

PENICILINA ORAL PARA PROFILAXIA EM DOENÇA FALCIFORME

Demandante: Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados - Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde – DAE/SAS/MS

1. A DOENÇA

A Doença Falciforme (DF) é uma das doenças hereditárias mais comuns no mundo. A causa da doença é uma mutação no gene que produz a hemoglobina **A** originando outra mutante denominada hemoglobina **S**, que é uma herança recessiva. A presença de apenas um gene para hemoglobina **S**, combinado com outro gene para hemoglobina **A** possui um padrão genético **AS** (heterozigose) que não produz manifestações da doença e é identificado como “portador do traço falciforme” (Brasil, 2006; Brasil 2008).

Existem outras hemoglobinas mutantes, como HbC, HbD e HbE, que quando pareadas à hemoglobina sem mutação (HbA), ou seja, recebidas de um único genitor, também não causam sintomas clínicos. Porém, quando pareadas com a hemoglobina **S**, apresentam sintomas clínicos semelhantes à Anemia Falciforme e são também denominadas de DF. Assim, o grupo da Doença Falciforme é constituído pelas seguintes doenças: Anemia Falciforme (SS), S/Beta talassemia, as doenças SC, SD, SE e outras mais raras. Apesar das particularidades que distinguem as Doenças Falciformes e de graus variados de gravidade, todas essas doenças têm manifestações clínicas e hematológicas semelhantes (Brasil, 2006; Brasil 2008).

As pessoas com doença falciforme podem apresentar sintomatologia importante e graves complicações. A HbS tem uma característica química especial que em situações de ausência ou diminuição da tensão de oxigênio provoca a sua polimerização, alterando drasticamente a morfologia da hemácia que adquire a forma

de foice. Estas hemácias falcizadas dificultam a circulação sanguínea provocando vaso oclusão e infarto na área afetada. Conseqüentemente, esses problemas resultam em isquemia, dor, necrose e disfunções, bem como danos permanentes aos tecidos e órgãos além da hemólise crônica (Brasil, 2008).

Assim, as crises dolorosas são as complicações mais freqüentes da doença falciforme e comumente constituem a sua primeira manifestação. Essas crises de dor duram normalmente de quatro a seis dias, podendo, às vezes, persistir por semanas (Brasil, 2006). Vulnerabilidade a infecções, que chega a ser 600 vezes maior em crianças falcêmicas, anemia crônica, seqüestro esplênico, síndrome torácica aguda e priapismo são algumas das intercorrências freqüentes nessas pessoas.

Dentre as Doenças Falciformes a de maior significado clínico é a Anemia Falciforme determinada pela presença da HbS em homozigose (**HbSS**). Essa mutação teve origem no continente africano e pode ser encontrada em várias populações de diversas partes do mundo. Apresenta altas incidências na África, Arábia Saudita e Índia. No Brasil, devido ao grande contingente da população africana desenraizada de seus países para o trabalho escravo, a DF faz parte de um grupo de doenças e agravos relevantes que afetam a população negra. Por esta razão, foi incluída nas ações da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra, e tem como subsídio o regulamento do Sistema Único de Saúde na Portaria GM/MS nº 2048, nos artigos 187 e 188 de 03 de setembro de 2009, que define as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

De acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal, no Brasil nascem cerca de 3.500 crianças por ano com Doença Falciforme ou 1/1.000 nascidos vivos e 200 mil portadores do traço falciforme. Tal doença encontra-se distribuída na população de forma heterogênea, com maior prevalência nos estados que possuem maior concentração de afrodescendentes com recorte social entre os mais pobres (Brasil, 2009).

O diagnóstico precoce na primeira semana de vida, definido inicialmente na Portaria GM/MS Nº 822, de 06 de junho de 2001 no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal, é realizado através do “Teste do Pezinho” e é fundamental para a identificação, quantificação e acompanhamento dos casos, bem como para o planejamento e organização da rede de atenção integral. A partir do quarto mês de vida o diagnóstico da DF pode ser feito por eletroforese comum de hemoglobina, exame realizado na atenção básica.

Com o diagnóstico confirmado, as pessoas devem ser encaminhadas para um centro de referência de atenção de média complexidade, para o cadastro e o início da assistência. Nos cuidados iniciais, deve ser confirmado o diagnóstico. Nesse momento devem ser fornecidas as primeiras informações sobre a doença e seu caráter hereditário, além das principais medidas de profilaxia, como a **penicilina** e o **ácido fólico**. Até o quinto ano de vida, período de maior ocorrência de óbitos e complicações graves, os **cuidados profiláticos representam a essência do tratamento** (BRASIL, 2006c).

