

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

**Franciane Vilela Réche da Motta**

**Doença falciforme:** um estudo sobre os custos de três eixos terapêuticos no Brasil

Juiz de Fora  
2022

**Franciane Vilela Réche da Motta**

**Doença Falciforme:** um estudo sobre os custos de três eixos terapêuticos no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Doutora em Saúde Coletiva

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Chaoubah

Juiz de Fora

2022

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Motta, Franciane Vilela Réche da .

Doença falciforme : um estudo sobre os custos de três eixos terapêuticos no Brasil / Franciane Vilela Réche da Motta. -- 2022.  
166 f. : il.

Orientador: Alfredo Chaoubah

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2022.

1. Anemia Falciforme. 2. Custos de Cuidados de Saúde. 3. Economia da Saúde. 4. Saúde Coletiva. I. Chaoubah , Alfredo, orient.  
II. Título.

**Franciane Vilela Réche da Motta**

**Doença Falciforme:** um estudo sobre os custos de três eixos terapêuticos no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva. Área de concentração: Saúde Coletiva

Aprovada em 06 de dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Alfredo Chaoubah** - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues**  
Universidade Presidente Antônio Carlos

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Graziela Liebel**  
Universidade do Vale do Itajaí

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Elenir Pereira de Paiva**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Érika Andrade e Silva**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Luiz Cláudio Ribeiro**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Fabíola Lisboa da Silveira Fortes**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Elisa Shizuê Kitamura**

Prefeitura Municipal de Leopoldina

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Carla Cardi Nepomuceno De Paiva**

Centro Universitário Estácio Juiz de Fora

Juiz de Fora, 10/11/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Alfredo Chaoubah, Professor(a)**, em 13/12/2022, às 14:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues, Usuário Externo**, em 14/12/2022, às 07:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elenir Pereira de Paiva, Professor(a)**, em 10/01/2023, às 09:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Erika Andrade e Silva, Professor(a)**, em 16/01/2023, às 08:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Graziela Liebel, Usuário Externo**, em 19/01/2023, às 21:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1034826** e o código CRC **2BABA905**.

Dedico este trabalho à minha filha, Lígia

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, minha fortaleza, que iluminou meus caminhos e me deu ombros fortes para concluir este trabalho apesar das dificuldades.

À minha mãe, incentivadora desde sempre. Acreditou em mim, me deu suporte e batalhou ao meu lado, sendo aconchego todas as vezes que precisei.

Ao Daniel, meu marido, que sempre me apoiou sem cobranças, foi paciente e compreendeu as minhas muitas ausências.

À minha doce Lígia, meu amor. Chegou no meio do doutorado, virou minha vida ao avesso, triplicou o meu cansaço, mas transbordou meu coração de amor e paz. Te amo infinitamente, minha menininha.

Às amigas que compreenderam minha quase total ausência neste período.

Ao meu orientador e amigo, Alfredo Chaoubah, pelos muitos ensinamentos na área da pesquisa científica, mas também pela serenidade com que me conduziu neste processo.

À Dra. Daniela Werneck, pela parceria, e por todo ensinamento compartilhado. Você foi fundamental para construção desta tese.

A todos os pesquisadores do REDS-III.

Ao Lucas e à Samara pela parceria e ajuda na construção do primeiro artigo.

À Rebecca e Ana Paula pela ajuda nas análises estatísticas.

À Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Juiz de Fora, e todos os seus professores, alunos e funcionários, pelo acolhimento e pela oportunidade de crescer enquanto aluna, profissional e pesquisadora.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro.

Aos professores membros da banca.

## RESUMO

A Doença Falciforme é a doença monogênica mais prevalente no mundo, determinando grande impacto na saúde pública. A patologia possui elevada morbimortalidade. Por apresentar manifestações clínicas heterogêneas, de acordo com a gravidade, a doença exige tratamentos de impacto variável no orçamento do Sistema Único de Saúde. O escopo principal do acompanhamento e tratamento dos pacientes falcêmicos gira em torno dos cuidados básicos nos primeiros anos de vida, que inclui acompanhamento médico especializado, profilaxia infecciosa com antibióticos e vacinas, uso contínuo do Ácido Fólico, exames complementares, protocolo de prevenção de Acidente Vascular Encefálico (Doppler Transcraniano), entre outras ações. Destaca-se ainda o suporte transfusional - fundamental para o manejo da patologia, e as hospitalizações. Este estudo foi construído com o objetivo de determinar os custos diretos médicos desses três eixos terapêuticos da Doença Falciforme no Brasil. Para atendermos tal objetivo utilizamos metodologias e bases de dados distintas para as análises dos dados. Para a mensuração dos gastos relacionados aos cuidados profiláticos básicos em crianças falcêmicas até os cinco anos de idade e aqueles relativos às hospitalizações, utilizamos dados de fontes públicas. Para a análise dos custos transfusionais, utilizamos a base do *Recipient Epidemiology and Donor Evaluation-III (REDS-III) Brazil SCD Cohort* - estabelecida para definir a prevalência de complicações clínicas com foco nos desfechos transfusionais em uma grande amostra da população brasileira com Doença Falciforme e para criar a infraestrutura para realizar estudos direcionados dentro da coorte. Em todas as três investigações, a perspectiva de custos adotada foi a do SUS financiador (pagador). Estes são aqueles pagos pelo sistema de saúde aos prestadores de serviços e aos centros de referência para o tratamento da DF, como é o caso dos Hemocentros. Nas análises foram incluídos os custos diretos médicos (consultas, exames, medicação, etc.). Os custos diretos não médicos (acompanhantes, reabilitação, etc.) e os custos indiretos (perda de produtividade) não foram incluídos. Concluiu-se em nossa pesquisa que a antibioticoprofilaxia, a imunização ativa estendida, o acompanhamento multidisciplinar e o Protocolo de Doppler Transcraniano são exemplos de políticas públicas efetivas implementadas com impacto positivo na qualidade de vida das crianças com Doença Falciforme, com redução da morbidade e mortalidade, com custos consideravelmente inferiores à

terapia transfusional e aos gastos com internações por complicações da doença. Percebeu-se uma enorme lacuna na literatura científica acerca dos custos relativos principalmente aos cuidados profiláticos e à terapia transfusional na Doença Falciforme, dificultando a comparabilidade dos resultados. Diante da carência de estudos acerca da temática em questão, os dados aqui gerados podem ser usados para calibrar os critérios adotados em estudos futuros e auxiliar no fomento à discussão sobre os importantes custos relacionados à patologia.

**Palavras-Chave:** Anemia Falciforme. Custos de Cuidados de Saúde. Economia da Saúde. Saúde Coletiva.

## ABSTRACT

Sickle Cell Disease (SCD) is the most prevalent single-gene disease in the world, with a great impact on public health. The pathology has high morbidity and mortality. As it presents heterogeneous clinical manifestations, according to severity, SCD requires treatments with a variable impact on the budget of the Unified Health System (SUS). The main scope of follow-up and treatment of sickle cell patients revolves around basic care in the first years of life, which includes specialized medical follow-up, infectious prophylaxis with antibiotics and vaccines, continuous use of Folic Acid, complementary exams, a protocol for the prevention of stroke (Transcranial Doppler), among other actions. In addition, it is important to mention the transfusional support, which – is fundamental for the disease control and the hospitalizations, since SCD patients are hospitalized several times throughout their lives. This research aims to determine the direct medical costs of these three therapeutic axes of SCD in Brazil. In order to accomplish this objective, we use different methodologies and databases for data analysis. We only used data from public sources for the measurement of expenses related to basic prophylactic care in children with sickle cell disease up to five years of age and those related to hospitalizations. For the analysis of transfusion costs, we used the basis of the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation-III (REDS-III) Brazil SCD Cohort. This is a cohort created to define the prevalence of clinical complications with a focus on transfusion outcomes in a large sample of the Brazilian population with SCD and to create the infrastructure to carry out targeted studies within the cohort. In all three investigations, the cost perspective adopted was that of the financing SUS (payer). These costs are paid by the health system to the service providers and the referral centers for the treatment of SCD, as it is the case of Blood Centers. Direct medical costs (consultations, exams, medication, etc.) were included in these analyses. Direct non-medical costs (companions, rehabilitation, etc.) and indirect costs (loss of productivity) were not included. We conclude that antibiotic prophylaxis, extended active immunization, multidisciplinary follow-up and the Transcranial Doppler Protocol are examples of effective and already implemented public policies that have a positive impact on the quality of life of children with SCD. We observed that morbidity and mortality reduce, the costs are considerably lower than those of transfusion therapy and expenses with hospital admissions due to disease complications. There was a huge gap in the scientific literature regarding costs

related mainly to prophylactic care and transfusion therapy in SCD, making it difficult to compare results. Given the lack of studies on the subject in question, the data generated here can be used to calibrate the criteria adopted in future studies and help to encourage discussion about the important costs related to SCD.

**Keywords:** Sickle Cell Anemia. Health Care Costs. Health Care Economics and Organizations. Public Health.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1	– Ciclo da desordem falcêmica .....	26
Figura 1	– Probabilidades de doença falciforme .....	27
Figura 2	– Complicações clínicas da Doença Falciforme .....	36
Quadro 1	– Ações básicas preconizadas para portadores de doença falciforme até os cinco anos de idade – cuidados preventivos ....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores unitários dos procedimentos hematológicos e imunohematológicos .....	71
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Avaliação Econômica
AF	Anemia Falciforme
Anvisa	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CID 10	10ª Classificação Internacional de Doenças
CMED	Banco de Preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CVO	Crise Vaso Oclusiva
Datusus	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DF	Doença Falciforme
DTC	Doppler Transcraniano
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSS	Homozigóticos para Hemoglobina S (Anemia Falciforme)
Hib	Haemophilus influenzae tipo b
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
MS	Ministério da Saúde
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico Neonatal de Minas Gerais
PAF	Programa Anemia Falciforme
PCDT	Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas
PETN	Programas Estaduais de Triagem Neonatal
PIB	Produto Interno Bruto
PNAIPDF	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PTN-MG	Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais
QALY	Quality Adjusted Life Years
RAS	Rede de Atenção à saúde

Rename	Relação Nacional de medicamentos
RISS	Redes Integradas de Serviços de Saúde
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais
SIH	Sistema de Internação Hospitalar
STA	Síndrome Torácica Aguda
STOP	Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease
SUS	Sistema Único de Saúde
TMO	Transplante de Medula Óssea

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE</b> .....	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
4.1	OBJETIVO GERAL.....	22
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	22
<b>5</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>23</b>
5.1	A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA HEMOGLOBINA S .....	23
5.2	A DOENÇA FALCIFORME .....	25
<b>5.2.1</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	<b>28</b>
<b>5.2.2</b>	<b>Principais manifestações clínicas da doença falciforme</b> .....	<b>29</b>
5.2.2.1	<i>Crises vaso-oclusivas</i> .....	30
5.2.2.2	<i>Infecções</i> .....	31
5.2.2.3	<i>Síndrome torácica aguda</i> .....	32
5.2.2.4	<i>Complicações neurológicas</i> .....	33
5.2.2.5	<i>Anemia</i> .....	34
5.2.2.6	<i>Complicações hepatobiliares</i> .....	35
5.2.2.7	<i>Priaprismo</i> .....	35
<b>5.2.3</b>	<b>Epidemiologia da doença falciforme</b> .....	<b>36</b>
<b>5.2.4</b>	<b>Políticas de saúde voltadas às pessoas com doença falciforme</b> .....	<b>37</b>
5.2.4.1	<i>Política nacional de sangue e hemoderivados</i> .....	41
<b>5.2.5</b>	<b>Assistência à pessoa com doença falciforme na rede de atenção à saúde</b> .....	<b>43</b>
5.2.5.1	<i>Atenção primária à saúde</i> .....	44
5.2.5.2	<i>Ambulatório de especialidades e centros de referência</i> .....	45
5.2.5.3	<i>Rede hospitalar e urgência e emergência</i> .....	46
<b>5.2.6</b>	<b>Tratamento</b> .....	<b>46</b>
5.2.6.1	<i>Transfusão de concentrado de hemácias</i> .....	50
<b>5.2.7</b>	<b>Hospitalização na doença falciforme</b> .....	<b>55</b>
<b>5.2.8</b>	<b>Custo da doença falciforme</b> .....	<b>56</b>
5.2.8.1	<i>Custos transfusionais</i> .....	59
5.3	ECONOMIA DA SAÚDE.....	61

5.3.1	<b>Estudos de custos da doença (Cost of illness)</b> .....	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>66</b>
6.1	MÉTODO DO ARTIGO 1 .....	67
6.2	MÉTODO DO ARTIGO 2.....	68
6.2.1	<b>REDS-III</b> .....	<b>68</b>
6.2.2	<b>Participantes da amostra</b> .....	<b>69</b>
6.2.3	<b>Análise dos dados</b> .....	<b>69</b>
6.2.4	<b>Análise de custos</b> .....	<b>70</b>
6.3	MÉTODO DO ARTIGO 3.....	72
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>74</b>
7.1	ARTIGO 1: ANALYSIS OF THE COSTS OF THE BASIC CARE LINE FOR SICKLE CELL DISEASE IN BRAZILIAN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE.....	75
7.2	ARTIGO 2: COSTS ASSOCIATED WITH TRANSFUSION THERAPY IN SICKLE CELL DISEASE IN BRAZIL.....	81
7.3	ARTIGO 3: SICKLE CELL DISEASE: ANALYSIS OF HOSPITALIZATIONS COVERED BY THE UNIFIED HEALTH SYSTEM (SUS) IN BRAZIL IN THE 2013-2018 PERIOD.....	96
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>111</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>118</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>119</b>
	<b>APÊNDICE A – Requerimento para utilização do REDS-III</b> .....	<b>135</b>
	<b>ANEXO A – Parecer de aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa</b> .....	<b>153</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF), descrita em 1910 por James Herrick, é a doença monogênica mais prevalente no mundo, determinando grande impacto na saúde pública. A mutação, que se originou no continente africano, se estende às populações de diversas partes do planeta, com altas incidências na África, Arábia Saudita e Índia. No Brasil, os primeiros casos da DF ocorreram no período de imigração forçada dos povos africanos. Merece destaque que a incidência de pessoas com traço falciforme é de 1:35 dos nascidos vivos e a estimativa é de que existam entre 25 mil e 50 mil afetados com a forma homozigótica da DF no país (Anemia Falciforme) (BRASIL, 2015b; PIEL *et al.*, 2013b).

O termo *doença falciforme* se refere a um grupo de patologias em que ocorre uma substituição da hemoglobina normal (HbA) por uma variante estrutural (HbS). Diversos genes codificam diferentes tipos de proteínas globinas e, suas várias combinações tetraméricas, geram vários tipos de hemoglobinas (Hb) que normalmente são expressas em diferentes fases da vida. A HbA, a forma mais abundante (> 90%) da Hb adulta, compreende duas subunidades: a  $\alpha$ -globina e duas subunidades  $\beta$ -globina (HBB). Uma única substituição de nucleotídeo em HBB resulta no alelo  $\beta$ S da Hb falciforme (HbS). A proteína mutante gerada a partir do alelo  $\beta$ S é a subunidade  $\beta$ -globina falciforme e possui uma substituição de aminoácidos (adenina por uma timina). Sob condições de baixa oxigenação, tetrâmeros de Hb que incluem duas dessas subunidades mutantes de  $\beta$ -globina falciforme (ou seja, HbS) podem polimerizar e fazer com que os eritrócitos assumam uma forma de foice, causando diversas repercussões clínicas (KATO *et al.*, 2018).

Entre as DF, a mais frequente e de maior gravidade é a Anemia Falciforme (AF). Tal denominação é reservada para a forma da doença que ocorre nos homozigotos (HbSS) e se caracteriza por uma única alteração na molécula de Hb. O conceito de DF engloba, também, a dupla heterozigose da HbS com outras hemoglobinas variantes (HbSC, HbSD-Punjab e outras) e a interação da HbS com as beta talassemias. Ressalta-se que nessa definição o estado heterozigótico para HbS em combinação com HbA (“traço falciforme”) é classificado como síndrome falciforme, mas não como DF (ALENCAR *et al.*, 2015; KATO *et al.*, 2018; PICCIN *et al.*, 2019).

A ocorrência de traço falciforme na população negra nacional é maior do que nos demais grupos populacionais autodeclarados. Entretanto, o processo de

miscigenação heterogêneo do Brasil facilita a dispersão das alterações genéticas, tornando o traço falciforme cada vez mais presente em todos os grupos étnicos (BRASIL, 2015b).

Levando em conta as disparidades relacionadas aos estratos sociais e econômicos no Brasil, com predomínio de negros em grupos mais pobres e com menos acesso à educação, as DFs tornam-se comuns nestes grupos sociais devendo ser consideradas do ponto de vista da saúde pública. Na região Sudeste do Brasil a prevalência média de indivíduos heterozigotos é de aproximadamente 2%, chegando a 6 a 10% na população afrodescendente. As regiões Sudeste e Nordeste apresentam as maiores taxas de incidência e de prevalência da doença, uma vez que concentram um maior número de afrodescendentes (BRASIL, 2015b; GESTEIRA; BOUSSO; RODARTE, 2016).

A doença possui elevada morbimortalidade, podendo causar manifestações clínicas agudas, que levam o indivíduo a procurar os serviços de emergência com frequência e manifestações crônicas, uma vez que afeta vários órgãos e sistemas. Tais manifestações levam os pacientes a inúmeras e prolongadas hospitalizações ao longo da vida (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Tratando-se de uma condição crônica, a prioridade terapêutica deve ser a prevenção e o diagnóstico precoce de complicações, de modo a assegurar a melhoria da qualidade de vida do portador da doença. Não há tratamento específico das DFs. Assim, medidas gerais e preventivas no sentido de minorar as consequências da anemia crônica, crises de falcização e susceptibilidade às infecções são fundamentais na terapêutica destes pacientes. Como medidas gerais no tratamento da doença destacam-se: a profilaxia infecciosa, a Hidroxiureia, as transfusões sanguíneas e o Transplante de medula óssea – aprovado em 2015 (BRASIL, 2015b; NEUMAYR; HOPPE; BROWN, 2019). Os cuidados preventivos representam a essência do tratamento, principalmente nos primeiros cinco anos de vida, que é o período considerado de maior mortalidade e complicações graves da DF. Além da possibilidade de melhorar a qualidade de vida dessa população, tais terapêuticas também aumentaram a expectativa de vida das pessoas com tal patologia e o SUS, através da Hemorrede e dos hospitais de referência, busca garantir o acesso a esses avanços a seus usuários (BRASIL, 2015b).

Os cuidados globais às pessoas com DF têm um impacto financeiro significativo para o sistema de saúde, uma vez que envolve ampla terapêutica, com

diferentes tecnologias, utilizadas conforme o quadro clínico de cada paciente. Tudo isto sem levar em conta os custos indiretos, os quais incluem: o gasto com um cuidador (geralmente a mãe, afastando-a do mercado de trabalho), o gasto com a reabilitação, a incapacidade para o trabalho, entre outros (BRASIL, 2015b).

Assim, uma análise econômica da DF torna-se um esforço para conhecer melhor o problema, suas características e possibilitar o planejamento adequado para seu enfrentamento. Sua principal característica é a ênfase no ponto de vista coletivo ao invés do individual, o que traz melhor aos nossos olhares e dos gestores da saúde a dimensão da patologia em questão.

Considerando-se que no Brasil a saúde é um direito de todos e um dever do Estado, garantido pela carta Magna de 1988 (BRASIL, 2022a), entende-se que as doenças crônicas – como é o caso da DF - representam um desafio para o SUS, fazendo-se necessária a adoção de medidas efetivas para a minimização de danos e gastos com saúde, já que, para atender às necessidades e demandas de saúde, dispõe-se de escassos recursos financeiros.

Sabe-se que no País, os gastos com a saúde não chegam ao patamar dos dispêndios realizados pelas nações desenvolvidas. No entanto, estudos brasileiros abordando os custos diretos da DF para o SUS são incipientes, deixando uma lacuna no conhecimento que desfavorece o processo de decisão sobre as prioridades de alocação dos recursos disponíveis. Assim, uma análise econômica do custo associado ao cuidado ao paciente com DF é necessária para ajudar a entender o impacto da DF na população brasileira, tanto do ponto de vista dos problemas de saúde, quanto das consequências econômicas para a sociedade.

## 2 JUSTIFICATIVA

Os recursos para a prestação de cuidados de saúde são limitados; não há (e nunca haverá) recursos suficientes para satisfazer todos os desejos humanos por cuidados de saúde. Essa lacuna apresenta problemas especiais no projeto de assistência de pacientes com doenças crônicas, como as hemoglobinopatias falciformes, que acometem uma população socioeconomicamente pobre e que fazem uso intenso dos Serviços Públicos de Saúde (DRUMMOND, 1987).

A carga global da DF tem crescido nos últimos anos, e em 2010 foi adicionada ao estudo *Global Burden of Disease* (GBD) em razão do alto impacto na qualidade de vida e nos serviços de saúde (PIEL *et al.*, 2013a). Shah *et al.* (2020) desenvolveram um escore de gravidade da DF que considerou fatores como idade, número de internações por crise vaso-oclusiva no último ano, lesão de órgão-alvo diagnosticada, dor crônica presente e genótipo do paciente. Com esses parâmetros, foram estratificadas três classes de gravidade da patologia: Classe I) demanda menos atendimento ao sistema de saúde; Classe II) apresenta uma condição crônica com algum grau de dano aos órgãos-alvo; Classe III) requer hospitalizações frequentes.

Por apresentar manifestações clínicas heterogêneas, de acordo com a gravidade, a DF exige tratamentos de impacto variável no orçamento do SUS. O escopo principal do acompanhamento e tratamento dos pacientes falcêmicos gira em torno dos cuidados básicos nos primeiros anos de vida, que inclui, segundo o Ministério da Saúde, acompanhamento médico especializado, profilaxia infecciosa com antibióticos e vacinas, uso contínuo do Ácido Fólico, exames complementares, protocolo de prevenção de AVE (doppler transcraniano - DTC), entre outras ações. Além disso, destaca-se o suporte transfusional - fundamental para o manejo da doença, e as hospitalizações, uma vez que tais pacientes passam por diversas internações ao longo da vida (BRASIL, 2015b).

Neste sentido, compreender os custos relacionados aos cuidados básicos nos primeiros cinco anos de vida (vitais para o aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida), à hemoterapia e às hospitalizações torna-se relevante para estimar e conhecer o impacto das principais terapêuticas da DF nos custos globais relacionados à patologia para o SUS, auxiliando no planejamento de um modelo sustentável de grupo, ético e não individual.

Sabe-se que as análises econômicas se destacam como ferramentas úteis para a avaliação de custos e benefícios das intervenções em saúde, auxiliando gestores, profissionais da saúde e formuladores de políticas na alocação adequada de recursos. Destarte, percebe-se a necessidade dessas investigações no contexto da DF no país, já que estudos nessa tônica são escassos. Durante o processo de pesquisa do estado da arte sobre tal temática, não foram encontrados muitos estudos de custo dos tratamentos disponíveis para a DF, sobretudo pesquisas brasileiras (KAUF *et al.*, 2009; LOBO *et al.*, 2022; OLATUNYA *et al.*, 2015; WOODS *et al.*, 1997).

Diante do exposto, considerando que a DF é a doença monogênica mais prevalentes no país e acreditando que a economia da saúde é uma aliada no processo de tomada de decisão, a presente pesquisa tem como objeto de estudo os custos diretos dos cuidados básicos profiláticos na DF nos primeiros cinco anos de vida, os custos transfusionais e os hospitalares da DF na perspectiva do SUS.

### **3 HIPÓTESE**

Nossa hipótese é que as terapêuticas disponíveis para DF e suas complicações acarretam um elevado custo para o Sistema Único de Saúde, sendo estes distintos nos diferentes scores de severidade da doença.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar os custos diretos médicos de três eixos terapêuticos da DF no Brasil.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever e analisar os custos dos cuidados básicos (preventivos) na DF para pacientes menores de cinco anos, no âmbito do SUS;
- b) descrever e analisar os procedimentos transfusionais e seus custos sob a ótica do SUS, em pacientes com DF recrutados e inscritos na Coorte *Retrovirus Epidemiology Donor Study* (REDS-III Brasil SCD);
- c) descrever e analisar as hospitalizações por DF e seus custos no Brasil.

## 5 REVISÃO DA LITERATURA

### 5.1 A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA HEMOGLOBINA S

Estudos antropológicos relativos às pesquisas biomoleculares indicam que o gene defeituoso relacionado à síntese da hemoglobina S (HbS) pode ter afluído entre o período Paleolítico e Mesolítico, cerca de 50 e 100 mil anos atrás, nas regiões da África, Índia e Ásia. A causa relacionada a tal mutação permanece desconhecida. No entanto, existem indícios de que esta molécula de hemoglobina anormal tem a sua origem em diversas regiões do planeta, afetando populações com características genéticas diversas. Estudos demonstraram que a disseminação do gene da HbS aconteceu, com efeito, no período pré-Neolítico, aproximadamente de 10 a 2 mil anos antes de Cristo, sendo assinalada pela miscigenação entre povos da região do Saara (EDELSTEIN, 1986; NAOUM, 2000; NAOUM; DOMINGOS, 1997).

No período Neolítico, entre 3000 e 500 antes de Cristo, ocorria a transmissão da malária pelo *Plasmodium falciparum* proveniente de uma região africana, logo abaixo do Rio Nilo, onde hoje encontra-se a Etiópia. Durante este período, o movimento migratório aumentou nesta região, com a consolidação de grupos populacionais e a instalação de grandes centros de civilização no vale do Nilo, na Mesopotâmia, Índia e China (EDELSTEIN, 1986; NAOUM, 1997).

O aumento da transmissão da malária acompanhou a revolução agrícola e exerceu possível pressão seletiva para o gene HbS. Esse ocorrido levou, muitos anos depois, Anthony Clifford Allison, em 1954, a associar o efeito protetor da HbS contra a malária, corroborando com as observações feitas por José Martins da Cruz Jobim em 1835 (NAOUM, 1997).

Já no período Neolítico posterior (2000 a 500 a.C.), a desertificação do Saara promoveu intensa migração populacional para diversas regiões da África facilitando a dispersão de gene HbS para o continente europeu. No período medieval esse gene defeituoso atingiu o leste e o sudeste da Europa. Com o tráfico de escravos africanos (1880 – fase final do tráfico) e início da migração europeia para as Américas, ocorreu a introdução da HbS no Brasil (EDELSTEIN, 1986; NAOUM, 1982).

Até então, não existia nas Américas a mutação responsável pela DF antes do fluxo migratório escravo de povos africanos. Investigações realizadas em indígenas brasileiros não miscigenados revelaram ausência de hemoglobinas anormais entre

diversas tribos de diferentes regiões do país, corroborando com a ideia da influência da colonização do Brasil. Considera-se que a introdução do gene da HbS aqui ocorreu em regiões específicas durante a colonização, ao longo dos 300 anos de tráfico de escravos, entre os séculos XVI e XVIII. A distribuição heterogênea do gene na população brasileira deve-se a esse fato histórico, principalmente aos processos de miscigenação racial que ocorreram e ocorrem com intensidades variáveis nas diversas regiões do país (BRASIL, 2015d; NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A., 2004).

