de não tratar a doença. No entanto, dados sobre eventos adversos de longo prazo são muito limitados, poucas crianças menores de 5 anos foram estudadas e acompanhadas (MULAKU <i>et al.</i>, 2013). As evidências sobre os riscos em longo prazo do uso de hidroxiureia são insuficientes, incluindo seus efeitos sobre fertilidade e reprodução (NEVITT; JONES; HOWARD, 2017).</p> <p>Todos os eventos adversos relacionados ao uso da hidroxiureia devem ser valorizados, pois podem contribuir para uma má adesão ao tratamento. Seu uso pode ser mantido na vigência de evento adverso leve, desde que haja acompanhamento regular de um especialista, porém a ocorrência de evento adverso moderado ou grave exige suspensão do uso, passível de reintrodução a depender do dano causado e da vontade do usuário (BRASIL, 2018e).</p>
Custos e/ou custo-efetividade em relação à situação atual	No Brasil, estima-se que 10.000 pessoas com doença falciforme tenham indicação para uso de hidroxiureia, sendo 60% adultos e 40% crianças. A CONITEC fez um cálculo do impacto orçamentário em 2013 para recomendar a incorporação do medicamento em sua dosagem para crianças. O impacto anual orçamentário estimado para o SUS com a aquisição da hidroxiureia 100 mg foi de R\$ 1.530.000,00 (BRASIL, 2013a).
Incertezas em relação aos benefícios, danos potenciais e riscos, de modo que o monitoramento e a avaliação sejam garantidas se a opção for implementada	<p>O pequeno número de crianças nos estudos de longo prazo limita conclusões sobre toxicidades tardias. Há poucas evidências para muitos dos resultados clinicamente importantes, como crises dolorosas, síndrome torácica aguda, AVC, transfusões sanguíneas, desenvolvimento cognitivo e mortalidade de crianças (SEGAL <i>et al.</i>, 2008). A evidência também é limitada nos efeitos da hidroxiureia em indivíduos com outros genótipos além dos analisados na revisão (NEVITT; JONES; HOWARD, 2017).</p> <p>Dentre as limitações encontradas sobre eficácia, efetividade e segurança do uso de hidroxiureia por crianças, destaca-se que a maioria dos estudos foi realizada nos EUA com jovens até 18 anos de idade, com pequeno número de participantes e muitos dados limitados sobre os resultados críticos (MULAKU <i>et al.</i>, 2013).</p>
Principais elementos da opção (se já foi implementada/testada em outro lugar)	No Brasil, a hidroxiureia é indicada para crianças a partir de dois anos de vida, que nos últimos 12 meses tenham apresentado determinados quadros de evolução da doença (BRASIL, 2013a).
Percepções e experiências das partes interessadas (grupos de interesse)	Não foram relatadas percepções e experiências das partes interessadas.

Fonte: Elaboração própria.

Opção 3 – Promover o uso de ultrassonografia Doppler Transcraniano (DTC) e transfusão sanguínea para a prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC)

Estima-se que crianças com doença falciforme apresentem um risco 250 vezes maior de sofrer um AVC do que a população geral de crianças. Além disso, 17-25% das pessoas com a doença podem sofrer infartos cerebrais silenciosos. Indivíduos que apresentaram um AVC primário correm um risco de 30-75% de um AVC adicional (secundário) se não estiverem recebendo transfusões de sangue (CHERRY *et al.*, 2012).

De acordo com Estcourt e colaboradores (2017a), o infarto cerebral silencioso é a complicação neurológica mais comum entre crianças com doença falciforme, que também têm maior risco de apresentar episódios subsequentes de AVC e infarto silencioso. Essas complicações afetam o desempenho escolar, aumentam os déficits cognitivos e podem diminuir o quociente de inteligência.

A atenção primária tem muito a contribuir para um melhor resultado terapêutico e prognóstico nesses casos, por meio da identificação dos fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado (BRASIL, 2018d).

A DTC é uma técnica não invasiva que mede a velocidade sanguínea nas porções proximais de grandes artérias intracranianas. O rastreamento com DTC permite identificar as pessoas com velocidade elevada de sangue cerebral, que são as de maior risco para AVC. Estima-se que 9,7% das crianças rastreadas terão uma velocidade DTC > 200 cm/segundo na primeira realização do exame, resultando numa incidência de AVC de pelo menos 10% ao ano (CHERRY *et al.*, 2012).

Atualmente, o principal tratamento para prevenir o AVC é a transfusão regular de glóbulos vermelhos (de realização mensal). A transfusão de sangue pode aumentar o número de hemácias normais ou substituir as hemácias falciformes e, portanto, ter efeitos benéficos sobre os vasos sanguíneos cerebrais (ESTCOURT *et al.*, 2017b).

Para a descrição dessa opção foram utilizadas cinco revisões sistemáticas, sendo três de alta qualidade e duas de baixa qualidade metodológica, além de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para doença falciforme e para sobrecarga de ferro. Os estudos revelam a importância do rastreamento com DTC para identificar pessoas com risco aumentado para desenvolvimento de quadros de AVC e infarto cerebral silencioso, bem como os benefícios advindos da transfusão sanguínea de longo prazo nesses usuários. Ambas as intervenções fazem parte do PCDT do Ministério da Saúde.

No Quadro 3 se apresenta um resumo dos principais resultados da evidência de investigação sintetizada. Uma descrição mais detalhada sobre as revisões incluídas pode ser encontrada no Apêndice F.

Quadro 3 – Achados relevantes para a opção, segundo revisões sistemáticas/avaliações econômicas

Categorias dos achados	Síntese dos achados mais relevantes
Benefícios	<p>O rastreamento por DTC é considerado o gerenciamento padrão na prevenção do primeiro AVC em jovens com doença falciforme. O protocolo de Prevenção do AVC na Anemia Falciforme (sigla em inglês: STOP) mostrou a eficácia da triagem por DTC para prevenção de AVC em crianças com genótipos HbSS e HbS/β0 entre os 2 e 16 anos de idade sem histórico de AVC. Entre essas crianças, a média da velocidade máxima do DTC ≥ 200 cm/seg na artéria cerebral média e/ou na artéria carótida interna, identifica efetivamente aqueles com maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico. (MAZZUCCO <i>et al.</i>, 2017).</p> <p>Os únicos indicadores que têm sido associados a resultados sobre complicações graves da doença falciforme são as altas velocidades da DTC e o aumento da contagem de reticulócitos. Atualmente, a DTC é o único teste utilizado em todo o mundo para determinar o risco de AVC (MEIER; FASANO; LEVETT, 2017).</p>

Continua

Conclusão

Categorias dos achados	Síntese dos achados mais relevantes
Benefícios	Para crianças cujos resultados de DTC apresentam velocidades acima do normal, as transfusões de glóbulos vermelhos de longo prazo podem reduzir a incidência de infartos cerebrais silenciosos. Crianças que correm maior risco de AVC (DTC com velocidades anormais ou história prévia de infartos cerebrais silenciosos), e que não recebem transfusões de longo prazo, podem apresentar menos complicações se passarem a receber essa terapia. Em crianças e adolescentes com alto risco de AVC e velocidades normais de DTC, as transfusões contínuas de glóbulos vermelhos em comparação a transfusões intermitentes mostraram reduzir o risco de infartos cerebrais silenciosos (CHERRY <i>et al.</i> , 2012; ESTCOURT <i>et al.</i> , 2017a).
Danos potenciais	As transfusões de células vermelhas de longo prazo podem ter efeitos secundários relativos à sobrecarga de ferro, já que programas de quelação são frequentemente fracos. Outro problema com as transfusões é a ocorrência de hiperviscosidade do sangue (ESTCOURT <i>et al.</i> , 2017b). A esse respeito, o PCDT da Sobrecarga de Ferro, aprovado em 23 de fevereiro de 2018, orienta quanto ao uso de quelantes de ferro como a desferroxamina, deferiprona e deferasirox, disponíveis no SUS (BRASIL, 2018d).
Custos e/ou custo-efetividade em relação à situação atual	Transfusões de sangue associadas ao uso de DTC para pessoas ≥ 2 anos com doença falciforme e com alto risco de AVC mostraram-se custo-efetivas em comparação apenas ao DTC (CHERRY <i>et al.</i> , 2012).
Incertezas em relação aos benefícios, danos potenciais e riscos, de modo que o monitoramento e a avaliação sejam garantidas se a opção for implementada	Os resultados dos estudos, no entanto, podem ser generalizados apenas para crianças HbSS. Além disso, ainda é necessário avaliar os efeitos e a duração ideal da transfusão de sangue de longo prazo (CHERRY <i>et al.</i> , 2012; ESTCOURT <i>et al.</i> , 2017a). A revisão sistemática de Cherry e colaboradores (2012) incluiu dois estudos que foram interrompidos prematuramente devido ao número de eventos que ocorreram entre os participantes dos grupos controles. Por conseguinte, não se sabe quais teriam sido os resultados em longo prazo, uma vez que os efeitos da transfusão de sangue contínua podem ter sido superestimados. Também não se pode afirmar por quanto tempo a transfusão de sangue profilática deve continuar, a fim de proporcionar benefícios em termos de prevenção primária de AVC em crianças com velocidades anormais na DTC. Pesquisas sugerem que 60% das crianças com velocidades elevadas na DTC não desenvolvem AVC, porém não há um método para prever quais são essas crianças. Há incertezas também sobre o efeito no risco de AVC com a interrupção ou mudança no esquema das transfusões de longo prazo em crianças e adolescentes (ESTCOURT <i>et al.</i> , 2017b). Por outro lado, existem poucos dados sobre o padrão de sobrecarga de ferro em crianças com doença falciforme e os efeitos da transfusão de sangue em longo prazo sobre a mortalidade (CHERRY <i>et al.</i> , 2012). A correta avaliação dos estoques de ferro do organismo e a decisão do momento adequado para iniciar a terapia com quelantes constituem as principais dificuldades do tratamento de pessoas com sobrecarga de ferro. A idade para o início da terapia com quelantes ainda é um assunto controverso (BRASIL, 2018d).
Principais elementos da opção (se já foi implementada/testada em outro lugar)	Nos Estados Unidos, em regiões de média/alta prevalência de doença falciforme, há relatos de aumento das taxas de triagem de DTC ao longo dos anos. Muitos fatores influenciam essas taxas, como a educação materna e a frequência de consultas em serviços de saúde. Instituições que atendem baixo número de crianças nem sempre utilizam práticas baseadas em evidências (MAZZUCCO <i>et al.</i> , 2017). No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, aprovado em 19 de fevereiro de 2018, orienta triagem precoce e rastreamento sistemático para identificação de risco de doença cerebrovascular pelo DTC, bem como a adoção de transfusões regulares nas crianças com alto risco para acidente vascular (BRASIL, 2018e).
Percepções e experiências das partes interessadas (grupos de interesse)	Não foram relatadas percepções e experiências das partes interessadas.

Fonte: Elaboração própria.

Opção 4 – Promover a educação em saúde para as pessoas com doença falciforme e seus cuidadores

Algumas medidas que contribuem para a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme são as orientações educacionais às famílias e aos usuários, além da capacitação dos profissionais de saúde. De acordo com documentos do Ministério da Saúde está previsto que as famílias, assim que confirmado o diagnóstico por meio da triagem neonatal, sejam encaminhadas para um centro de referência de atenção de média complexidade para a realização do cadastro e o início da assistência. Nestes equipamentos devem ter acesso à educação em saúde, receber orientações quanto ao diagnóstico e tratamento da doença e ser encaminhadas para aconselhamento genético (BRASIL, 2013a; BRASIL, 2018e).

Para a descrição dessa opção foi utilizada uma revisão sistemática de alta qualidade. Os autores buscaram intervenções de educação centrada no paciente e/ou no cuidador, com base em manual, protocolo ou currículo específico. O objetivo de tais intervenções é aprimorar conhecimentos, atitudes ou habilidades e favorecer o reconhecimento das complicações, para gerenciar as demandas físicas e psicológicas da doença. Nesse sentido, as estratégias levantadas perpassam transversalmente por todas as três opções anteriormente descritas nessa síntese de evidências.

No Quadro 4 é fornecido um resumo dos resultados-chaves desta evidência de investigação sintetizada. Mais informações podem ser encontradas no Apêndice G.

Quadro 4 – Achados relevantes para a opção, segundo revisões sistemáticas/avaliações econômicas

Categorias dos achados	Síntese dos achados mais relevantes
Benefícios	As estratégias de educação melhoraram consideravelmente o conhecimento sobre a doença nas crianças com doença falciforme, e também em seus cuidadores. Verificou-se também, que nos grupos de intervenção houve menos casos de depressão. Além disso, apesar da pouca evidência, a psicoeducação envolvendo especialmente as famílias foi apontada como efetiva. Nos resultados, destacaram-se os seguintes aspectos: aumento do desejo de encontrar informações sobre doença falciforme; cuidadores passaram a ampliar a autonomia de seus filhos; mais pessoas buscaram conselhos de saúde para administrar problemas como dor, reduzindo suas visitas nos serviços; melhora na frequência escolar; e aumento da conscientização e envolvimento em relação à sua doença (ASNANI <i>et al.</i> , 2016).
Danos potenciais	Não foram relatados danos potenciais.
Custos e/ou custo-efetividade em relação à situação atual	Não foram relatados custos e/ou custo-efetividade, no entanto, espera-se um efeito dos programas educacionais no financiamento do sistema de saúde, uma vez que podem reduzir as taxas de depressão e incentivar a melhor utilização dos serviços de saúde (ASNANI <i>et al.</i> , 2016).
Incertezas em relação aos benefícios, danos potenciais e riscos, de modo que o monitoramento e a avaliação sejam garantidas se a opção for implementada	A grande heterogeneidade entre os estudos se configura em viés para a interpretação dos resultados. Apesar de aumentar o conhecimento e entendimento sobre a doença, especialmente nas pessoas com doença falciforme, é difícil definir os efeitos no manejo clínico das complicações. O grande número de estudos realizados com crianças não permite a extrapolação dos resultados para pessoas mais velhas (ASNANI <i>et al.</i> , 2016).
Principais elementos da opção (se já foi implementada/testada em outro lugar)	As intervenções testadas foram realizadas na sua grande maioria nos Estados Unidos, mas também no Reino Unido. Incluíam estratégias voltadas às pessoas com a doença e seus cuidadores, principalmente crianças. E variavam quanto à duração (2 e 8 semanas), ao formato (aulas, sessões de psicoterapia, terapia cognitiva comportamental e arte terapia, instruções de guias sobre a doença, programas de computadores, encontros familiares, sessões de condicionamento cognitivo) e ao local de entrega (em casa, escolas, nos serviços de saúde) (ASNANI <i>et al.</i> , 2016).