Outras medidas também tiveram expressiva contribuição para a qualidade de vida das pessoas com DF, tais como, controle das infecções por meio das imunizações, a identificação das crianças com maior risco para Doenças Cerebrovasculares (DCV), particularmente de Acidente Vascular Cerebral (AVC) pelo uso do Doppler Transcraniano (DTC), o início precoce das transfusões de hemácias, diagnóstico e tratamento da síndrome torácica aguda (STA), orientação educacional às famílias e às pessoas com doença falciforme, além da capacitação dos profissionais de saúde.

Os medicamentos que compõem a rotina de tratamento e integram a farmácia básica são: ácido fólico (uso contínuo), penicilina injetável (obrigatoriamente até os cinco anos de idade), antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios (usados nas intercorrências). Hidroxiuréia, quelantes de ferro, doppler transcraniano e transfusões sanguíneas estão incluídos nos procedimentos da média e alta complexidade.

2. PROFILAXIA ANTIMICROBIANA EM DOENÇA FALCIFORME: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Nos pacientes com DF a asplenia funcional (ausência da função normal do baço) aumenta a susceptibilidade às infecções de repetição e infecções graves, principalmente aquelas causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* responsável por 70% das infecções (Zarkowsky et al., 1986). As infecções são mais frequentes e graves em crianças com idade abaixo de cinco anos. Podem manifestar-se, inicialmente, com febre e levar à morte em até 12 horas. O risco de meningite pneumocócica é estimado em 600 vezes maior do que na população em geral e a frequência de bacteremia em até 300 vezes maior que o esperado para a idade; 90% dos casos ocorrem nos três primeiros anos de vida (Gaston et al., 1986; Naoum & Naoum, 2004).

O primeiro estudo que avaliou a eficácia da profilaxia com penicilina oral na prevenção de infecções bacterianas severas em crianças com DF foi realizado em 1986 e ainda é a referência para essa medida profilática. O estudo foi controlado por placebo, multicêntrico, randomizado e duplo-cego para avaliar se a administração diária de duas doses de penicilina oral profilática poderia reduzir a incidência de septicemia por *Streptococcus pneumoniae* em crianças HbSS de até 3 anos de idade (105 no grupo tratamento e 110 crianças no grupo placebo). Foi observado que a incidência de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae* foi reduzida 84%, além do grupo tratamento não ter tido nenhuma morte por septicemia causada por esse agente, enquanto no grupo placebo tiveram três óbitos (John, 1984).

Na década de 90 outros dois estudos sobre profilaxia antimicrobiana em doença falciforme foram conduzidos e incluídos na revisão sistemática de 2012 da Cochrane *Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease*. Essa revisão teve como objetivo avaliar o efeito de profilaxia antibiótica contra pneumococcus em crianças com doença falciforme em relação à incidência de infecção, mortalidade, efeitos adversos dos antibióticos, impacto da interrupção em várias idades na incidência de infecção e mortalidade. Foram incluídos

estudos randomizados com pacientes até 16 anos com doença falciforme que avaliaram esquemas profiláticos realizados com antibióticos comparados a placebo, nenhum tratamento ou tratamento comparador. Cinco estudos foram encontrados, sendo incluídos três deles - John 1984, PROPS 1986 (Gaston, 1986; Gaston, 1990) PROPS II 1995 (Bjornson, 1996; Falletta, 1995; Woods, 1997) - com mais de 800 crianças, os quais mostraram uma taxa reduzida de infecção em crianças com doença falciforme recebendo penicilina preventivamente. A conclusão da revisão é que a penicilina dada preventivamente reduz a taxa de infecção por pneumocócica em crianças com doença falciforme até 5 anos de idade (Hirst & Owusu-Ofori, 2012).

3. A TECNOLOGIA

Conforme mostrado acima, o uso de penicilina profilática com o objetivo reduzir a incidência de infecções e a mortalidade é preconizado desde o diagnóstico da doença falciforme até os cinco anos de idade, além do uso de um calendário vacinal mais alargado. Essa profilaxia antibiótica pode ser feita com **penicilina V/oral** (fenoximetilpenicilina/suspensão) ou **penicilina G/injetável** (penicilina G benzatina/intramuscular) conforme consta no Manual de Condutas Básicas na Doença Falciforme do Ministério da Saúde (Brasil, 2006). Além de estarem recomendadas no Manual do MS, as duas apresentações de penicilina constam na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais para Crianças da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2011).

Esquema profilático preconizado desde o diagnóstico até os cinco anos de idade

Penicilina V (oral – suspensão/diária)	
Crianças até três anos de idade	2 doses de 125 mg (250 mg/dia)
Crianças de três a cinco anos de idade	2 doses de 250 mg (500 mg/dia)

OU

Penicilina G benzatina (intramuscular/21 a 28 dias)	
Crianças menores de um ano	25 a 50 mil UI /Kg / dose
Crianças até 25 kg	600.000 UI
Crianças com mais de 25 kg	1.200.000 UI

No caso de crianças alérgicas à penicilina, utiliza-se a dose de 20 mg/kg/dia de eritromicina, via oral, duas vezes ao dia.