Em 1835, o médico José Martins da Cruz Jobim descreveu as primeiras observações científicas associadas à anemia falciforme no Brasil, num discurso lido na sessão pública da Sociedade de Medicina sobre as doenças que mais acometiam a população pobre do Rio de Janeiro. Ele descreveu a associação entre ancilostomíase e anemia (definida por ele como hipoemia intertropical) e a intuição da maior resistência às febres intermitentes pelos escravos provenientes da África, posteriormente descrito como efeito protetor da HbS contra a malária (BRASIL, 2015d).

A DF foi descrita na literatura pela primeira vez em um artigo do médico norte-americano Bryan Herrick, na *Rush Medical College*, em 1910. Ele acompanhou um jovem imigrante negro vindo das Antilhas, que permaneceu em Chicago por cerca de seis anos. Este jovem apresentou um quadro clínico que, até então, era atípico: icterícia, dores articulares e um tipo de anemia que não era caracterizada pela redução das hemácias e hemoglobina, mas sim pela forma atípica dos eritrócitos (HERRICK, 2001).

Em 1917, Victor Emmel observou a transformação da hemácia na sua forma original - bicôncava, para a forma de foice, *in vitro* e, em 1922, o termo “anemia falciforme” foi utilizado por Manson. A revelação de que a falcização das hemácias está associada à desoxigenação da hemoglobina foi de mérito dos pesquisadores Hahn e Gillespie, no ano de 1927. A descoberta da DF se deu por meio da genética clássica, sendo a primeira doença molecular humana a ser descoberta (HAHN; GILLESPIE, 1927).

No Brasil, em 1947, o Professor Jessé Accioly propôs a hipótese da hereditariedade da DF - uma herança autossômica recessiva. Mas, apenas no ano de 1949, através dos trabalhos de Neel (pesquisador da Universidade de Wisconsin) e Beet é que se definiu a doença somente em estado de homozigose, sendo os heterozigotos HbAS portadores assintomáticos (FIGUEIREDO, 1993).

Em 1949, Linus Pauling, Harvey Itano, Seymour Jonathan Singer e Ibert C. Wells, a partir da técnica de eletroforese, separaram a hemoglobina anormal que causava a falcização do eritrócito e a sigla passou a ser HbS (S de *Sickle*). Tais pesquisadores ainda demonstraram a diferença na migração da hemoglobina de pacientes com DF em comparação com as hemoglobinas de indivíduos normais. Foi então adotado o conceito de “doença molecular” e chamada de “anemia de células falciformes” a condição apresentada pelos indivíduos com células em formato de foice capazes de causar grave anemia crônica em virtude da rápida destruição dessas hemácias (PAULING; ITANO, 1949).

Coube a Ingran, em 1956, elucidar a natureza bioquímica dessa doença quando, através de um processo chamado de *fingerprint* ou eletroforese bidimensional associada à cromatografia, fracionou a hemoglobina e estudou os seus peptídeos. A HbS foi caracterizada, então, pela substituição do ácido glutâmico por valina na cadeia da hemoglobina, dando origem ao conceito de doença molecular (NAOUM, 1997).

Utilizando técnicas de biologia molecular Yuet Wai Kan e Andree M. Dozy, em 1978, demonstraram diferença na sequência de bases nitrogenadas no gene que codifica a cadeia estrutural beta da hemoglobina. Assim, foi iniciada a era da biologia molecular no estudo da DF (BRASIL, 2015d; NAOUM; DOMINGOS, 1997).

## 5.2 A DOENÇA FALCIFORME

A DF é uma doença de herança recessiva, cuja causa é uma mutação no gene regulador da síntese da HbA dando origem à hemoglobina mutante S (HbS). O gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades genético-hereditárias das hemoglobinas (Hb SC, Hb SD-Punjab, entre outras), e, ainda, com as talassemias (Hb S/ $\beta^0$  talassemia, Hb S/ $\beta^+$  talassemia, Hb S/ $\alpha$  talassemia) gerando combinações sintomáticas denominadas de hemoglobinopatias. Estas são doenças genéticas de caráter étnico no qual mutações na estrutura das moléculas de globinas podem acarretar em modificações funcionais. A denominação “Anemia Falciforme” é exclusiva para a forma homozigótica da doença (HbSS). No conjunto, todas as formas sintomáticas da troca da HbA (normal) pela HbS (defeituosa) são chamadas de DFs (KATO *et al.*, 2018; ZAGO, 2001).

As hemoglobinas humanas possuem quatro cadeias de aminoácidos, são as chamadas globinas. Essas quatro subunidades possuem uma conformação globular

de quatro cadeias: duas do tipo alfa globina e duas do tipo beta globina. Cada uma dessas subunidades é constituída por uma fração proteica que são as cadeias globínicas, e outra não proteica, composta pelo grupamento heme, responsável pela ligação à molécula de Ferro. O gene responsável pela codificação da cadeia beta da hemoglobina pode sofrer uma mutação que ocorre devido a substituição de uma adenina por uma timina (**GAG** → **G**T**G**), levando a troca do ácido glutâmico normal pela valina na posição beta 6. Assim, surge uma hemoglobina S (que sofreu uma alteração estrutural na cadeia da globina beta) ao invés da hemoglobina A. Essa exígua modificação na estrutura da molécula é responsável por alterações físico-químicas importantes na Hb desoxigenada. São essas mutações que levam à falcização das hemácias e resultam em alterações dos glóbulos vermelhos e da membrana eritrocitária (ASHLEY-KOCH; YANG; OLNEY, 2000; BRASIL, 2015d).

A cadeia primária da falcização é a chamada polimerização da desoxihemoglobina S. Sob níveis reduzidos de Oxigênio, devido a presença da valina na posição 6, ocorrem reações intermoleculares impossíveis de acontecer na HbA. Essas reações dão origem a um pequeno aglomerado de hemoglobina polimerizada. Os aglomerados maiores dispõem-se em fibras paralelas, formando géis de cristais chamados tactoides. As células que possuem esses tactoides assumem a forma falcizada (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

O fenômeno da falcização ocorre por diversas causas: porcentagem de Hemoglobina fetal (HbF), tensão de oxigênio, pH do sangue, hiperosmolaridade, entre outras e as hemácias falcizadas causam diversas alterações no organismo, caracterizando a desordem falcêmica (Fluxograma 1):

Fluxograma 1 – Ciclo da desordem falcêmica

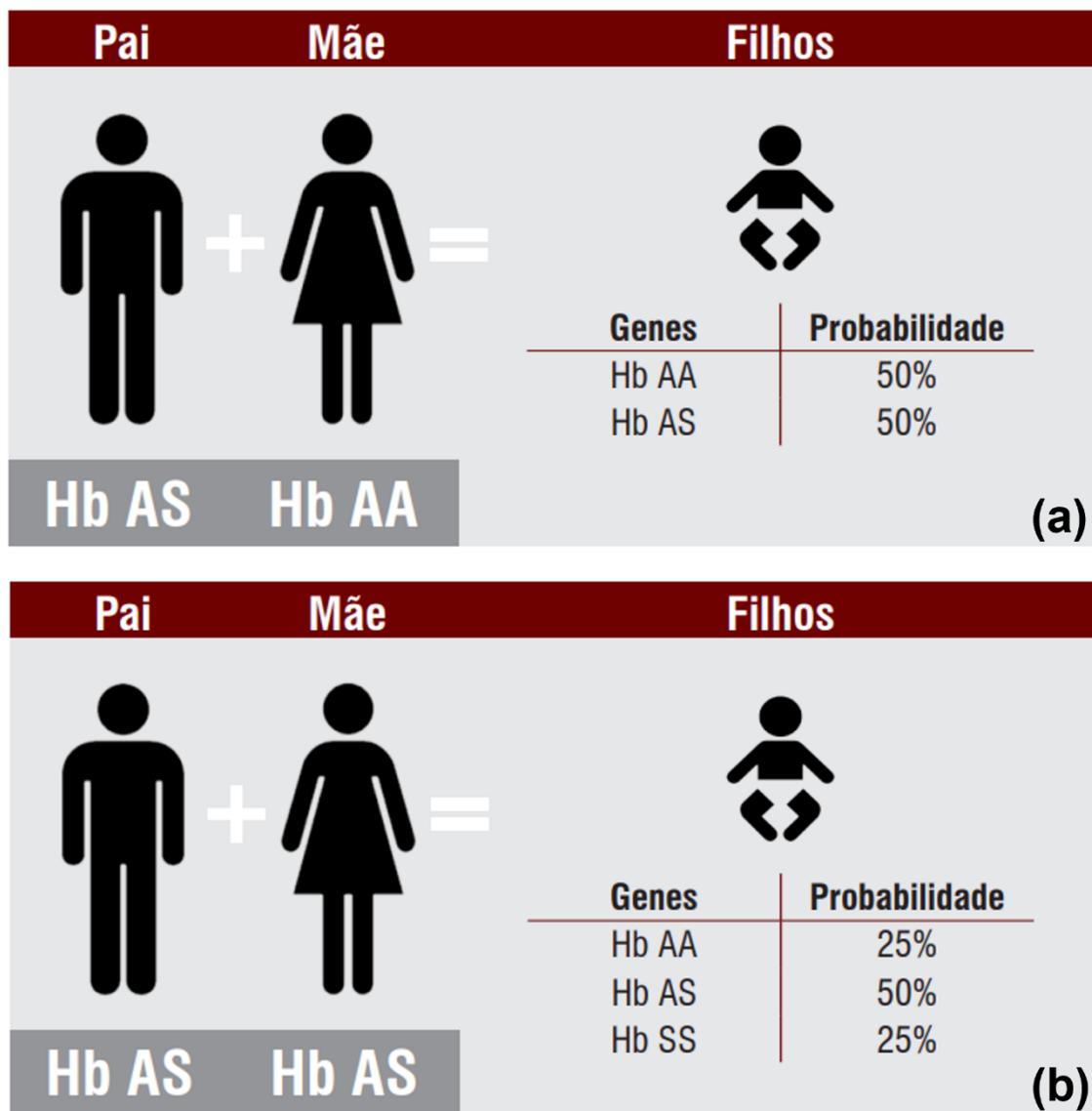


Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Quando existe apenas um alelo da globina beta A, combinado com outro alelo da globina beta S, manifesta-se um padrão genético heterozigoto AS que não produz sintomas da DF, sendo este indivíduo caracterizado como portador de traço falciforme

(Figura 1). A identificação desses indivíduos é de extrema importância, uma vez que eles necessitam de receber o aconselhamento genético (BRASIL, 2015d; PICCIN *et al.*, 2019).

Figura 1 – Probabilidades de doença falciforme



Notas: (a) Probabilidade de traço falciforme;  
(b) Probabilidade de doença falciforme

Fonte: Brasil (2015d, p. 13)

A mutação na AF (homozigótica) atinge o gene da globina beta. Quando esta hemoglobina é submetida a concentrações reduzidas de oxigenação suas moléculas podem sofrer polimerização, deixando os glóbulos vermelhos disformes e

endurecidos, obstruindo a passagem dos mesmos pelos pequenos vasos e capilares. Este fenômeno pode causar episódios vasoclusivos que provocam enfartes com lesões de órgãos diversos e episódios álgicos. As hemácias falcizadas e endurecidas sobrevivem por menos tempo na circulação: sua destruição precoce é a principal causa da anemia nestas doenças (BRASIL, 2001d; PICCIN *et al.*, 2019).

A DF possui uma variabilidade clínica muito sensível: alguns pacientes possuem quadros graves da doença com inúmeras complicações e hospitalizações, outros evoluem de forma mais branda e, ainda, alguns podem ser quase assintomáticos. Esta variabilidade está associada, em parte, a fatores hereditários e adquiridos. Entre os adquiridos, o nível socioeconômico é um dos mais importantes, além das condições de moradia, de trabalho, da qualidade da alimentação, da prevenção de infecções e da assistência médica. Dentre as características genéticas que possuem importância na determinação da gravidade clínica estão: os níveis de HbF, a concomitância de alfa-talassemia e os haplótipos associados ao gene da HbS (BRASIL, 2001d; MAIER *et al.*, 2018).

Existem cinco haplótipos associados ao gene da HbS, a saber: Senegal, Banto, Benin, Camarões e Árabe-Indiano. Cada um desses haplótipos recebe o nome equivalente ao grupo étnico ou região em que é mais prevalente. Os haplótipos Senegal e Árabe-Indiano estão relacionados a uma DF de evolução mais benigna. Já aquela associada ao de Banto possui evolução de maior gravidade (BRASIL, 2015d).

### **5.2.1 Diagnóstico**

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), em sua segunda fase, inseriu a pesquisa por hemoglobinopatias ao teste do pezinho obrigatório a todos os nascidos vivos do Brasil, que até então, buscava detectar apenas fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito. A detecção precoce da DF, realizada pelos Programas Estaduais de Triagem Neonatal (PETN) na Atenção Primária, é fundamental para se iniciar a linha de cuidado à pessoa com a patologia; determinar a extensão na população estimando a incidência, prevalência e mortalidade e, ainda, planejar a estrutura de sistemas em Redes Integradas de Serviços de Saúde (RISS) (BRASIL, 2001c).

O diagnóstico das síndromes falciformes depende, principalmente, da comprovação da HbS pela eletroforese de hemoglobinas, utilizando conjuntos

complementares de suportes e tampões que permitam a distinção das diferentes hemoglobinas anormais (BRASIL, 2015b; COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

O exame de triagem neonatal, ou teste do pezinho, consiste na coleta de gotas de sangue do calcanhar do bebê até o quinto dia útil de vida da criança, na unidade de saúde mais próxima da residência dos responsáveis. No serviço de Atenção Primária, a criança também deverá receber as primeiras vacinas e os cuidados iniciais necessários (BRASIL, 2015d). Para esta faixa etária, a eletroforese de hemoglobina preconizada pelo PNTN é realizada pela metodologia do High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ou da Focalização Isoelétrica, métodos de maior especificidade e sensibilidade e, por isso, mais seguros quanto ao diagnóstico. A partir dos quatro meses de idade, o diagnóstico pode ser feito por quaisquer das metodologias existentes para eletroforese de hemoglobina. A detecção da HbS pode também ser feita com base em HPLC ou Eletroforese com Focalização Isoelétrica (FIE) (BRASIL, 2010; COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

### **5.2.2 Principais manifestações clínicas da doença falciforme**

Pacientes com DF apresentam altos índices de morbidade e mortalidade, particularmente nos países em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos, embora a mortalidade nas crianças tenha diminuído, a patologia ainda é causa relevante de mortalidade em adolescentes e adultos (MAIER *et al.*, 2018; MCGANN, 2014). Pessoas com DF apresentam períodos sem manifestações clínicas correspondentes à fase estável da doença, que pode ser interrompida por manifestações agudas, denominadas crises de falcização (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

Os sintomas iniciais da doença surgem por volta do sexto mês de vida do bebê, uma vez que no sangue dos recém-nascidos ainda predomina a Hb fetal composta por cadeias gama combinadas com cadeias alfa. De fato, apenas quando os níveis de Hb fetal declinam significativamente é que aparecem os primeiros sinais e sintomas da doença, em geral após os seis meses de idade (BRASIL, 2015d; JORDAN *et al.*, 2018).

Além das manifestações clínicas típicas da anemia crônica, a doença pode causar com frequência episódios de crises vaso oclusivas, infecções de repetição e infartos pulmonares (Síndrome Torácica Aguda), retardo do crescimento e maturação sexual, acidente vascular encefálico, além do comprometimento crônico de múltiplos

órgãos, sistemas ou aparelhos, produzindo, também, manifestações de curso crônico da doença, como retinopatia, úlceras de perna, hipertensão pulmonar, colelitíase, entre outras (JORDAN *et al.*, 2018).

Todas essas complicações agudas e crônicas levam ao aumento do uso de recursos ambulatoriais e hospitalares e a comprometimentos funcionais físicos e cognitivos refletidos nas reduções na qualidade de vida e na produtividade escolar e no trabalho (LUBECK *et al.*, 2019).

A seguir serão apresentadas as principais complicações da DF, sobretudo as agudas, que levam os pacientes a procurarem, com frequência, os serviços de emergência.

#### 5.2.2.1 Crises vaso-oclusivas (CVO)

Dentre as manifestações agudas da DF destacamos as crises de falcização, que podem ser classificadas em crises vaso-oclusivas ou episódios dolorosos, hemolíticas e de sequestro esplênico (SILVA FILHO *et al.*, 2012).

Episódios dolorosos agudos são uma das manifestações mais recorrentes e características da DF. A frequência e intensidade das crises são variáveis, ocorrendo em diferentes graus ao longo da vida do paciente. Os fatores desencadeantes desses episódios são variados e incluem: infecção, desidratação, atividade física extenuante e tensão emocional de qualquer natureza (DÍAZ-MATALLANA *et al.*, 2021).

A oclusão microvascular, secundária à falcização das hemácias, dá início ao episódio doloroso. Tal oclusão causa isquemia dos tecidos que desencadeia uma resposta inflamatória aguda. Essas crises álgicas atingem principalmente ossos longos, articulações, tórax e região lombar, podendo acometer outras áreas, com menor frequência, como face, couro cabeludo e pelve (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013; PICCIN *et al.*, 2019).

Episódios agudos de dor e inchaço de mãos e pés, chamadas de crises mão-pé, são frequentes em crianças entre seis meses e dois anos de idade. Geralmente é a primeira manifestação dolorosa em crianças e ocorre devido a um processo inflamatório que causa edema nos tornozelos, punhos, ossos e articulações (TIRADO-PÉREZ; ZÁRATE-VERGARA, 2018).

As crises álgicas mais simples podem ser manejadas no domicílio, com a administração de analgésicos por via oral, ingestão de líquidos e uso de compressas.

Essas crises vaso-oclusivas, geralmente, são autolimitadas e costumam desaparecer após uma semana, embora possam ser recorrentes. Se as medidas domiciliares não forem suficientes, deve ser avaliada a necessidade de tratamento hospitalar, com a administração parenteral de analgésicos – essas são consideradas crises graves. A ocorrência de mais de três episódios graves em um mesmo ano caracteriza DF de evolução clínica grave (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013; TIRADO-PÉREZ; ZÁRATE-VERGARA, 2018).

Além das crises vaso-oclusivas, são também consideradas crises de falcização as hemolíticas e as de sequestro esplênico. As crises hemolíticas derivam de um incremento na taxa de hemólise e pela diminuição dos níveis basais de hemoglobina e hematócrito (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013; ZAGO; PINTO, 2007).

A crise de sequestro esplênico é um episódio agudo de rápido acúmulo de sangue no baço. É definida “pela queda nos níveis basais de hemoglobina de pelo menos 2 g/dL, hiperplasia compensatória de medula óssea e aumento rápido do baço” (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013, p. 214). Tal complicação frequentemente acomete bebês após o sexto mês de vida e torna-se menos comum após os dois anos de idade. Elas são responsáveis por um percentual elevado de mortes na primeira década de vida.

#### 5.2.2.2 Infecções

Infecções são as complicações mais comuns nos indivíduos com DF. Pacientes falcêmicos sofrem episódios vaso-oclusivos frequentes que afetam o baço, o que causa atrofia e reduz a funcionalidade do órgão, tornando-os mais susceptíveis às infecções (ALONI *et al.*, 2017; BRASIL, 2015d).

Um famoso estudo realizado por Barrett-Connor (1971) acompanhou 116 pacientes com DF durante 11 anos. Esta pesquisa mostrou que a infecção bacteriana é a maior causa de morte na DF, particularmente na infância, além de constituir a principal causa de hospitalização.

Como consequência da asplenia funcional, pessoas com DF possuem maiores chances de serem infectadas por microrganismos encapsulados, com destaque para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e pneumococo. No caso deste último, o risco de infecção em crianças menores de cinco anos com AF é cerca de 30

a 100 vezes maior que em crianças sem a doença (LOGGETTO *et al.*, 1999; TIRADO-PÉREZ; ZÁRATE-VERGARA, 2018).

Pneumonias, infecções do trato urinário e nos ossos acometem com frequência crianças e adultos com DF. No caso das crianças, existe um risco aumentado de ocorrência de septicemia. Além disso, crianças com menos de quatro anos possuem um risco elevado de serem acometidas por infecções graves, entre elas destaca-se a meningite bacteriana, causada em 78% dos casos por pneumococos. Episódios febris devem ser, então, encarados como cenários de risco, necessitando de rápido e aprofundado diagnóstico e tratamento (BRASIL, 2015d).

As bactérias envolvidas com maior frequência (embora não exclusivamente) são aquelas que possuem envoltório de polissacarídeos tais como: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp e *Staphylococcus aureus*, além de *Mycoplasma* SP – este último não capsulado (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

O uso da penicilina profilática reduz acentuadamente o risco da septicemia e meningite pneumocócica quando iniciada precocemente, antes dos quatro meses de idade. Além disso, a introdução da antibioticoprofilaxia e da vacinação de rotina contra pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae b* reduziu eficientemente a frequência de infecções e a mortalidade por esta causa nestes pacientes (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013; FABRON JR., 1997).

### 5.2.2.3 Síndrome torácica aguda

Os fenômenos vaso-oclusivos e as infecções são os responsáveis por causar alterações pulmonares em pacientes com DF. A Síndrome Torácica Aguda (STA) é uma complicação aguda, caracterizada por sintomas respiratórios febris, infiltrado pulmonar na radiografia de tórax, queda no nível de hemoglobina, podendo evoluir com hipóxia grave. É uma das causas mais comuns de hospitalização e morte em pacientes falciformes e, assim como outras complicações da DF, a STA é um espectro de manifestações clínicas que variam de leve a muito grave (ALONI *et al.*, 2017; COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

A incidência de STA é mais comum em crianças do que em adultos, sendo mais grave em adultos e mais comum em pessoas com a forma homozigótica da doença, a AF. As causas de STA incluem pneumonia, embolia gordurosa da medula

óssea, infarto pulmonar e infarto em costelas e esterno, levando a hipoventilação pulmonar e atelectasias. Tal complicação está intimamente associada com crises álgicas agudas, sobretudo em adultos. Cerca de 50% dos episódios de STA ocorrem após a internação para o tratamento das crises dolorosas agudas (BALLAS *et al.*, 2012).

#### 5.2.2.4 Complicações neurológicas

A DF confere elevado risco para acidente vascular encefálico isquêmico, hemorragia cerebral e ataques isquêmicos transitórios. No sistema nervoso, ao contrário de outras regiões, vasos maiores parecem ser os locais preferencialmente acometidos por vaso-oclusão. As complicações neurológicas são graves e podem ser fatais em até 15% dos casos (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

O AVE é uma complicação grave que pode ocorrer em pacientes com DF em qualquer idade, sendo a AF a principal causa de AVE em crianças. Frequentemente está associado à vasculopatia afetando a carótida distal interna e artérias cerebrais médias, provocando isquemia e infarto cerebral. Tal evento, quando ocorrido nos primeiros anos de vida, tem relação com a falcização da *vasa vasorum*, com consequente estreitamento arterial ulterior. Alguns fatores contribuem para a vasculopatia como anemia, leucocitose, hipoxemia, alteração na reologia da hemácia, produzindo dano endotelial, deficiência funcional de óxido nítrico associado à hemólise e regulação prejudicada do fluxo sanguíneo causando hiperemia (PROHOVNIK *et al.*, 2009; SWITZER *et al.*, 2006).

O risco é mais elevado na primeira década de vida, principalmente entre dois e cinco anos de idade, com incidência de 1 por 100 pacientes/ano. Percebe-se uma redução na incidência na segunda década com novo aumento após os 29 anos de idade. A incidência de AVE hemorrágico é menor nas crianças, mas pode ser responsável por até 3% dos casos. O índice de mortalidade é de 25% nos casos de AVE hemorrágico, e é menor no AVE isquêmico. No entanto, a ocorrência de sequelas é elevada no AVE isquêmico, resultando em disfunções motoras e déficits cognitivos importantes e permanentes, dependendo da extensão, área acometida e gravidade do evento (ADAMS; OHENE-FREMPONG; WANG, 2001; BRASIL, 2015d; SANTOS; PROIETTI, 2017; SWITZER *et al.*, 2006).

A ocorrência desta complicação em pacientes falcêmicos caiu de forma significativa desde o estudo *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease (STOP)*, em 1998, que mostrou a relevância *screening* ultra-sonográfico de hiperfluxo das artérias cerebrais na prevenção primária dos eventos isquêmicos. Este exame mede a velocidade do fluxo sanguíneo nas principais artérias cerebrais (ADAMS; OHENE-FREMPONG; WANG, 2001; QUINN; ROGERS; BUCHANAN, 2004).

As disfunções neurológicas são as manifestações mais devastadoras da DF e estão relacionadas aos AVEs, ataques isquêmicos transitórios ou aos infartos cerebrais silenciosos. Os efeitos cumulativos desses episódios podem levar a alterações no desempenho cognitivo, social, comportamental e de linguagem (SCHATZ *et al.*, 2008; VENKATARAMAN; ADAMS, 2014).

A terapêutica básica nas alterações vaso-oclusivas no sistema nervoso central é a transfusão de concentrado de hemácias. O diagnóstico preciso e o início rápido da terapêutica transfusional impedem a progressão da doença e pode, em alguns casos, reverter as manifestações clínicas (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

#### 5.2.2.5 Anemia

A DF é uma anemia hemolítica, ou seja, não é associada à deficiência de ferro (BRASIL, 2015d). Pacientes falcêmicos possuem um valor crônico de hemoglobina entre 6 e 11g/dl. Contudo, apresentam uma anemia compensada e, apesar dos valores baixos de hemoglobina, a hemotransfusão não é o tratamento de primeira escolha, pois pacientes com DF toleram bem a anemia (FABRON JR., 1997; ZAGO, 2001).

As transfusões são indicadas para pacientes com DF, buscando repor a volemia perdida por episódios hemorrágicos, sequestro esplênico, crise aplástica e crise hiper-hemolítica ou para elevar a capacidade da molécula de hemoglobina carrear o oxigênio, além de serem a profilaxia primária e secundária do AVE. As hemácias transfundidas devem ser homozigóticas (AA) conforme Resolução da Anvisa, RDC-153, de 14 de junho de 2004 (BRASIL, 2004; WATANABE *et al.*, 2008).