Continua

Conclusão

Categorias dos achados	Síntese dos achados mais relevantes
Percepções e experiências das partes interessadas (grupos de interesse)	Não foram relatadas percepções e experiências das partes interessadas.

Fonte: Elaboração própria.

Considerações sobre as opções relacionadas com a equidade

A implementação de uma ou mais opções aqui apresentadas deve ser considerada também em relação ao seu potencial para reduzir as desigualdades, e não as aumentar. Pessoas com doença falciforme podem ser acometidas por complicações que lhes sobrecarregam em termos de capital social, aumentando o absenteísmo escolar e no trabalho, além do surgimento de condições incapacitantes e de dor crônica, e da necessidade de conviver rotineiramente com serviços de saúde e tratamentos. Esses aspectos, por si só, são fontes de aumento da vulnerabilidade e das desigualdades, portanto, as opções devem buscar não agravar esse quadro, especialmente em grupos mais vulneráveis dentro do contingente de pessoas com a doença.

Em quaisquer das opções é importante considerar estratégias específicas para inclusão das pessoas em situação de rua e daquelas de diferentes etnias e migrantes. Por outro lado, é necessário ressaltar a questão do racismo institucional, que pode impedir o acesso das pessoas com doença falciforme aos serviços de saúde e aos cuidados oportunos e apropriados.

As considerações acerca da equidade de cada uma das opções foram baseadas na literatura, quando disponível, e também por meio de uma chuva de ideias da equipe que elaborou esta síntese, a partir da descrição de possíveis situações de desigualdade. Utilizou-se como parâmetro o acrônimo PROGRESS PLUS (<<http://methods.cochrane.org/equity/projects/evidence-equity/progress-plus>>), formado pelas iniciais de palavras em inglês utilizadas para descrever grupos: P (*place of residence*), R (*race/ethnicity/culture/language*); O (*occupation*); G (*gender/sex*); R (*religion*); E (*education*); S (*socioeconomic status*) e S (*social capital*), e PLUS (*personal characteristics associates with discrimination; features of relationship; e time-dependent relationships*).

Opção 1 – Promover a antibioticoterapia profilática e a vacinação anti-pneumocócica

O uso crônico da penicilina profilática e a vacinação anti-pneumocócica são estratégias voltadas às crianças, assim, um fator importante a se considerar é a administração, que dependerá de um responsável/cuidador. Como em outras medicações, o acesso aos antibióticos e vacinas pode ser dificultado devido ao local de residência (SABARENSE *et al.*, 2014), bem como aos horários de retirada e administração da medicação, que podem coincidir com o horário da escola e da ocupação dos cuidadores. Famílias com maior entendimento sobre a doença e os tratamentos favorecem a adesão a essas terapias. O risco de infecções e morte pode ser elevado naqueles que não aderem ao tratamento, tendo como consequência maior número de episódios e de períodos de internação, absenteísmo na escola e ausência dos cuidadores no trabalho.

Opção 2 – Promover o uso de hidroxiureia para prevenção e tratamento de complicações da doença falciforme

Atualmente, a hidroxiureia é uma opção de tratamento para crianças e adultos com doença falciforme e no Brasil ela está incluída nos procedimentos de média e alta complexidade do SUS (BRASIL, 2013a). Pessoas que trabalham e/ou estudam podem ter dificuldade de acesso à medicação devido aos horários de funcionamento das farmácias do SUS, ou à distância entre o local de residência em relação a essas farmácias. Um elemento importante quanto à adesão ao tratamento é o nível educacional, já que se observa uma melhora quanto mais informada a pessoa está sobre o medicamento, incluindo seus benefícios e eventos adversos (SABARENSE *et al.*, 2014). Incertezas quanto ao seu efeito sobre fertilidade e reprodução também podem dificultar a adesão por parte dos mais jovens (NEVITT JONES; HOWARD, 2017; PHILLIPS *et al.*, 2017; SABARENSE *et al.*, 2014). Como a hidroxiureia também é recomendada para crianças, um ponto a se considerar é a administração, que dependerá de um responsável/cuidador e de sua capacidade de lidar com a diluição do medicamento, já que a dosagem infantil não é fornecida pelo sistema de saúde (COLOMBATTI *et al.*, 2018). Todos aqueles que são prejudicados em seus tratamentos podem desenvolver complicações falciformes mais graves, apresentar mais episódios de crise de dor, por exemplo, gerando um aumento do número e do tempo de internações, maiores taxas de absenteísmo, afetando sua vida produtiva e social.

Opção 3 – Promover o uso de ultrassonografia Doppler Transcraniano (DTC) e transfusão sanguínea para a prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC)

A ultrassonografia DTC e as transfusões de sangue são utilizadas como estratégias para a prevenção de AVC, porém, sabe-se que alguns fatores podem dificultar o acesso à realização desses procedimentos, entre os quais: a necessidade de ausentar-se do trabalho e/ou da escola; a grande distância dos locais de residência; as dificuldades econômicas (SABARENSE *et al.*, 2014); o nível educacional que pode dificultar a compreensão sobre a doença e suas necessidades. No caso das transfusões sanguíneas, especificamente, indivíduos cujas famílias não permitem a realização de transfusão de sangue podem não se beneficiar de tal tratamento. Todos os obstáculos ao diagnóstico e tratamento eventualmente podem impactar o capital social, uma vez que as pessoas com doença falciforme têm maior risco de sofrer AVC e infarto cerebral silencioso e, conseqüentemente, óbitos ou incapacidades.

Opção 4 – Promover a educação em saúde para as pessoas com doença falciforme e seus cuidadores

A capacitação de profissionais de saúde e orientação educacional às pessoas com doença falciforme e suas famílias contribuem para uma melhor qualidade de vida dos indivíduos. Uma das maneiras de disseminar informações sobre o assunto são os grupos educativos, porém, o acesso a essas atividades pode ser dificultado devido ao local de residência das pessoas e de seus familiares, bem como à falta de recursos financeiros, e em unidades sem abrangência da estratégia de saúde da família. A flexibilidade no horário de oferta dos grupos pode facilitar a participação daqueles com horários restritos devido à escola e ou ao trabalho. Como se sabe geralmente são as mulheres que mais acessam os serviços de saúde e participam das atividades propostas por esses espaços, o que requer estratégias para uma maior adesão dos homens a essas ações. Quanto maior o entendimento sobre a doença, tratamento e importância de participação em grupos de educação, mais chances das pessoas com doença falciforme e seus familiares aderirem às ações.



Fonte: www.freepik.com.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO DAS OPÇÕES

Apesar das ações previstas na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme, um estudo realizado em Minas Gerais mostrou que o diagnóstico precoce por meio de triagem neonatal não foi suficiente para reduzir significativamente a mortalidade infantil (ARDUINI; RODRIGUES; MARQUI, 2016). Assim, há necessidade de outras estratégias, entre as quais se incluem intervenções simples e cuidados básicos de saúde proporcionados por acompanhamento mais frequente na unidade básica de saúde, além daquele realizado em hemocentros e outras unidades de cuidado secundário. O pronto reconhecimento dos sinais de alerta para situações potencialmente graves e busca imediata de assistência médica podem determinar, ao longo do tempo, menor necessidade de admissão hospitalar.

Em relação à rede assistencial, é necessário capacitar a equipe multiprofissional e incluir dados sobre a doença nas fichas do sistema de informação da atenção primária, ampliar e qualificar as portas de entrada dos serviços de urgência para o atendimento das pessoas com doença falciforme, incluir a doença nos parâmetros da regulação e classificação de risco, bem como instituir no âmbito do SUS a linha de cuidado integral à pessoa com doença falciforme (FERNANDES; AVENDANHA; VIANA, 2017).

É fundamental também considerar a necessidade de investimento e planejamento financeiro e de recursos humanos na saúde em todos os níveis do sistema de atenção a pessoas com doença falciforme, de maneira a contemplar sua integralidade.

Nos quadros abaixo são apresentadas as principais barreiras e os modos de superá-las para a implementação das estratégias que compõem as opções apresentadas. Essas considerações foram levantadas na literatura científica, sugeridas por participantes do Diálogo Deliberativo e por meio de chuva de ideias entre os membros da equipe de elaboração desta síntese de evidências.

Quadro 5 – Considerações sobre a implementação da opção 1

Níveis	Opção 1 – Promover a antibioticoterapia profilática e a vacinação anti-pneumocócica
Pacientes/ indivíduos/ tomadores de decisão	<p>Como observado em um estudo realizado em diferentes países a adesão foi menor para antibióticos profiláticos (por exemplo, penicilina) e quelantes de ferro em comparação com hidroxureia e outros medicamentos (LOISELLE <i>et al.</i>, 2015). Construir espaço de comunicação com as pessoas acometidas pela doença falciforme e seus familiares contribuem para maior aceitação dos tratamentos propostos pela equipe de saúde (COLOMBATTI <i>et al.</i>, 2018; LOISELLE <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>Proporcionar à população imigrante educação em saúde, motivação e uma atenção integral que considere aspectos de sua cultura com a finalidade de aproximar usuários e seus familiares dos serviços de saúde podem contribuir para maior adesão ao uso crônico de antibiótico profilático na infância.</p> <p>Algumas barreiras para a adesão às vacinas estão relacionadas ao esquecimento, dificuldade na percepção da doença, medo de reação vacinal, desconhecimento da vacina e medo do procedimento (FAUCHES <i>et al.</i>, 2010). O desenvolvimento de ações de educação em saúde direcionadas a profissionais de saúde e usuários para melhorar o alcance da comunidade podem ampliar a cobertura adequada de vacinação (NERO <i>et al.</i>, 2014). A atenção primária tem papel relevante, considerando que a promoção de orientações aos cuidadores sobre a importância do cumprimento do esquema de vacinação pode melhorar a cobertura do esquema vacinal completo (FAUCHES <i>et al.</i>, 2010).</p>
Trabalhadores de saúde	<p>Promover educação permanente aos profissionais de saúde pode melhorar a adesão a antibióticos profiláticos e ampliar a cobertura do esquema vacinal completo (HAYWOOD JR <i>et al.</i>, 2010).</p> <p>A atuação do farmacêutico clínico nas equipes de saúde pode contribuir para aumentar a adesão ao uso dos fármacos recomendados e ajudar a gerenciar questões de segurança. Em um ambulatório de doença falciforme nos EUA o número de encontros com farmacêuticos foi associado às melhores taxas de conclusão do esquema de imunização (HAN <i>et al.</i>, 2016).</p>
Organização de serviços de saúde	<p>Incluir o uso de registros estaduais para ajudar a identificar crianças de alto risco pode ser uma estratégia para a ampliação da cobertura adequada de vacinação (NERO <i>et al.</i>, 2014).</p> <p>Estruturar e realizar a descentralização dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), bem como a ampliação do horário de atendimento e suporte de suprimento de imunobiológicos adequados, podem melhorar a adesão e cobertura do esquema vacinal completo (FAUCHES <i>et al.</i>, 2010).</p>
Sistemas de saúde	<p>Viabilizar a vacinação é significativo considerando que o impacto das vacinas, em saúde pública, é maior do que a penicilina profilática, graças à sua especificidade para o microrganismo agressor em potencial e ao seu efeito duradouro (STEINBERG, 2007).</p> <p>Atualmente, por intermédio do Programa Nacional de Imunizações, o SUS oferece a vacina conjugada VPC 10, indicada para todas as crianças a partir de dois meses de idade (BRASIL, 2015e). Estudo realizado na região de Alfenas, MG, mostrou a efetividade dessa vacina na prevenção de casos graves de pneumonia adquirida na comunidade em crianças menores de um ano (SILVA; MELLO; SILVA; NUNES, 2016).</p> <p>Planejar e organizar ações são esforços necessários para assegurar o fornecimento adequado de vacinas para áreas sem recursos ou para engajar agências locais e estaduais na implementação de programas específicos de imunização regional (NERO <i>et al.</i>, 2014). As vacinas precisam ser acessíveis, entregues adequadamente e com cobertura ampla do espectro de cepas infecciosas de pneumococo para terem um grande impacto na saúde pública (STEINBERG, 2007).</p> <p>É importante promover uma atenção primária especializada e integrada, com o uso de registros eletrônicos de vacinação, bem como a educação das famílias dos usuários e trabalhadores da saúde, com o propósito de ajudar a garantir que todas as crianças com doença falciforme sejam totalmente imunizadas e recebam um cuidado igualitário (ADAMKIEWICZ <i>et al.</i>, 2007).</p>