Apesar as recomendações do MS e da OMS, a penicilina oral não constava na lista da Relação Nacional de Medicamentos (Rename) do MS e isso compromete sua aquisição pelos estados e municípios, visto que muitos optam por adquirir apenas a apresentação injetável que tem menor custo.

Em 2012 a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados - Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde – DAE/SAS/MS solicitou a inclusão da penicilina oral na Rename visto que sua disponibilização representa uma alternativa à forma injetável, sendo um instrumento de humanização da atenção às crianças com doença falciforme, já que elas deverão se submeter a esta medicação obrigatoriamente até os cinco anos de idade.

4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Conforme avaliação realizada pelo Departamento de Assistência Farmacêutica do MS, este medicamento será adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde com recursos próprios. Atualmente são utilizados em torno de R\$ 1.500.000,00 com a aquisição da benzatina para fornecimento aos 18.000 pacientes. A compra de penicilina para 12.000 pacientes (estimativa do quantitativo que irá migrar da benzatina para penicilina) terá um impacto orçamentário na ordem de R\$ 3.400.000,00.

Penicilina V Frasco 60 ml (80.000 UI/mL - 4.800.000 UI)	Dose diária	Qtde por mês	Preço frasco de 60 mL (R\$)	Custo mês (R\$)	Qtde pacientes	Custo por mês (R\$)	Custo por ano (R\$)
De 0 a 2 anos	250 mg/dia (400.000 UI)	12.000.000	8,65	21,63	7.000	151.375,00	1.816.500,00
de 2 a 5 anos	500 mg/dia (800.000 UI)	24.000.000	8,65	43,25	5.000	216.250,00	2.595.000,00
TOTAL					12.000	367.625,00	4.411.500,00

5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da CONITEC, presentes na 12ª reunião do plenário do dia 05/02/2013, decidiram, por unanimidade, pela incorporação da penicilina oral na Relação dos Medicamentos Essenciais do SUS para profilaxia antimicrobiana em pacientes com doença falciforme.

6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 06/03/2013 ao dia 26/03/2013. Foi recebida apenas uma consulta pública de uma médica de Pernambuco, que se manifestou favorável à incorporação da penicilina para doença falciforme, tendo apresentado dois estudos: um sobre o estado da arte do tratamento de Doença Falciforme, que ressalta a importância da penicilina oral na profilaxia de infecções bacterianas em crianças até 5 anos de idade, e outro estudo já incluído na revisão sistemática apresentada no item 2 do presente relatório.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do dia 03/04/2013 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da penicilina oral para profilaxia de infecção em crianças menores de 5 anos com doença falciforme.

Foi assinado o Registro de Deliberação n° 43/2013.

8. DECISÃO

PORTARIA Nº 45, DE 10 DE SETEMBRO DE 2013

Torna pública a decisão de incorporar a penicilina oral para profilaxia de infecção em crianças menores de 5 anos com doença falciforme no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada a penicilina oral para profilaxia de infecção em crianças menores de 5 anos com doença falciforme no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 176, de 11 de setembro de 2013, pág. 68.

9. REFERÊNCIAS

WHO Model List of Essential Medicines for Children, 2011 disponível em <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de condutas básicas na doença falciforme / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006. 56 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Educação em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 72 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Conteúdo: v.1. Autocuidado na Doença Falciforme – v. 2. Linha de cuidado em doença falciforme.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de educação em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 2 v. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Conteúdo: v.1. Autocuidado na Doença Falciforme – v. 2. Linha de cuidado em doença falciforme.

Hirst C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD003427.

Gaston MH; Verter JI; Woods G; Pegelow C; Kelleher J; Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med.* 1986;314:1593-99.

Gaston MH, Verter J. Sickle cell anaemia trial. *Statistics in Medicine* 1990;9:45-51.

John AB, Ramlal A, Jackson H, Maude GH, Sharma AW, Serjeant GR. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 1984; 288:1567-70.

Bjornson AB, Falletta JM, Verter JI, Buchanan GR, Miller ST, Pegelow CH. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. *Journal of Pediatrics* 1996;129:828-35.

Falletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan GR, Pegelow CH, Iyer RV. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *Prophylactic Penicillin Study II. Journal of Pediatrics* 1995;127:685-90.

Woods GM, Jorgensen JH, Waclawiw MA, Reid C, Wang W, Pegelow CH. Influence of penicillin prophylaxis on antimicrobial resistance in nasopharyngeal *S. pneumoniae* among children with sickle cell anemia. *The Ancillary Nasopharyngeal Culture Study of Prophylactic Penicillin Study II. Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1997;19:327-33.

Zarkowsky HS; Gallagher D; Gill F *et al.* Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J. Pediatr.* 109:579-585.

Naoum PC; Naoum FA. A falcização. In: Naoum PC; Naoum FA. *Doenças das células falciformes.* São Paulo: Sarvier; 2004. p 93-110.

Ministério da Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório n° 56