### 5.2.2.6 *Complicações hepatobiliares*

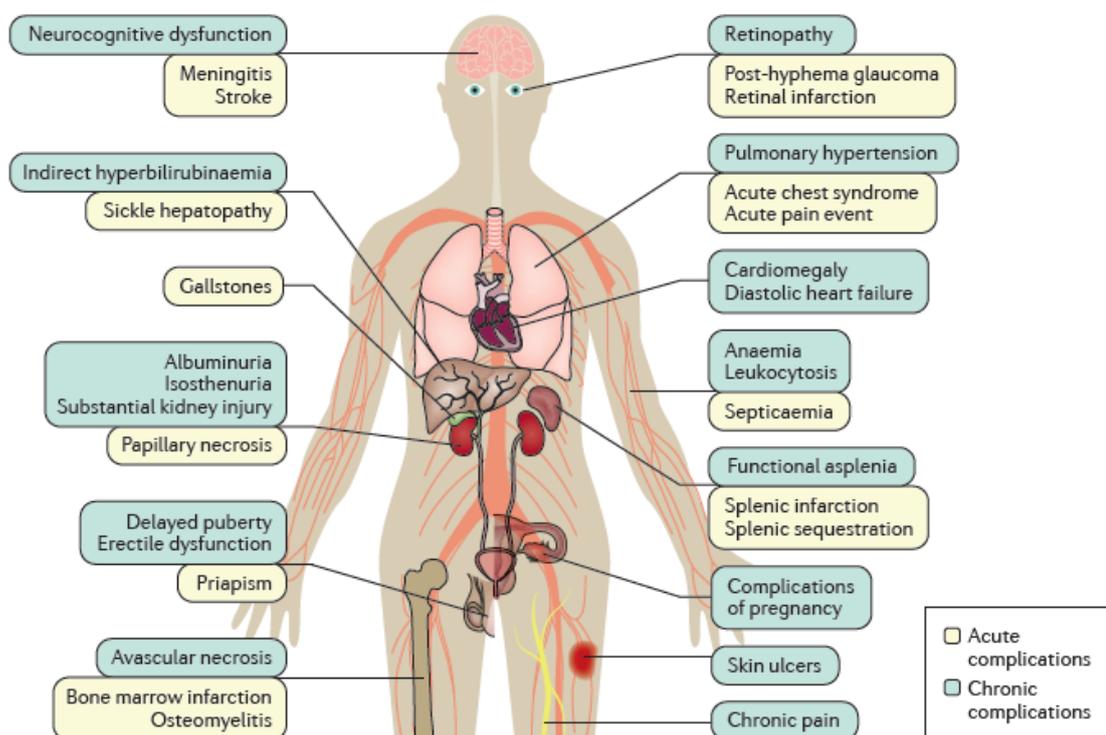
Devido a curta vida média das hemácias falciformes, pessoas com DF apresentam hemólise crônica, que se manifesta por palidez cutânea, icterícia, bilirrubina indireta elevada, entre outras alterações. Assim, a contínua elevação da excreção de bilirrubinas pode provocar a formação cálculos na vesícula. Além disso, pode acontecer a chamada síndrome do quadrante superior direito, que designa um episódio agudo caracterizado por hiperbilirrubinemia extrema, aumento rápido do fígado, febre e dor acentuada. Nesses casos a evolução em crianças geralmente é favorável, mas em adultos o quadro pode ser de difícil resolução. Já as alterações das funções hepáticas estão associadas ao processo de falcização que ocorre no interior do fígado, às infecções adquiridas ou à hemossiderose transfusional (sobrecarga de ferro) (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

### 5.2.2.7 *Priapismo*

É uma manifestação aguda relativamente frequente que ocorre quando as hemácias falcizadas obstaculizam os corpos cavernosos e esponjoso do pênis, impedindo o esvaziamento sanguíneo do órgão. É uma ereção dolorosa indesejada e persistente, que pode durar de horas a dias. Clinicamente pode ser classificado como: a) priapismo repetitivo: ereção dolorosa reversível, com reversão da intumescência em algumas horas, b) prolongado: podendo permanecer por dias ou semanas, sendo seguida de impotência parcial ou completa ou c) persistente: frequentemente sem dor, com aumento ou endurecimento do pênis, muito associado a impotência parcial ou completa. Apresenta como possíveis etiologias: infecção, trauma, medicações com efeito no SNC, abuso de álcool, uso de maconha e atividade sexual. Em alguns casos pode levar à disfunção erétil (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013; ZAGO; PINTO, 2007).

A Figura 2, a seguir, ilustra as principais manifestações clínicas da DF.

Figura 2 – Complicações clínicas da Doença Falciforme



Fonte: Kato *et al.*, (2018, p. 12)

### 5.2.3 Epidemiologia da Doença Falciforme

Estimativas populacionais mostram que cerca de 250 mil crianças nascam, anualmente, em todo o mundo, com DF, sendo que a incidência da doença não é homogênea - países africanos como Nigéria, República Democrática do Congo e Índia são os que apresentam a maior incidência da doença (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

A partir de dados gerados pelo PNTN sabe-se que uma a cada mil crianças nascidas vivas no Brasil tem a DF, estimando-se o nascimento de cerca de 3.000 crianças por ano com DF e de 180.000 com Traço Falciforme. Segundo o Ministério da Saúde, as prevalências referentes à DF em regiões variadas do país possibilitam estimar a existência de mais de 7 milhões de portadores do gene da HbS e mais de 25 mil afetados com a forma homocigótica, ou seja, com AF (HbSS) (BRASIL, 2015d).

Na região Sudeste do Brasil a prevalência média de indivíduos heterocigotos é de aproximadamente 2%, chegando a 6 a 10% na população afrodescendente. A

distribuição da DF no país não é uniforme. As regiões Nordeste e Sudeste apresentam as maiores taxas de incidência e de prevalência da doença, uma vez que concentra um maior número de afrodescendentes (ALENCAR *et al.*, 2015; BRASIL, 2015d; RODRIGUES *et al.*, 2013).

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2015d), a incidência da DF nas diferentes regiões do país se dá da seguinte forma:

- a) Na Bahia: 1 para cada 650 nascidos vivos;
- b) Rio de Janeiro: 1 para cada 1300 nascidos vivos;
- c) Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais e Goiás: 1 para cada 1400 nascidos vivos;
- d) Espírito Santo: 1 para cada 1800 nascidos vivos;
- e) São Paulo: 1 para cada 4000 nascidos vivos;
- f) Rio Grande do Sul: 1 para cada 11000 nascidos vivos e;
- g) Santa Catarina: 1 para cada 13500 nascidos vivos.

Em Minas Gerais a DF é a patologia de maior incidência entre as triadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) e responde por mais de 66% dos novos diagnósticos. Ainda de acordo com pesquisas, das mais de 16 mil crianças em acompanhamento no Brasil, 21% estão em Minas Gerais (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2019).

Segundo dados do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico Neonatal de Minas Gerais (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2019), entre os anos de 1994 a dezembro de 2018, o PTN-MG triou 5.214.759 recém-nascidos para DF e outras Hemoglobinopatias e, atualmente, 3.593 pessoas com DF e outras Hemoglobinopatias encontram-se em acompanhamento ambulatorial no estado (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2019).

No Hemocentro da cidade de Juiz de Fora existem cerca 700 pessoas em tratamento para a DF, incluindo pacientes de outras cidades da Zona da Mata Mineira que fazem acompanhamento ambulatorial nesta instituição (FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2019).

#### **5.2.4 Políticas de saúde voltadas às pessoas com doença falciforme**

Do ponto de vista da Saúde Coletiva é necessário considerar a origem racial da DF e seu predomínio entre negros e pardos, a partir daí, estabelecer estratégias

para o seu controle e acompanhamento. Apenas o diagnóstico com objetivos exclusivamente epidemiológicos sem a segurança de um acompanhamento necessário, não traz grandes benefícios às pessoas com DF. É importante que se garanta o cuidado multidisciplinar às intercorrências de saúde e sociais, sobretudo porque estamos tratando de uma doença prevalente na população negra, em se tratando do Brasil, equivale dizer que estamos nos referindo à população pobre e marginalizada (OLIVEIRA, 2002; ZAGO, 2001).

A Carta Magna de 1988, que promulgou o sistema público de saúde no Brasil, o SUS, trouxe com ela a viabilidade de grupos organizados reivindicarem ao governo o atendimento às necessidades de saúde inerentes a eles, e foi por meio da participação e do controle social que isto se tornou possível (BRASIL, 1990, 2022a; MÁXIMO, 2009). Máximo (2009) esclarece, ainda, que:

Por força da importância que assumem, seja pelo seu peso político, seja pela sua real relevância na saúde coletiva, os problemas entram na agenda governamental e se transformam em políticas públicas. O SUS tem aberto amplo espaço para a participação social ao considerar as diferenças individuais e de grupos populacionais de forma a promover a equidade na atenção à saúde. (MÁXIMO, 2009, p. 6).

Na década de 1980 foram criados inúmeros movimentos sociais no Brasil, dentre estes, o segmento formado por negros lutava pela criação de políticas públicas voltadas para o controle e diagnóstico da DF - patologia muito incidente entre eles. Nesta época, a DF extrapolou o aspecto biomédico e genético e passou a assumir importância social, devido ao cunho racial que recebeu e a sua relação com indivíduos vivendo em condições socioeconômicas e educacionais insatisfatórias. A criação do primeiro programa de triagem neonatal no País, ainda em 1992, foi um dos primeiros progressos nesta direção (MÁXIMO, 2009).

Por ser a doença monogênica mais frequente no país e por acometer predominantemente indivíduos afrodescendentes em relação à população em geral, a DF foi uma das indutoras deste segmento na luta pela formulação de políticas de saúde específicas para esta população (JESUS, 2010).

Somente no ano de 2001 é que foi criado o PNTN. Tal programa foi instituído pela Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2001c) e teve como um dos objetivos principais a detecção de quatro doenças congênitas ainda na fase assintomática, sendo que as DFs eram as mais prevalentes entre elas.

Tal portaria incluiu o exame que detecta a DF e outras hemoglobinopatias no programa de triagem neonatal em 12 estados da federação. Este foi o primeiro passo rumo à construção do Programa de Atenção Integral às Pessoas com DF (BRASIL, 2015d; SIGNORELLI, 2015).

Essa portaria retificou antigas distorções e trouxe vários benefícios, entre eles a restauração de um dos princípios fundamentais da ética médica, o da igualdade, que garante o acesso igualitário aos testes de triagem neonatal a todos os recém-nascidos brasileiros, independentemente da origem geográfica, etnia e classe socioeconômica (CANÇADO; JESUS, 2007).

Conforme definido na Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001 (BRASIL, 2001c), os Serviços de Referência em Triagem Neonatal / Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III, onde se inclui a DF, são os responsáveis pela realização da triagem dos pacientes. O tratamento e o acompanhamento deverão ser realizados pelos Serviços de Referência – os Hemocentros – que devem estar cadastrados na rede de atendimento.

Em 2005, através da Portaria nº 1.391/GM de 16 de agosto de 2005 (BRASIL, 2005), foram instituídas, no âmbito do SUS, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF) e outras Hemoglobinopatias. A criação dessa política é de extrema relevância para o fortalecimento das ações na organização da rede de assistência à pessoa com DF no âmbito federal, estadual e municipal, tendo em vista a magnitude desta patologia no país e nas questões de saúde pública envolvidas. Tal política garante o seguimento das pessoas diagnosticadas com DF e outras hemoglobinopatias pelo PNTN, recebendo os pacientes e integrando-os na rede de assistencial do SUS, além de prover assistência às pessoas com diagnóstico tardio de DF, com a criação de um cadastro nacional de doentes falciformes e outras hemoglobinopatias; busca da garantia da integralidade da atenção, por intermédio do atendimento realizado por equipe multidisciplinar, estabelecendo interfaces entre as diferentes áreas técnicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2005, 2009, 2015b).

A PNAIPDF também objetiva à instituição de um programa de capacitação de todos os atores envolvidos e, ainda em seu artigo 1º propõe: a promoção do acesso à informação e ao aconselhamento genético aos familiares e às pessoas com a doença ou o traço falciforme; a garantia de acesso aos medicamentos essenciais, conforme protocolo, imunobiológicos especiais e insumos necessários (como Filtro de

Leucócitos e Bombas de Infusão); e a estimulação de pesquisas na área, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida das pessoas com DF e outras Hemoglobinopatias (BRASIL, 2005).

Um grande desafio foi colocado para os estados e a União a partir da publicação da PNAIPDF no sentido de coordenar sua implantação, execução e avaliação em todo o País. Segundo Máximo (2009), alguns estados já estão bem avançados em relação à Política, como Minas Gerais e Rio de Janeiro.

Para a consolidação da atenção integral às pessoas com DF, muitas outras políticas e ações foram instituídas no âmbito do SUS, dentre elas estão:

- a) Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011 (BRASIL, 2011a), que regula a Rede Cegonha, voltada a saúde da mulher e da criança, e inclui o exame de eletroforese de hemoglobina como um dos exames de pré-natal financiados pelo SUS;
- b) Portaria nº 853, de 5 de dezembro de 2011 (BRASIL, 2011b), que institui o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Sobrecarga de Ferro”;
- c) Portaria nº 745, de 3 de agosto de 2012 (BRASIL, 2012b), que inclui o ecodoppler transcraniano na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses e Materiais Especiais do SUS, para fins de avaliação de risco de doença cerebrovascular em pessoas com DF;
- d) Portaria nº 1.760, de 17 de agosto de 2012 (BRASIL, 2012a), que estabelece recurso a ser disponibilizado aos Estados e Municípios para a realização de Doppler transcraniano;
- e) Portaria nº 473, de 26 de abril de 2013 (BRASIL, 2013d), que estabelece protocolo de uso de Doppler transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção de acidente vascular encefálico em portadores de DF;
- f) Portaria nº 27, de 12 de junho de 2013 (BRASIL, 2013e), que incorpora a utilização de hidroxíureia em crianças com DF;
- g) Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013 (BRASIL, 2013b), que institui o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, permitindo o acesso da população a diversos medicamentos, incluindo o quelante oral de ferro utilizado no tratamento da DF;

- h) Portaria Conjunta nº 5, de 19 de fevereiro de 2018 (BRASIL, 2018), que aprova o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme”.

Em 1º de julho de 2015 foi publicada pelo Ministério da Saúde, no Diário Oficial da União, a Portaria nº 30, que é um novo passo na área das políticas públicas voltadas às pessoas com DF. A Portaria incorpora ao SUS o transplante de células-tronco hematopoiéticas entre parentes a partir da medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical (BRASIL, 2015c).

#### *5.2.4.1 Política nacional de sangue e hemoderivados*

Factualmente, a assistência à saúde no Brasil desenvolveu-se a partir da organização da previdência social, com ênfase na medicina curativa e na contratação de serviços ambulatoriais e hospitalares privados para atender aos segurados do sistema previdenciário. Considerando a evolução do setor de saúde no Brasil, verifica-se que até a década de 1970, considerando a disponibilidade de bancos de sangue no Brasil, havia predominância do domínio privado, com interesses comerciais e financeiros, devido à ausência de formulação e execução de uma política pública dirigida para a hemoterapia (AGUIAR, 2011).

Em 1980, foi estruturado em nível federal o Sistema Nacional de Hemoterapia, por intermédio da criação do Programa Nacional do Sangue e Hemoderivados (Pró-Sangue), na condição de programa especial, gerido por uma coordenação técnica subordinada à Secretaria Geral do Ministério da Saúde. Iniciou-se assim o ordenamento de uma rede pública de serviços de hemoterapia. O Pró-Sangue surgiu como um marco histórico na organização e execução da hemoterapia brasileira, engendrado a partir da estruturação de uma rede de serviços de sangue – hemorrede. A partir de então, vislumbrou-se a interiorização das ações e atividades hemoterápicas com o objetivo de se obter a cobertura de hemoterapia em todo o Brasil por meio da promoção da doação voluntária de sangue, da qualificação de recursos humanos e da sistematização dos procedimentos técnicos. Os hemocentros foram concebidos como unidades operacionais desse programa (BRASIL, 2001a).

No que se refere à Política de Sangue, o art. 199, § 4º, da Constituição Federal (CF) de 1988, trata da liberdade à iniciativa privada para atuar na assistência à saúde e refere que uma lei complementar disciplinará sobre as condições e os requisitos

para a coleta, processamento e transfusão de sangue e seus derivados, estabelecendo a proibição do comércio de sangue e hemoderivados (AGUIAR, 2011; BRASIL, 1990).

Assim, a partir da promulgação da carta Magna de 88, teve início a elaboração de projeto de lei para regulamentar o referido parágrafo do artigo 199 da CF. O aludido projeto de lei, datado de 1991, percorreu um longo caminho até a sua aprovação, que ocorreu apenas no ano de 2001, em razão de interesses privados na manutenção da situação anterior, na qual existia fragilidade no controle e fiscalização dos serviços de hemoterapia prestados no País. Os artigos constitucionais referentes ao SUS passaram por um processo de regulamentação por intermédio da publicação das Leis Orgânicas de Saúde (Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990 e Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990) (AGUIAR, 2011).

Para a organização e a operacionalização do SUS, foram publicadas normas operacionais que norteavam a estruturação do processo de gestão nas esferas de governo Federal, Estadual e Municipal. Essas normas não estabeleceram explicitamente as competências de cada ente na gestão da hemoterapia, proporcionando a possibilidade da gerência de tais serviços ocorrer tanto pelo Estado como pelo Município, considerando o espaço de atuação de cada um. No entanto, destaca-se a grande adesão estadual na coordenação e gerência dos serviços de hemoterapia Brasileiros.

A Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados tem como objetivo garantir o acesso de todos os brasileiros a sangue com qualidade e em quantidade suficiente. É uma política que segue os princípios e as diretrizes do SUS, bem demonstrados e estabelecidos na sua regulamentação específica, a Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001 (BRASIL, 2001b). Essa lei asseverou a proibição da comercialização do sangue e de seus derivados em todo o território nacional e regulamentou o parágrafo 4º do artigo 199 da CF. Tal regulamentação dispõe sobre a captação, proteção ao doador e ao receptor, coleta, processamento, estocagem, distribuição e transfusão do sangue, de seus componentes e derivados e apresenta no seu texto diversas definições técnicas, além da definição das atividades hemoterápicas, dispõe, ainda, sobre o ordenamento institucional do Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados (Sinasan) (BRASIL, 2001b, a, 2010).

Entre as premissas definidas na Lei do Sangue destaca-se que a coordenação das ações do Sinasan está sob a responsabilidade de órgão específico do Ministério

da Saúde, representado pela Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do Departamento de Atenção Especializada pertencentes à Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Esse sistema possui ainda os órgãos de vigilância sanitária e epidemiológica e os laboratórios de referência para controle da qualidade do sangue, componentes e hemoderivados, como órgãos de apoio para auxiliar a execução da Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados (BRASIL, 2010).

A base legal existente norteia e auxilia o processo de organização e estruturação do Sinasan, sustentado, em especial, pela estrutura do SUS por intermédio da Hemorrede. Destaca-se, ainda, a Portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016 (BRASIL, 2016), que redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Muitas melhorias ainda são requeridas para a qualificação da assistência hemoterápica no Brasil, no entanto, do ponto de vista de formulação e regulamentação da Política Pública, percebe-se que a área de sangue e hemoderivados apresenta-se muito bem resguardada legalmente.

#### **5.2.5 Assistência à pessoa com doença falciforme na rede de atenção à saúde**

A RAS é uma composição organizativa dos serviços de saúde com diferentes disposições tecnológicas e missões assistenciais, articulada de forma complementar e com base territorial, e têm diversas características, entre elas destaca-se: a atenção básica estruturada como primeiro ponto de atenção e principal porta de entrada do sistema, constituída de equipe multidisciplinar que cobre toda a população, integrando, coordenando o cuidado e atendendo às suas necessidades de saúde (BRASIL, 2013c).

Assim, a assistência às pessoas com DF, como em toda doença de curso crônico, deve privilegiar a atenção por equipes multiprofissionais e interdisciplinares. Os objetivos básicos da terapêutica para a DF consistem em ações profiláticas, no tratamento das complicações específicas e em cuidados gerais da saúde. Em resumo, a DF exige uma atenção ampla, integral e resolutiva, envolvendo os três níveis de atenção à saúde: o nível primário, o secundário e o terciário (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013; FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2019; PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

### 5.2.5.1 Atenção primária à saúde

Com o diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal, a assistência na Atenção Primária se inicia já nos primeiros meses de vida da criança, como para todas as demais, uma vez que devem receber o cuidado e o acompanhamento para aleitamento materno, crescimento e desenvolvimento, introdução de alimentos, cuidados de higiene, vacinas, saúde bucal, além dos cuidados específicos para a doença. Abaixo estão algumas das ações que devem ser providenciadas pelas unidades de atenção primária para o atendimento às pessoas com DF, de acordo com as Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado do Ministério da Saúde para a DF (BRASIL, 2015b):

- a) encaminhar ao Programa Estadual de Triagem Neonatal/PETN todos os recém-nascidos de sua área de abrangência;
- b) providenciar eletroforese de hemoglobina dos demais cujo exame clínico sinalize para a suspeita da DF e dos adultos em idade reprodutiva que assim o desejarem para diagnóstico;
- c) cadastrar as pessoas diagnosticadas com DF e Traço Falciforme, e encaminhar aquelas com a doença ao centro de referência da região;
- d) integrar as pessoas diagnosticadas com DF em todas as ações disponíveis na atenção primária pertinentes às suas faixas etárias, visando à promoção de saúde, na unidade mais próxima da residência, incluindo acompanhamento multiprofissional de acordo com diretrizes clínicas estabelecidas nos manuais, nas rotinas e nos Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DF, do MS;
- e) estabelecer relação direta com a Atenção Especializada de referência sempre que necessário;
- f) programar a realização de consultas e de exames disponíveis na Atenção Primária de acordo com a avaliação dos riscos inerentes à doença, considerando a necessidade individual e a orientação do especialista;
- g) disponibilizar os medicamentos para os cuidados das pessoas com DF, de acordo com a Relação Nacional de Medicamentos (Rename), tais como os de uso contínuo – ácido fólico, penicilina oral ou injetável ou eritromicina em caso de reação alérgica à penicilina e, quando indicados, os

analgésicos, anti-inflamatórios e demais antibióticos –, assim como as vacinas básicas e especiais;

- h) dar atenção especial às possíveis complicações decorrentes da DF, encaminhando-as, sempre que necessário, à Atenção Especializada;
- i) educar pacientes para o autocuidado, como por exemplo, para a prevenção de feridas (BRASIL, 2015b).

A Atenção Primária tem uma função fulcral na assistência às pessoas com DF e sua família, uma vez que 80% desses indivíduos poderão ter um acompanhamento adequado mantendo-se sempre um elo consistente com o ambulatório de especialidade ou centro de referência, onde receberão atenção de especialistas necessários, de forma rotineira, ao longo de toda a vida (BRASIL, 2015b).

#### *5.2.5.2 Ambulatório de especialidades e centros de referência*

Todas as pessoas com DF devem ser acompanhadas regularmente pelo serviço de referência hematológica de sua cidade ou região. Esses serviços devem estar preparados para realizar o acolhimento dos pacientes e de suas famílias e, ainda, para aplicação dos Protocolos de uso do Doppler transcraniano; de quelação de ferro e para o uso da Hidroxiureia, já que são procedimentos que possuem grande impacto na qualidade de vida dos mesmos (BRASIL, 2015b).

Historicamente, o acompanhamento ambulatorial das pessoas com DF acontece nos centros hematológicos. No estado de Minas Gerais, a Fundação Hemominas é o centro de referência para esse acompanhamento hematológico, exercendo o controle dos agendamentos de consultas, das transfusões de Concentrados de Hemácias e executando as medidas dos protocolos de atendimento (BRASIL, 2015b).

Todos os estados do país possuem pelo menos um hemocentro, que dispõe da direção da atenção hemoterápica em DF, até mesmo quando não oferece em seus espaços assistência às pessoas com a doença. Nos estados cujos hemocentros não realizam ações de atenção a esses indivíduos, estas acontecem em hospitais universitários, hospitais gerais ou ambulatórios de especialidades. Cabe destacar que, dos 27 hemocentros coordenadores correspondentes a cada unidade da Federação, 21 atendem regularmente, para efeito de acompanhamento médico, as pessoas com diagnóstico de DF. Estima-se que 20% das pessoas com DF, que poderão estar

sujeitas a cursos severos da patologia, terão o seu acompanhamento preponderantemente na Atenção Especializada (BRASIL, 2015b).

Os serviços voltados ao atendimento das pessoas com DF na atenção secundária devem possuir profissional médico capacitado para atender as demandas desses pacientes; além disso, tais serviços deverão se organizar a fim de prestar apoio matricial aos outros serviços que compõem a RAS. Também deverão orientar as pessoas com relação ao retorno à Atenção Primária e/ou ao acompanhamento nesse nível de atenção (BRASIL, 2005).

#### *5.2.5.3 Rede hospitalar e urgência e emergência*

Na Rede Hospitalar ocorre o atendimento às intercorrências agudas mais graves. Esses serviços devem ter seus profissionais capacitados para o acolhimento às pessoas com DF e sua família, que muitas vezes deixam de receber cuidados disponíveis pelo desconhecimento da DF por parte dos profissionais e pela inexistente conexão com os centros de referência (BRASIL, 2015b).

O papel da Rede Hospitalar e de Urgência e Emergência no cuidado às pessoas com doenças crônicas deve ser complementar e integrado à atenção básica, superando a atuação fragmentada e isolada que ainda hoje ocorre em diversas localidades. É necessário que a oferta de serviços por esses pontos de atenção seja planejada a partir da organização da RAS pela Atenção Primária (MENDES, 2012).

#### **5.2.6 Tratamento**

Avanços na assistência médica geral, diagnóstico precoce e tratamento abrangente levaram a melhorias substanciais na expectativa de vida de indivíduos com DF em países de renda elevada. No entanto, mesmo com os melhores cuidados, a expectativa de vida ainda é reduzida em aproximadamente 30 anos, os cuidados de rotina e de emergência para indivíduos com DF têm grandes custos financeiros, a qualidade de vida geralmente se deteriora durante a vida adulta e os efeitos sociais e psicológicos da DF nas pessoas afetadas e suas famílias permanecem subvalorizados. Além disso, muitos desses avanços não atingiram os países de baixa renda (KATO *et al.*, 2018; QUINN *et al.*, 2010).

O tratamento da DF é complexo e se baseia no controle das manifestações clínicas. A maioria das medidas terapêuticas referentes à doença é de suporte e muda muito pouco a fisiopatologia e o curso da doença. Nas manifestações agudas são tratados os sintomas (TELEN, 2015).

As estratégias preventivas mudaram o resultado a longo prazo na DF mais do que qualquer outra abordagem. A prevenção de infecções com risco de vida e de AVE reduziu drasticamente a mortalidade infantil na DF; a triagem generalizada de indivíduos com DF para fatores de risco e a evidência precoce da doença possibilitam a implementação de tratamento que pode reduzir a morbidade (KATO *et al.*, 2018).

A introdução do tratamento profilático com penicilina diminuiu a incidência de bacteremia pneumocócica associada a função esplênica em 85% (GASTON *et al.*, 1986). A penicilina profilática é segura e benéfica em pacientes por pelo menos 5 anos de idade. O uso universal de vacinas pneumocócicas e outros imunobiológicos padrão reduziu ainda mais a mortalidade por doenças infecciosas (KATO *et al.*, 2018). A vacinação desses indivíduos inclui todas àquelas disponíveis no Calendário Vacinal Anual e outras ditas especiais, que geralmente são dispensadas nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), como a Vacina Antipneumocócica 13-Valente e a Vacina Meningocócica ACWY (BRASIL, 2015b).

Em relação às consultas médicas especializadas, o MS recomenda que em menores de seis meses de vida sejam mensais; para aquelas crianças maiores de seis meses, até um ano de idade sejam bimensais. Para as demais crianças, até os cinco anos, as consultas devem acontecer a cada quatro meses (BRASIL, 2015b).