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 6 – Considerações sobre a implementação da opção 2

Níveis	Opção 2 – Promover o uso de hidroxiureia para prevenção e tratamento de complicações da doença falciforme
Pacientes/ indivíduos/ tomadores de decisão	<p>É importante possibilitar a educação e motivação dos cuidadores para o alcance de uma boa adesão ao tratamento em uma condição crônica como a doença falciforme (COLOMBATTI et al., 2018). Fatores psicossociais associados à atuação dos cuidadores (suporte social, controle de comportamento, percepção do estresse, crença dos cuidadores sobre a medicação) se relacionam com melhor adesão à medicação. Vale salientar que a adesão ao tratamento diminui conforme a criança vai crescendo (LOISELLE et al., 2015).</p> <p>Educação e motivação de usuários imigrantes e seus familiares, bem como uma atenção integral com atenção a todos os aspectos da vida das crianças (linguística, social, cultural) permitem que a doença seja vista como possibilidade de integração social no país de acolhimento. Algumas das barreiras comuns relacionadas ao paciente para o uso de hidroxiureia podem, portanto, ser superadas pelo desejo de cumprir as instruções recebidas, como uma questão de ser respeitoso com o novo país (COLOMBATTI et al., 2018).</p> <p>Oportunidades para o diálogo com as pessoas que vivem com doença falciforme são muito importantes, especificamente com os jovens, haja vista que a adolescência é um período crucial para abordar as crenças dos usuários sobre o uso da hidroxiureia. Esforços para educar as pessoas sobre o uso, benefícios e potenciais efeitos colaterais podem ajudar a abordar as preocupações destas pessoas com a hidroxiureia e podem, em parte, ajudar a superar as barreiras de adesão. Obter mais informações sobre o comportamento de uso de hidroxiureia dos usuários e identificar aqueles com maior risco de crenças negativas e/ou mais preocupações associadas à baixa adesão ao medicamento pode ser um primeiro passo para uma maior utilização e ou adesão do mesmo (BADAWY; THOMPSON; LIEM, 2018). As preocupações dos usuários com a hidroxiureia e o uso excessivo de medicamentos, de maneira geral, estão associados à piora na qualidade de vida relacionada a saúde, como observado em um estudo nos EUA (BADAWY; THOMPSON; LIEM, 2018).</p>
Trabalhadores de saúde	<p>Discutir mais sobre o tema é importante para um melhor conhecimento dos profissionais de saúde sobre a doença falciforme. Como na Itália, por exemplo, onde Colombati e colaboradores (2018) observaram que, apesar da existência de diretrizes nacionais para a gestão da doença, o conhecimento sobre o seu tratamento entre pediatras ainda é limitado e inexistem dados sobre o uso de hidroxiureia por crianças com doença falciforme.</p> <p>É importante incentivar os profissionais de saúde a dialogarem sobre as crenças dos usuários com relação ao uso da hidroxiureia, quando aconselhados sobre a adesão no momento da primeira prescrição e durante as consultas clínicas de acompanhamento, com envolvimento contínuo nas decisões de tratamento. Além disso, a necessidade de hidroxiureia deve ser reforçada regularmente para as pessoas com doença falciforme e seus cuidadores, como observado em um estudo realizado nos EUA (BADAWY; THOMPSON; LIEM, 2018).</p> <p>Uma estratégia é incluir os farmacêuticos como facilitadores no aumento da adesão ao uso dos medicamentos recomendados e auxílio do gerenciamento das questões de segurança. Foi observado em um ambulatório de doença falciforme nos EUA que quando ocorrem visitas de farmacêuticos aos usuários há melhora na taxa de graduação da dose de hidroxiureia de acordo com a necessidade de cada indivíduo. Uma possibilidade é o desenvolvimento de protocolos e acordos de prática colaborativa para dar autonomia aos farmacêuticos para ajustar as dosagens (HAN et al., 2016).</p> <p>Atitudes negativas dos profissionais, como não crença na dor, estigmatização dos usuários e seus cuidadores, insensibilidade, entre outros comportamentos danosos, geram perda de confiança no sistema de saúde, e contribuem para a não adesão aos tratamentos recomendados (HAYWOOD JR. et al., 2009). A falta de escuta é tema bastante debatido na relação entre profissionais de saúde e pacientes, e no caso da doença falciforme isso pode ser exacerbado pelo racismo institucional.</p>

Continua

Conclusão

Níveis	Opção 2 – Promover o uso de hidroxiureia para prevenção e tratamento de complicações da doença falciforme
Organização de serviços de saúde	<p>É fundamental a organização dos serviços no sentido de disponibilizar os tratamentos de acordo com a necessidade das pessoas que vivem com doença falciforme, considerando que dos 21 hemocentros do país que atendem essa população, em dois foi relatada ausência de hidroxiureia e medicamentos para quelação de ferro (BRASIL, 2014).</p> <p>Proporcionar um ambiente de trabalho interdisciplinar é uma sugestão para a melhoria das medidas de qualidade do serviço, como observado em um ambulatório de doença falciforme nos EUA (HAN <i>et al.</i>, 2016).</p>
Sistemas de saúde	<p>No Brasil, a hidroxiureia é fornecida no SUS pelo Ministério da Saúde a todos os indivíduos com doença falciforme (SILVA-PINTO <i>et al.</i>, 2013). Esse medicamento passou a fazer parte do arsenal terapêutico brasileiro em 1998, com indicação de uso em crianças a partir de dois anos de idade com determinados quadros de evolução da doença. No entanto, só havia disponibilidade de apresentação em cápsulas de 500 mg, o que exigia sua diluição em água para o uso em crianças. Em 2013, decidiu-se pela incorporação da apresentação de 100 mg da hidroxiureia no SUS (BRASIL, 2013a). No entanto, na Relação Nacional e Medicamentos Essenciais ainda consta apenas a hidroxiureia em cápsulas de 500 mg para adultos (BRASIL, 2017b).</p> <p>É fundamental uma atenção especial à realidade brasileira que, assim como na Itália, tem disponibilidade apenas de hidroxiureia em cápsulas de 500 mg, limitando seu uso, especialmente entre as crianças.</p> <p>A falta de uma formulação pediátrica da medicação e a necessidade de manipulação pelos cuidadores acarreta erros na dosagem e pode resultar em redução da adesão ou aumento do risco de toxicidade (COLOMBATTI <i>et al.</i>, 2018)</p> <p>Informar os profissionais sobre evasão do serviço de saúde pelos usuários com crise vaso-oclusiva, por meio de protocolos, auditoria e feedback, podem melhorar o abastecimento de medicamentos para dor a essas pessoas. A esse respeito, clínicas especializadas em prestar cuidados à população com doença falciforme podem ser mais eficientes se comparadas às convencionais (HAYWOOD JR. <i>et al.</i>, 2009). Por isso, há necessidade de discutir como enfrentar o problema de forma a ampliar a rede de serviços com essa capacidade.</p> <p>Utilizar evidências e informações sobre os eventos adversos do uso de longo prazo da hidroxiureia facilitam a adesão ao medicamento. No Reino Unido, a falta desses esclarecimentos tem dificultado a incorporação do medicamento no tratamento de primeira linha (PHILLIPS <i>et al.</i>, 2017).</p>

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 7 – Considerações sobre a implementação da opção 3

Níveis	Opção 3 – Promover o uso de ultrassonografia Doppler Transcraniano (DTC) e transfusão sanguínea para a prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC)
Pacientes/ indivíduos/ tomadores de decisão	É necessário pensar estratégias para abordar as famílias, uma vez que a taxa de triagem por DTC entre as crianças com doença falciforme pode ser influenciada pela educação parental (MAZZUCCO <i>et al.</i> , 2017), bem como por questões religiosas e culturais.
Trabalhadores de saúde	Propiciar contatos frequentes com a equipe de saúde influencia a taxa de triagem por DTC entre as crianças com doença falciforme (MAZZUCCO <i>et al.</i> , 2017). A falta de equipamentos em quantidade suficiente e de profissionais capacitados para a realização do exame é um fator limitante a ser considerado.

Continua

Conclusão

Níveis	Opção 3 – Promover o uso de ultrassonografia Doppler Transcraniano (DTC) e transfusão sanguínea para a prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC)
Organização de serviços de saúde	<p>Relatório do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014) traz informações relevantes a se considerar com relação à organização dos serviços de saúde. Há necessidade de mais ambulatorios que atendam as pessoas com doença falciforme, visto que no Estado de São Paulo, dos 18 hemocentros que atendem estas pessoas, 69% funcionam com apenas um ambulatório semanal para adultos e aproximadamente 78% realizam atendimentos ambulatoriais semanalmente para crianças. No Brasil, dos 21 hemocentros (exceto São Paulo) que atendem pessoas com doença falciforme, a maioria não possui mais do que dez ambulatorios semanais dessa especificidade, e em dois foi registrada ausência de hidroxíureia e medicamento para quelação de ferro. Sete hemocentros possuem cadastros informatizados dos usuários, fato considerado muito importante para acompanhamento e seguimento, organizado e consistente, das pessoas. E 17 unidades realizam a triagem de hemoglobina S na doação de sangue. O relatório aponta, ainda, para a necessidade de qualificação equânime em diferentes níveis aos hemocentros das capitais para que prestem atenção de qualidade às pessoas com doença falciforme. Recomenda-se a organização dos dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal e a partir desses, a organização de uma rede que atenda com equidade esta população. Há destaque para a necessidade de capacitação da rede de urgência e emergência para atenção em eventos agudos da doença falciforme.</p> <p>A promoção de diferentes intervenções, como a divulgação telefônica, é também uma estratégia que pode contribuir para a melhora e aumento do número de consultas de rotina para crianças com doença falciforme, assim como para aumento do rastreio anual por DTC (HAYWOOD JR. <i>et al.</i>, 2009).</p>
Sistemas de saúde	<p>É necessário implementar estratégias para a prevenção das complicações da doença falciforme, como as preconizadas no protocolo STOP (do inglês Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia, e em português Prevenção do AVC na Anemia Falciforme) que, recomendado a partir de 1998, vem reduzindo o número de AVC em crianças com doença falciforme nos Estados Unidos. Com a implementação do protocolo foi observada uma redução na diferença do risco relativo de morte entre brancos e negros, atribuído ao AVC isquêmico, passando de 1,74 vezes para 1,27. Outro fator importante é que após a publicação do protocolo, mesmo ele ainda não sendo totalmente implementado nos serviços, observou-se um aumento do rastreio de 22% (2005) para 44% (2010). A adesão às diretrizes varia amplamente, de 45% (2004-2006) a 68% (2008), mesmo com um número substancial de crianças (31%) recebendo pouco ou nenhum exame DTC (ADAMS <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>É preciso pensar a orientação de ações a partir de uma lógica de demandas e ofertas, ao invés de qualquer outro procedimento linear, como no Brasil, onde alguns estados podem ter maior demanda do que outros em virtude do perfil populacional. (BRASIL, 2014). Os estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Espírito Santo, Paraíba, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rondônia, Santa Catarina e Sergipe possuem mais de um serviço especializado em doença falciforme. Dos 21 hemocentros que atendem pessoas com doença falciforme mais de 50% possuem todos os recursos clássicos para o atendimento, com exceção do DTC. No Estado de São Paulo a DTC não tem presença dominante, encontra-se disponível em apenas 11 dos 18 serviços (BRASIL, 2014). Assim, é necessário disponibilizar mais serviços de saúde com profissionais e equipamentos específicos para a realização de DTC na população brasileira com doença falciforme.</p>

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 8 – Considerações sobre a implementação da opção 4

Níveis	Opção 4 – Educação em saúde para as pessoas com doença falciforme e seus cuidadores
Pacientes/ indivíduos/ tomadores de decisão	<p>Promover o diálogo sobre a doença falciforme e suas especificidades é fundamental, pois a falta de conhecimento sobre a doença e seu tratamento na população em geral e na população afetada dificulta a abordagem de aspectos que são importantes para o cuidado (GOMES <i>et al.</i>, 2016). É importante também considerar e desenvolver estratégias para minimizar os efeitos dos diversos aspectos que dificultam o acesso à educação em saúde de pessoas com doença falciforme e seus familiares (SABARENSE <i>et al.</i>, 2014). Trabalhar em prol de uma melhor adesão aos tratamentos propostos pode ter impacto em alguns desfechos, como a redução significativa do número de hospitalizações em um estudo realizado no Reino Unido (PHILLIPS <i>et al.</i>, 2017).</p>

Continua

Conclusão

Níveis	Opção 4 – Educação em saúde para as pessoas com doença falciforme e seus cuidadores
Trabalhadores de saúde	<p>Oportunizar educação em saúde é essencial, pois há falta de conhecimento sobre a doença e seu tratamento entre os trabalhadores de saúde. Recomenda-se que profissionais de nível superior, como médicos e enfermeiros, sejam integrados nas intervenções educacionais, para que possam prestar atendimento qualificado (ALMEIDA; SANTOS; DA SILVA, 2018; GOMES <i>et al.</i>, 2016; ARDUINI; RODRIGUES; MARQUI, 2016; CALVO-GONZÁLEZ, 2016; FERNANDES <i>et al.</i>, 2017; SABARENSE <i>et al.</i>, 2014). Além deles, é importante que a temática seja abordada também na Atenção Básica (AB) e na Estratégia Saúde da Família (ESF), incluindo os Agentes Comunitários de Saúde (AC).</p> <p>A escuta e o desenvolvimento e aplicação de avaliações rotineiras e sistemáticas de experiências de pessoas com doença falciforme podem auxiliar na identificação de déficits de comunicação e de treinamento específicos para a determinação de cuidados de saúde que poderiam ser incorporados ao treinamento de profissionais que cuidam dessa população (HAYWOOD JR. <i>et al.</i>, 2009).</p>
Organização de serviços de saúde	<p>Oferecer intervenções educacionais com planejamento e metodologia sistemática, com abordagem de solução de problemas e no formato de oficina dirigido a agentes comunitários de saúde e técnicos de enfermagem são eficazes, pois podem aumentar o conhecimento dos profissionais que integram o programa educacional nos locais onde é realizado treinamento prévio com o grupo. Usufruir da presença de pessoas com doença falciforme na área de abrangência é uma variável explicativa para melhor desempenho nos testes de conhecimento sobre a doença (GOMES <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>É importante também oferecer aconselhamento genético a todas as famílias, tendo em vista sua regulamentação pela Política Nacional de Triagem Neonatal (CALVO-GONZÁLEZ, 2016).</p>
Sistemas de saúde	<p>Uma Rede de Atenção à Saúde pode proporcionar à população com doença falciforme uma atenção integral, incluindo a educação em saúde com enfoque no autocuidado a partir da atenção primária como a ordenadora dos fluxos dos usuários por todos os níveis da atenção (BRASIL, 2018). Isso é possível com a inserção da temática nas equipes de Estratégias de Saúde da Família e da Atenção Básica.</p> <p>Promover um conhecimento mais amplo da doença, tanto por parte dos familiares como pelos profissionais de saúde, proporciona o registro mais frequente dos códigos do grupo D57 (relativos à Transtornos Falciformes) na Autorização de Internação Hospitalar (FERNANDES <i>et al.</i>, 2017), ação que pode dar maior visibilidade a doença, gerando informações situacionais mais reais sobre essa população. Outros espaços onde o conhecimento sobre doença falciforme precisa circular são os cursos de formação universitários e nas linhas de pesquisas científicas.</p>

Fonte: Elaboração própria.

REFERÊNCIAS

ADAMKIEWICZ, T. V. *et al.* Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. **Pediatrics**, [s.l.], v. 121, n. 3, p. 562-569, 2008. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/121/3/562.short>. Acesso em: 14 maio 2018.

ADAMS, R. J. *et al.* Transcranial doppler re-screening of subjects who participated in STOP and STOP II. **American journal of Hematology**, [s.l.], v. 91, n. 12, p. 1191-1194, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.24551>. Acesso em: 14 maio 2018.

ALLALI, S. *et al.* Conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines for sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], 2016. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011199/epdf>. Acesso em: 11 maio 2018.

ALMEIDA, M. M.; SANTOS, M. S.; DA SILVA, F. W. T. Assistência de enfermagem na doença falciforme na estratégia saúde da família. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 36-45, 2018. Disponível em: <http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/5966>. Acesso em: 14 maio 2018.

ARDUINI, G. A. O.; RODRIGUES, L. P.; MARQUI, A. B. T. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 52-56, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842017000100052&script=sci_arttext. Acesso em: 14 maio 2018.

ASNANI, M. R. *et al.* Interventions for patients and caregivers to improve knowledge of sickle cell disease and recognition of its related complications (Protocol). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 6, 2016. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011175/full>. Acesso em: 11 maio 2018.

AZAR, S.; WONG T. E. Sickle cell disease: a brief update. **Medical Clinics of North America**, [s.l.], v. 101, n. 2, p. 375-393, 2016.

BADAWY, S. M.; THOMPSON, A. A.; LIEM, R. I. Beliefs about hydroxyurea in youth with sickle cell disease. **Hematology/oncology and stem cell therapy**, [s.l.], v. 11, n. 3, p. 142-148, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387618300025>. Acesso em: 14 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Calendário Nacional de Vacinação 2017**. Brasília, DF, 2017a. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/jpg/2018/janeiro/10/calendario-vacinal-2018.jpg>. Acesso em: 14 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informações de saúde: mortalidade Brasil**. Brasília, DF, 2018a. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf>. Acesso em: 15 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portal da Saúde: doença Falciforme**. Brasília, DF, 2018a. 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: 14 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001**. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. Brasília, DF, 2001. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html. Acesso em: 11 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.018, de 1 de julho de 2005**. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Atenção Integral as Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Brasília, DF, 2005a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1018_01_07_2005.html. Acesso em: 11 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.391, de 16 de agosto de 2005**. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Brasília, DF, 2005b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1391_16_08_2005.html. Acesso em: 11 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado**. Brasília, DF, 2015a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf. Acesso em: 11 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença falciforme: relatório de recomendação n. 312**. Brasília, DF, 2018c. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_DoencaFalciforme.pdf. Acesso em: 25 dez. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Seleção de prioridades de pesquisa em saúde: guia PPSUS**. Brasília, DF, 2009. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_ppsus_2ed_2009.pdf. Acesso em 15 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Hidroxiureia para crianças com doença falciforme: relatório nº 57**. Brasília, DF, 2013a. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Hidroxiureia-final.pdf>. Acesso em: 14 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas sobrecarga de ferro: relatório de recomendação nº 331**. Brasília, DF, 2018d. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_SobrecargaFerro.pdf. Acesso em: 14 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME 2017**. Brasília, DF, 2017b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf. Acesso em: 15 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Transplante de células-tronco hematopoéticas para a doença falciforme: relatório nº 151**. Brasília, DF, 2015b. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Transplante_DoenaFalciforme_final.pdf. Acesso em: 14 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: capacidade instalada dos hemocentros coordenadores**. Brasília, DF, 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_facilforme_capacidade_instalada_hemocentros.pdf. Acesso em: 14 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Penicilina oral para profilaxia em doença falciforme: relatório nº 56**. Brasília, DF, 2013b. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Penicilina-DoencaFalciforme-final.pdf>. Acesso em: 14 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme. **Doença Falciforme**. [s./l.], [200?]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/folder/doenca_falciforme_flyer_web.pdf. Acesso em: 14 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Calendário Nacional de Vacinação 2018**. [s.l.], 2018e. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/vacinacao/calendario-nacional-de-vacinacao>. Acesso em: 15 maio 2018.

BRENNAN-COOK, J. Barriers to Care for Persons With Sickle Cell Disease. **Professional Case Management**, [s.l.], v. 23 n. 4, p. 213-219, 2018.

CALVO-GONZÁLEZ, E. Biotecnologias de baixa complexidade e aspectos cotidianos do cuidado: a triagem neonatal e a detecção da doença falciforme no Brasil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 79-94, 2016. Disponível em: <http://www.redalyc.org/pdf/3861/386144717006.pdf>. Acesso em: 14 maio 2018.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil Sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007. Disponível em: <http://www.ingentaconnect.com/content/doi/15168484/2007/00000029/00000003/art00002>. Acesso em: 11 maio 2018.

CARVALHO, S. C. *et al.* Em busca da equidade no sistema de saúde brasileiro: o caso da doença falciforme. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 23, p. 711-718, 2014. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/sausoc/2014.v23n2/711-718/pt>. Acesso em: 11 maio 2018.

CHERRY, M. G. *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, [s.l.], v. 16, n. 43, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114363>. Acesso em: 11 maio 2018.

COLOMBATTI, R. *et al.* Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy: results of a national multicenter survey. **Pediatric blood & cancer**, [s.l.], v. 65, n. 2, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.26774>. Acesso em: 14 maio 2018.

COUSINO, M. K.; HAZEN, R. A. Parenting Stress among Caregivers of Children with Chronic Illness: a systematic review. **J Pediatr Psychol**, [s.l.], v. 38, n. 8, p. 809-828, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpepsy/article-pdf/38/8/809/2720941/jst049.pdf>. Acesso em: 15 maio 2018.

DAVIES, E. G. *et al.* Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. **Cochrane Library**, [s.l.], 2012. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003885.pub2/epdf>. Acesso em: 18 maio 2018.

DEKKER, L. H. *et al.* Micronutrients and sickle cell disease, effects on growth, infection and vasoocclusive crisis: A systematic review. **Pediatric blood & cancer**, [s.l.], v. 59, n. 2, p. 211-215, 2012.

DIXIT, R. *et al.* Folate supplementation in people with sickle cell disease. **Cochrane Library**, [s.l.], 2016. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011130.pub2/epdf>. Acesso em 15 maio 2018.

ESTCOURT, L. J. *et al.* Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. **Cochrane Library**, [s.l.], 2017. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003146.pub3/pdf>. Acesso em: 11 maio 2018.

ESTCOURT, L. J. *et al.* Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], n. 10, 2017b. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012389.pub2/epdf>. Acesso em: 11 maio 2018.

FERNANDES, A. P. P. C.; AVENDANHA, F. A.; VIANA, M. B. Hospitalizations of children with sickle cell disease in the Brazilian Unified Health System in the state of Minas Gerais. **Jornal de pediatria**, [s.l.], v. 93, n. 3, p. 287-293, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755716303205>. Acesso em: 14 maio 2018.

FRAUCHES, D. O. *et al.* Vacinação contra pneumococo em crianças com doença falciforme no Espírito Santo, entre 2004 e 2007. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 19, n. 2, p. 165-172, 2010. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742010000200009&script=sci_arttext&tlng=en. Acesso em: 14 maio 2018.

FREITAS, S. L. F. *et al.* Qualidade de vida em adultos com doença falciforme: revisão integrativa da literatura. **Rev Bras Enferm.**, [s.l.], v. 71, n. 1, p.195-205, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/reben/v71n1/pt_0034-7167-reben-71-01-0195.pdf. Acesso em: 10 dez. 2018.

GOMES, L. M. X. *et al.* Effectiveness of an educational programme about sickle cell disease in the form of active methodologies among community health agents and nursing technicians of primary care in Minas Gerais, Brazil. **Paediatrics and international child health**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 56-62, 2017.

HAN, J. *et al.* Impact of a clinical pharmacy service on the management of patients in a sickle cell disease outpatient center. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [s.l.], v. 36, n. 11, p. 1166-1172, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.1834>. Acesso em: 14 maio 2018.

HAYWOOD JÚNIOR, C. *et al.* A systematic review of barriers and interventions to improve appropriate use of therapies for sickle cell disease. **Journal of the National Medical Association**, [s.l.], v. 101, n. 10, p. 1022, 2009. Disponível em: <https://search.proquest.com/openview/7b6171e26192317ab1700efadfd3b867/1?pq-origsite=gscholar&cbl=36588>. Acesso em 14 maio 2018.

IBGE. Somos todos iguais?: o que dizem as estatísticas. **Retratos**: a Revista do IBGE. Rio de Janeiro, n. 11, 2018. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/17eac9b7a875c68c1b2d1a98c80414c9.pdf. Acesso em: 5 out. 2018.

KATO, G. J. *et al.* Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 4, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201810>. Acesso em: 10 dez. 2018.

LOISELLE, K. *et al.* Systematic and meta-analytic review: medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease. **Journal of pediatric psychology**, [s.l.], v. 41, n. 4, p. 406-418, 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpepsy/article/41/4/406/2579982>. Acesso em: 14 maio 2018.

LÓPEZ, L. C. O conceito de racismo institucional: aplicações no campo da saúde. **Interface: Comunicação, Saúde e Educação**, Botucatu, v. 16, n. 40, p. 121-134, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/icse/v16n40/aop0412.pdf>. Acesso em: 15 maio 2018.

LOUREIRO, M. M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, p. 943-949, 2005. Disponível em https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0034-89102005000600012&script=sci_arttext&tlng=e. Acesso em: 11 maio 2018.

MAZZUCCO, S. *et al.* Transcranial doppler screening for stroke risk in children with sickle cell disease: a systematic review. **International Journal of Stroke**, [s.l.], v. 12, n. 6, p. 580-588, 2017. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1747493017706189>. Acesso em: 11 maio 2018.

MEIER, E. R.; FASANO, R. M.; LEVETT, P. R. A systematic review of the literature for severity predictors in children with sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, [s.l.], v. 65, p. 86-94, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979616301383>. Acesso em: 11 maio 2018.

MENEZES, A. S. O. *et al.* Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 24-29, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822013000100005&script=sci_arttext&tlng=es. Acesso em 11 maio 2018.

MOTA, C. S. *et al.* Social disparities producing health inequities and shaping sickle cell disorder in Brazil. **Health Sociology Review**, United Kingdom, v. 26, n. 3, p. 280-292, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14461242.2017.1361855>. Acesso em: 11 maio 2018.

MULAKU, M. *et al.* Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries. **Archives of disease in childhood**, [s.l.], 2013. Disponível em: <http://adc.bmj.com/content/early/2013/08/30/archdischild-2012-302387.short>. Acesso em: 11 maio 2018.

NAGALLA, S.; BALLAS, S. K. Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sickle cell disease. **Cochrane Library**, [s.l.], 2016. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003426.pub5/full>. Acesso em: 11 maio 2018.

NERO, A. C. *et al.* Pneumococcal vaccination rates in children with sickle cell disease. **Journal of Public Health Management and Practice**, [s.l.], v. 20, n. 6, p. 587-590, 2014. Disponível em: https://journals.lww.com/jphmp/Abstract/2014/11000/Pneumococcal_Vaccination_Rates_in_Children_With.5.aspx. Acesso em: 14 maio 2018.

NEVITT, S. J.; JONES, A. P.; HOWARD, J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. **Cochrane Library**, [s.l.], 2017. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002202.pub2/full>. Acesso em: 11 maio 2018.