Outra medida preventiva importante é a realização periódica do DTC, uma vez que a lesão vascular cerebral e a lesão neuro-isquêmica são causas de morte e morbidade em crianças e adultos com DF. As complicações desses eventos são em grande parte irreversíveis e exigem políticas universais de prevenção e rastreamento. A triagem do DTC para detectar o aumento da velocidade vascular pode contribuir para a identificação de crianças com alto risco de AVE, o que pode ser amplamente prevenido com o início da terapia transfusional. O estudo de referência *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia* (STOP) demonstrou que crianças neurologicamente saudáveis com medidas no DTC elevadas (velocidade vascular > 200 cm s<sup>-1</sup>) têm alto risco de AVE, e as transfusões mensais crônicas reduziram as taxas de ocorrência desses eventos (ADAMS *et al.*, 1998). Esses achados sugerem que todas as crianças com DF devem ser rastreadas anualmente com DTC. O estudo

STOP II constatou que a interrupção dessas transfusões preventivas não era segura e que a terapia transfusional por tempo indeterminado pode ser necessária (ADAMS; BRAMBILLA, 2005). No Brasil, o DTC é realizado em todas as crianças e adolescentes com DF, anualmente, até os 17 anos de idade (BRASIL, 2018).

Os cuidados básicos preventivos preconizados às crianças menores de cinco anos estão descritos no Quadro 1. Essas ações são realizadas sobretudo nos serviços de APS e nos Hemocentros de referência.

Quadro 1 – Ações básicas preconizadas para portadores de doença falciforme até os cinco anos de idade – cuidados preventivos

<b>Cuidado</b>	<b>Periodicidade</b>	<b>Anual</b>	<b>5 anos</b>
Consultas*	Varia com a idade	-	13
Hemoglobina (Hb)	Cada consulta	-	13
Hemograma com Reticulócitos	Cada 4 meses	3	15
Eletroforese de Hb	Inicial	-	1
Quantificação de Hb Fetal	Inicial	-	1
Pesquisa de Aloanticorpos contra eritrócitos basais	Aos 12 meses		1
Ferritina	Anual	1	5
Desidrogenase láctica (LDH)	Cada consulta	-	13
Albumina sérica	Anual	1	5
Alanina aminotransferase (ALT)	Anual	1	5
Aspartato aminotransferase (AST)	Anual	1	5
Fosfatase alcalina (FA)	Anual	1	5
Gama-glutamil-transferase (GGT)	Anual	1	5
Bilirrubina total e frações	Anual	1	5
Ureia	Anual	1	5
Creatinina	Anual	1	5
Ácido úrico	Anual	1	5
Urina tipo I (EAS)	Anual	1	5
Microalbuminúria 24h	Anual	1	5
Doppler transcraniano	Anual de 2-17 anos	1	4
Eletrocardiograma	Bianual	-	2
Ecodoppler cardiograma	Bianual	-	2
Vacina Antipneumocócica 13-Valente	Varia com idade	-	3
Vacina Antimeningocócica ACWY	Dose única	-	1
Vacina contra Hepatite A Pediátrica	Dose única	-	1
Vacina BCG	Dose única	-	1
Vacina contra Hepatite B	Varia com idade	-	3
Vacina DTP + Polio	Varia com idade	-	3
Vacina contra Febre Amarela	Varia com idade	-	2
Vacina Tríplice Viral	Dose única	-	1

Vacina contra Varicela	Dose única	-	1
Ácido Fólico Solução Oral 0,2 mg/mL - 30 mL**	Diário	3	15
Fenoximetilpenicilina Solução Oral 60mL Reconstituída***	Diário	42	210

Fonte: Elaborado pela autora (2022), adaptado de Brasil (2015b).

No Brasil, o único medicamento aprovado para o tratamento da DF até 2020 era a hidroxiureia (HU). Trata-se de um agente quimioterápico prescrito de acordo com algumas complicações apresentadas pelos pacientes, como: tendo manifestado nos 12 últimos meses três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico, uma crise torácica aguda recidivante, um ou mais AVEs ou ataques isquêmicos transitórios, mesmo em programas de exsanguíneo transfusão, um episódio de priapismo grave pós-puberal ou priapismo recorrente, além de anemia grave e persistente (Hb < 6,0 g/dl em três exames no período de três meses) (BRASIL, 2015b; TELEN, 2015). Salienta-se que a HU não é considerada terapêutica básica, uma vez que é prescrita para pacientes já com complicações da DF.

Em novembro de 2019, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou dois novos medicamentos: o Voxelotor (Oxbryta) e o Adakveo (crizanlizumab), utilizados para crianças e adolescentes a partir de 12 e 16 anos, respectivamente (DELGADO *et al.*, 2021; HOWARD *et al.*, 2021). O Voxelotor é um inibidor da polimerização da HbS que se liga reversivelmente à Hb para estabilizar o seu estado oxigenado. A administração oral uma vez ao dia demonstrou reduzir a falcização eritrocitária e a viscosidade do sangue. Já o crizanlizumab, é um anticorpo monoclonal que se liga à P-selectina (DELGADO *et al.*, 2021; HOWARD *et al.*, 2021). Este foi aprovado recentemente (em 2020) pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no entanto, também não é considerado como terapêutica básica no tratamento preventivo na DF (BRASIL, 2020).

Devido ao pouco tempo de mercado, ainda não existem, na literatura nacional ou internacional, estudos publicados acerca dos custos da DF envolvendo o voxelotor e crizanlizumab. Tais medicamentos podem ser utilizados como opção terapêutica para os pacientes refratários ao tratamento convencional, os quais persistem com anemia e hemólise. Sua prescrição em monoterapia ou combinados à HU deve ser avaliada quanto a relação custo/benefício, visto tratar de medicamentos muito onerosos (DELGADO *et al.*, 2021; HOWARD *et al.*, 2021).

A única opção curativa para DF até o momento é o transplante de células-tronco hematopoéticas aparentado, indicado para crianças com casos graves da doença (como, por exemplo, aquelas que sofreram AVE na infância) e que tenham doador compatível na família. No entanto, poucos pacientes apresentam doadores compatíveis (a chance de um irmão ser compatível, por exemplo, é de apenas 25%). Além disso, devem-se ponderar os graves eventos adversos pré-transplante, como a sobrecarga de ferro decorrente de transfusão sanguínea e as altas doses de rádio e quimioterapia antes do procedimento. Há de se considerar, ainda, que os resultados são parecidos em termos de mortalidade pela DF e podem ocorrer eventos severos decorrentes da terapia celular, como a rejeição ao transplante e o risco de desenvolvimento de câncer. Alguns aspectos ainda precisam ser melhor estudados para o sucesso do transplante de células tronco hematopoéticas, visando maximizar a eficácia da técnica (ABRAHAM; JACOBSON; BOLLARD, 2016; KELLY *et al.*, 2020).

#### 5.2.6.1 *Transfusão de concentrado de hemácias*

Transfusões sanguíneas sempre constituíram um forte pilar no tratamento de pacientes falcêmicos. Estudos ainda da década de 1950 já mostravam os benefícios da infusão de hemácias normais para esses indivíduos. No início, tal terapêutica objetivava o aumento dos valores da hemoglobina, no entanto, atualmente, os objetivos transfusionais compreendem o alívio dos sintomas de anemia, redução relativa na porcentagem de eritrócitos circulantes contendo HbS e melhora da capacidade de carreamento de oxigênio, minimizando, assim, as complicações da patologia. As indicações transfusionais para pacientes falciformes estão relacionadas à sintomatologia aguda ou crônica da doença, podendo ser prescritas transfusões agudas (eventuais) ou regimes transfusionais crônicos (regulares). Aproximadamente 50% dos pacientes com AF recebem transfusões de CH em algum momento da vida, e cerca 5% a 10% destes entram esquema de transfusão crônica (KOEHL *et al.*, 2016; NATUKUNDA *et al.*, 2010).

As transfusões agudas, geralmente, priorizam a melhora no transporte de oxigênio em relação a diminuição da concentração de HbS. Nestes casos, o nível de Hb basal do paciente deve ser valorizado, visto que os indivíduos se ajustam fisiologicamente a determinados níveis mais baixos de Hb, logo a transfusão é

desnecessária quando se objetiva apenas o incremento desse valor. Estados em que há exacerbação da anemia e seus sintomas, a conduta deve ser orientada a partir do valor desejado de hemoglobina pós-transfusão. Nessas infusões são utilizados, normalmente, cerca de 10-20 ml de CH para crianças e 1-3 unidades de CH para adultos, com prudência em manter os níveis de Hb pós transfusionais em até 11g/dl, evitando-se sobrecarga volêmica e aumento da viscosidade sanguínea e suas consequências, como edema pulmonar e AVE. A realização de cirurgia é uma indicação frequente de transfusão aguda profilática (KOEHL *et al.*, 2016).

Nos regimes transfusionais ditos crônicos, as infusões de CH acontecem, geralmente, a cada três a cinco semanas. Nesses casos, o objetivo da terapia é a elevação do valor da Hb de forma a suprimir a eritropoiese do paciente, diminuindo a produção de hemácias falcizadas. Além disso, esse tipo de transfusão busca aumentar os níveis de hemácias normais circulantes, reduzindo a incidência de eventos vaso oclusivos (HOWARD *et al.*, 2013). As transfusões regulares é o tratamento padrão para a prevenção primária e secundária do AVE e também demonstrou prevenir algumas manifestações crônicas da DF (ADAMS *et al.*, 1998; MILLER *et al.*, 2001).

A instituição de esquema transfusional crônico de CH reduz eficientemente o risco anual de recorrência de AVE a menos de 10% contra 30% a 40% caso o paciente não receba tratamento adequado. No entanto, se houver a suspensão do regime de transfusões, independentemente do tempo da terapia, a taxa de recorrência retorna a 70%. Estes dados sugerem que o tratamento com transfusões regulares deva ser prolongado, provavelmente por toda a vida. Tal terapêutica tem sido aceita como a de escolha pela sua eficácia na prevenção primária e da recorrência de AVE. Ainda assim, acredita-se que este tipo de tratamento seja subutilizado nos pacientes com DF. Esta constatação foi feita em indivíduos norte-americanos com DF e pode espelhar a realidade brasileira. Nos EUA, apenas 10% a 20% dos pacientes com DF são acompanhados em centros de referência e, de acordo com o estudo do Cooperative Study of Sickle Cell Disease Group, apenas 5% dos pacientes encontravam-se em esquema regular de transfusão de CH. O seguimento de pacientes submetidos a tal terapêutica para prevenção primária do AVE reduz significativamente os níveis de Hb livre. Além disso, outros marcadores de hemólise, como níveis de DHL e alaninoaminotransferase (ALT/TGP), têm seus níveis reduzidos (ADAMS *et al.*, 1998; BRASIL, 2018).

A triagem precoce e o rastreamento regular para identificação de risco de doença cerebrovascular com Doppler Transcraniano (DTC), bem como a adoção de programa transfusional regular em crianças com risco aumentado para AVE, modificam energicamente o prognóstico, a qualidade de vida e a sobrevivência das pessoas com DF. Intervenções de Educação em Saúde são fulcrais aos pais ou cuidadores e às crianças sobre a importância da realização sistemática do DTC e a necessidade de intervenção terapêutica diferenciada para aquelas com alto risco de apresentarem AVE. A decisão terapêutica para as crianças com alto risco de AVE detectado pelo DTC deve ser compartilhada entre pais ou cuidador e equipe médica. É importante a discussão sobre as diferentes possibilidades terapêuticas, seus riscos e benefícios para a prevenção primária de evento cerebrovascular agudo (ADAMS *et al.*, 1998; ADAMS; BRAMBILLA, 2005; BRASIL, 2018).

No entanto, apesar de todo o benefício na redução do risco de complicações cerebrais, as transfusões de CH trazem custos, riscos e complicações, como sobrecarga de ferro, aloimunização (sensibilização imunológica), dentre outras reações adversas imediatas ou tardias. As reações transfusionais podem ocorrer entre uma e sete de cada 1000 transfusões realizadas, principalmente em pacientes politransfundidos, onde estão incluídos aqueles com DF em regime de transfusional crônico (ADAMS *et al.*, 1998; NATUKUNDA *et al.*, 2010).

A aloimunização eritrocitária dá-se quando um paciente produz anticorpos direcionados contra antígenos das hemácias do doador, considerados estranhos ao organismo, uma vez que tais antígenos não estão presentes nas hemácias do paciente. Constitui um dos maiores riscos resultantes da terapia transfusional, além de limitar a disponibilidade de CH que sejam compatíveis para futuras transfusões, elevando o risco de hemólise. Por essa razão, é de grande importância a realização de fenotipagem dos grupos sanguíneos, tanto de pacientes portadores de DF quanto dos doadores de sangue, com intuito de evitar a aloimunização e, conseqüentemente, uma possível reação transfusional hemolítica (NATUKUNDA *et al.*, 2010).

Como já dito, atualmente são descritos 339 antígenos eritrocitários, sendo 297 alocados em 33 sistemas e os demais em 6 coleções, a série 700 de baixa frequência populacional e a série 901 de alta frequência populacional (STORRY *et al.*, 2019). A prevalência de alguns antígenos é mais elevada em determinados grupos étnicos, como os antígenos C e E do grupo sanguíneo (RH), K1 do Kell (KEL), Fya do Duffy (FY), Jkb do Kidd (JK) e S do grupo sanguíneo MNS que são mais frequentemente

encontrados em indivíduos brancos do que em pessoas de ascendência africana. Desta forma, os anticorpos contra esses antígenos são mais frequentes em pacientes com DF (VICHINSKY *et al.*, 1990).

Os principais sistemas eritrocitários submetidos à fenotipagem são o Rh (antígenos D, C, c, E, e) e o Kell (antígeno K), por serem os que apresentam as maiores frequências de aloimunização em pacientes portadores de DF. As aloimunizações geralmente acometem pacientes politransfundidos, o que torna aqueles com DF mais susceptíveis em virtude de necessitarem de várias transfusões. Quanto maior o número de transfusões, maior a possibilidade de exposição a antígenos que não são próprios aos receptores e, conseqüentemente, maior o risco de aloimunização, segundo alguns autores (MURÃO; VIANA, 2005; VICHINSKY *et al.*, 1990).

O aumento da segurança transfusional em pacientes com múltiplas transfusões pode estar relacionado à fenotipagem eritrocitária precoce, uma vez que transfusões com fenótipo compatível evitariam a aloimunização (ELENGA; NIEL, 2015; UGWU *et al.*, 2015). Desse modo, pacientes que contêm anticorpos irregulares (anticorpos produzidos após estímulo antigênico por hemácias não próprias) devem receber concentrado de hemácias com fenótipo compatível, com o propósito de evitar reações transfusionais hemolíticas. O parágrafo 18 do artigo 177, da Portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016, que é o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos, salienta que:

Recomenda-se a realização da fenotipagem para os antígenos eritrocitários no sangue do receptor, dos sistemas Rh (E, e, C, c), Kell (K), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb) e MNS (S, s), para pacientes aloimunizados contra antígenos eritrocitários ou que estão ou poderão entrar em esquema de transfusão crônica, com o objetivo de auxiliar a identificação de possíveis anticorpos antieritrocitários irregulares. (BRASIL, 2016, p. 46).

Devido ao aumento da aloimunização, mesmo com o uso de protocolos para compatibilidade das transfusões de acordo com a fenotipagem eritrocitária, o estudo molecular dos grupos sanguíneos, através da genotipagem, vem sendo empregada visando minimizar os riscos transfusionais. A tipagem eritrocitária baseada no DNA garante maior precisão e maior informação sobre os antígenos eritrocitários quando comparados aos métodos de hemaglutinação (CASAS *et al.*, 2015). A utilização da genotipagem de grupos sanguíneos possibilita identificar indivíduos com variantes de

RhD e RhCE melhorando a prática transfusional, especialmente para pacientes com DF. A utilização de CH com compatibilidade genotípica pode ser uma estratégia para os pacientes sem fenotipagem eritrocitária e recentemente transfundidos. Além de diminuir a taxa de aloimunização e as reações transfusionais, sobretudo as tardias, tal exame, no entanto, apresenta dificuldades como a necessidade de genotipagem de grande número de doadores e seu alto custo (FICHOU *et al.*, 2016).

Os exames pré-transfusionais obrigatórios são: determinação do grupo sanguíneo ABO e do antígeno D do sistema Rh e a Pesquisa de Anticorpos Irregulares – PAI (Exames pré-transfusionais I) e a prova cruzada (pré-transfusional II). Caso a PAI for positiva, esses pacientes precisarão do exame de Identificação de Anticorpos Irregulares ou Painel de Hemácias. A legislação brasileira, como já citado, através da Portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016 (BRASIL, 2016) sugere a extensão da compatibilidade fenotípica para os sistemas mais imunogênicos (Rh, Kell, Duffy, Kidd e MNS) no caso de pacientes falcêmicos. Assim, indivíduos com DF devem ser fenotipados aos 12 meses e, caso venham a ser transfundidos, devem receber CH desleucotizado e, sempre que factível, fenótipo compatível. Aqueles que já são aloimunizados e que estejam em regime de transfusão crônica devem ser também genotipados (CASTILHO; DINARDO, 2018).

Por fim, destaca-se que as transfusões em pacientes falciformes podem ser realizadas de forma simples, por troca manual ou por troca automática (eritrocitoafereze). No primeiro caso a infusão é feita através do gotejamento do hemocomponente direto na veia do paciente. Geralmente é utilizada naqueles com valores de Hb mais baixos ( $Hb < 8,5$ g/dL). Na segunda modalidade- troca manual, uma quantidade de sangue do paciente é retirada manualmente antes da transfusão do CH, sendo preferível para pacientes com valores de Hb mais altos, acima de 8,5-9,0 g/dL. Já nas transfusões de troca automática, uma máquina de aférese permite, através de centrifugação, a retirada das hemácias falciformes do indivíduo e troca de parte do sangue do paciente por hemácias do doador. Sempre que possível, as transfusões de troca devem ser preferidas às transfusões simples, uma vez que substituem parte das hemácias falcizadas por células normais, além de reduzir a viscosidade do sangue e limitar a sobrecarga de ferro (KOEHL *et al.*, 2016).

A oferta da Terapia Transfusional em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento é limitada em virtude da alta complexidade de sua cadeia produtiva. A utilização de hemocomponentes é uma prática de elevado impacto financeiro para

o SUS, pois demanda equipamentos de alta tecnologia em todas as etapas de preparação dos produtos, desde a coleta até a distribuição dos hemoderivados (BRASIL, 2015a).

### **5.2.7 Hospitalização na doença falciforme**

Episódios recorrentes de crise vaso-oclusiva, característica clínica da DF, são eventos imprevisíveis e extremamente dolorosos que podem levar a complicações agudas e crônicas graves e repetidas internações hospitalares. A frequência dessas internações afeta sobremaneira a vida do portador da doença: reduz a qualidade de vida e pode inviabilizar sua vida escolar e/ou profissional. Geralmente, a porta de entrada desses indivíduos no ambiente hospitalar ocorre por meio dos serviços de urgência e emergência.

Sabe-se que a pessoa com DF necessita de atenção especial à saúde, com procedimentos que vão desde uma internação hospitalar para cuidados de dores agudas emergenciais, até a necessidade de um procedimento cirúrgico (ADEGOKE; ABIOYE-KUTEYI; ORJI, 2014).

Como já mencionado, a maioria destes atendimentos dá-se em razão das crises algícas. Estas, quando tratadas de maneira adequada, podem ter boa resolução em curto espaço de tempo nos serviços de emergências, onde os procedimentos rotineiros existentes para analgesia em DF estão disponibilizados. Embora a maior parte desses cuidados de saúde deva ocorrer na Atenção Primária, episódios dolorosos agudos que não respondem a medicamentos orais podem resultar em visitas aos serviços de emergência e internação hospitalar (BARRITEAU; MCNAULL, 2018).

Outra manifestação grave típica da DF e que requer atendimento emergencial hospitalar é o sequestro esplênico. O priapismo, que surge com elevado grau de gravidade, leva frequentemente os pacientes do sexo masculino a também procurarem tais serviços. Nesse caso, quando o tratamento é malconduzido, pode levar à amputação do órgão genital, com profundas repercussões na vida dos homens com DF pacientes e de suas famílias.

A DF tem sido associada à alta utilização de cuidados de saúde e, conforme observado em um estudo americano (EPSTEIN *et al.*, 2006) até 53% dos pacientes com a doença e que tiveram visitas ao pronto-socorro necessitaram, posteriormente,

de internações em hospitais. Embora a prevalência de DF seja baixa em relação a doenças mais comuns, como doenças cardiovasculares, diabetes ou câncer, é uma patologia que requer cuidados de saúde caros para os pagadores devido à alta utilização de pronto-socorro e de internações. Assim, capacitar estes serviços em relação DF constitui um dos desafios dos gestores e profissionais de saúde no SUS (BRASIL, 2015b, d; EPSTEIN *et al.*, 2006).

### **5.2.8 Custo da doença falciforme**

Em todo o mundo, as DFs possuem uma carga de doença substancial que não é tratada adequadamente. Faltam dados precisos, mas a estimativa mundial para crianças nascidas com DF a cada ano é de 400.000, incluindo 300.000 com a forma mais grave – a anemia falciforme. A maior carga é vista na África subsaariana. Esta carga global da DF deve aumentar como consequência da melhora na sobrevivência em países de baixa e média renda. Tal aumento é, em grande parte, impulsionado por dois fatores: crescimento populacional e transição da saúde pública (PIEL *et al.*, 2013a, b).

As DFs podem levar a incapacidades, ocasionando sofrimentos e custos materiais diretos aos pacientes e suas famílias, além de um importante impacto financeiro sobre o sistema de saúde e, ainda, produzirem custos indiretos significativos para a sociedade e o governo, em função da redução da produtividade, perda de dias trabalhados e prejuízos para o setor produtivo (BLOOM *et al.*, 2011).

Intervenções básicas direcionadas aos países mais afetados poderiam salvar a vida de quase 10 milhões de crianças nascidas com DF nas próximas décadas. No curto prazo, a prioridade em países com alta frequência de HbS é identificar nascidos com a DF a fim de fornecer tratamento adequado. Métodos baratos de diagnóstico estão disponíveis para a detecção da HbS, e a relação custo-eficácia dos programas de rastreamento já foi demonstrada (GROSSE; OLNEY; BAILY, 2005; PANEPINTO *et al.*, 2000).

O tratamento contínuo da DF aumentou significativamente a qualidade e a expectativa de vida dessas pessoas. A hidroxiureia é uma opção terapêutica para a prevenção de complicações decorrentes da DF. Tal medicamento é um agente quimioterápico prescrito de acordo com algumas complicações apresentadas pelos pacientes. Seu uso levou à diminuição da recorrência do AVE e da mortalidade sem

aumentar significativamente o custo anual de cuidados por paciente (J\$ 83.250 vs. J\$ 76.901 – dólares jamaicanos,  $P = 0.491$ ). O índice de custo efetivo incremental (ICER) para prevenção de recorrência de AVE foi de J\$ 169.238 (aproximadamente US \$ 1.900), enquanto que para prevenção de mortalidade foi de J\$ 635.843 (US \$ 7.140) por paciente (CUNNINGHAM-MYRIE *et al.*, 2015). Além disso, os custos associados à hospitalização por crises dolorosas foram significativamente menores durante o tratamento com Hidroxiuréia (US \$12 160) em comparação com o grupo que não utilizava o medicamento (US \$17 290) (NIETERT; SILVERSTEIN; ABOUD, 2002).

À medida que novos tratamentos e métodos de diagnóstico para as complicações médicas associadas à DF tornam-se mais amplamente aceitos, fica claro que essas mudanças representarão desafios sensíveis aos gestores do SUS. Um exemplo é o Doppler transcraniano para a prevenção de AVE. Este rastreamento já está incorporado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes terapêuticas da DF no SUS de acordo com a Portaria nº 1.760, de 17 de agosto de 2012 (BRASIL, 2012a) que estabelece recurso a ser disponibilizado aos Estados e Municípios para a realização de Doppler transcraniano e a Portaria 473, de 26 de 2013 (BRASIL, 2013d) que estabelece protocolo de uso de Doppler transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção de AVE em portadores de DF. No entanto, estima-se que apenas uma pequena porcentagem de todos os pacientes com DF teve uma triagem adequada com tal procedimento que é considerado de alto custo. A triagem com DTC é considerada uma terapia profilática contra as possíveis complicações neurológicas da DF (ROSA, 2015).

Aprovado no Brasil, o transplante de medula óssea (TMO) para o tratamento da DF é uma alternativa terapêutica com implicações significativas para o orçamento do SUS. Embora o TMO ofereça o potencial de cura e diminua a utilização futura de serviços de saúde, os custos iniciais e os riscos de mortalidade são substanciais e devem ser cuidadosamente considerados. Apesar da variação internacional na prestação de cuidados de saúde, todos os sistemas têm recursos limitados e restritos e a entrega de procedimentos de "alto custo e baixo volume", como o TMO, é um desafio de saúde pública (SNOWDEN *et al.*, 2012).

Alguns estudos americanos abordaram os aspectos financeiros dos cuidados de saúde associados com a DF. Em todos esses estudos ficou claro que os custos sociais da DF são grandes e que uma proporção de pacientes é responsável pela maior parte dos gastos com a sua saúde, além disso, tais investigações mostram que

a maioria substancial dos custos totais com a saúde dessas pessoas resultam de hospitalizações (BLINDER *et al.*, 2013; CHU *et al.*, 2015; NIETERT; SILVERSTEIN; ABBOUD, 2002).

No que diz respeito aos gastos hospitalares, já na década de 80 avaliava-se o impacto dos custos diretos das internações de pacientes falcêmicos. Estudo americano realizado entre os anos de 1989 e 1993, estimou a ocorrência de 75.000 hospitalizações anuais de crianças e adultos com DF, com um custo direto médio por hospitalização de US\$ 6,300, totalizando US\$ 475 milhões por ano (em dólares de 1996) (DAVIS; MOORE; GERGEN, 1997).

Ainda no que se refere aos custos relacionados às hospitalizações, Bou-Maroun *et al.* (2018) revisaram 75.234 internações hospitalares pediátricas com diagnóstico de DF demonstrando serem gastos mais de US \$900,000,000 (dólares) anualmente em despesas médicas associadas, com um custo médio de hospitalização de \$ 14,337 por estadia. O tempo médio de internação para todas as admissões foi de 3 dias. Entre as principais complicações associadas, os AVEs tiveram o segundo maior custo médio de hospitalização (US \$ 18,956), atrás da STA (US \$ 22,631).

Estudo realizado na Bahia analisou os gastos das internações hospitalares por anemia falciforme no estado. Tal pesquisa apontou, a partir da análise das Autorizações de Internação Hospitalares, que o estado da Bahia gastou R\$ 2.894.556,63 em internações hospitalares por anemia falciforme no período de 2008 a 2014 (MARTINS; TEIXEIRA, 2017). Idade avançada e diagnósticos secundários foram associados ao alto uso de recursos durante as internações por CVO. Esses achados sugerem a necessidade de melhorar a adesão aos cuidados básicos entre crianças mais velhas para prevenir CVOs e padronizar protocolos para gerenciar essas complicações frequentes da DF (RAPHAEL *et al.*, 2013).

Aljuburi *et al.* (2013) demonstraram que existe uma frequência mais elevada de readmissões hospitalares por DF em áreas de maior privação socioeconômica. A maioria das readmissões (mais de 58%) e maior mortalidade hospitalar ocorreu em pacientes que vivem nas áreas mais desfavorecidas economicamente, com o maior risco de internação para pacientes com idade entre 10-19 anos. A literatura mais abrangente sobre status socioeconômico (SES) e doenças crônicas indica uma série de maneiras pelas quais as pessoas provenientes do setor mais carente podem experimentar readmissões hospitalares aumentadas, excesso de mortalidade em

pacientes e consequentes desigualdades na atenção à saúde. Tal fato faz-se especialmente importante quando se trata da população que possui DF já que, na grande maioria dos países (inclusive Brasil), estamos falando de negros e pobres que, aqui, equivale a falar da população menos favorecida da sociedade (ALJUBURI *et al.*, 2013; STRUTHERS *et al.*, 2000).

#### 5.2.8.1 Custos transfusionais

Sangue e seus componentes são produtos vitais de saúde que estão se tornando cada vez mais caros e escassos, embora faltem métodos padrão para quantificar as mudanças progressivas na economia do uso sanguíneo. A redução do quantitativo de doadores, sobretudo em determinadas épocas do ano, e as qualificações cada vez mais rigorosas para a doação são fatores que podem levar a restrições de fornecimento e aumento de custos (GOODNOUGH *et al.*, 1999; PEALER *et al.*, 2003).

Falta de pessoal técnico e de enfermagem, esforços de recrutamento e retenção de doadores, despesas gerais e custos de suprimentos para coletar, processar e administrar com segurança o sangue e seus componentes são fatores que contribuem para os custos transfusionais cada vez maiores (THE COST..., 2005). Acompanhar as complexidades dos Hemocentros, codificar e faturar adequadamente transfusões e serviços relacionados ao ciclo do sangue apresenta um desafio para gestores e pesquisadores da área.

Os estudos de custo-efetividade expressam os resultados como uma proporção entre o custo e os benefícios clínicos, e é necessário um numerador nessa proporção que trate de todas as entradas relevantes. Também é necessária uma estrutura consistente que reflita o estado atual da economia da saúde e contabilize os custos entre instituições, tipos de pagadores, sistemas de distribuição e países. Reconhecendo essas necessidades, a Sociedade para o Avanço do Controle do Sangue (SABM) propôs e organizou uma conferência de consenso para ajudar a definir este numerador e estrutura. Um painel multidisciplinar de especialistas representando instituições de coleta e processamento de sangue, agências governamentais, universidades, hospitais e profissionais de medicina transfusional foi convidado a participar. Usando o modelo proposto pelo Grupo Lewin como ponto de partida, o painel foi encarregado de definir um conjunto de elementos-chave

associados à coleta de sangue total, processos de transfusão e acompanhamento. Os procedimentos da primeira Conferência de Consenso sobre Custo do Sangue representaram um passo importante para a criação de uma metodologia de referência abrangente que pode ser usada para calcular o custo de hemocomponentes de um único doador (BIRKMEYER *et al.*, 1993; ETCHASON *et al.*, 1995; GOODMAN *et al.*, 2003).

As discussões da conferência englobaram uma abordagem abrangente - “doador para receptor”, incluindo atividades que acontecem antes do ato da doação de sangue, estendendo-se por meio de acompanhamento pós-transfusão de curto e longo prazo. O grupo considerou todos os elementos de custo, definidos como atividades, materiais e insumos de serviço relevantes para doadores, pacientes transfundidos e prestadores de serviços de transfusão (GOODMAN *et al.*, 2003).

No geral, considera-se como elementos para cálculo de custos totais: Recrutamento e qualificação de doadores; módulo de coleta de sangue; Processamento de hemocomponentes, exames laboratoriais (do doador e do receptor) e etapa de decisão para liberar ou descartar a unidade; Estoque e armazenamento do serviço de transfusão; preparação pré-transfusional; Administração e acompanhamento da transfusão e, por fim, Rastreamento de resultados de longo prazo (GOODMAN *et al.*, 2003; UBIALI *et al.*, 2008).

Uma vez que a transfusão está pronta para ser administrada a um receptor, há custos de suprimentos relacionados à transfusão (variáveis), incluindo filtros de leucorredução à beira do leito, e custos de equipamentos (fixos) a serem considerados. O acompanhamento de rotina dos níveis de hemoglobina ou plaquetas e outros exames laboratoriais devem ser incluídos. Os programas de gerenciamento de erros envolvem tempo da equipe, treinamento e equipamentos como softwares para notificação dos eventos. Os custos das reações adversas pós-transfusão devem ser incorporados usando as probabilidades de ocorrência; estes irão variar de acordo com o tipo de reação, intervenção necessária e taxa de resolução. O relato de reações adversas requer atenção tanto administrativa quanto profissional e tem implicações para a gestão de riscos e recursos administrativos (GOODMAN *et al.*, 2003; WALLACE, 2001).

Fica cada vez mais claro a importância de estudos de custos no bojo da DF, com intuito de fomentar discussões e contribuir de forma objetiva para a construção de políticas de saúde para esta parcela da população e, principalmente, para auxiliar

na distribuição adequada dos recursos da saúde. Em tempos econômicos difíceis, estudos baseados em evidências para apoiar decisões e gastos em saúde pública tornam-se cada vez mais importantes.

### 5.3 ECONOMIA DA SAÚDE

Economia da Saúde é “a aplicação do conhecimento econômico ao campo das ciências da saúde, em particular como elemento contributivo a administração dos serviços de saúde” (DEL NERO, 2002, p. 20). Os conceitos de economia parecem estar longe da prática rotineira para muitos profissionais de saúde, sobretudo quando se baseiam no ideal de que saúde não tem preço e uma vida salva justifica qualquer esforço. Em contrapartida, a economia foca no bem comum e na gestão dos recursos para esse fim, estudando a sociedade e seus grupos e toma decisões que determinam a utilização e alocação dos recursos entre os membros da sociedade. Todavia, não se pode negar que economia e saúde estão interligadas, particularmente na questão de pesquisa sistemática e a aplicação de instrumentos econômicos que atuem em questões estratégicas e operacionais, dando origem à economia da saúde (ANDRADE *et al.*, 2004; DEL NERO, 2002).

A economia da saúde foi, a princípio, uma área da economia destinada ao estudo da organização, funcionamento e financiamento do setor saúde. O objetivo é auxiliar os gestores em suas tomadas de decisão, levando a um melhor aproveitamento dos escassos recursos frente às muitas necessidades desse setor, aplicando os conceitos e modelos econômicos aos temas relacionados à saúde. Desta forma, a eficiência na aplicação dos recursos não é obrigatoriamente a redução na utilização de verbas, mas, sim, a melhor destinação dos recursos disponíveis, tendo em vista não somente custo, mas eficácia, segurança e efetividade das intervenções, auxiliando no bem-estar da população (MORAES *et al.*, 2006).

Nos Estados Unidos, Europa e alguns outros países desenvolvidos, a economia em saúde é uma área bastante avançada e possui um campo de produção científica e ação governamental bastante desenvolvido. Já no Brasil, esta área está em crescimento, principalmente nas últimas décadas (DEL NERO, 2002).

Observa-se no país que os serviços não correspondem às necessidades reais da população, a distribuição geográfica dos recursos é muito desigual, bem como a má utilização dos recursos disponíveis. Tal situação gera, por consequência, a falta

de controle nos custos dos serviços devido à falta de planejamento. Assim, é responsabilidade do governo o uso racional dos recursos públicos investidos em saúde destinando-os de forma adequada para melhorar os indicadores de saúde (BRASIL, 2009; DEL NERO, 2002).

Buscando-se alcançar a maximização da eficiência do setor saúde, um dos instrumentos utilizados é a compreensão da utilização dos recursos, seus custos e os potenciais ganhos de saúde para a população. O conjunto dos estudos que utilizam estes conceitos pode ser chamado de Avaliação Econômica em Saúde (AE) (BRASIL, 2009).

Um dos instrumentos da economia da saúde, a AE, é tida como uma ferramenta essencial para as tomadas de decisão na área em questão, auxiliando os gestores a observarem o real impacto de determinadas patologias na sociedade, tanto do ponto de vista de agravo à saúde, como as consequências econômicas para a sociedade decorrentes destes agravos. O principal objetivo é auxiliar na tomada de decisão, buscando uma melhor alocação dos recursos disponíveis (MORAES *et al.*, 2006).

A AE pode ser classificada como: incompleta e completa. Na primeira, destacam-se estudos do tipo custo da doença (*cost of illness*) e de “comparação de custos” (*cost comparison*). No “custo da doença” deve ser estimado e quantificado a utilização das inúmeras intervenções preconizadas para uma determinada patologia, em um espaço de tempo estabelecido. Já no tipo “comparação de custos”, é possível comparar a utilização de recursos de duas intervenções pré-definidas para uma determinada doença ou condição e, posteriormente, valorar os recursos utilizados, em termos monetários (MORAES *et al.*, 2006).

Já a AE completa é o instrumento utilizado pela Economia da Saúde para a análise sistemática e comparativa de duas ou mais intervenções na área da saúde, considerando-se os custos e benefícios proporcionados. São os estudos de custo-minimização; custo-efetividade; custo-utilidade e custo-benefício:

- a) custo-minimização é a análise realizada quando duas ou mais intervenções proporcionam o mesmo benefício, diferindo apenas em relação aos custos;
- b) custo-efetividade é a mais comum de todas as avaliações econômicas em saúde. É utilizada quando as intervenções apresentam desfechos clínicos

semelhantes, porém diferenciando-se não só quanto aos custos, mas também quanto à extensão dos efeitos esperados;

- c) custo-utilidade evidencia a preferência do indivíduo ou da sociedade por um estado de saúde ou desfechos específicos. O parâmetro mais comumente utilizado é o “*Quality Adjusted Life Years - QALY*” (sobrevida ajustada à qualidade de vida). Atualmente, este tipo de análise vem crescendo e adquirindo grande visibilidade nas pesquisas, uma vez que possibilita a comparação entre diversas intervenções em diferentes doenças ou especialidades médicas, já que o parâmetro que mensura o ganho de saúde pode ser medido em qualquer condição ou doença;
- d) custo-benefício é um tipo de análise na qual os resultados são estimados em valores monetários, ou seja, medem a relação entre o valor dos custos e dos benefícios de uma determinada intervenção (BRASIL, 2009).

A seguir, será dada ênfase aos estudos de custos da doença, já que é o tipo de estudo utilizado nesta pesquisa.

### **5.3.1 Estudos de custos da doença (*Cost of illness*)**

Os Estudos de Custo da Doença representam um método econômico descritivo que auxiliam na mensuração do impacto da doença para a sociedade quando associados aos dados de prevalência, incidência, morbidade e mortalidade. O objetivo é estimar o impacto de uma doença nos dispêndios em saúde para auxiliar orientando a alocação dos escassos recursos. Podem ser vistos, também, como um complemento da informação epidemiológica tradicional sobre o impacto da doença a nível nacional. É importante ressaltar que esses estudos não pretendem comparar os custos e efeitos de alternativas terapêuticas (BRASIL, 2009).

Inicialmente é essencial definir a perspectiva do estudo, pois deles dependem os diferentes custos de cada doença, sendo importante ressaltar que um estudo não está limitado a um único pagador.

Na perspectiva do órgão gestor do SUS como comprador de serviços públicos e privados de saúde, todos os custos diretos cobertos pelo sistema público deverão ser computados. Na perspectiva do órgão prestador de serviços, deverão ser identificados e quantificados todos os insumos utilizados na produção do serviço/procedimento, aos quais deve ser atribuído um valor monetário, explicitando-se o período de

base e a forma de valoração utilizada. Na perspectiva da sociedade, deverão ser incluídos todos os custos diretos da produção do serviço/procedimento e dos tempos perdidos pelos pacientes e seus familiares, além dos custos relacionados à perda de produtividade e morte prematura. Os resultados deverão ser apresentados separadamente, mostrando-se o impacto de cada um desses itens adicionais na análise realizada. (BRASIL, 2009, p. 21).

Os custos da doença podem ser classificados em quatro categorias: custos diretos médicos, custos diretos não médicos, custos indiretos e custos intangíveis.

- a) *custos diretos médicos*: os custos diretos médicos são aqueles relacionados aos recursos médicos utilizados diretamente para o cuidado em saúde. São, portanto, custos relacionados a medicamentos, exames diagnósticos, atendimentos clínicos, atendimentos por farmacêuticos, serviços de enfermagem, serviço de emergência e hospitalizações. São custos relativamente fáceis de ser mensurados (RASCATI, 2014);
- b) *custos diretos não médicos*: refletem a utilização dos recursos não relacionados à saúde, gerados por consequência da condição e intervenção realizada (cuidados pessoais e as despesas de viagem, por exemplo) (RASCATI, 2014);
- c) *custos indiretos*: os custos indiretos estão associados com a capacidade perdida ou comprometida para trabalhar. Podem ser avaliados através da perda de produtividade ocasionada pela doença/incapacidade ou pela mortalidade precoce atribuída à patologia e, ainda, pela perda de produtividade de um cuidador não remunerado (membro da família, amigo, vizinho). Em outras palavras, é o tempo que o indivíduo deixa o trabalho para receber tratamento ou também a produtividade que é reduzida em consequência da doença ou seu tratamento. Está compreendido dentro do que é considerado o custo societal (RASCATI, 2014);
- d) *custos intangíveis*: são custos relacionados à dor, ansiedade, sofrimento e fadiga, provocados pela doença ou pelo seu tratamento. São custos de difícil mensuração. Apesar de serem importantes para o paciente, ainda são vazios de significado econômico (BRASIL, 2009; RASCATI, 2014).

É importante considerar o impacto dos custos em toda a sociedade, pois a DF é uma doença crônica, logo, uma doença que se manifesta ao longo de toda a vida,

atingindo a fase economicamente produtiva do indivíduo e, portanto, acarretando custos sociais, tais como perdas de produtividade (BRASIL, 2009).

Para estimar os custos diretos avaliam-se as despesas de cada indivíduo e os dados são coletados diretamente da amostra de pacientes (dados primários), gerando um custo médio por paciente. Essas informações, geralmente, estão nos prontuários médicos e o acesso seria facilitado caso eles estivessem informatizados, porém, no Brasil, esta não é a realidade de muitas instituições de saúde, tornando difícil a obtenção das informações e mais trabalhoso o processo de coleta. Além disso, nem sempre todas as informações estão cadastradas em um sistema informatizado e quando há sistema hospitalar nem sempre os dados estão alimentados de forma correta (ZUCCHI; FERRAZ, 2009).

Para o cálculo dos custos indiretos, a abordagem do capital humano é mais comumente utilizada (XU *et al.*, 2016). Esta abordagem tem como vantagem ser considerada simples por poder ser obtida através de informações públicas e de fontes secundárias de dados na grande maioria dos casos. Uma das desvantagens é que as taxas salariais são baseadas na média da população em estudo e não no caso específico do sujeito da pesquisa, o que ocorre em função das dificuldades inerentes a obtenção dessas informações (RASCATI, 2014).

Nos estudos de custo indireto, a perda de produtividade pode ser calculada em termos de dias de trabalho perdido por impossibilidade de acesso ao mercado de trabalho ou desemprego causado pela doença, multiplicado pelo salário médio da população em estudo (JANSSON; GUNNARSSON, 2018).

Por fim, a perda de produtividade é contabilizada pela falta no trabalho seja devido ao tratamento (consulta, exames), seja pela complicação da doença (internação hospitalar). Para quantificar monetariamente esse custo utiliza-se a medida de Produto Interno Bruto (PIB) per capita/dia contabilizando dias perdidos e valor do PIB per capita/dia. No caso da DF, a perda da produtividade é extremamente sensível devido a evolução da doença e isso faz com que o custo indireto relacionado a tal patologia seja relevante (BLOOM *et al.*, 2011).

## 6 MÉTODOS

Para atendermos os objetivos propostos nesta pesquisa utilizamos de metodologias e bases de dados distintas para coleta e análises dos dados. Para a mensuração dos gastos relacionados aos cuidados profiláticos básicos em crianças falcêmicas até os cinco anos de idade e aqueles relativos às hospitalizações, utilizamos apenas dados de fontes públicas. Por se tratarem de estudos realizados a partir de informações de características abertas e das quais era impossível a identificação dos sujeitos, tais pesquisas não foram submetidas à apreciação pelo Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) local, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2013a).

Já para a análise dos custos transfusionais, utilizamos a base de dados do *Recipient Epidemiology and Donor Evaluation-III (REDS-III) Brazil SCD Cohort*. Trata-se é uma coorte criada para definir a prevalência de complicações clínicas com foco nos desfechos transfusionais em uma grande amostra da população brasileira com DF e para criar a infraestrutura para realizar estudos direcionados dentro da coorte. O REDS-III teve aprovação do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa do Brasil (Parecer CONEP nº 347.972 – Anexo A), dos comitês de ética locais de cada centro participante e dos comitês de revisão institucional da Universidade da Califórnia em San Francisco e Research Triangle Institute. Para o uso desse banco de dados fizemos um requerimento (Apêndice A), apresentado previamente à diversos pesquisadores do estudo e aprovado a partir da liberação dos dados solicitados.

Em todas as três investigações, a perspectiva de custos adotada foi a do SUS financiador (pagador), conforme as diretrizes do Ministério da Saúde Brasileiro (BRASIL, 2014). Estes custos são aqueles pagos pelo sistema de saúde aos prestadores de serviços e aos centros de referência para o tratamento da DF, como é o caso dos Hemocentros. Nestas análises foram incluídos os custos diretos médicos (consultas, exames, medicação, etc.). Os custos diretos não médicos (acompanhantes, reabilitação, etc.) e os custos indiretos (perda de produtividade) não foram incluídos.

A seguir apresentam-se de maneira pormenorizada as metodologias das distintas investigações realizadas durante a construção desta pesquisa de doutorado.

## 6.1 MÉTODO DO ARTIGO 1

Trata-se de um estudo descritivo baseado nas Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado em DF do Ministério da Saúde (BRASIL, 2015b) e na Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001 (BRASIL, 2001c) para calcular os custos do tratamento profilático de crianças com DF até os cinco anos de idade. Para isso, considerou-se os valores unitários e a periodicidade dos procedimentos, exames, consultas médicas, vacinas e antibioticoprofilaxia (Fenoximetilpenicilina) preconizados pelo MS, desconsiderando a variável de adesão ao tratamento.

Os valores dos medicamentos foram obtidos na página de consulta pública da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O Banco de Preços CMED contém os preços máximos de medicamentos por ingrediente ativo, para compras públicas nas categorias preço de fábrica (PF), preço máximo de venda governamental (PMVG) e preço máximo ao consumidor (PMC). O PF é o preço máximo permitido para venda a farmácias, drogarias e órgãos da administração pública. O PMVG é o preço-teto para a compra de medicamentos incluídos na lista de produtos sujeitos ao Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) e de todos os medicamentos adquiridos por decisão judicial do PMC, que é o preço a ser cobrado pelo comércio varejista de medicamentos, ou seja, farmácias e drogarias.

Nesta investigação, utilizou-se o PF da Tabela de Preços de Medicamentos na versão atualizada (BRASIL, 2022c), e não foi incluída a alíquota do ICMS - Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços. Assim, o preço unitário foi calculado considerando o PF dos medicamentos dispensados rotineiramente aos pacientes com DF e a dosagem preconizada.

Para os exames complementares de imagem, laboratoriais e consultas médicas foi utilizado o Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e meios auxiliares de locomoção do SUS (SigTap/Datasus). Esta é uma ferramenta de consulta para todos os procedimentos que podem ser realizados em um hospital e ambulatório que integram a Tabela de Procedimentos Unificados do SUS. Os valores aplicados para o cálculo dos custos relativos ao calendário vacinal para a DF foram extraídos da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). A perspectiva dos custos adotada foi a do SUS como pagador, ou seja, pagos pelo sistema de saúde aos prestadores de serviços e aos centros de referência para o tratamento da DF da rede pública (BRASIL, 2022d).

Os custos foram calculados como um produto entre os recursos utilizados e o valor unitário de cada item, por paciente, e foram excluídos os custos de possíveis complicações da doença que determinariam a atenção terciária e/ou quaternária. A cotação do dólar considerada para toda a pesquisa foi de R\$ 5.395 que foi a cotação média do ano de 2021.

A pesquisa para a fundamentação teórica desta análise foi realizada na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine/PubMed) no período de janeiro/2009 a junho/2021, com os descritores: anemia falciforme AND custos AND análise de custos e suas variações de acordo com os cabeçalhos de assuntos médicos (MeSH).

Esta investigação foi realizada a partir de dados de características abertas e dos quais era impossível a identificação dos sujeitos. Assim, considerando a metodologia utilizada, o presente estudo não foi submetido à apreciação pelo Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) local, conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Ademais, foi realizada apenas consulta ao Serviço de Pesquisa da Fundação Hemominas, conforme rotina institucional.

## 6.2 MÉTODO DO ARTIGO 2

### 6.2.1 REDS-III

O REDS-III Brazil foi estabelecido para definir a prevalência de complicações clínicas com foco nos resultados de transfusão em uma grande amostra da população brasileira com DF e criar a infraestrutura para realizar estudos direcionados dentro da coorte.

Tal estudo foi uma colaboração de pesquisadores brasileiros em seis unidades de saúde (chamadas Hemocentros) – Fundação Hemominas em três cidades (Belo Horizonte, Juiz de Fora e Montes Claros); Hemorio no Rio de Janeiro; Hemope em Recife; Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e pesquisadores americanos do Vitalant Research Institute (San Francisco, CA) e Research Triangle Institute (RTI; Rockville, MD). A pesquisa faz parte do componente internacional do programa multicêntrico US National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) REDS-III que realiza estudos focados na segurança e adequação do suprimento de sangue

e impacto da transfusão de sangue em destinatários nos Estados Unidos, Brasil, China e África do Sul. O período de acompanhamento da coorte de pacientes brasileiros com DF foi de novembro de 2013 a agosto de 2018.

Adultos (acima de 18 anos) e pacientes pediátricos (menores de 18 anos) com diagnóstico confirmado de doença falciforme SS, SC, Sbeta0 (SB0), ou Sbeta+ talassemia (SB+) que estavam ativos nos hemocentros participantes do REDS-III foram elegíveis para o estudo. Aqueles diagnosticados com SD e SQuebec CHORI foram incluídos no SS, e aqueles com S/HPFH e S/KWoolwich foram incluídos no SB+. Todos os pacientes foram randomizados independentemente da idade, sexo ou raça. Durante o período da pesquisa, os participantes visitaram os hemocentros para coleta de informações, caracterizando as três fases da coorte: 1) Inscrição; 2) Acompanhamento 1 (FU1) e 3) Acompanhamento 2 (FU2). Tais informações foram coletadas por meio de entrevistas e análise de prontuários e registradas no Software SMS (Sistema de Gestão de Estudos). O consentimento informado por escrito (e assentimento, quando apropriado) foi obtido dos participantes e/ou dos pais ou responsáveis por eles.

### **6.2.2 Participantes da amostra**

Na presente investigação, realizou-se a análise descritiva dos pacientes da coorte REDS-III. Os critérios de inclusão foram: participantes do REDS-III, submetidos ao menos uma transfusão de CH a partir dos 12 meses que precederam a inscrição no estudo. O critério de exclusão foi não apresentar histórico transfusional no período investigado. Foram analisados dados de 1118 pacientes que atendiam tais critérios. O episódio de transfusão foi definido como um evento de transfusão de sangue, que pode incluir a administração de uma ou mais unidades de hemácias. Realizou-se a caracterização sociodemográfica dessa amostra específica e, posteriormente, analisou-se os custos diretos médicos relacionados à hemoterapia.

### **6.2.3 Análise dos dados**

O plano de análise inicial contemplou a distribuição de frequência das variáveis de interesse. Para a caracterização sociodemográfica da amostra, foram consideradas as seguintes variáveis: idade (em toda a coorte), sexo e cor auto

referida. Os relacionados à terapia transfusional foram: o número de transfusões realizadas; tipo de cada hemocomponente utilizado; método de transfusão (simples ou troca) e o número de pacientes aloimunizados. As informações foram categorizadas por genótipo da doença. Para as variáveis contínuas, foram calculados a média e o desvio padrão e, para as variáveis discretas, foi realizada a distribuição de frequência.

#### **6.2.4 Análise de custos**

Os custos transfusionais totais foram calculados como produto entre os recursos utilizados e o valor unitário de cada item, por transfusão, considerando apenas o módulo do receptor. Foram considerados os valores pagos para o processamento de sangue a cada unidade transfundida; os exames pré-transfusionais; os custos relativos aos métodos transfusionais; os dos processos de desleucotização e irradiação, além daqueles devidos aos procedimentos imunohematológicos. Para cada unidade de CH transfundida na coorte foi considerado o valor do processamento de sangue.

O Ministério da Saúde e Protocolos clínicos institucionais preconizam a utilização de CH desleucotizados e fenotipados, sempre que possível, na DF. A legislação brasileira, através da Portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016 (BRASIL, 2016) sugere a extensão da compatibilidade fenotípica para os sistemas sanguíneos mais imunogênicos (Rh, Kell, Duffy, Kidd e MNS) no caso de pacientes falcêmicos. O cálculo de custos, no presente estudo, considerou-se os valores pagos à fenotipagem estendida, que deve ser realizada aos 12 meses de vida em pacientes com DF (BRASIL, 2016, 2018). O valor do procedimento foi considerado uma única vez na amostra. Os exames pré-transfusionais obrigatórios (determinação do grupo ABO, antígeno D do sistema Rh, Pesquisa de Anticorpos Irregulares - PAI e prova de compatibilidade) foram considerados em cada transfusão.

Os valores unitários dos recursos, insumos e procedimentos de hemoterapia foram obtidos a partir de fontes públicas: Tabela de Procedimentos Unificada do SUS, disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais – SIGTAP (BRASIL, 2022d), que é uma ferramenta de consulta que disponibiliza os valores de todos os procedimentos realizados no âmbito ambulatorial e hospitalar pelo SUS. O método de

custeio utilizado foi o macrocusteio de cima para baixo. A perspectiva de custos adotada neste estudo considerou o SUS como pagador.

A Tabela 1 mostra os valores de cada procedimento considerado para o cálculo dos custos transfusionais.

Tabela 1 – Valores unitários dos procedimentos hematológicos e imunohematológicos

Procedimentos	Valores (R\$)
Transfusão simples de concentrado de hemácias	8,09
Transfusão de troca manual	8,09
Exames pré transfusionais I (determinação de grupo sanguíneo ABO e do antígeno D do sistema Rh e Pesquisa de Anticorpos irregulares pelo método da antiglobulina humana)	17,04
Exames pré transfusionais II (Prova Cruzada)	17,04
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	10,00
Fenotipagem Rh e Kell	10,65
Painel de Hemácias	10,65
Desleucotização de Concentrado de Hemácias	45,00
Processamento de Sangue	10,15
Irradiação de sangue e componentes destinados a transfusão – Concentrado de Hemácias Irrradiado	13,61
Preparo de componentes lavados – Concentrado de Hemácias Lavado	5,00
Teste direto de antiglobulina humana (TAD)	2,73
Transfusão de Componentes Irrradiados	17,04
Genotipagem	214,38

Fonte: Elaborada pela autora (2022). Baseada em informações de Brasil (2022d).