ODEY, F.; OKOMO, U.; OYO-ITA, A. Vaccines for preventing invasive salmonella infections in people with sickle cell disease. **Cochrane Library**, [s.l.], 2015. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006975.pub3/full>. Acesso em: 11 maio 2018.

ONIYANGI, O.; COHALL, D. H. Phytomedicines derived from plants for sickle cell disease. **Cochrane Library**, [s.l.], 2018. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004448.pub3/epdf>. Acesso em: 18 maio 2018.

ORINGANJE, C.; NEMECEK, E.; ONIYANGI, O. Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 5, 2013. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007001.pub4/pdf>. Acesso em: 11 maio 2018.

PACK-MABIEN, A.; HAYNES, J. A primary care provider's guide to preventive and acute care management of adults and children with sickle cell disease. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, United States, v. 21, n. 5, p. 250-257, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2009.00401.x>. Acesso em: 11 maio 2018.

PHILLIPS, K. *et al.* Hydroxyurea therapy in UK children with sickle cell anaemia: a single-centre experience. **Pediatric blood & cancer**, [s.l.], v. 65, n. 2, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.2683>. Acesso em: 14 maio 2018.

POKU, B. A.; CARESS, A-L.; KIRK, S. Adolescents' Experiences of Living with Sickle Cell Disease: an integrative narrative review of the literature. **International Journal of Nursing Studies**, [s.l.], v. 80, p. 20-28, 2018.

RANKINE-MULLINGS, A. E.; OWUSU-OFORI, S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. **Cochrane Library**, [s.l.], 2017. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003427.pub4/pdf>. Acesso em: 11 maio 2018.

RODRIGUES, M. J.; MENEZES, V. A.; LUNA, A. C. A. Saúde bucal em portadores da anemia falciforme. **Revista Gaúcha de Odontologia Online**, [s.l.], v. 61, p. 505-510, 2013. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rgo/v61s1/a12v61s1.pdf>. Acesso em: 14 maio 2018.

SABARENSE, A. P. *et al.* Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. **Jornal de Pediatria**, [s.l.], v. 91, n. 3, p. 242-247, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755714001533>. Acesso em: 14 maio 2018.

SAVAGE, W. J. *et al.* Evidence gaps in the management of sickle cell disease: a summary of needed research. **American Journal of Hematology**, [s.l.], v. 90, n. 4, p. 273-275, 2015. Disponível em: <https://>

onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.23945. Acesso em: 11 maio 2018.

SEGAL, J. B. *et al.* Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. **Evidence Report/Technology Assessment Full Rep**, [s.l.], v. 165, p. 1-95, 2008.

SHEA, B. J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, New York, v. 7, n. 10, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810543/pdf/14712288-7-10.pdf>. Acesso em: 15 maio 2018.

SILVA, S. R.; MELLO, L. M.; SILVA, A. S.; NUNES, A. A. Impacto da vacina antipneumocócica 10-valente na redução de hospitalização por pneumonia adquirida na comunidade em crianças. **Rev Paul Pediatr**, [s.l.], v. 34, n. 4, p. 418-424, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rpp/v34n4/pt_0103-0582-rpp-34-04-0418.pdf. Acesso em: 17 maio 2018.

SILVA-PINTO, A. C. *et al.* Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 131, n. 4, p. 238-243, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-31802013000400238&script=sci_arttext. Acesso em: 14 maio 2018.

SIMÕES, B. P. *et al.* Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 4653, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32s1/aop20010.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2018.

STEINBERG, M. H. Pneumococcus and sickle cell disease: the beginning of the end? **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 44, n. 11, p. 1434–1435, 2007. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/44/11/1434/476639>. Acesso em: 14 maio 2018.

UNITED STATES. National Heart, Lung and Blood Institute *et al.* **Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel report**. Washington, DC, 2014.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. **Sickle Cell Disease (SCD): complications and treatments**. [s.l.], 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/treatments.html>. Acesso em: 14 maio 2018.

VICHINSKY, E. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. **UptoDate online**. [s.l.], 2017. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-sickle-cell-disease>. Acesso em: 11 maio 2018.

VIEIRA, A. K. *et al.* Anemia falciforme e suas manifestações respiratórias. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 20, n. 4, p. 5-11, 2010. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/924>. Acesso em: 11 maio 2018.

WORLD BANK. **List of economies low and middle income countries**. [s.l.], 2017. Disponível em: https://ageng2018.com/sites/default/files/world_bank_list_of_lmhc_2017.pdf. Acesso em: 15 maio 2018.

APÊNDICES

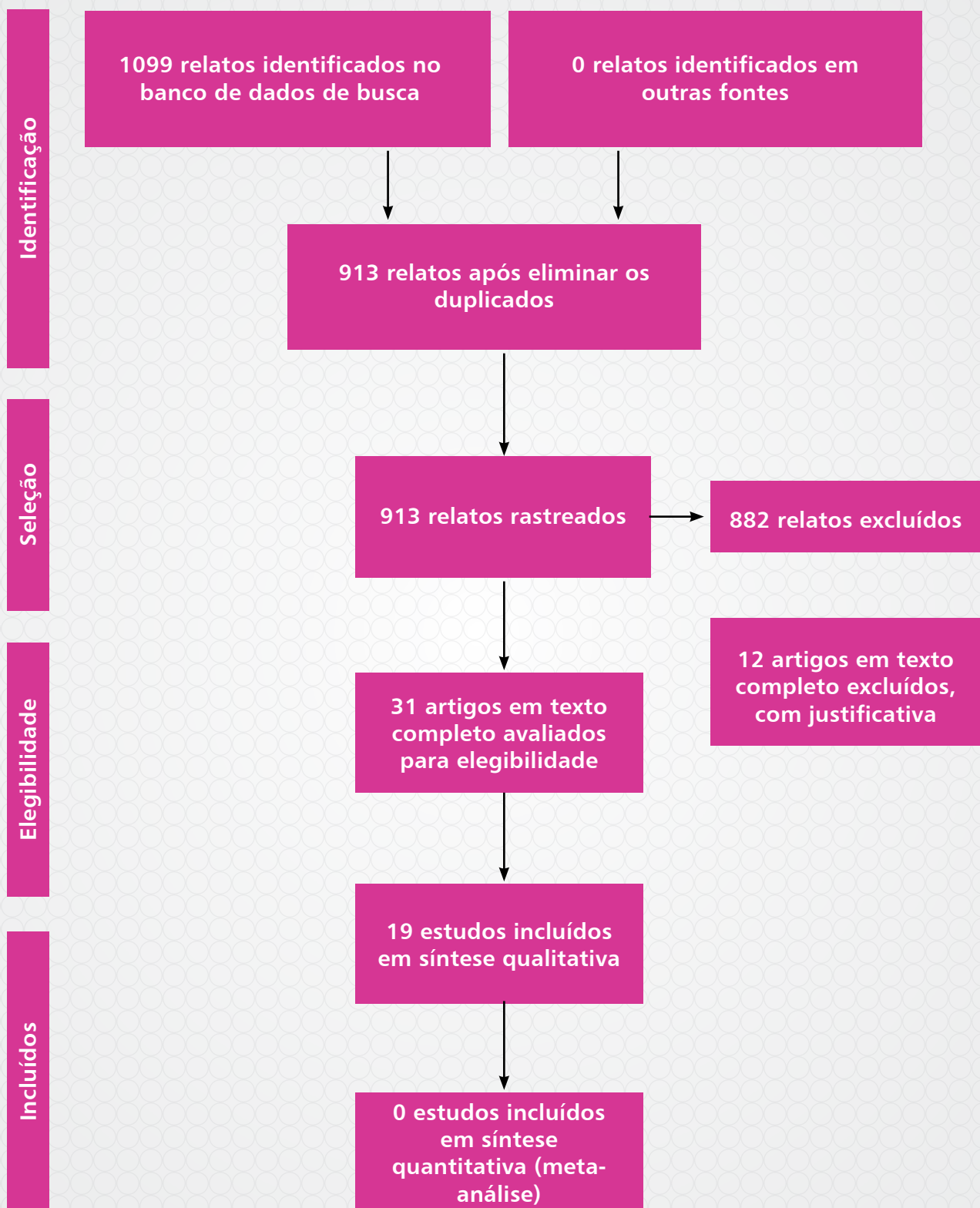
Os quadros a seguir fornecem informações detalhadas sobre as revisões sistemáticas identificadas. Cada linha do quadro corresponde a uma revisão sistemática ou estudo em particular. A revisão sistemática é identificada na primeira coluna; a segunda coluna descreve a intervenção analisada; os objetivos da revisão sistemática estão descritos na terceira coluna e as principais conclusões do estudo que se relacionam com a opção estão listadas na quarta coluna. As colunas restantes referem-se à avaliação da qualidade global metodológica da revisão sistemática utilizando o instrumento AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess the methodological quality of systematic Reviews*), que avalia a qualidade global usando uma escala de 0 a 11, onde 11/11 representa uma revisão da mais alta qualidade. No entanto, sempre que algum aspecto do instrumento não se aplicou ou não pode ser avaliado e a revisão sistemática foi considerada relevante, o denominador do escore AMSTAR será diferente de 11. É importante notar que a ferramenta AMSTAR foi desenvolvida para avaliar revisões sistemáticas de estudos sobre intervenções clínicas e não os aspectos de políticas analisados nessa síntese de evidências, como arranjos de governança, financiamento, provisão de serviços e implementação de estratégias no âmbito dos sistemas de saúde. Portanto, notas baixas não refletem, necessariamente, que uma revisão sistemática tenha má qualidade. Ademais uma revisão sistemática com alto escore pelo AMSTAR pode conter evidência de baixa qualidade, dependendo do desenho metodológico e da qualidade geral dos estudos primários incluídos nesta revisão, e vice-versa. As demais colunas trazem a proporção dos estudos que incluíram a população-alvo, a proporção dos estudos que foram realizados em cenários/países de baixa ou média renda (LMIC – *Low and Middle Income Countries*), a proporção dos estudos com foco no problema e o último ano da busca para inclusão de estudos na revisão sistemática respectiva.

Apêndice A – Quadro com as bases de dados e estratégias de buscas utilizadas para levantamento de estudos para elaborar as opções

Data	Base de dados	Estratégia	Resultado
04/01/2018	PubMed	Anemia, Sickle Cell[Mesh] OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR (“anemias”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields])) OR (“sickle cell anaemias”[All Fields] OR “anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR (“sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields] AND “anemias”[All Fields]) OR “sickle cell anaemias”[All Fields]) OR (“haemoglobin s disease”[All Fields] OR “anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR “hemoglobin s disease”[All Fields]) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR “disease, hemoglobin s”[All Fields]) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR “hemoglobin s diseases”[All Fields]) OR (“sickle cell anaemia”[All Fields] OR “anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR (“sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields] AND “anemia”[All Fields])) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR “disorder”[All Fields] AND “sickle”[All Fields])) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR “disorders”[All Fields] AND “sickle”[All Fields])) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR (“sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields] AND “disorders”[All Fields]) OR “sickle cell disorders”[All Fields]) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR (“sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields] AND “disorder”[All Fields]) OR “sickle cell disorder”[All Fields]) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR “hbs disease”[All Fields]) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR (“sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “sickle cell disease”[All Fields]) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR “cell”[All Fields] AND “disease”[All Fields] AND “sickle”[All Fields]) OR “cell disease, sickle”[All Fields]) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR “cell”[All Fields] AND “diseases”[All Fields] AND “sickle”[All Fields])) OR (“anemia, sickle cell”[MeSH Terms] OR (“anemia”[All Fields] AND “sickle”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “sickle cell anemia”[All Fields] OR “cell”[All Fields] AND “diseases”[All Fields] AND “sickle”[All Fields]) OR “sickle cell diseases”[All Fields]) AND systematic[sb]	446 identificados
04/01/2018	Health Systems Evidence	sickle cell disease	7 identificados
04/01/2018	Epistemonikos	sickle cell disease	130 identificados
04/01/2018	PDQ evidence	sickle cell disease	2 identificados
04/01/2018	Portal Regional BVS	(instance:“regional”) AND (mh:“Anemia Falciforme”) AND type_of_study:(“systematic reviews” OR “overview” OR “evidence_synthesis” OR “health_technology_assessment”)	29 identificados
04/01/2018	Cochrane Library	sickle cell disease	59 revisões Cochrane
04/01/2018	Cochrane Library	sickle cell disease	Outras revisões 9 identificados
24/01/2018	Embase	(‘sickle cell anemia’/exp OR ‘sickle cell anemia’) AND [systematic review]/lim AND [embase]/lim	232 identificados
24/01/2018	Web of Science	Tópico: (“Sickle Cell Anemia”) AND Tópico: (“systematic review”)	18 identificados
24/01/2018	CINHAL	“Sickle Cell Anemia” AND review	46 identificados
24/01/2018	PsycInfo	Any Field: Sickle Cell Anemia AND Any Field: review	98 identificados
24/01/2018	PEdro	Sickle Cell anemia	13 identificados
24/01/2018	Conitec	Busca específica pelo nome da tecnologia	4 identificados

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice B – Fluxograma do processo de inclusão dos estudos



Fonte: Elaboração própria.

NOTA: A forma de apresentação do processo de inclusão dos estudos, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement* (PRISMA).