Uma limitação identificada em nosso estudo foi a dificuldade de determinar o número exato de módulos transfusionais executados para cada procedimento hemoterápico, assim, considerou-se apenas um teste por unidade transfundida. Nos pacientes com DF aloimunizados foram acrescidos valores relativos à realização do exame de identificação de anticorpos irregulares (painel de hemácias) e teste de antiglobulina direta. Nos aloimunizados que encontravam-se em regime de transfusão crônica foi considerado o custo com a Genotipagem, conforme protocolos institucionais.

Todos os custos foram apresentados em dólares americanos usando uma taxa de conversão de \$ 1 dólar americano = R\$ 5,01 (em 21 de março de 2022).

O Comitê Nacional de Ética em Pesquisa do Brasil (Parecer CONEP nº 347.972), os comitês de ética locais em cada centro participante e os comitês de revisão institucional da Universidade da Califórnia em São Francisco e da RTI aprovaram o estudo. Registro Grant NIH SCDHHSN2682011000071.

### 6.3 MÉTODO DO ARTIGO 3

Trata-se de um estudo descritivo baseado em informações sobre a DF extraídas do banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – Datasus. O período de análise compreende os dados apresentados no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) entre as competências 01/2013 e 12/2018, inclusive.

Os dados utilizados para análise das internações hospitalares por DF são oriundos dos bancos de dados “Autorização de Internação Hospitalar (AIH) Reduzida” e “Serviços Profissionais” do SIH disponíveis no sítio eletrônico do Datasus. Para descompactação e tabulação dos dados foram utilizados os softwares TabWin e Microsoft Excel. Os casos foram selecionados pela morbidade, de acordo com a 10ª Classificação Internacional de Doenças - CID 10 (BRASIL, c202-). Como critério de inclusão, na seleção dos casos foram incluídos os códigos da CID referentes à doença falciforme, informados no campo “diagnóstico principal”: D57.0 (anemia falciforme com crise), D57.1 (anemia falciforme sem crise) e D57.2 (transtornos falciformes heterozigotos duplos). A alimentação dos dados desse sistema envolve o preenchimento e digitação de documentos específicos presentes nos serviços hospitalares conveniados ao SUS. As hospitalizações e os dados são derivados das AIH.

Foram tabulados as seguintes variáveis por região para os atendimentos de interesse: idade, raça/cor, número de AIHs, média de permanência (dias de permanência/número de AIHs), taxa de mortalidade (número de óbitos/número de AIHs), taxa de invasão municipal (percentual de AIHs de pacientes com município de origem diferente do de atendimento), ticket médio (valor total/número de AIHs), taxa de uso de Unidade de Terapia Intensiva - UTI (número de AIHs com utilização de UTI/número de AIHs), AIHs por habitante, quantitativo e valor dos principais procedimentos, atos profissionais (principais procedimentos secundários/especiais realizados). Todos os valores monetários foram corrigidos utilizando-se como

parâmetro o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) tendo como referência os preços de dezembro de 2018. Para fins de comparação, os valores foram convertidos em dólar americano, considerando a cotação no momento da análise (um real = 3,79 dólares).

Os dados levantados foram registrados e compilados em planilhas eletrônicas (Excel), a análise foi realizada por meio de seleção e comparação das informações coletadas, possibilitando a construção da discussão e resultados da pesquisa.

No que tange aos aspectos éticos, tendo em vista que este estudo utiliza de dados com característica aberta, não foi necessário o encaminhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, e 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2013a).

## 7 RESULTADOS

Os resultados dessa pesquisa estão apresentados em três artigos dispostos da seguinte forma: para a análise do eixo sobre os cuidados básicos de crianças com DF até os cinco anos de idade, elaborou-se o artigo 1: “Analysis of the costs of the basic care line for sickle cell disease in Brazilian children under 5 years of age”, publicado no periódico Hematology, Transfusion and Cell Therapy. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1184>. No que diz respeito aos custos relativos à terapia transfusional, contruiu-se o segundo artigo: “Costs associated with transfusion therapy in sickle cell disease in Brazil”, que se encontra em revisão final e escolha de periódico. Por fim, para a análise acerca dos custos hospitalares na DF, elaborou-se o terceiro artigo: “Sickle Cell Disease: analysis of hospitalizations covered by the unified health system (SUS) in Brazil in the 2013-2018 period”, submetido à Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde.

## 7.1 ARTIGO 1: ANALYSIS OF THE COSTS OF THE BASIC CARE LINE FOR SICKLE CELL DISEASE IN BRAZILIAN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE

### ARTICLE IN PRESS

HEMATOL TRANSFUS CELL THER. 2022;xxx(xx):1–6



HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY

www.htct.com.br



#### Original article

### Analysis of the costs of the basic care line for sickle cell disease in Brazilian children under 5 years of age

Franciane Vilela Réche Réche da Motta <sup>a,\*,c,d</sup>, Samara De Paula Silva Souza <sup>a</sup>,  
Lucas Augusto Niess Soares Fonseca <sup>a,b</sup>, Alfredo Chaoubah <sup>b,c</sup>,  
Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues <sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Presidente Antonio Carlos Juiz de Fora, Brazil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brazil

<sup>d</sup> Fundacao Hemominas, Juiz de Fora, MG, Brazil

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 24 March 2022

Accepted 8 September 2022

Available online xxx

##### Keywords:

Sickle cell disease

Cost of illness

Antibiotic prophylaxis

Immunotherapy active

#### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate and estimate the cost of basic care in sickle cell disease (SCD) for patients under five years of age, within the scope of the Unified Health System (SUS) and to discuss the costs related to possible complications of the disease from the literature.

**Methods:** The main management and conduct recommendations in the SCD up to five years of age, with healthy and baseline health status, were extracted from the Basic Guidelines of the Care Line in the SCD of the Ministry of Health. Systematic data regarding costs of medicines were extracted from the Medicine Market Regulation Chamber. The SUS Table of Procedures, Medicines and Orthotics, Prosthetics and Auxiliary Means of Movement Management System was the guide for the values of complementary exams, as well as for medical consultations. The values applied to calculate the vaccination schedule were extracted from the Pan American Health Organization, adopting the perspective of the SUS-paying costs.

**Results:** The total cost obtained for basic care of SCD in children up to five years of age, including the use of antibiotic prophylaxis, immunizations and the performance of transcranial Doppler ultrasound in the prevention and early detection of cerebrovascular accidents was, on average, \$1020.96.

**Conclusion:** The cost-effectiveness of prophylaxis in SCD, up to five years of age, exceeds the expenses resulting from hospitalizations due to complications of the disease. The study of expenses associated with SCD could be used to establish public policies, improve prevention strategies and treat the symptoms and complications of the disease.

© 2022 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Corresponding author at: Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brazil.

E-mail address: [franvilela@hotmail.com](mailto:franvilela@hotmail.com) (F.V.R. Réche da Motta).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1184>

2531-1379/© 2022 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

The first scientific report on Sickle Cell Disease (SCD) was written in 1910 by the American scientist James B. Herrick.<sup>1</sup> The term SCD refers generically to a set of recessive genetic and hereditary alterations, resulting from a mutation in the gene that encodes the  $\beta$ -subunit of Hemoglobin (Hb). This mutation occurs in the sixth position of chromosome 11, responsible for the synthesis of Hb, with the substitution of Glutamate by Valine (Glu6Val,  $\beta$  S), leading to the production of an anomalous Hb - HbS, which determines the pathophysiology of SCD.<sup>2</sup> In the homozygous form (HbSS), there is a formation of a pathological tetramer Hb ( $\alpha 2\beta S$  2, HbS), constituting the most frequent and severe form of SCD, called Sickle Cell Anemia (SCA). The other types of SCD include the heterozygous double forms, such as  $S\beta$ -thalassemia, where there is an HbS mutation associated with thalassemia, to HbSC, HbSD or HbSO Arab. The phenotypic variability results from the levels of HbFetal (HbF) and the concomitant inheritance with  $\alpha$ -thalassemia, which determines a better prognosis for SCD.<sup>3–5</sup>

The pathophysiological mechanisms related to SCD are complex and not completely understood. It is known that the presence of HbS alters the conformation of erythrocytes, which when deoxygenated, undergo reversible polymerization changing the flexible erythrocyte biconcavity, taking on a rigid and elongated shape, with a sickle appearance.<sup>5,6</sup> It is described as a consequence of the presence of HbS and the decrease in oxygen affinity, changes in the morphology of the red blood cell membrane, with a reduced time in useful survival when compared to healthy erythrocytes (from 120 to 15 days), increased oxidative stress, free Hb and intra- and extravascular hemolysis, altered arginine metabolism, activation of the innate immune system and endothelial cell adhesion in vaso-occlusion, which may culminate in multiple organ failure and oxidative and inflammatory stress.<sup>2,4,6–9</sup>

Every year, approximately 300,000 children are born with SCA in the world and it is predicted that by 2050, this number could reach 400,000/year. SCD is considered a global and growing public health problem, in which approximately 7% of the world population has some Hb disorder, with SCA being the most frequent.<sup>2,7,8,10</sup> In Brazil, free and early diagnosis is carried out through the National Neonatal Screening Program.<sup>11</sup> In the healthcare service specialized in hemoglobinopathies, the introduction of antibiotic prophylaxis and the continuous use of folic acid is started. Prophylactic care represents the essence of treatment, especially in the first five years of life.<sup>11</sup> This period of life was considered as having the highest mortality and severe complications of SCD, such as microinfarcts due to diffuse microvascular vaso-occlusion, acute chest syndrome (ACS), stroke, splenic sequestration, aplastic crisis and bacterial infections, which, together with the painful crisis, lead patients to hospital admissions, which may result in death.<sup>2,7–10</sup>

The Brazilian literature on aspects related to the costs of SCD was very limited and scarce and the complete calculation could be complex due to possible complications related to the disease. On the international scene, Kauf et al. (2009)<sup>12</sup> and Bou-Maroun et al. (2018)<sup>13</sup> described costs associated with SCD complications among children and adults. The objective

of this study was to evaluate and estimate the cost of basic care in SCD for patients under five years of age, within the scope of the Unified Health System (SUS) and to discuss the costs related to possible complications of the disease from the literature.

## Methods

This study was based on the Basic Guidelines of the Line of Care in SCD of the Ministry of Health (MH) (2015)<sup>2</sup> and Portaria n° 822/2001<sup>14</sup> to calculate the costs of procedures, exams, medical appointments and basic medications in the treatment of children with SCD. The MH government guidelines and official documental analysis were complied with, as recommended by Bardin.<sup>15</sup>

The unit costs of the resources were obtained from public sources: the prices of the medicines were obtained from the public consultation page of the Medicine Market Regulation Chamber (CMED) and the values related to complementary imaging, laboratory and medical appointments were extracted from the SUS Unified Procedures Table, available in the Management Table of Procedures, Medicines, Orthoses, Prostheses and Special Materials (<http://sigtap.datasus.gov.br/>). This is a tool for consulting for all procedures that can be performed at a hospital and at an outpatient clinic that integrate the SUS Unified Procedures Table. The costs applied to calculate the vaccination schedule in the SCD were extracted from the Pan American Health Organization (PAHO). The cost perspective adopted was that of the SUS as the payer, that is, paid by the health system to service providers and reference centers for the treatment of SCD in the public network.

The CMED Price Database contains the maximum drug prices per active ingredient, for public purchases in the factory price (PF), maximum government sale price (PMVG) and maximum consumer price (PMC) categories. The PF is the maximum price allowed for sale to pharmacies, drugstores and public administration entities. The PMVG is the price ceiling for the purchase of medicines included in the list of products subject to Price Adequacy Coefficient (CAP) and of all medicines purchased by a court decision the PMC, which is the price to be charged by the retail drug trade, that is, pharmacies and drugstores.

The PF of the Medicines Price Table was used in the updated version (2022) and the Tax on Circulation of Goods and Services (ICMS) rate was not included. Thus, the unit price was calculated considering the PF of drugs routinely dispensed to patients with SCD. The costs were calculated as a product between the resources used and the unit value of each item, per patient and the costs of possible complications of the disease that would determine tertiary and/or quaternary care were excluded. The exchange rate of the dollar considered for the whole research was R\$5,395, which was the average exchange rate in the year 2021.

The research for the theoretical basis of this article was performed in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine/PubMed) database between January 2009 and June 2021, with the descriptors: sickle cell anemia AND costs AND cost analysis and its variations according to with Medical Matters Headers (MeSH).

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Fundação Hemominas and was registered under number 3,489,059.7.

prophylaxis against fulminant sepsis by encapsulates with a differentiated vaccination schedule and antibiotic therapy).

## Results

The care related to children under five years of age with SCD, in a stable and basal state of health, according to the Basic Guidelines for the Healthcare Line of the Ministry of Health (2015),<sup>2</sup> with its frequency and cost are described in Table 1.

The sum of the values for all procedures listed in Table 1 was \$1020.96 (value obtained for the total cost of primary care for children under five years old with SCD, including

## Discussion

Healthcare for people with chronic diseases must be continuous, coordinated, multidisciplinary and comprehensive, so that the demands triggered by the disease are minimized. Improving the survival and quality of life of these patients is based on general and preventive measures. The daily life of the child with SCD, from the establishment of the diagnosis, changes drastically, starting to be guided by the conditions and limitations of the disease and treatment, which can lead

**Table 1 – Basic handling and care costs for patients with SCD under five years of age.**

Care	Periodicity	Yearly	5 years	Unitary value	Total cost
Medical appointment*	Varies with age	–	13	\$1.85	\$24.10
Follow-up at a Reference Service for Neonatal Screening for Patients with a Diagnosis of Sickle Cell Diseases - Annual Multidisciplinary Service	Yearly	1	5	\$4.64	\$23.23
Hemoglobin	Every medical appointment	–	13	\$0.28	\$3.69
Blood count with reticulocytes	Every 4 months	3	15	\$1.27	\$19.02
Hb Electrophoresis	Initial	–	1	\$1.00	\$1.00
Quantification of HbF	Initial	–	1	\$0.51	\$0.51
Ferritin	Yearly	1	5	\$2.89	\$14.45
Latic dehydrogenase (LDH)	Every medical appointment	–	13	\$0.68	\$8.87
Serum albumin	Yearly	1	5	\$0.34	\$1.71
Search for Alloantibodies against basal erythrocytes	At 12 months	–	1	\$ 3.82	\$ 3.82
Alanine aminotransferase (ALT)	Yearly	1	5	\$0.37	\$1.86
Aspartate aminotransferase (AST)	Yearly	1	5	\$0.37	\$1.86
Alkaline Phosphatase (AF)	Yearly	1	5	\$0.37	\$1.86
Gamma-glutamyl-transferase (GGT)	Yearly	1	5	\$0.65	\$3.25
Total bilirubin and fractions	Yearly	1	5	\$0.37	\$1.86
Urea	Yearly	1	5	\$0.34	\$1.71
Creatinine	Yearly	1	5	\$0.34	\$1.71
Uric acid	Yearly	1	5	\$0.34	\$1.71
Type I Urine	Yearly	1	5	\$0.69	\$3.43
24 h microalbuminuria	Yearly	1	5	\$0.38	\$1.89
Phenotyping K. FYA. FYB. JKA. JKB in gel	Initial	–	1	\$1.85	\$1.85
Phenotyping Rh and Kell	Initial	–	1	\$1.97	\$1.97
Transcranial Doppler	Annually de 2–17 years	1	4	\$21.69	\$86.75
Electrocardiogram	Every 2 years	–	2	\$0.95	\$1.91
Doppler echocardiogram	Every 2 years	–	2	\$7.40	\$14.81
13- Valent Antipneumococcal vaccine	Varies with age	–	3	\$13.25	\$39.75
ACWY Meningococcal vaccine	Single dose	–	1	\$18.55	\$18.55
Pediatric Hepatitis A vaccine	Single dose	–	1	\$7.58	\$7.58
BCG vaccine**	Single dose	–	1	\$0.30	\$0.30
Hepatitis B vaccine	Varies with age	–	3	\$0.49	\$0.49
DTP + Polio vaccine***	Varies with age	–	3	\$12.09	\$36.27
Yellow Fever vaccine	Varies with age	–	2	\$1.31	\$2.61
Triple Viral vaccine	Single dose	–	1	\$5.11	\$5.11
Variola vaccine	Single dose	–	1	\$15.47	\$15.47
Folic Acid Oral Solution 0.2 mg/mL - 30 mL****	Daily	3	15	\$1.24	\$18.73
Phenoxymethylpenicillin 60 mL Reconstituted Oral Solution*****	Daily	42	210	\$3.08	\$647.32
			TOTAL	\$133.66	\$1020.96

\* Annual frequency of Medical appointments by age group: < 6 months Monthly 6 months Bimonthly 1 to 5 years Quarterly.

\*\* BCG vaccine stands for "Calmette & Guérin Bacillus", against tuberculosis.

\*\*\* DTP + Polio vaccine stands for "vaccine against Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Poliomyelitis".

\*\*\*\* Conversion according to the package insert 1 mL (mL) = 20 drops Daily dose 1 mg (mg) = 5 drops.

\*\*\*\*\* Conversion according to package insert 125 mg = 200,000 International Units (UI) = 2.5 mL.

to a long journey, interspersed with fears, anxieties, uncertainties and frustrations. The Primary Healthcare (PHC) team, as well as the other services in the care network, must be guided by a continuous, integral and active follow-up of these children.<sup>16-18</sup>

The Family Health Strategy had a pivotal role in assisting people with SCD. Bonding patients and their families with the health team is essential to facilitate understanding of the disease, predict risk situations and avoid complications that require hospital admission, thus helping to adhere to basic therapeutic measures.<sup>19</sup>

SCD carriers are exposed to different circumstances that can determine a reduction in their quality of life. Continuing education of health professionals on the management of SCD and health learning activities for both patients and family members must be stimulated to increase the rates of adherence to the recommended therapy, reduce disease exacerbations and improve the quality of patients' lives.<sup>18</sup>

Also, in the context of PHC, the importance of monitoring growth and development, monitoring adherence to prophylactic antibiotic therapy and routine and special calendar vaccines are highlighted, including guidelines with an emphasis on personal care, the environment and other triggering factors of acute episodes.<sup>20</sup> Simple measures taken at this level of the Healthcare Network help to reduce the need for more complex services and, therefore, the costs related to the pathology.

Estimating the cost of treating patients in specific therapeutic regimens is complex, but extremely important to support the development and implementation of public health policies. Therapeutic measures in SCD can impose a significant financial impact on the SUS, as they involve regular multidisciplinary appointments, genetic counseling, differentiated immunization regimen, prophylactic use of penicillin, periodic laboratory tests, biannual cardiopulmonary assessments, continuous use medications, blood transfusions,<sup>2</sup> in addition to the regular annual screening for the early detection cerebrovascular disease between 2 and 17 years and, in cases of changes in cerebral blood flow velocity (CBFV), measured in reduced intervals,<sup>17</sup> as well as the appropriate individualized and instituted therapeutic. Added to this, the epidemiology of SCD is high in incidence, especially in the population of African descent, who in Brazil, are people with greater social vulnerability.

The cost analysis in SCD is an instrument that enables the ideal planning to face this genetic pathology that is highly prevalent in the population. It was observed that the total cost of basic therapeutic measures recommended by the MH was \$1020.96 per patient under five years of age, procedures with a low value, considering the budget allocated to health in Brazil, especially when compared to the costs of complications likely to occur if these primary measures are not offered to patients and/or followed by them. According to the Brazilian Federal Government's Transparency Portal,<sup>21</sup> spending on the health sector in 2019 (pre-pandemic period) was \$727,149,561.21. Considering this value and the epidemiology of the disease in the country (approximately 3000 live births annually), the basic costs of sickle cell patients up to five years of age do not have a significant impact on this budget.

The main objectives of such measures are to reduce the complications of the pathology and improve the quality of life of these individuals, as well as to reduce costs related to the disease. The costs of prophylactic measures against infections were shown to be lower, especially when compared to those related to the management of possible infectious complications. The vaccine and antibiotic prophylaxis recommended by the Brazilian Society of Pediatrics, through simple and low-cost measures, when instituted early, can change the course of the pathology and improve the quality of life of these patients. In Brazil, the total cost of such therapy was \$666.05/per patient, adding the recommended vaccines and phenoxymethylpenicillin. It is noteworthy that the cost of this medication is the highest among the therapies recommended for sickle cell patients under five years of age. Despite this, the value is considered low, compared to the efficiency of prophylaxis, significantly impacting the reduction of SUS expenses with highly complex services.

Regarding studies on SCD, the literature in general addresses the costs associated with hospitalization within different complications, which raises and distorts the estimated cost of care for these patients, since the healthcare needed at the hospital level is generally more costly than comprehensive healthcare at primary and secondary levels of the health network.

On the international scene, Kauf et al. (2009)<sup>12</sup> described an average monthly cost, related to SCD and its complications, of \$471 per patient aged 0 to 9 years. In the 30 to 39 age group, the average monthly cost was the highest, reaching \$1913. The characteristic of these costs, in the study, was the increase up to the age of 30 years and the decrease until the age of 64 years. In Bou-Maroun et al. (2018),<sup>13</sup> patients with SCD cost \$14,337 per hospital stay due to complications. Black patients accounted for the majority of admissions. Individuals between 16 and 20 years old accounted for 38.4% of admissions. The overall mortality associated with any hospital stay was 0.1%. The presence of congenital heart disease, sepsis, stroke or acute chest syndrome (ACS) increased the risk of patient death during pediatric hospitalizations, in addition to increasing its cost.

In Brazil, few studies have been published evaluating the financial and budgetary issues of the care line for chronic diseases. Lobo et al. (2022)<sup>22</sup> studied the costs associated with the treatment of sickle cell disease (SCD) in low- and middle-income countries and reported that analgesics, antibiotics and housing were at the forefront of most expenses in SCD acute events. Hospitalization costs were higher among children, compared to adults.

The severity degrees of SCD are extremely variable, defined by several causal factors, which determine the complexity of the illness phenotypes. As a result, a significant variation in health costs was observed.<sup>23</sup> Shah et al. (2020)<sup>24</sup> developed an SCD severity score that considered factors, such as age, number of hospitalizations for a vaso-occlusive crisis in the last year, diagnosed target organ damage, present chronic pain and patient genotype. With these parameters, three classes of severity were stratified: Class I) demands less care for the health system; Class II) presents a chronic condition with some degree of damage to target organs, and; Class III) requires frequent hospitalizations.

In children and young adults, hospitalizations resulting from cardiac complications, sepsis, stroke, acute chest syndrome (ACS) and multiple organ failure, in addition to the high cost to the system, are related to high in-hospital mortality rates.<sup>25</sup> The knowledge of expenses associated with SCD can be used as an important tool to improve strategies for the prevention and treatment of symptoms and complications of the disease, resulting in better care and reduced costs and mortality.

Martins and Teixeira (2017)<sup>26</sup> described the profile of hospitalizations for sickle cell disease and the calculation of costs in the state of Bahia and outlined the costs related to hospitalizations.

Estimating the cost of care is both relevant and a priority in ensuring the proper allocation of resources and reimbursements. Most studies on the cost of illness focused on a few aspects of care, such as hospitalizations and medical appointments, and no studies were found that examined healthcare expenditures exclusively for children under five years old. Another fact to be considered is that most studies were based on samples from North America, with large discrepancies between health systems, which makes a poor correlation with public health policies in Brazil.<sup>23</sup>

Considering that basic care in SCD proposed by the MH of Brazil has a budget of \$1020.96, all expenses arising from the use of more complex drugs, procedures, hospitalizations and surgeries bring a greater burden to the public health system. In this sense, it is important to adopt the measures listed in the aforementioned guideline,<sup>2,17</sup> especially those taken in the PHC, so that the natural history of SCD can be controlled and closely monitored. Neonatal Screening, which aims at the earliest possible diagnosis and antibiotic prophylaxis, minimizing mortality due to encapsulated germs in children with SCD in the age group in question, deserve special mention.

It has been observed that several actions and services provided in the Basic Guidelines of the Sickle Cell Disease Care Line occur inappropriately, mainly due to the structuring of the Care Network and the irregular availability of services in different regions of the country. A study performed in northeastern Brazil,<sup>27</sup> a region with a high incidence of SCD, showed that 87.5% of patients did not regularly attend scheduled consultations and that most performed the recommended routine exams in an unsatisfactory manner, with blood count, ferritin and lactic dehydrogenase being inadequately periodically performed by 77%, 79.1% and 94.8% of patients, respectively. The transcranial doppler was performed in only 20.8% of the research participants. Failure to carry out such therapies as recommended incurs an increase in costs related to SCD, as it leads to greater complications that demand more specialized services and, consequently, more expensive than the follow-up described in our research.

The implementation of public health policies in Brazil instituted by the Federal Constitution of 1988 was partially conditioned by the process of small, chronic financing of SUS, which can be characterized by insufficient allocation of budgetary and financial resources, both to fully comply with the constitutional principles of universality, integrality and equity and for the comparative comparison with other

countries that adopt public health systems similar to the Brazilian one.<sup>28</sup>

The international and national literature presents few articles correlating the costs of primary healthcare. Some articles show the high cost of hospitalization.<sup>22,26,29,30</sup> The scope of our work focused on the study of the cost of basic actions and not on tertiary and quaternary care. The relevance of this research is the novelty and the creation of an instrument for consultation, helping health managers and professionals in the proper allocation of resources. The importance of training professionals in the Healthcare Network is vital in helping the early identification of possible complications, with the possibility of unburdening the public health service, strengthening prevention and support from a holistic view of the patient, as recommended by the World Health Organization (WHO).

## Conclusion

The costs of managing Sickle Cell Disease in children under five years of age, according to the guidelines of the Brazilian Ministry of Health<sup>2</sup> and recommended by Portaria 822/2001,<sup>14</sup> are not high. The early diagnosis through neonatal screening, antibiotic prophylaxis, extended active immunization (vaccines), multidisciplinary follow-up and the Transcranial Doppler Protocol<sup>17</sup> are examples of effective and already implemented public policies that have a positive impact on children's quality of life, with reduced morbidity and mortality, with costs considerably lower than spending on hospitalizations for complications of the disease. The study of the costs associated with the monitoring of SCD should be a tool used to improve and define strategies for the prevention and treatment of symptoms and complications of the disease, resulting in better care and better quality of life, with the optimization of the scarce resources available for health.

The effective practice of primary care for SCD is of paramount importance to children with the disease, in addition to being a feasible, viable and effective action in preventing complications, improving clinical conditions and increasing survival, reducing the incidence of vaso-occlusive crisis, stroke, sepsis and ACS. The importance of our article is to create a referenced database that can be used to plan new care guidelines and estimate the cost benefits of current and future therapies for SCD.

## Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med.* 1910;6(5):517–21. <https://doi.org/10.1001/archinte.1910.00050330050003>.

2. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção especializada. Doença Falciforme: Diretrizes Básicas Da Linha de Cuidado; 2015.
3. Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sick cell disease: a review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2019;14(7):1051–64. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02160-x>.
4. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sick cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>.
5. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *Lancet.* 2017;390(10091):311–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30193-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9).
6. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick cell disease. Longo DL, editor. *Sick cell disease.* *N Engl J Med.* 2017;376(16):1561–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1510865>.
7. McGann PT, Hernandez AG, Ware RE. Sick cell anemia in sub-Saharan Africa: advancing the clinical paradigm through partnerships and research. *Blood.* 2017;129(2):155–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-702324>.
8. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de eventos agudos em doença falciforme; 2009.
9. Zhang X, Caruso C, Lam WA, Graham MD. Flow-induced segregation and dynamics of red blood cells in sickle cell disease. *Phys Rev Fluids.* 2020;5(5):053101. <https://doi.org/10.1103/PhysRevFluids.5.053101>.
10. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010–2050: modelling based on demographics, excess mortality and interventions. *PLoS Med.* 2013;10(7):e1001484. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001484>.
11. Saúde BrasilMinistério da. Secretaria De Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Triagem neonatal biológica: manual técnico*; 2016.
12. Kauf TL, Coates TD, Huazhi L, Mody-Patel N, Hartzema AG. The cost of healthcare for children and adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2009;84(6):323–7. <https://doi.org/10.1002/ajh.21408>.
13. Bou-Maroun LM, Meta F, Hanba CJ, Campbell AD, Yanik GA. An analysis of inpatient pediatric sickle cell disease: incidence, costs and outcomes. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(1):e26758. <https://doi.org/10.1002/psc.26758>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 822/2001. Cria o Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN; 2001.
15. Bardin L. *Análise de Conteúdo.* 5th ed. São Paulo: Edições 70; 2020. 288 p.
16. Silva ME de A, Reichert AP da S, Souza SAF de, Pimenta EAG, Collet N. Doença crônica na infância e adolescência: vínculos da família na rede de atenção à saúde. *Texto Contexto Enferm.* 2018;27(2):e4460016. <https://doi.org/10.1590/0104-070720180004460016>.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 473, de 26 de abril de 2013. Estabelece protocolo de uso do Doppler Transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com doença falciforme; 2013.
18. Menezes AS de O da P, Len CA, Hilário MOE, Terrieri MTRA, Braga JAP. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(1):24–9. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000100005>.
19. Gesteira ECR, Szyllit R, dos Santos MR, de Faria Ichikawa CR, de Oliveira PP, Silveira EAA. Family management of children who experience sickle cell disease: a qualitative study. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(4):e20190521. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0521>.
20. Castilhos L.G., Schlemmer J.B., Lima SBS de. Atenção primária e doença falciforme: uma revisão sobre o papel do gestor. *Saúde Santa Maria.* 2016;Suppl:45–52. <https://doi.org/10.5902/2236583415072>.
21. Brasil. Controladoria Geral da União (CGU). Portal da Transparência do Governo Federal. Convênios do Governo Federal; 2022.
22. Lobo C, Moura P, Fidlarczyk D, et al. Cost analysis of acute care resource utilization among individuals with sickle cell disease in a middle-income country. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07461-6>.
23. Thielen FW, Houwing ME, Cnossen MH, al Hadithy-Irgititseva IA, Hazelzet JA, Uyl-deGroot CA, et al. Cost of healthcare for pediatric patients with sickle cell disease: an analysis of resource use and costs in a European country. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(9):e28588. <https://doi.org/10.1002/psc.28588>.
24. Shah N, Beenhouwer D, Broder MS, Bronte-Hall L, de Castro LM, Gibbs SN, et al. Development of a severity classification system for sickle cell disease. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2020;12:625–33. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S276121>.
25. Cardoso AI, de Q, Ferreira MA, Pompeo CM, Sarat CNF, Cardoso MP, Ivo ML. Estudos econômicos completos sobre tratamentos da anemia falciforme. *Acta Paul Enferm.* 2021;34:eAPE01641. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AR01641>.
26. Martins M.M.F., Teixeira M.C.P. Análise dos gastos das internações hospitalares por anemia falciforme no estado da Bahia. *Cad Saúde Coletiva.* 2017;25(1):24–30. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201700010209>.
27. Marques T., Vidal S.A., Braz A.F., Teixeira M.L.H. Clinical and care profiles of children and adolescents with Sickle Cell Disease in the Brazilian Northeast region. *Rev Bras Saúde Materno Infantil.* 2019;19(4):881–8. <https://doi.org/10.1590/1806-93042019000400008>.
28. Mendes JD, Bittar OJ, Nogueira V. *Perspectivas e desafios da gestão pública no SUS.* Rev Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. 2014;16(1):35–9.
29. Sabarense AP, Lima GO, Silva LML, Viana MB. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. *J Pediatr.* 2015;91(3):242–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.006>.
30. Fernandes APPC, Avendanha FA, Viana MB. Hospitalizations of children with sickle cell disease in the Brazilian Unified Health System in the state of Minas Gerais. *J Pediatr.* 2017;93(3):287–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.07.005>.

## 7.2 ARTIGO 2: COSTS ASSOCIATED WITH TRANSFUSION THERAPY IN SICKLE CELL DISEASE IN BRAZIL

7.3 ARTIGO 3: SICKLE CELL DISEASE: ANALYSIS OF HOSPITALIZATIONS COVERED BY THE UNIFIED HEALTH SYSTEM (SUS) IN BRAZIL IN THE 2013-2018 PERIOD

## 8 DISCUSSÃO

A DF é uma doença cara e um problema de saúde pública em diversos países. Seu manejo é desafiador e oneroso para o Sistema de Saúde, sobretudo em virtude das muitas admissões hospitalares, transfusões e o uso constante dos serviços de saúde para realização de exames, procedimentos e dispensação de medicamentos. Embora as implicações da patologia já sejam estudadas há muito tempo, principalmente na América do Norte e em países Africanos, ainda é um desafio entender o impacto econômico da doença.

O principal obstáculo para a avaliação da repercussão financeira das diversas situações de saúde está na disponibilidade e no acesso às informações. No Brasil, esta dificuldade tem sido associada ao fato de a maior parte das instituições de saúde não contarem com sistemas de informação unificado, apesar de todas as unidades vinculadas ao SUS terem que informar sua produção ambulatorial e hospitalar para fins de ressarcimento (BRASIL, 2019).

A atenção à saúde das pessoas com doenças crônicas, como a DF, deve ser contínua, coordenada, multidisciplinar e integral, para que as demandas desencadeadas sejam minimizadas. A melhora da sobrevida e qualidade de vida desses pacientes é baseada em medidas gerais e preventivas. O cotidiano da pessoa com DF, a partir do estabelecimento do diagnóstico, muda drasticamente, passando a ser pautado pelas condições e limitações da doença e do tratamento, o que pode levar a uma longa jornada. A assistência preventiva, assim como os demais serviços da rede de atenção, deve ser pautada por um acompanhamento contínuo e ativo desses indivíduos, a partir da solicitação dos exames recomendados, encaminhamentos para atenção especializada conforme preconizado, e garantia de que os pacientes estejam em dia com as vacinas e aderentes aos antibióticos profiláticos (HEHRE, 2020).

A análise de custos na DF é um instrumento que possibilita o planejamento ideal para o enfrentamento dessa patologia genética de alta prevalência na população. Observou-se que o custo total das medidas terapêuticas básicas preconizadas pelo MS foi de US\$ 1.020,96 (R\$ 5.495) por paciente, com idade inferior a cinco anos - procedimentos com valor baixo considerando o orçamento destinado à saúde no Brasil, principalmente quando comparados aos custos das complicações passíveis de ocorrer se essas medidas primárias não forem oferecidas e/ou seguidas pelos

pacientes. De acordo com o Portal da Transparência do Governo Federal Brasileiro, os gastos com o setor saúde em 2019 (período pré-pandemia) foram de US\$ 727.149.561,21. Considerando esse valor e a epidemiologia da doença no país (cerca de 3.000 nascidos vivos anualmente), os custos básicos dos pacientes falciformes até cinco anos de idade não têm impacto significativo neste orçamento (BRASIL, 2022b).

Os custos das terapêuticas profiláticas contra infecções se mostraram menores, principalmente quando comparados aos relacionados ao manejo de possíveis complicações infecciosas. A vacina e a antibioticoprofilaxia preconizada pela Sociedade Brasileira de Pediatria, por meio de medidas simples e de baixo custo, quando instituídas precocemente, podem alterar o curso da patologia. No Brasil, o custo total dessas terapias foi de US\$ 666,05/paciente (R\$3.585/paciente), somando-se as vacinas recomendadas e a fenoximetilpenicilina. Ressalta-se que o custo desse medicamento é o mais alto dentre os cuidados básicos preconizados para menores de cinco anos com DF. Apesar disso, o valor é ainda considerado baixo em relação à eficiência da profilaxia, impactando significativamente na redução dos gastos do SUS com serviços de alta complexidade.

Apesar do reconhecido efeito protetor das medidas profiláticas, muitas evidências existentes sugerem que crianças com DF recebem serviços preventivos de forma inconsistente. A profilaxia antibiótica, conhecida há 30 anos por reduzir substancialmente a incidência de doença pneumocócica invasiva nessa população, é recebida apenas na metade das vezes (BEVERUNG *et al.*, 2014; PATEL *et al.*, 2010). Embora as hospitalizações relacionadas à episódios infecciosos sejam mais comuns entre crianças com DF do que aquelas sem, as taxas de imunização desses indivíduos ainda são consideradas baixas (BEVERUNG *et al.*, 2014; NAKAMURA; LEE, 2008).

Sox *et al.* (2003) demonstraram que o número de consultas ambulatoriais para cuidados preventivos está associado a uma melhor oferta e, conseqüentemente, maior adesão ao uso de antibióticos profiláticos. Tal achado reforça a importância da Atenção Primária no acompanhamento desses pacientes e, ainda, da assistência de rotina nos hemocentros, conforme preconizado pelo MS, a fim de aumentar a adesão à terapêutica e reduzir os custos com complicações agudas e crônicas da DF.

No Brasil, observa-se que diversas ações e serviços previstos nas Diretrizes Básicas da Linha de Atenção à Doença Falciforme ocorrem de forma inadequada, principalmente devido à estruturação da Rede de Atenção e à disponibilidade desproporcionada de serviços nas diferentes regiões do país. Estudo realizado no

Nordeste (MARQUES *et al.*, 2019), região com alta incidência de DF, mostrou que 87,5% dos pacientes não compareceram regularmente às consultas agendadas, e a maioria realizou os exames de rotina recomendados de forma insatisfatória: hemograma, ferritina e desidrogenase lática não foram feitos com a periodicidade adequada por 77%, 79,1% e 94,8% dos pacientes, respectivamente. O Doppler Transcraniano foi realizado em apenas 20,8% dos participantes de tal pesquisa. A não realização das terapias recomendadas acarreta aumento dos custos relacionados à DF, pois ocasiona maiores complicações que podem demandar serviços mais especializados e, conseqüentemente, mais caros do que o seguimento descrito em nossa pesquisa.

Como se sabe, a população acometida pela DF ocupa a base da pirâmide social e apresenta os piores indicadores socioeconômicos, epidemiológicos e educacionais; tem menor salário, maior taxa de desemprego, pior acesso à saúde e menor participação no PIB e, por vezes são vítimas de racismo institucional, com diferenciação na distribuição de serviços, benefícios e oportunidades. Além disso, a adesão ao tratamento preconizado é muito baixa. Tudo isto influencia sobremaneira as taxas de hospitalização e de mortalidade, uma vez que, sem o acompanhamento adequado, o número de internações aumenta, bem como ao número de óbitos e, conseqüentemente os custos relacionados à patologia – tanto os diretos quanto os indiretos (FIGUEIRÓ; RIBEIRO, 2017; ZHANG *et al.*, 2020).

Nos achados desta investigação (artigos 2 e 3), percebemos que a população estudada era em sua maioria negros e pardos. No segundo artigo, 56,21% eram pardos e 28,87% eram negros. Nos dados do terceiro artigo, das AIHs analisadas (63.363), com relação a cor da pele, os indivíduos de cor parda (42%) e negros (11,2%) tiveram maior taxa de hospitalização. No entanto, deve ser frisado que esta informação foi omitida em uma parcela considerável das AIHs (27,35%), um número sensível tendo em conta a importância desta variável, uma vez que se trata de uma patologia intimamente relacionada a fatores raciais. Além disso, ressalta-se o mérito dessa informação para o planejamento de políticas públicas, conforme preconizado pela Portaria nº 344, de 1º de fevereiro de 2017 (BRASIL, 2017), além de permitir a monitorização da implementação da Política Nacional de Saúde integral da População negra.

No que diz respeito à terapia transfusional, sabe-se que esta é atualmente uma importante opção terapêutica no manejo das formas graves de DF. Os custos

transfusionais encontrados em nossa pesquisa representam apenas uma parte de todos aqueles devidos à esta terapia, uma vez que não estimamos os custos com doadores, recursos humanos, entre outros. O custo transfusional é difícil de quantificar - os valores de todos os componentes envolvidos na cadeia produtiva do sangue não são fáceis de acessar em fontes de dados públicas ou mesmo pela ausência de sistema de custos informatizados nas instituições, o que pode acarretar em diferenças nas aferições de custos e entre serviços de saúde, além de gastos subestimados, como ocorreu em nosso estudo (BRASIL, 2019).

Em nossa pesquisa, o custo médio de uma transfusão de CH foi de R\$84,82 (apenas custos devidos ao receptor). Estudo realizado por Amaral e Silva (2005) obtiveram o custo médio da bolsa de sangue de R\$ 167,93, que, comparado ao valor da tabela SUS à época, de R\$ 99,82, mostrava uma cobertura pelo SUS de apenas 59% do valor gasto por bolsa de sangue coletada e beneficiada. No entanto não é possível comparar os valores aqui encontrados, uma vez que os autores mencionados incluíram outros gastos que não foram possíveis de serem identificados em nossa pesquisa. Porém, assim como o estudo citado, percebemos que a capacidade de pagamento da Hemorrede é deficitária em relação ao custo de sua despesa realizada.

Salienta-se que os Hemocentros realizam procedimentos complexos, são dependentes de tecnologia de ponta, utilizando insumos importados e empregam mão-de-obra especializada, todos fatores de custo elevado. Por outro lado, seus produtos e serviços são remunerados pelo SUS com base em uma tabela de pagamento desatualizada, que não contempla todas as atividades desenvolvidas por eles. A avaliação global do financiamento da terapia transfusional extrapola a análise de dados públicos, como o Sigtap. A demonstração objetiva dos custos reais da hemoterapia de qualidade praticada nos hemocentros brasileiros é uma importante medida de orientação para as políticas de financiamento praticadas pelos entes públicos e privados (UBIALI *et al.*, 2008). Estudos futuros deverão ser realizados para identificação das inconsistências em dados e processos, considerando o alto impacto econômico e o longo processo particularizado para a oferta desse recurso pelo SUS.

Em relação às hospitalizações por DF no Brasil, entre os anos de 2013 e 2018, foram contabilizadas 63.363 Autorizações de Internações Hospitalares (AIH) no SUS. Se considerada a faixa etária de 0-14 anos, a frequência dessas admissões hospitalares pela patologia fica próxima àquela por diabetes mellitus e por paralisia cerebral, destacando a DF entre as condições crônicas que mais determinam

internações na faixa pediátrica (BRASIL, 2019; FERNANDES; AVENDANHA; VIANA, 2017).

Em nossa pesquisa, o número de AIHs foi maior nas regiões Sudeste (34.192) e Nordeste (17.182), e as taxas de hospitalizações são semelhantes nas áreas citadas: 3,98 e 3,02, respectivamente. Tal fato está de acordo com a incidência da DF nessas regiões. No Brasil, no período estudado (2013-2018), esta taxa foi de 3,03.

Estudo realizado no nordeste brasileiro com portadores de DF (MARQUES *et al.*, 2019) mostraram que cada participante foi internado, em média, 5,2 vezes no período de quatro anos e a mediana de dias de internação foi 28 dias, no total – média de 5,38 dias por internação, valor semelhante ao encontrado em nosso estudo - 5,72 dias ( $\pm$  6,06). Tal achado está em consonância com outros estudos acerca da internação de pacientes falcêmicos (HUO *et al.*, 2018; WOODS *et al.*, 1997). A média de permanência hospitalar por DF encontrada é semelhante à por Diabetes Mellitus no país (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2019).

Bou-Maroun *et al.* (2018) analisaram as internações por DF em menores de 21 anos nos EUA e chegou ao montante de 75.234 hospitalizações entre os anos de 2009 e 2012. A mortalidade associada à patologia neste estudo foi de 0,1%, um valor menor se comparado ao encontrado em nosso estudo. Em países da África, a taxa de mortalidade por DF pode chegar a 17% (NGOLET *et al.*, 2016). A mortalidade na DF nas últimas décadas reduziu significativamente em crianças, no entanto a taxa de mortalidade para adultos tem aumentado gradativamente (LANZKRON; CARROLL; HAYWOOD, 2013; LOBO *et al.*, 2018). Em nossa pesquisa a taxa de mortalidade foi de 1,06%. Destaca-se que, mesmo com os benefícios comprovados das terapêuticas profiláticas, a mortalidade precoce no adulto permanece alta (MAITRA *et al.*, 2017).

Em nossa análise percebeu-se que as taxas de mortalidade foram maiores nas regiões Nordeste (1,37%) e Norte (1,23%). A região Nordeste possui a segunda maior taxa de internação por DF enquanto a região Norte possui a segunda menor taxa de internação. A taxa de mortalidade elevada no Norte do país chama atenção para a qualidade da assistência prestada aos indivíduos com DF desta região: a baixa taxa de internação pode estar relacionada à falta de atendimento adequado na rede hospitalar, refletindo na mortalidade elevada em comparação às outras regiões – regiões que possuem, inclusive, maiores taxas de hospitalização, porém com menor mortalidade. Outro dado que pode corroborar com esta hipótese é a taxa de utilização de UTI. A baixa taxa utilização de leitos de UTI nas regiões Norte e Nordeste,

associada às taxas de mortalidade mais elevadas nestas regiões, pode indicar uma pior infraestrutura e/ou acesso aos serviços de apoio diagnóstico e terapêutico e UTI, inclusive.

Seguindo as taxas de incidência e, conseqüentemente, os números de AIHs relacionados à doença, as regiões Sudeste e Nordeste tiveram gastos totais mais elevados com a DF no período estudado. Em relação ao custo das internações, o valor real total das AIHs por DF de 2013 a 2018 em todo o Brasil foi de R\$ 30.794.536,89 (aproximadamente US \$8,125,207.60 –considerando a cotação no momento da análise, um real = 3,79 dólares), uma média de R\$ 5.132.422,82 (US \$1,354,201.27) por ano, um valor considerado baixo se compararmos, por exemplo, aos EUA, cujos gastos anuais com internações por DF totalizaram mais de US \$ 900000000 entre 2009 a 2012, considerando apenas as internações de menores de 21 anos (BOU-MAROUN *et al.*, 2018). No entanto, os custos com as hospitalizações por DF no Brasil podem ser comparados ao de algumas nações menos desenvolvidas, como os países da África, hipótese em que os gastos do Brasil se tornam comparativamente volumosos.

No Congo, por exemplo, o custo médio da internação por complicações relacionadas às DF (com permanência média de  $\pm$  5,5 dias) foi de US \$52.79, sendo que a hospitalização representou 38% dos custos globais com a doença neste país (NGOLET *et al.*, 2016). Pelas AIHs analisadas, a média de permanência foi de 5,72 dias ( $\pm$  6,06) e o custo médio por internação foi de R\$ 485,05 (aproximadamente US \$ 128 dólares). A média de permanência encontrada em um estudo americano foi de 4 dias, no entanto apresentou um custo médio de hospitalização de US \$ 14,337 por estadia (BOU-MAROUN *et al.*, 2018). Sabe-se que no Brasil, os gastos com a saúde não chegam ao patamar dos dispêndios realizados pelas nações desenvolvidas. Esse dado reforça o fato de que os valores da tabela do SUS estão defasados, o que pode prejudicar sobremaneira os cuidados prestados aos pacientes e, ainda, a gestão adequada dos hospitais públicos.

O impacto total da DF no Brasil é desconhecido. Existem apenas alguns estudos isolados acerca dos custos de determinados tratamentos e internações em grupos de pacientes em instituições distintas. No entanto, outros países, sobretudo EUA e alguns no continente Africano, já conseguiram estimar o impacto econômico global da DF, com valores chegando a US\$2,98 bilhões anuais. Essas pesquisas demonstraram que os gastos referentes às internações eram os maiores (59% do

total), com uma média de US\$15,040/pacientes. Os serviços ambulatoriais foram responsáveis por 38% dos gastos (média de US\$10,079/paciente) e 5% referiam-se aos desembolsos diretos (média de US\$1,293/paciente) (AISIKU *et al.*, 2009; BOUMAROUN *et al.*, 2018; GERARDIN *et al.*, 2021).

Estimar o custo do tratamento de pacientes em regimes terapêuticos específicos é complexo, mas extremamente importante para subsidiar o desenvolvimento e implementação de políticas públicas de saúde. As medidas terapêuticas na DF podem impor um impacto financeiro significativo ao SUS, pois envolvem consultas multidisciplinares regulares, aconselhamento genético, esquema de imunização diferenciado, uso profilático de penicilina, exames laboratoriais e de imagem periódicos, medicamentos de uso contínuo, transfusões sanguíneas, além da triagem anual regular para detecção precoce da doença cerebrovascular entre 2-17 anos, bem como terapêutica adequada instituída e individualizada. Soma-se a isso a epidemiologia da DF: alta incidência, principalmente na população afrodescendente, no Brasil, pessoas com maior vulnerabilidade social. No entanto esses custos ainda são menores que outros decorrentes de internações e complicações.

Ressalta-se que em nosso estudo, todos os custos apurados são estimativas dos custos efetivamente incorridos. Esta pesquisa apresenta limitações – utilização de dados secundários dos sistemas de informação do Datasus (artigos 1 e 3) que possuem imperfeições relacionadas à alimentação de dados pelos profissionais envolvidos, sobretudo no abastecimento do SIH. Além disso, outro limite é que os dados aqui apresentados dizem respeito a agregação apenas dos atendimentos realizados pelo sistema público de saúde brasileiro.

Em relação às análises realizadas no banco de dados do REDS (artigo 2), apesar de apresentar importantes informações acerca dos custos relativos às transfusões de CH em pacientes com DF, essa pesquisa também apresentou limitações. Uma delas foi o uso de prontuários como fonte de dados. Esses registros foram gerados para atendimento clínico e não para pesquisa, usando um formato padronizado de coleta de dados que não era próprio para análises de custos. Além disso, os dados coletados nesta coorte não foram pensados para uma pesquisa de custo, incorrendo em perdas importantes de variáveis de interesse para a estimativa dos gastos transfusionais.

## 9 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo dos custos associados ao acompanhamento da DF deve ser uma ferramenta utilizada para aprimorar e definir estratégias de prevenção e tratamento dos sintomas e complicações da doença, resultando em melhores cuidados e melhor qualidade de vida com a otimização dos escassos recursos disponíveis para a saúde. Conclui-se em nossa pesquisa que o diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal, antibioticoprofilaxia, imunização ativa estendida (vacinas), acompanhamento multidisciplinar e o Protocolo de Doppler Transcraniano são exemplos de políticas públicas efetivas e já implementadas que têm impacto positivo na qualidade de vida das crianças, com redução da morbidade e mortalidade, com custos consideravelmente inferiores aos gastos com internações por complicações da doença.

Diante da carência de estudos acerca da temática em questão, nosso estudo auxilia no fomento à discussão acerca de importantes custos relacionados à DF. Estudos como este são de grande relevância para gerenciar e direcionar a aplicação dos recursos necessários para o enfrentamento da DF nos eixos de diagnóstico precoce, tratamento, incluindo o suporte hemoterápico, além da capacitação dos profissionais envolvidos. Os dados aqui gerados podem ser usados para calibrar os critérios adotados em estudos futuros e auxiliar os gestores quanto as prioridades de investimento.

Ressalta-se que análises detalhadas de custos, sobretudo aqueles relacionados aos suportes básicos e hemoterápico na DF no país não estão disponíveis, dificultando a discussão acerca do tema e o planejamento adequado para alocação de fundos para centros de tratamento e desenvolvimento de políticas de saúde. Sem dados básicos sobre custos, a avaliação econômica e estudos comparativos de eficácia para justificar a implementação de determinadas terapias nos países de baixa e média renda tornam-se difíceis, perpetuando assim as lacunas globais nos resultados e nas disparidades de saúde.

## REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, A.; JACOBSON, D. A.; BOLLARD, C. M. Cellular therapy for sickle cell disease. **Cytotherapy**, London, v. 18, n. 11, p. 1360–1369, 2016. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.06.011.
- ADAMS, R. J. *et al.* Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 339, n. 1, p. 5–11, 1998. DOI: 10.1056/NEJM199807023390102.
- ADAMS, R. J.; BRAMBILLA, D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 353, n. 26, p. 2769–2778, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa050460.
- ADAMS, R. J.; OHENE-FREMPONG, K.; WANG, W. Sickle cell and the brain. **Hematology**, Washington, n. 1, p. 31–46, 2001. DOI: 10.1182/asheducation-2001.1.31.
- ADEGOKE, S. A.; ABIOYE-KUTEYI, E. A.; ORJI, E. O. The rate and cost of hospitalisation in children with sickle cell anaemia and its implications in a developing economy. **African Health Sciences**, Kampala, v. 14, n. 2, p. 475–480, 2014. DOI: 10.4314/ahs.v14i2.27.
- AGUIAR, Z. N. **SUS**: Sistema Único de Saúde: antecedentes, percurso, perspectivas e desafios. São Paulo: Martinari, 2011.
- AISIKU, I. P. *et al.* Comparisons of high versus low emergency department utilizers in sickle cell disease. **Annals of Emergency Medicine**, St. Louis, v. 53, n. 5, p. 587–593, 2009. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2008.07.050.
- ALENCAR, S. S. *et al.* Complicações clínicas mais prevalentes em pacientes portadores de doença falciforme de uma cidade de médio porte de Minas Gerais, Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 25, n. 2, p. 162–168, 2015. DOI: 10.5935/2238-3182.20150032.
- ALJUBURI, G. *et al.* Socio-economic deprivation and risk of emergency readmission and inpatient mortality in people with sickle cell disease in England: observational study. **Journal of Public Health**, Oxford, v. 35, n. 4, p. 510–517, 2013. DOI: 10.1093/pubmed/fdt100.
- ALONI, M. N. *et al.* Acute crises and complications of sickle cell anemia among patients attending a pediatric tertiary unit in Kinshasa, Democratic Republic Of Congo. **Hematology Reports**, Pavia, v. 9, n. 2, p. 6952, 2017. DOI: 10.4081/hr.2017.6952.
- AMARAL, M. T. G.; SILVA, M. G. C. Gestão de custos e resultados na rede de Hemocentros da SESA. In: SILVA, M. G. C.; SOUZA, M. H. L. (Org.). **Temas de economia da Saúde**. Fortaleza: Expressão Gráfica, 2005. p. 89–111.

ANDRADE, E. I. G. *et al.* **Análise de situação da economia da saúde no Brasil: perspectivas para a estruturação de um centro nacional de informações.** Belo Horizonte: Coopmed, 2004.

ASHLEY-KOCH, A.; YANG, Q.; OLNEY, R. S. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. **American Journal of Epidemiology**, Cary, v. 151, n. 9, p. 839–845, 2000. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010288.

BALLAS, S. K. *et al.* Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: an update on management. **The Scientific World Journal**, New York, v. 2012, p. 949535, 2012. DOI: 10.1100/2012/949535.