A versão em português do *checklist* e *flowchart* estão disponíveis em: <<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma>>

Apêndice C – Quadro com os estudos excluídos após leitura completa

Autor	Estudo	Ano do estudo	Motivo da Exclusão
Onakpoya IJ	Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in high-risk children aged 12 years and under (Review)	2015	Resultados inconclusivos
Loiselle K	Systematic and Meta-Analytic Review: Medication Adherence Among Pediatric Patients With Sickle Cell Disease	2016	Texto sobre implementação
Sins JWR	Pharmacotherapeutical strategies in the prevention of acute, vaso-occlusive pain in sickle cell disease: a systematic review	2017	Texto sobre lacuna do conhecimento
Van Zuuren EJ	Low-molecular-weight heparins for managing vaso-occlusive crises in people with sickle cell disease	2015	Resultados inconclusivos
Haywood Jr C	A Systematic Review of Barriers and Interventions to Improve Appropriate Use of Therapies for Sickle Cell Disease	2009	Texto sobre implementação
Than NN	Magnesium for treating sickle cell disease	2017	Resultados inconclusivos
Anie KA	Psychological therapies for sickle cell disease and pain	2015	Resultados inconclusivos
Eccleston C	Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents	2014	Não se refere ao problema
McGann PT	Current Management of Sickle Cell Anemia	2013	Não é revisão sistemática
Gupta M	Morphine for the Treatment of Pain in Sickle Cell Disease	2015	Não é revisão sistemática
Dastgiri S	Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease	2016	Resultados inconclusivos
Barlow JH	The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: an overview of the research evidence base	2006	Não apresenta nenhum tipo de intervenção

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice D – Revisões sistemáticas sobre a opção 1 – Promover a antibioticoterapia profilática e a vacinação anti-pneumocócica

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
Rankine-Mullings, Owusu-Ofori, 2017	Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease (Review)	Antibióticos para profilaxia de infecções DF (até 16 anos) - Pneumococcus	Avaliar os efeitos da profilaxia antibiótica contra o pneumococo em crianças com DF	A RS concluiu que em crianças de até cinco anos com DF, a profilaxia da penicilina V reduz de forma preventiva o risco de infecções pneumocócicas. Além disso, a interrupção do uso aos cinco anos de idade não aumenta o risco de infecção. Foram incluídos três ECR, com 880 crianças e adolescentes de até 16 anos, de ambos os sexos, com DF (SS, SC, Sbeta0Thal e SbetaThal). As intervenções compararam antibióticos profiláticos com placebo, nenhum tratamento ou tratamento comparativo. Dois ensaios analisaram a efetividade do tratamento, enquanto o terceiro analisou a continuidade de um dos primeiros, e avaliou quando era seguro interromper o tratamento. Não houve diferença significativa no número de óbitos entre os participantes. Os eventos adversos das drogas foram raros e reduzidos. As taxas de infecção pneumocócica foram relativamente baixas em crianças com mais de cinco anos de idade. Houve casos de resistência antimicrobiana. Todos os ensaios eram de baixa qualidade, com alto risco de viés por dados de resultados incompletos e ocultação de alocação.	10/11	3/3	3 estudos em pais HI: EUA (3)	3/3	2016
Davies <i>et al.</i> , 2012	Pneumococcal vaccines for sickle cell disease (Review)	Vacina combinada anti-pneumocócica para prevenção de morbimortalidade em adultos e crianças com DF	Determinar a eficácia das vacinas anti-pneumocócicas para redução da morbimortalidade em pessoas com DF.	Os resultados desta revisão, apoiados por estudos observacionais, demonstraram imunogenicidade (capacidade de induzir a resposta imune do organismo) das vacinas em pessoas com DF, havendo a recomendação do uso das vacinas anti-pneumocócicas para essas pessoas. Foram incluídos 5 ECR, com o total de 547 participantes, que mediram resultados clínicos de eficácia da vacina. Não foram notificadas reações adversas graves ou inesperadas. Ainda é necessário se estabelecer o regime de vacinação ideal. Os autores da RS receberam financiamento de companhias farmacêuticas, mas não no tema desta revisão.	10/11	5/5	2 estudos incluíram países HI; 1 estudo incluiu países UMI e 2 estudos incluíram países LMI	5/5	2011

Continua

Conclusão

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
BRASIL, Ministério da Saúde, 2013b	Penicilina Oral para Profilaxia em Doença Falciforme - Relatório no 56	Penicilina oral para profilaxia em doença falciforme	Avaliar a eficácia da profilaxia antimicrobiana na doença falciforme e inclusão da penicilina oral na Relação Nacional de Medicamentos (Rename)	Relatório da CONITEC, demandado pela DAE/SAS/MS, sobre a penicilina oral para profilaxia de infecções, concluiu que quando dada preventivamente para crianças com DF entre 3 e 5 anos de idade, reduz a taxa de infecção pneumocócica e mortalidade pela mesma causa. Como medida de humanização da atenção às crianças com DF, desde 2012 é recomendada a administração via oral da medicação, já que elas serão submetidas a esta intervenção até os cinco anos de idade. Segundo o Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, o impacto orçamentário para a aquisição da penicilina oral para 12.000 usuários (estimativa do quantitativo que irá migrar da benzatina para penicilina) é da ordem de R\$ 3.400,00,00.	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
BRASIL, Ministério da Saúde, 2018d	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme - Relatório de Recomendação no 312	Atualização das recomendações sobre doença falciforme.	Atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença Falciforme.	A Penicilina V (fenoximetilpenicilina potássica), pó para solução oral 80.000Uj/mL é disponível no SUS. Na impossibilidade de uso por via oral, utiliza-se a penicilina G benzatina por via intramuscular a cada 12 a 28 dias. A via oral deve ser retomada logo que possível. E o tratamento profilático com penicilina V deve ser mantido desde o diagnóstico até os 5 anos de idade. Eventos adversos da Penicilina V (fenoximetilpenicilina): Sistema nervoso central, gastrointestinal, urinário eletrolítico; trato genital; pele; sistema respiratório, gastrointestinal e cardiovascular; reações de hipersensibilidade; Benzilpenicilina benzatina: Erupções cutâneas, febre, calafrios, urticária, rash cutâneo, artralgias, prostração, reações anafiláticas, entre outros.	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice E – Revisões sistemáticas sobre a opção 2 – Promover o uso de hidroxiureia para prevenção e tratamento de complicações da doença falciforme

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
Segal <i>et al.</i> , 2008	Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Disease	Eficácia, efetividade e toxicidade do tratamento com hidroxiureia em crianças com doença falciforme.	Sintetizar a literatura publicada sobre eficácia, efetividade e toxicidade da hidroxiureia em crianças com doença falciforme.	Esta revisão reuniu 26 estudos, sendo 22 observacionais, um randomizado controlado e 3 relatos de casos. A maioria dos estudos foi realizada com crianças com os genótipos HbSS. A revisão concluiu que hidroxiureia reduz as hospitalizações e aumenta os níveis de hemoglobina total e fetal em crianças com DF. Houve uma pequena variação entre as doses ministradas aos participantes dos estudos analisados. A maioria começou com 15 ou 20mg/kg por dia, aumentando em 5mg/kg por dia de cada 4 a 26 semanas até atingir a toxicidade limite ou de acordo com a resposta clínica. Os eventos adversos observados foram reversíveis, como neutropenia, trombocitopenia ligeira, anemia severa, erupção cutânea ou alteração nas unhas e dor de cabeça. Eventos adversos graves foram raros e não claramente atribuíveis à hidroxiureia. Em consulta a especialistas concluiu-se que o tratamento com hidroxiureia em crianças de 5 a 15 anos não causa atraso no crescimento, mas não há dados suficientes para avaliar seus efeitos na puberdade, como eventos adversos relacionados a espermatogênese. A evidência de eventos adversos é limitada. A hidroxiureia reduz a hospitalização e aumenta os níveis da hemoglobina total e fetal em crianças com anemia falciforme grave, porém, as evidências eram inadequadas para avaliar a eficácia da hidroxiureia em outros grupos. O pequeno número de crianças nos estudos de longo prazo limita conclusões sobre toxicidades tardias. Há poucas evidências para muitos dos resultados clinicamente importantes, como crises dolorosas, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, transfusões sanguíneas, desenvolvimento cognitivo e mortalidade de crianças. O uso da hidroxiureia parece não afetar o crescimento e desenvolvimento de crianças de 5 a 15 anos, mas tem altas taxas de toxicidade no desenvolvimento de fetos de ratos e camundongos, inclusive com influência na reprodutiva de camundongos machos. Não existem provas suficientes para estimar o risco de leucemia ou outras doenças malignas secundárias, como sequestro esplênico e desenvolvimento de úlcera de pernas em crianças.	10/11	A revisão diz que quase todos os participantes dos estudos tinham DF e eram africanos ou afroamericanos.	América do Norte (15); Bélgica (3); América do Sul (2); América Central (2); França (1). Faltam informações de 6 estudos	Não é possível saber	2007
Nevitt <i>et al.</i> , 2017	Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease (Review)	Tratamento com hidroxiureia de pessoas com doença falciforme.	Avaliar os efeitos da terapia de hidroxiureia em pessoas com doença falciforme.	Há evidências que sugerem que a hidroxiureia é eficaz na diminuição da frequência de episódios de dor e outras complicações agudas em adultos e crianças e na prevenção de eventos neurológicos com risco de vida em pessoas com DF em risco de AVC primário, mantendo as velocidades DTC. RS atualizada que incluiu 8 ECR, com 899 adultos e crianças com DF, dos genótipos HbSS, HbSC ou HbS _α thal. Quatro estudos compararam hidroxiureia com placebo, dois estudos compararam hidroxiureia e flebotomia para transfusão e queiação, outros dois estudos compararam a hidroxiureia com observação e um estudo comparou os regimes de tratamento com e sem hidroxiureia. Ainda são insuficientes as evidências sobre os benefícios de longo prazo do uso da hidroxiureia, particularmente na prevenção de complicações crônicas de DF, como a recomendação padrão de escala de doses, bem como sobre os riscos a longo prazo do uso de hidroxiureia, incluindo seus efeitos sobre fertilidade e reprodução. A evidência também é limitada nos efeitos da hidroxiureia em indivíduos com outros genótipos além dos analisados na revisão.	10/11	8/8	5 estudos em países HI: EUA (2); Bélgica (1); Multicêntrico EUA e Canadá (2) Multicêntrico EUA, Jamaica e Brasil (1) Multicêntrico sem informar o local (1)	8/8	2017

Continua

Continuação

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
Mulaku <i>et al.</i> , 2013	Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries	Tratamento com hidroxiurea para melhora da morbidade das pessoas com DF	Sintetizar as evidências disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do uso de hidroxiurea no tratamento de crianças menores de 5 anos com doença falciforme a fim de apoiar o desenvolvimento de diretrizes no Quênia.	O documento reuniu 19 estudos, que correspondem a uma RS, dois ECR multicêntricos e 16 estudos observacionais, sendo dois relatórios do National Institute of Health. Foi concluído que a hidroxiureia pode estar associada a melhores níveis de hemoglobina fetal, redução das taxas de hospitalizações, redução da síndrome torácica aguda e diminuição da frequência de eventos de dor em crianças com DF. São fortes as evidências com relação ao uso de hidroxiureia por adultos, observando-se redução nos episódios de dor, hospitalizações, quantidade de transfusões sanguíneas e síndrome torácica aguda, e também em crianças, com reduções de hospitalizações e aumento da hemoglobina total e hemoglobina fetal. A RS e alguns estudos observacionais não identificaram diferenças significativas nas taxas de hospitalização entre os grupos que usaram hidroxiureia e os grupos controle em um curto espaço de tempo, porém, em um dos estudos foi observada uma diminuição. No entanto, aqueles que observaram redução, identificou-se uma diminuição de 13,4 dias no período de internação e outro a redução de 29,3 para 3,2 dias em média ao ano. Evidências de qualidade moderada sugerem a redução das crises dolorosas e as evidências de baixa qualidade uma diminuição nas transfusões sanguíneas, episódios neurológicos e melhora na função esplênica com o uso da hidroxiureia. Pode haver redução das taxas de internação, da frequência de dor e das crises vaso-oclusivas em crianças, de acordo com evidências de baixa e média qualidade. Com relação aos eventos neurológicos, os resultados não mostraram benefício de hidroxiureia na prevenção de acidente vascular cerebral secundário, nem para a prevenção de episódios secundários de AVC. Os eventos adversos relatados foram classificados como de gravidade leve a moderada, sendo neutropenia, trombocitopenia, anemia grave, erupções cutâneas, alterações das unhas e dores de cabeça. Foram identificados outros 66 eventos adversos em outro estudo levando a redução ou suspensão do uso de hidroxiureia. Os eventos mais frequentes foram úlceras de perna, reações cutâneas e alterações hematológicas. Os riscos são aceitáveis em comparação aos riscos de não tratar a DF. Porém, as evidências disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do uso de hidroxiureia por crianças são de países de alta renda que analisaram os efeitos em jovens de até 18 anos de idade, enquanto os estudos com crianças menores de 5 anos são limitados. Dados sobre eventos adversos de longo prazo são muito limitados, poucas crianças menores de 5 anos foram estudadas e acompanhadas. Dentre as limitações encontradas destaca-se que a maioria dos estudos foi realizada nos EUA com jovens até 18 anos de idade; os estudos tiveram um pequeno número de participantes e muitos dados limitados sobre os resultados críticos.	8/11	19/19	Maioria em países HI; apenas 2 LMIC	19/19	2012

Continua

Continuação

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
Mulaku <i>et al.</i> , 2013	Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries	Tratamento com hidroxiurea para melhora da morbidade das pessoas com DF	Sintetizar as evidências disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do uso de hidroxiurea no tratamento de crianças menores de 5 anos com doença falciforme a fim de apoiar o desenvolvimento de diretrizes no Quênia.	<p>O documento reuniu 19 estudos, que correspondem a uma RS, dois ECR multicêntricos e 16 estudos observacionais, sendo dois relatórios do National Institute of Health. Foi concluído que a hidroxiureia pode estar associada a melhores níveis de hemoglobina fetal, redução das taxas de hospitalizações, redução da síndrome torácica aguda e diminuição da frequência de eventos de dor em crianças com DF. São fortes as evidências com relação ao uso de hidroxiureia por adultos, observando-se redução nos episódios de dor, hospitalizações, quantidade de transfusões sanguíneas e síndrome torácica aguda, e também em crianças, com reduções de hospitalizações e aumento da hemoglobina total e hemoglobina fetal. A RS e alguns estudos observacionais não identificaram diferenças significativas nas taxas de hospitalização entre os grupos que usaram hidroxiureia e os grupos controle em um curto espaço de tempo, porém, em um dos estudos foi observada uma diminuição. No entanto, aqueles que observaram redução, identificou-se uma diminuição de 13,4 dias no período de internação e outro a redução de 29,3 para 3,2 dias em média ao ano. Evidências de qualidade moderada sugerem a redução das crises dolorosas e as evidências de baixa qualidade uma diminuição nas transfusões sanguíneas, episódios neurológicos e melhora na função esplênica com o uso da hidroxiureia. Pode haver redução das taxas de internação, da frequência de dor e das crises vaso-oclusivas em crianças, de acordo com evidências de baixa e média qualidade. Com relação aos eventos neurológicos, os resultados não mostraram benefício de hidroxiureia na prevenção de acidente vascular cerebral secundário, nem para a prevenção de episódios secundários de AVC. Os eventos adversos relatados foram classificados como de gravidade leve a moderada, sendo neutropenia, trombocitopenia, anemia grave, erupções cutâneas, alterações das unhas e dores de cabeça. Foram identificados outros 66 eventos adversos em outro estudo levando a redução ou suspensão do uso de hidroxiureia. Os eventos mais frequentes foram úlceras de perna, reações cutâneas e alterações hematológicas. Os riscos são aceitáveis em comparação aos riscos de não tratar a DF. Porém, as evidências disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do uso de hidroxiureia por crianças são de países de alta renda que analisaram os efeitos em jovens de até 18 anos de idade, enquanto os estudos com crianças menores de 5 anos são limitados. Dados sobre eventos adversos de longo prazo são muito limitados, poucas crianças menores de 5 anos foram estudadas e acompanhadas. Dentre as limitações encontradas destaca-se que a maioria dos estudos foi realizada nos EUA com jovens até 18 anos de idade, os estudos tiveram um pequeno número de participantes e muitos dados limitados sobre os resultados críticos.</p>	8/11	19/19	Maioria em países HI; apenas 2 LMIC	19/19	2012

Continua

Continuação

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
Brasil, Ministério da Saúde, 2013a	Brasil, Ministério da Saúde, 2013a	Avaliação pela CITEC/ SCTIE do tratamento com hidroxiureia em crianças com doença falciforme.	Avaliar o uso da hidroxiureia para crianças com doença falciforme	<p>As evidências existentes são fortes no que se refere à eficácia no uso da hidroxiureia, tida como o avanço mais importante no tratamento de pessoas com doença falciforme. Está relacionada à diminuição dos episódios de dor intensa nos adultos, redução da hospitalização e tempo das internações, número de transfusões, síndrome torácica aguda, crises vaso-oclusivas e, possivelmente, de eventos neurológicos agudos, além de demonstrar, de maneira contundente, redução da taxa de mortalidade quando comparada à mesma taxa no grupo de usuários sem o uso de hidroxiureia. Assim, a hidroxiureia previne complicações clínicas, melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida de pessoas com doença falciforme.</p> <p>A hidroxiureia é indicada a partir de dois anos de vida, com a ocorrência, nos últimos 12 meses, de três ou mais episódios de crises vaso-oclusivo, necessidade de atendimento médico, uma crise torácica aguda recidivante, um ou mais acidentes vasculares encefálicos, priapismo recorrente e anemia grave e persistente. Recomenda-se dose inicial de 15mg/kg/dia, uma única vez ao dia, e monitoramento da contagem do número de leucócitos e plaquetas (hemograma completo) a cada duas semanas. Esta dose inicial pode ser aumentada em 5mg/kg/dia a cada 8 a 12 semanas, sendo que o objetivo é alcançar a dose máxima tolerada, ou seja, a maior dose capaz de promover melhora o mais proeminentemente possível do curso clínico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica, hepática, renal ou gastrointestinal. A dose máxima tolerada não deve ser superior a 35mg/kg/dia. Os membros da CONITEC analisaram a proposta de incorporação de 100mg de hidroxiureia no SUS para uso em crianças com doença falciforme e pela incorporação. Tal decisão está na Portaria N.º 27, de 12 de junho de 2013.</p> <p>Eventos adversos: Além da vantagem de administração oral, a hidroxiureia é um medicamento seguro, de fácil controle; apresenta poucos eventos adversos e efeito mielossupressor facilmente detectável e reversível após a suspensão do uso da mesma.</p> <p>Limitação: Se faz necessária a disponibilização de comprimidos de 100mg de hidroxiureia às crianças com doença falciforme. No Brasil só há disponibilidade de hidroxiureia em cápsulas de 500 mg para adultos, e apenas essa apresentação entrou na Relação Nacional e Medicamentos Essenciais. Já para o uso em crianças o conteúdo da cápsula é diluído em água com consequente administração da dose proporcional, o que traz vários inconvenientes.</p> <p>Custo-efetividade: Estima-se que tenham indicação do uso de hidroxiureia 10.000 pessoas com doença falciforme, distribuídos em 60% de adulto e 40% de crianças. O impacto anual orçamentário estimado para o SUS com a aquisição da hidroxiureia 100mg, levando em consideração a estimativa de crianças de 2 a 5 anos com doença para 2013, foi de R\$ 1.530.000,00.</p>	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

Continua

Conclusão

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
Brasil, Ministério da Saúde, 2018d	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme - Relatório de Recomendação no 312	Atualização das recomendações sobre doença falciforme.	Atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença Falciforme.	<p>Nele podem-se encontrar os critérios de inclusão, exclusão e benefícios esperados para uso de hidroxiureia; penicilina V oral e transplante de células-tronco hematopoéticas.</p> <p>A hidroxiureia está disponível no SUS em cápsulas de 500 mg. O esquema de administração da hidroxiureia: Dose inicial: 15 mg/kg/dia, por via oral, em dose única (usar o peso real ou o ideal, aquele que for menor). Aumentar em 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas até atingir a dose máxima de 35 mg/kg/dia ou a ocorrência de toxicidade hematológica ou outros eventos adversos graves. Para a manipulação da preparação líquida para crianças, recomenda-se dissolver a cápsula de 500 mg em 10 mL de água destilada/ filtrada, obtendo a concentração de 50 mg/mL, o que facilita a administração da dose correta por peso, utilizando uma seringa descartável. A validade da preparação é de aproximadamente 6 meses em temperatura ambiente. Por se tratar de fármaco citotóxico, recomenda-se que a manipulação da solução ocorra em farmácias de manipulação, seguindo as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficiais. O tratamento com hidroxiureia deve ter duração de pelo menos 2 anos e ser mantido enquanto houver resposta clínica e laboratorial. Cerca de 25% das pessoas não apresentam resposta satisfatória à hidroxiureia, condição que determina a suspensão do tratamento.</p>	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice F – Revisões sistemáticas sobre a opção 3 – Promover o uso de ultrassonografia Doppler Transcraniano (DTC) e transfusão sanguínea para a prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC)

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
Estcourt <i>et al.</i> , 2017a	Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease (Review)	Intervenções para a prevenção e redução de infarto cerebral silencioso	Avaliar a efetividade de intervenções para reduzir ou prevenir infarto cerebral silencioso em pessoas com DF	<p>Infartos cerebrais silenciosos em crianças com DF aumentam o risco para AVC e ocorrência de um novo infarto cerebral silencioso.</p> <p>Incluídos 5 ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando intervenções para prevenir infartos cerebrais silenciosos em pessoas com DF. A população incluiu pessoas de todas as idades e sexos, com genótipos SS, SC e beta talassemia, contudo não foram identificados resultados com relação aos genótipos diferentes de HbSS. Não foram relatadas mortes em nenhum dos trabalhos. Nenhum dos ensaios relatou sobre qualidade de vida ou função cognitiva. A intervenção estudada foi a transfusão de glóbulos vermelhos em longo prazo. Transfusões de glóbulos vermelhos de longo prazo em crianças que apresentaram DTC com velocidades anormais ou história prévia de infartos cerebrais silenciosos, que nunca realizaram o procedimento anteriormente, podem reduzir a incidência desses infartos cerebrais, de AVC e outras complicações como síndrome torácica aguda e crises de dor. Em crianças e adolescentes com alto risco de AVC e velocidades de DTC normais, as contínuas transfusões de glóbulos vermelhos podem reduzir o risco de infartos cerebrais silenciosos, se comparadas com transfusões interrompidas. Nenhum limite de duração do tratamento foi estabelecido para parar as transfusões. As transfusões de glóbulos vermelhos de longo prazo podem melhorar a qualidade de vida em crianças com infartos cerebrais silenciosos anteriores. Os resultados desse estudo podem ser generalizados apenas para crianças HbSS. Além disso, não é possível responder por quanto tempo a transfusão deve ser mantida. As evidências nesta revisão são de moderada a muito baixa qualidade.</p>	10/11	5/5	5 estudos em países HI: EUA, Canadá, França e Reino Unido (1); EUA e Canadá (3); EUA (1).	5/5	2016
Estcourt <i>et al.</i> , 2017b	Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease (Review)	Prevenção de AVC em DF - Transfusão sanguínea/ Protocolo STOP	Avaliar os riscos e os benefícios de transfusão sanguínea crônica em pessoas com DF para prevenção de AVC primário e secundário (excluindo infartos cerebrais silenciosos).	<p>Em crianças com maior risco de AVC e que não realizaram transfusões de sangue anteriores, um regime de transfusão de sangue de longo prazo provavelmente reduz os AVC clínicos e também possa reduzir outras complicações relacionadas com a DF. Contudo, deve-se considerar que a transfusão é um processo longo e dispendioso, que não é isenta de riscos e deve ser muito ponderado em relação aos benefícios para assumir um regime de longo prazo. Incluídos 5 ECR que compararam transfusões de glóbulos vermelhos como profilaxia para AVC em pessoas com DF a tratamento alternativo ou padrão. A população incluiu pessoas de todas as idades e sexos, com genótipos SS, SC e beta talassemia.</p> <p>A mudança de transfusões de longo prazo para hidroxiureia pode aumentar alguns eventos adversos graves relacionados à DF, tais como crises dolorosas. Além dos custos diretos e indiretos, transfusões de células vermelhas de longo prazo podem ter efeitos secundários relativos à sobrecarga de ferro, já que programas de quelação são frequentemente fracos. Outros problemas com as transfusões incluem hiperviscosidade do sangue. A qualidade da evidência foi classificada entre muito baixa a moderada. Há incertezas quanto ao efeito da interrupção das transfusões de longo prazo em crianças e adolescentes no risco de AVC; se a mudança no esquema de transfusões de longo prazo para a quelação de ferro pode ter qualquer efeito sobre AVC, mortalidade ou complicações relacionadas à DF em crianças que não sofreram AVC; e se mudar o esquema de transfusões de longo prazo para quelação de ferro pode aumentar o risco de AVC ou mortalidade em crianças e adolescentes que sofreram AVC e que anteriormente recebiam transfusões regulares.</p>	10/11	5/5	5 estudos em países HI: EUA, Canadá, França e Reino Unido (1); EUA e Canadá (3); EUA (1).	5/5	2016

Continua

Continuação

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
Cherry <i>et al.</i> , 2012	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation	Prevenção de AVC em crianças com DF - Transfusão sanguínea/ Protocolo STOP	Avaliar efetividade clínica e custo-efetividade na prevenção primária de AVC em crianças identificadas (por ultrassonografia DTC) como alto risco - protocolo STOP.	<p>O uso de ultrassonografia Doppler Transcraniana (DTC) para identificar crianças com alto risco de acidente vascular cerebral (AVC) e a transfusão de sangue profilática parecem ser clinicamente eficazes. No entanto, ainda é necessário avaliar os efeitos e a duração ideal da transfusão de sangue de longo prazo. A revisão incluiu dois ECR, e uma avaliação econômica (AE). A população incluída tinha entre 5 e 20 anos. Em ambos os estudos os indivíduos receberam profilaxia com penicilina, vacina anti-pneumocócica, suplementação de ácido fólico, cirurgia e tratamento de doenças agudas, incluindo o uso de hidroxibamida ou agentes antiespumantes.</p> <p>Amos os ensaios foram interrompidos prematuramente devido ao número de eventos que ocorreram entre os pacientes dos grupos controles. Por conseguinte, não são claros quais teriam sido os resultados em longo prazo destes ensaios, uma vez que os efeitos do tratamento da transfusão de sangue contínua podem ter sido superestimados. Também não está claro por quanto tempo a transfusão de sangue profilática deve continuar, a fim de proporcionar benefícios em termos de prevenção primária de AVC em crianças com velocidades anormais na DTC. Pesquisas sugerem que 60% das crianças com velocidades elevadas no doppler não sofrem um AVC, porém não há um método para prever quais são essas crianças. Além disso, existem poucos dados sobre o padrão de sobrecarga de ferro em crianças com DF e os efeitos da transfusão de sangue em longo prazo sobre a mortalidade.</p> <p>A intervenção (transfusões de sangue mais exames de DTC para usuários com alto risco de AVC, idade ≥ 2 anos) apresentou boa relação de custo-efetividade, em comparação com a realização de apenas o doppler. A intervenção apresentou custo de 13,751 libras a mais por usuário e gerou 0,6 anos de vida extra de plena saúde por usuário.</p>	10/11	3/3	2/3 multi-cêntricos 1/3 em países HI	3/3	2011
Mazucco <i>et al.</i> , 2017	Transcranial Doppler screening for stroke risk in children with sickle cell disease: a systematic review	Prevenção de AVC em crianças com DF - Protocolo STOP	Avaliar a efetividade da DTC na prevenção de AVC em pessoas com DF	<p>A vigilância por DTC é considerada gerenciamento padrão para a prevenção do primeiro AVC em jovens com DF. Recomenda-se para crianças e adolescentes de 2 a 16 anos, com genótipos HbSS e HbS/β^0, sem história de AVC e sem uso de medicamentos que possam confundir a interpretação dos resultados. Incluídos 5 ECR, 8 estudos experimentais não randomizados e 20 estudos observacionais sobre triagem de DTC para crianças e adolescentes de até 18 anos com DF. A qualidade da evidência variou entre baixo e alto, mas foi classificada como moderada ou alta na maioria das vezes. Foi relatada escassez de estudos de alta qualidade em muitas questões clínicas relevantes e evidências contraditórias, de baixa qualidade ou falta de evidência em outras. A maioria das evidências de alta qualidade obtida são baseadas no STOP. O protocolo STOP mostrou eficácia da triagem de DTC para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) em crianças HbSS e HbS/β^0 entre os 2 e 16 anos de idade sem histórico de AVC. Entre essas crianças, uma média de tempo do DTC com velocidade máxima ≥ 200 cm/seg na artéria cerebral média e/ou na artéria carótida interna identifica efetivamente aqueles com maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico. Foi também o único protocolo de triagem de DTC com eficácia demonstrada para a seleção de usuários para transfusão.</p> <p>Nos Estados Unidos, em regiões de média/alta prevalência de DF, há estudos observacionais que relatam aumento das taxas de triagem de DTC ao longo dos anos, em torno de 44% (no ano de 2010). Muitos fatores influenciam a taxa de triagem entre as crianças afetadas, como a educação materna e a frequência de contatos com prestadores de cuidados de saúde.</p> <p>Quanto à aderência das práticas de triagem ao protocolo STOP original, existe uma ampla heterogeneidade entre os centros nos EUA. Pequenas instituições com baixo número de crianças são mais propensas a seguir práticas que não são totalmente baseadas em evidências.</p>	4/11	Não disponível (apesar da estratégia de busca bastante específica)	Não disponível (apesar da estratégia de busca bastante específica)	2016	

Continua

Conclusão

Principais achados			AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca	
Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo					
Meier <i>et al.</i> , 2017	A systematic review of the literature for severity predictors in children with sickle cell anemia	Testagem de preditores de gravidade para direcionar decisões terapêuticas em pessoas que possuem maior risco de complicações de doença falciforme.	Determinar quais são os preditores de gravidade da doença falciforme foram validados em crianças.	3/11	54/54	A revisão incluiu 54 estudos, porém traz as informações só de 31 deles. Os demais estão em uma tabela suplementar sem acesso por internet. 17 estudos em países HI: EUA (9); França (3); Portugal (1); Multicêntrico Europa e EUA ou Europa e França (4). 8 estudos em países UMI: Brasil (4); Jamaica (3); Iraque (1)	54/54	2015
Brasil, Ministério da Saúde, 2018a	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Sobre carga de Ferro - Relatório de Recomendação no 331	Critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle, avaliação e acompanhamento de pessoas com sobrecarga de ferro no organismo.	Atualizar as recomendações sobre sobrecarga de ferro	Não se aplica	Não se aplica	Esse PCDT sobre sobrecarga de ferro, publicado em 2018 pela CONITEC, fornece critérios de diagnóstico, de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação da sobrecarga de ferro no organismo de indivíduos. A cada 3 meses, com base na dosagem de ferritina sérica e nos marcadores de segurança, deve-se adequar a dose do medicamento. A identificação dos fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado na atenção básica tem caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. O uso de quelantes para controlar os níveis de ferro no organismo está relacionado à: - Diminuição dos estoques de ferro do organismo, caracterizada por redução da ferritina sérica ou concentração do ferro hepático; - Diminuição das complicações do excesso de ferro, como insuficiência cardíaca e cirrose hepática; - Diminuição da mortalidade relacionada à sobrecarga de ferro em portadores de talassemia maior, anemia falciforme, síndrome mielodisplásica e anemias raras. O relatório também aborda os danos potenciais de três quelantes disponibilizados no SUS, Desferrioxamina, Deteriprona e Deferasirox.	Não se aplica	Não se aplica

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice G – Revisões sistemáticas sobre a opção 4 – Promover a educação em saúde para as pessoas com doença falciforme e seus cuidadores

Autor	Estudo	Elementos da opção	Objetivo do estudo	Principais achados	AMSTAR	Proporção de estudos que incluíram a população-alvo	Proporção de estudos realizados em LMIC e demais países	Proporção de estudo com foco no problema	Último ano da busca
Asnani <i>et al.</i> , 2016	Interventions for patients and caregivers to improve knowledge of sickle cell disease and recognition of its related complications (Review)	Educação em saúde - intervenções educacionais centradas no paciente e no cuidador	Avaliar intervenções educacionais centradas no paciente e no cuidador:	Os principais desfechos dos trabalhos sobre a educação relacionam-se à melhora do conhecimento e entendimento sobre a doença, especialmente nas crianças, e redução dos casos de depressão naqueles que receberam as intervenções. Além disso, a psico-educação envolvendo especialmente as famílias foi apontada, como efetivas. Destacou-se o aumento do desejo de encontrar informações sobre DF; cuidadores passaram a outorgar maior responsabilidade pelo autocuidado aos seus filhos, conferindo-lhes maior autonomia; mais usuários buscaram conselhos de saúde para administrar problemas como dor, reduzindo suas visitas nos serviços; melhora na frequência escolar; e aumento da conscientização e envolvimento em relação à sua doença. Incluídos 11 ECR e 1 quase randomizado, que avaliaram a eficácia das intervenções individuais e em grupos para usuários com DF e/ou seus cuidadores. Participaram pessoas com DF de diversos genótipos, entre 6 e 35 anos de idade. Buscou verificar aspectos relativos à compreensão e conhecimento da DF pelo paciente e cuidador. Além disso, avaliar reconhecimento de sinais e sintomas de morbidade relacionada à doença, adesão ao tratamento e utilização de cuidados de saúde em pacientes com DF após a intervenção. Há muita heterogeneidade entre os estudos, o que se configura em viés para a interpretação de resultados.	10/11	12/12	12 estudos em países HI: Reino Unido (1), EUA (7), multicêntrico (1) 3 estudos não foram identificados	12/12	2016

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice H – Priorização do problema a ser estudado na síntese de evidências

Tendo em vista a impossibilidade de abordar todas as complicações em uma síntese de evidências realizou-se uma reunião com membros da Câmara de Assessoramento Técnico em Doença Falciforme do Ministério da Saúde (CATDF/MS), com o objetivo de elencar as complicações por meio de um processo de priorização, conforme modelo utilizado no Programa de Pesquisa para o SUS (BRASIL, 2009). Nesse processo, cada membro do CATDF deu notas a cada uma das complicações elencadas, considerando as seguintes variáveis: magnitude, gravidade, transcendência, e capacidade de resposta das pesquisas.

A magnitude refere-se ao tamanho do problema e pode ser medida ou considerada de acordo com a alta frequência com que certas complicações afetam as pessoas com doença falciforme; ela pode ser traduzida e interpretada pelas altas taxas de incidência, prevalência, mortalidade e anos potenciais de vida perdidos. A gravidade tem a ver com a urgência do problema, tais como morbidade, mortalidade, incapacidade, custos sociais e/ou econômicos. A transcendência leva em consideração a relevância social, avaliada subjetivamente pelo valor imputado pela sociedade à ocorrência da complicação ou doença, manifestando-se pela sensação de medo, de repulsa (estigma) ou de indignação; e inclui também a relevância econômica, avaliada por perdas de vida, prejuízos decorrentes de restrições comerciais, redução da força de trabalho, absenteísmo escolar e laboral, custos assistenciais e previdenciários, entre outros. Quanto à capacidade da pesquisa em dar respostas relaciona-se com o conhecimento disponível para a solução do problema.

Apêndice I – Lacunas do conhecimento

Neste apêndice serão apresentadas as lacunas de conhecimento levantadas durante o processo de busca pelas evidências científicas, bem como a partir das leituras completas dos estudos e as questões trazidas durante o Diálogo Deliberativo.

Savage e colaboradores comentam sobre a necessidade de evidências de alta qualidade para orientar o cuidado de indivíduos com doença falciforme, uma vez que as recomendações atuais se baseiam, na maioria das vezes, em evidências de menor qualidade, opinião de especialistas ou adaptação de evidências de pacientes com outros tipos de doença crônica. Mas enquanto não surgem essas evidências robustas, pacientes e profissionais de saúde devem agir usando as evidências existentes. Portanto, é de suma importância que tanto os formuladores de políticas quanto os provedores do cuidado saibam dessas limitações e as aceitem. Evidências de alta qualidade, tradicionalmente obtidas por meio de ensaios clínicos, podem demorar a surgir, por isso é preciso juntar esforços de pesquisadores em rede. Algumas medidas são sugeridas para começar a abordar as necessidades de pesquisa: desenvolvimento de bancos de dados coordenados por meios de uso generalizado de registros eletrônicos de saúde; melhor aproveitamento das informações de programas de triagem de hemoglobinopatia neonatal; aumentar a capacidade de conduzir estudos pragmáticos e de implementação que traduzam os resultados das pesquisas ao mundo real; incentivar a colaboração interinstitucional e a capacitação de jovens investigadores em diversas disciplinas (SAVAGE *et al.*, 2015).

Alguns exemplos de prioridades de pesquisa têm sido apontados por pesquisadores a partir de revisões sistemáticas da literatura sobre o tema e brevemente descritos a seguir.

O único tratamento com potencial de cura é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (SIMÕES *et al.*, 2010). Em 2015 o procedimento foi incorporado no SUS, embora ainda faltem evidências de estudos robustos (BRASIL, 2015b). A intervenção é agressiva e apresenta alguns riscos e barreiras ao seu uso, particularmente para adultos (AZAR; WONG, 2016). Oringanje e colaboradores (2016) sugerem a realização de um estudo multicêntrico randomizado controlado que avalie os benefícios e possíveis riscos desse tipo de transplante, levando em consideração o estágio e a gravidade da doença.

O ácido fólico também faz parte das orientações do PCDT do Ministério da Saúde, porém ainda é incerto o efeito da suplementação sobre a anemia. Uma revisão da Cochrane identificou apenas um ensaio clínico realizado com crianças. Portanto, são necessários mais estudos e estes devem considerar amostras com indivíduos de várias faixas etárias, de ambos os sexos e em qualquer situação de doença (DIXIT *et al.*, 2016).

No campo da imunização discute-se que outras vacinas poderiam beneficiar pessoas com doença falciforme. Alali e colaboradores (2016) afirmam que com a vacinação para *Haemophilus influenzae* tipo B houve uma diminuição importante na incidência de infecções invasivas em pessoas com doença falciforme nos países de alta renda. Por isso, apesar da ausência de evidências de ensaios controlados randomizados, as vacinas conjugadas contra esse microrganismo poderiam ser úteis para crianças com doença falciforme. Discute-se também que a vacina contra salmonela pode ser útil em pessoas com doença falciforme, porém ainda não existem ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia e segurança de sua utilização nesses pacientes (ODEY; OKOMO; OYO-ITA, 2015).

Há necessidade também de estudos sobre como lidar com o estresse de pais e cuidadores de crianças e adolescentes com doença falciforme. Tanto a maior frequência de episódios de dor, quanto de procura de serviços de saúde, tem mostrado relação com o estresse parental (COUSINO; HAZEN, 2013). Os estudos com programas educacionais, apesar de muito importantes e com grande possibilidade de efeitos, ainda são muito heterogêneos. Para melhor entendimento dos efeitos dos processos de educação são necessários mais estudos controlados randomizados, com atenção rigorosa ao recrutamento, adesão e redução de viés (ASNANI *et al.*, 2016)

A deficiência em micronutrientes pode aumentar a vulnerabilidade a problemas de crescimento, a susceptibilidade a infecções e a episódios recorrentes de dor e de crises vaso-oclusivas. A deficiência de zinco foi correlacionada com a gravidade da doença falciforme (NAGALLA; BALLAS, 2016), e sua suplementação é considerada uma modalidade terapêutica promissora pois pode melhorar o crescimento e reduzir a incidência de infecções nessa população, além de reduzir os danos das crises falciformes (DEKKER *et al.*, 2012). Alguns fitoterápicos também parecem trazer benefícios, porém os estudos ainda são escassos (ONİYANGI; COHALL, 2018).



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



**PÁTRIA AMADA
BRASIL**
GOVERNO FEDERAL