BARRETT-CONNOR, E. Bacterial infection and sickle cell anemia. an analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. **Medicine**, Baltimore, v. 50, n. 2, p. 97–112, 1971. Disponível em: [https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1971/03000/BACTERIAL\\_INFECTION\\_AND\\_SICKLE\\_CELL\\_ANEMIA\\_\\_AN.2.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1971/03000/BACTERIAL_INFECTION_AND_SICKLE_CELL_ANEMIA__AN.2.aspx). Acesso em: 26 jul. 2022.

BARRITEAU, C. M.; MCNAULL, M. A. Sickle cell disease in the emergency department: complications and management. **Clinical Pediatric Emergency Medicine**, Philadelphia, v. 19, n. 2, p. 103–109, 2018. DOI: 10.1016/j.cpem.2018.05.005.

BEVERUNG, L. M. *et al.* Ambulatory quality indicators to prevent infection in sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, New York, v. 89, n. 3, p. 256–260, 2014. DOI: 10.1002/ajh.23627.

BIRKMEYER, J. D. *et al.* The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation for total hip and knee replacement. **Transfusion**, Arlington, v. 33, n. 7, p. 544–551, 1993. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1993.33793325048.x.

BLINDER, M. A. *et al.* Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 60, n. 5, p. 828–835, 2013. DOI: 10.1002/pbc.24459.

BLOOM, D. E. *et al.* **The global economic burden of noncommunicable diseases.** Geneva: World Economic Forum, 2011. Disponível em: [https://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Harvard\\_HE\\_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases\\_2011.pdf](https://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf). Acesso em: 14 jun. 2022.

BOU-MAROUN, L. M. *et al.* An analysis of inpatient pediatric sickle cell disease: incidence, costs, and outcomes. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 65, n. 1, 2018. DOI: 10.1002/pbc.26758.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, v. ano 128, n. 182, p. 18055–18059, 20 set. 1990. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=1&data=20/09/1990>. Acesso em: 15 fev. 2022.

BRASIL. Decreto nº 3.990, de 30 de outubro de 2001. Regulamenta o art. 26 da Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, que dispõe sobre a coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 138, n. 209, p. 1–3, 31 out. 2001a. Acesso em: 31 out. 2001.

BRASIL. Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 139, n. 57, p. 1–2, 22 mar. 2001b. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=22/03/2001&jornal=1&pagina=1&totalArquivos=110>. Acesso em: 15 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PTN. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 138, n. 110, p. 33–38, 7 jun. 2001c. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=07/06/2001&jornal=1&pagina=33&totalArquivos=220>. Acesso em: 15 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001d. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas\\_etnicas.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_etnicas.pdf). Acesso em: 17 fev. 2022. (Série A. Normas e Manuais Técnicos; n. 123).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 153, de 14 de junho de 2004. Determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 141, n. 120, p. 68–83, 24 jun. 2004. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=24/06/2004&jornal=1&pagina=68&totalArquivos=152>. Acesso em: 22 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.395, 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. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 142, n. 159, p. 40, 18 ago. 2005. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=40&data=18/08/2005>. Acesso em: 15 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas:** estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao\\_economica\\_tecnologias\\_saude\\_2009.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf). Acesso em: 17 abr. 2022. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 55, de 29 de janeiro de 2010. Aprova, na forma do Anexo desta portaria, o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – doença falciforme. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, v. ano 147, n. 21, p. 69–71, 1 fev. 2010. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=01/02/2010&jornal=1&pagina=69&totalArquivos=112>. Acesso em: 15 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, v. ano 148, n. 121, p. 109–111, 27 jun. 2011a. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=27/06/2011&jornal=1&pagina=109&totalArquivos=184>. Acesso em: 18 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 853, de 5 de dezembro de 2011. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria, o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - sobrecarga de ferro. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, v. ano 148, n. 234, p. 49–52, 7 dez. 2011b. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=07/12/2011&jornal=1&pagina=49&totalArquivos=132>. Acesso em: 18 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.760, de 17 de agosto de 2012. Estabelece recurso a ser disponibilizado aos Estados e Municípios. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, v. ano 149, n. 161, p. 42–43, 20 ago. 2012a. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=20/08/2012&jornal=1&pagina=42&totalArquivos=248>. Acesso em: 14 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 745, de 3 de agosto de 2012. Inclui, no procedimento 02.05.02.001-1 - Ecodoppler Transcraniano, o Instrumento de Registro APAC e o valor de R\$117,00 no Serviço Ambulatorial SA e no Valor Ambulatorial Total. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, v. ano 149, n. 151, p. 52, 6 ago. 2012b. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=06/08/2012&jornal=1&pagina=52&totalArquivos=176>. Acesso em: 17 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, v. ano 150, n. 112, p. 59–62, 13 jun. 2013a. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=13/06/2013&jornal=1&pagina=59&totalArquivos=140>. Acesso em: 17 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 150, n. 146, p. 69–71, 31 jul. 2013b. Disponível em:

<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=31/07/2013&jornal=1&pagina=69&totalArquivos=128>. Acesso em: 22 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013c. Disponível em:

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes%20\\_cuidado\\_pessoas%20\\_doencas\\_cronicas.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes%20_cuidado_pessoas%20_doencas_cronicas.pdf). Acesso em: 15 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 473, de 26 de abril de 2013. Estabelece protocolo de uso do Doppler Transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com doença falciforme. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 150, n. 81, p. 59–60, 29 abr. 2013d. Disponível em:

<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=29/04/2013&jornal=1&pagina=59&totalArquivos=112>. Acesso em: 25 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 27, de 12 de junho de 2013. Decisão de incorporar hidroxiureia em crianças com doença falciforme no Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 150, n. 112, p. 69, 13 jun. 2013e. Disponível em:

<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=13/06/2013&jornal=1&pagina=69&totalArquivos=140>. Acesso em: 24 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em:

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf). Acesso em: 15 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia para uso de hemocomponentes**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a. Disponível em:

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_uso\\_hemocomponentes\\_2ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes_2ed.pdf). Acesso em: 17 mar. 2022.

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: Ministério da Saúde, 2015b. Disponível em:

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca\\_falciforme\\_diretrizes\\_basicas\\_linha\\_cuidado.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf). Acesso em: 15 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 30, de 30 de julho de 2015. Torna pública a decisão de incorporar no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico aparentado para tratamento da doença falciforme, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 152, n. 123, p. 49, 1 jul. 2015c. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=01/07/2015&jornal=1&pagina=49&totalArquivos=112>. Acesso em: 22 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Doença falciforme**: conhecer para cuidar. Brasília: Ministério da Saúde, 2015d. Disponível em: [https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/39506/mod\\_resource/content/4/Doenca%20Falciforme\\_SEM.pdf](https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/39506/mod_resource/content/4/Doenca%20Falciforme_SEM.pdf). Acesso em: 17 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 153, n. 25, p. 37–57, 5 fev. 2016. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=05/02/2016&jornal=1&pagina=37&totalArquivos=336>. Acesso em: 17 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 1º de fevereiro de 2017. Dispõe sobre o preenchimento do quesito raça/cor nos formulários dos sistemas de informação em saúde. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 154, n. 24, p. 62, 2 fev. 2017. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=02/02/2017&jornal=1&pagina=62&totalArquivos=156>. Acesso em: 17 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria e Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 5, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 155, n. 36, p. 75, 22 fev. 2018. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=22/02/2018&jornal=515&pagina=75&totalArquivos=114>. Acesso em: 24 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretriz metodológica**: estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/Diretriz\\_Metodologica\\_Estudos\\_de\\_Microcusteio\\_Aplicados\\_a\\_Avaliacoes\\_Economicas\\_em\\_Saude.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/Diretriz_Metodologica_Estudos_de_Microcusteio_Aplicados_a_Avaliacoes_Economicas_em_Saude.pdf). Acesso em: 25 jul. 2022.

BRASIL. Adakveo® (Crizanlizumabe). 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/adakveo-r-crizanlizumabe-novo-registro>. Acesso em: 17 abr. 2022.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília: Federal, Secretaria de Altos Estudos, Pesquisas e Gestão da Informação, 2022a.

BRASIL. Controladoria Geral da União. Detalhamento convênios e outros acordos - portal da transparência. 2022b. Disponível em: <https://www.portaltransparencia.gov.br/convenios/consulta?ordenarPor=orgao&direcao=desc>. Acesso em: 17 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo**. Brasília, 10 jan. 2022c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>. Acesso em: 17 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2022d. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 17 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. Informações de Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS - CID-10 - Lista de Tabulação para Morbidade. c202-. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxqid10lm.htm>. Acesso em: 14 jul. 2022.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 204–206, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/NHyThBfzrf3ZSQDwD5M8Zmp/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 17 maio 2022.

CASAS, J. *et al.* Changing practice: red blood cell typing by molecular methods for patients with sickle cell disease. **Transfusion**, Arlington, v. 55, n. 6, p. 1388–1393, 2015. Part 2. DOI: 10.1111/trf.12987.

CASTILHO, L.; DINARDO, C. L. Optimized antigen-matched in sickle cell disease patients: chances and challenges in molecular times - the Brazilian way. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, Basel, v. 45, n. 4, p. 258–262, 2018. DOI: 10.1159/000490713.

CHU, P. Y. *et al.* Systematic review of the impact of transition interventions for adolescents with chronic illness on transfer from pediatric to adult healthcare. **Journal of Pediatric Nursing**, Philadelphia, v. 30, n. 5, p. e19-27, 2015. DOI: 10.1016/j.pedn.2015.05.022.

COSTA, F. F.; CONRAN, N.; FERTRIN, K. Y. Anemia falciforme. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. (Org). **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 205–223.

CUNNINGHAM-MYRIE, C. *et al.* Hydroxyurea use in prevention of stroke recurrence in children with sickle cell disease in a developing country: a cost effectiveness analysis. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 62, n. 10, p. 1862–1864, 2015. DOI: 10.1002/pbc.25563.

DAVIS, H.; MOORE, R. M.; GERGEN, P. J. Cost of hospitalizations associated with sickle cell disease in the United States. **Public Health Reports**, Washington, v. 112, n. 1, p. 40–43, 1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1381837/pdf/pubhealthrep00042-0042.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2022.

DEL NERO, C. R. O que é economia da saúde. In: PIOLA, S. F.; VIANNA, S. M. (Org). **Economia da saúde**: conceitos e contribuição para a gestão em saúde. 3. ed. Brasília: IPEA, 2002. p. 5–23.

DELGADO, J. *et al.* The European Medicines Agency review of crizanlizumab for the prevention of recurrent vaso-occlusive crises in patients with sickle cell disease. **HemaSphere**, Philadelphia, v. 5, n. 7, p. e604, 2021. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000604.

DÍAZ-MATALLANA, M. *et al.* Anemia falciforme: una revisión sobre el genotipo de la enfermedad, haplotipos, diagnóstico y estudios asociados. **Revista médica de Chile**, Santiago, v. 149, n. 9, p. 1322–1329, 2021. DOI: 10.4067/S0034-98872021000901322.

DRUMMOND, M. F. Resource allocation decisions in health care: a role for quality of life assessments? **Journal of Chronic Diseases**, St. Louis, v. 40, n. 6, p. 605–619, 1987. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90021-x.

EDELSTEIN, S. J. **The sickled cell**: from myths to molecules. Cambridge: Harvard University Press, 1986.

ELENGA, N.; NIEL, L. Alloimmunization in patients with sickle cell disease in French Guiana. **Journal of Blood Transfusion**, New York, v. 2015, p. 812934, 2015. DOI: 10.1155/2015/812934.

EPSTEIN, K. *et al.* Utilization of the office, hospital and emergency department for adult sickle cell patients: a five-year study. **Journal of the National Medical Association**, Washington, v. 98, n. 7, p. 1109–1113, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2569470/pdf/jnma00194-0067.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2022.

ETCHASON, J. *et al.* The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 332, n. 11, p. 719–724, 1995. DOI: 10.1056/NEJM199503163321106.

FABRON JR., A. Clínica e tratamento das doenças falciformes. In: NAOUM, P. C. (Org). **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 1997. p. 48–60.

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**, Porto Alegre, v. 93, n. 3, p. 287–293, 2017. DOI: 10.1016/j.jpmed.2016.07.005.

FICHOU, Y. *et al.* The experience of extended blood group genotyping by next-generation sequencing (NGS): investigation of patients with sickle-cell disease. **Vox Sanguinis**, Oxford, v. 111, n. 4, p. 418–424, 2016. DOI: 10.1111/vox.12432.

FIGUEIREDO, M. S. **Efeitos da talassemia alfa e dos haplótipos do complexo da globina beta nas alterações clínicas e laboratoriais da anemia falciforme no Brasil**. 1993. 79 f. Tese (Doutorado em Hematologia) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1993.

FIGUEIRÓ, A. V. M.; RIBEIRO, R. L. R. Vivência do preconceito racial e de classe na doença falciforme<sup>1</sup>. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 88–99, 2017. DOI: 10.1590/S0104-12902017160873.

FUNDAÇÃO HEMOMINAS. Integração institucional. 2019. Disponível em: <http://www.hemominas.mg.gov.br/institucional>. Acesso em: 10 dez. 2021.

GASTON, M. H. *et al.* Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. a randomized trial. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 314, n. 25, p. 1593–1599, 1986. DOI: 10.1056/NEJM198606193142501.

GERARDIN, M. *et al.* Descriptive analysis of sickle cell patients living in France: the PHEDRE cross-sectional study. **PloS One**, San Francisco, v. 16, n. 3, p. e0248649, 2021. Disponível em: : 10.1371/journal.pone.0248649.

GESTEIRA, E. C. R.; BOUSSO, R. S.; RODARTE, A. C. Uma reflexão sobre o manejo familiar da criança com doença falciforme. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, Divinópolis, v. 6, n. 3, p. 2454–2462, 2016. DOI: 10.19175/recom.v6i3.758.

GOODMAN, C. *et al.* Ensuring blood safety and availability in the US: technological advances, costs, and challenges to payment--final report. **Transfusion**, Arlington, v. 43, n. 8, p. 3S-46S, 2003. Supplement. DOI: 10.1046/j.1537-2995.43.8s.2.x.

GOODNOUGH, L. T. *et al.* Transfusion medicine: first of two parts--blood transfusion. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, n. 6, p. 438–447, 1999. DOI: 10.1056/NEJM199902113400606.

GROSSE, S. D.; OLNEY, R. S.; BAILY, M. A. The cost effectiveness of universal versus selective newborn screening for sickle cell disease in the US and the UK: a critique. **Applied Health Economics and Health Policy**, Auckland, v. 4, n. 4, p. 239–247, 2005. DOI: 10.2165/00148365-200504040-00006.

HAHN, E. V.; GILLESPIE, E. B. Sickle cell anemia: report of a case greatly improved by splenectomy: experimental study of sickle cell formation. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 39, n. 2, p. 233–254, 1927. DOI: 10.1001/archinte.1927.00130020072006.

HEHRE, R. J. Managing patients with sickle cell disease in primary care. **JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants**, Philadelphia, v. 33, n. 10, p. 21–28, 2020. DOI: 10.1097/01.JAA.0000697232.25913.b1.

HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia: 1910. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, New Haven, v. 74, n. 3, p. 179–184, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2588723/>. Acesso em: 15 jun. 2022.

HOWARD, J. *et al.* Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet. Haematology**, Oxford, v. 8, n. 5, p. e323–e333, 2021. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00059-4.

HUO, J. *et al.* The economic burden of sickle cell disease in the United States. **Value in Health**, New York, v. 21, p. S108, 2018. Supplement. DOI: 10.1016/j.jval.2018.07.826.

JANSSON, I.; GUNNARSSON, A. B. Employers' views of the impact of mental health problems on the ability to work. **Work (Reading, Mass.)**, Amsterdam, v. 59, n. 4, p. 585–598, 2018. DOI: 10.3233/WOR-182700.

JESUS, J. A. Doença falciforme no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 3, n. 144, p. 8–9, 2010. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/1102/1058>. Acesso em: 15 jun. 2022.

JORDAN, L. C. *et al.* Children with sickle cell anemia with normal transcranial doppler ultrasounds and without silent infarcts have a low incidence of new strokes. **American Journal of Hematology**, New York, v. 93, n. 6, p. 760–768, 2018. DOI: 10.1002/ajh.25085.

KATO, G. J. *et al.* Sickle cell disease. **Nature Reviews. Disease Primers**, London, v. 4, p. 18010, 2018. DOI: 10.1038/nrdp.2018.10.

KAUF, T. L. *et al.* The cost of health care for children and adults with sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, New York, v. 84, n. 6, p. 323–327, 2009. DOI: 10.1002/ajh.21408.

KELLY, S. *et al.* Blood utilization and characteristics of patients treated with chronic transfusion therapy in a large cohort of Brazilian patients with sickle cell disease. **Transfusion**, Arlington, v. 60, n. 8, p. 1713–1722, 2020. DOI: 10.1111/trf.15818.

KOEHL, B. *et al.* Comparison of automated erythrocytapheresis versus manual exchange transfusion to treat cerebral macrovasculopathy in sickle cell anemia. **Transfusion**, Arlington, v. 56, n. 5, p. 1121–1128, 2016. DOI: 10.1111/trf.13548.

LANZKRON, S.; CARROLL, C. P.; HAYWOOD, C. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. **Public Health Reports**, Thousand Oaks, v. 128, n. 2, p. 110–116, 2013. DOI: 10.1177/003335491312800206.

LOBO, C. L. C. *et al.* Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 1, p. 37–42, 2018. DOI: 10.1016/j.bjhh.2017.09.006.

LOBO, C. L. C. *et al.* Cost analysis of acute care resource utilization among individuals with sickle cell disease in a middle-income country. **BMC Health Services Research**, London, v. 22, n. 1, p. 1–11, 2022. DOI: 10.1186/s12913-021-07461-6.

LOGGETTO, S. R. *et al.* Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 22, n. 3, p. 77–82, 1999. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/revistas/Vol223/anemia.htm>. Acesso em: 17 abr. 2022.

LUBECK, D. *et al.* Estimated life expectancy and income of patients with sickle cell disease compared with those without sickle cell disease. **JAMA Network Open**, Chicago, v. 2, n. 11, p. e1915374, 2019. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15374.

MAIER, C. L. *et al.* Transfusion-transmitted malaria masquerading as sickle cell crisis with multisystem organ failure. **Transfusion**, Arlington, v. 58, n. 6, p. 1550–1554, 2018. DOI: 10.1111/trf.14566.

MAITRA, P. *et al.* Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. **Haematologica**, Pavia, v. 102, n. 4, p. 626–636, 2017. DOI: 10.3324/haematol.2016.153791.

MARQUES, T. *et al.* Clinical and care profiles of children and adolescents with sickle cell disease in the Brazilian Northeast Region. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 19, n. 4, p. 881–888, 2019. DOI: 10.1590/1806-93042019000400008.

MARTINS, M. M. F.; TEIXEIRA, M. C. P. Análise dos gastos das internações hospitalares por anemia falciforme no estado da Bahia. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, p. 24–30, 2017. DOI: 10.1590/1414-462X201700010209.

MÁXIMO, C. **Política de atenção integral à pessoa com doença falciforme no estado do Rio de Janeiro e os desafios da descentralização**. 2009. 104 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Departamento de Ciências Sociais, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/2349/ENSP\\_Disserta%c3%a7%a3o\\_M%c3%a1ximo\\_cl%c3%a1udia.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/2349/ENSP_Disserta%c3%a7%a3o_M%c3%a1ximo_cl%c3%a1udia.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 25 abr. 2022.

MCGANN, P. T. Sickle cell anemia: an underappreciated and unaddressed contributor to global childhood mortality. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 165, n. 1, p. 18–22, 2014. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.070.

MENDES, E. V. **As redes de atenção à saúde**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2012.

MILLER, S. T. *et al.* Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the stroke prevention trial (STOP) in sickle-cell anemia. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 139, n. 6, p. 785–789, 2001. DOI: 10.1067/mpd.2001.119593.

MORAES, E. *et al.* Conceitos introdutórios de economia da saúde e o impacto social do abuso de álcool. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 321–325, 2006. DOI: 10.1590/S1516-44462006005000011.

MURÃO, M.; VIANA, M. B. Risk Factors for Alloimmunization by Patients with Sickle Cell Disease. **Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas**, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 675–682, 2005. DOI: 10.1590/s0100-879x2005000500004.

NAKAMURA, M. M.; LEE, G. M. Influenza vaccination in adolescents with high-risk conditions. **Pediatrics**, Elk Grove Village Il, v. 122, n. 5, p. 920–928, 2008. DOI: 10.1542/peds.2007-3032.

NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias no Estado de São Paulo**: métodos de estudo, prevalência, distribuição geográfica, e relações históricas e antropológicas. 1982. Tese (Livre Docência) – Universidade do Estado de São Paulo, São José do Rio Preto, 1982.

NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 1997.

NAOUM, P. C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 5–22, 2000. DOI: 10.1590/S1516-84842000000100003.

NAOUM, P. C.; DOMINGOS, C. R. B. Doença falciforme no Brasil: origem, genótipo, haplótipos e distribuição geográfica. **Jornal Brasileiro de Patologia**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 3, p. 145–153, 1997.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. **Doença das células falciformes**. São Paulo: Sarvier, 2004.

NATUKUNDA, B. *et al.* Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. **Transfusion**, Arlington, v. 50, n. 1, p. 20–25, 2010. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02435.x.

NEUMAYR, L. D.; HOPPE, C. C.; BROWN, C. Sickle cell disease: current treatment and emerging therapies. **The American Journal of Managed Care**, Plainsboro, v. 25, n. 18, p. S335–S343, 2019. Supplement. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/sickle-cell-disease-current-treatment-and-emerging-therapies>. Acesso em: 17 fev. 2022.

NGOLET, L. O. *et al.* Sickle-cell disease healthcare cost in Africa: experience of the Congo. **Anemia**, Cairo, v. 2016, p. 2046535, 2016. DOI: 10.1155/2016/2046535.

NIETERT, P. J.; SILVERSTEIN, M. D.; ABBOUD, M. R. Sickle cell anaemia: epidemiology and cost of illness. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 20, n. 6, p. 357–366, 2002. DOI: 10.2165/00019053-200220060-00001.

OLATUNYA, O. S. *et al.* The financial burden of sickle cell disease on households in Ekiti, Southwest Nigeria. **Clinico Economics and Outcomes Research**, Auckland, v. 7, p. 545–553, 2015. DOI: 10.2147/CEOR.S86599.

OLIVEIRA, F. **Saúde da população negra**: Brasil ano 2001. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. Disponível em: <http://www.opas.org.br/wpcontent/uploads/2015/09/0081.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2019.

- PANEPINTO, J. A. *et al.* Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 136, n. 2, p. 201–208, 2000. DOI: 10.1016/s0022-3476(00)70102-8.
- PATEL, N. G. *et al.* Prevalence of daily medication adherence among children with sickle cell disease: a 1-year retrospective cohort analysis. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 55, n. 3, p. 554–556, 2010. DOI: 10.1002/pbc.22605.
- PAULING, L.; ITANO, H. A. Sickle cell anemia a molecular disease. **Science**, New York, v. 110, n. 2865, p. 543–548, 1949. DOI: 10.1126/science.110.2865.543.
- PEALER, L. N. *et al.* Transmission of west nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 349, n. 13, p. 1236–1245, 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa030969.
- PICCIN, A. *et al.* Insight into the complex pathophysiology of sickle cell anaemia and possible treatment. **European Journal of Haematology**, Oxford, v. 102, n. 4, p. 319–330, 2019. DOI: 10.1111/ejh.13212.
- PIEL, F. B. *et al.* Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010–2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 10, n. 7, p. E1001484, 2013a. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001484.
- PIEL, F. B. *et al.* Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. **Lancet**, London, v. 381, n. 9861, p. 142–151, 2013b. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61229-X.
- PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle cell disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 2017. DOI: 10.1056/NEJMra1510865.
- PROHOVNIK, I. *et al.* Hemodynamic etiology of elevated flow velocity and stroke in sickle-cell disease. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, New York, v. 29, n. 4, p. 803–810, 2009. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.6.
- QUINN, C. T. *et al.* Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. **Blood**, New York, v. 115, n. 17, p. 3447–3452, 2010. DOI: 10.1182/blood-2009-07-233700.
- QUINN, C. T.; ROGERS, Z. R.; BUCHANAN, G. R. Survival of children with sickle cell disease. **Blood**, New York, v. 103, n. 11, p. 4023–4027, 2004. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3758.
- RAPHAEL, J. L. *et al.* Integration of administrative data and chart review for reporting health care utilization among children with sickle cell disease. **SAGE Open**, Thousand Oaks, v. 3, n. 1, p. 2–10, 2013. DOI: 10.1177/2158244013482470.
- RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

RODRIGUES, R. *et al.* Aplicabilidade da fenotipagem eritrocitária em doadores voluntários e pacientes politransfundidos. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 6, n. 3, p. 387–397, 2013. DOI: 10.17765/1983-1870.2013v6n3p%25p.

ROSA, J. R. **O sofrimento gera luta**: o impacto da anemia falciforme e da vivência do adoecimento no desenvolvimento psíquico de portadores da doença. 2015. 198 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/132064/000854605.pdf?sequenc e=1&isAllowed=y>. Acesso em: 16 jun. 2022.

SANTOS, E. C.; PROIETTI, A. B. F. C. **Distúrbios neurológicos na doença falciforme**. Belo Horizonte: Fundação Hemominas, 2017.

SCHATZ, J. *et al.* Neurodevelopmental screening in toddlers and early preschoolers with sickle cell disease. **Journal of Child Neurology**, Thousand Oaks, v. 23, n. 1, p. 44–50, 2008. DOI: 10.1177/0883073807307982.

SHAH, N. *et al.* Development of a severity classification system for sickle cell disease. **Clinico Economics and Outcomes Research**, Auckland, v. 12, p. 625–633, 2020. DOI: 10.2147/CEOR.S276121.

SIGNORELLI, A. A. F. **A dor no paciente com doença falciforme e sua associação com aspectos epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e psicológicos, em um complexo hospitalar**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2015. Disponível em: <http://docplayer.com.br/18706017-Universidade-federal-do-triangulo-mineiro-andreza-aparecida-felix-signorelli.html>. Acesso em: 17 mar. 2022.

SILVA FILHO, I. L. *et al.* Manifestações clínicas agudas na primeira e segunda infâncias e características moleculares da doença falciforme em um grupo de crianças do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 196–201, 2012. DOI: 10.5581/1516-8484.20120049.

SNOWDEN, J. A. *et al.* Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, London, v. 47, n. 6, p. 770–790, 2012. DOI: 10.1038/bmt.2011.185.

SOUZA JÚNIOR, E. V. *et al.* Internações, óbitos e custos hospitalares por diabetes mellitus. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, Recife, v. 13, p. 1–9, 2019. DOI: 10.5205/1981-8963.2019.240388.

SOX, C. M. *et al.* Provision of pneumococcal prophylaxis for publicly insured children with sickle cell disease. **JAMA**, Chicago, v. 290, n. 8, p. 1057–1061, 2003. DOI: 10.1001/jama.290.8.1057.

STORRY, J. R. *et al.* International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: report of the Dubai, Copenhagen and Toronto Meetings. **Vox Sanguinis**, Oxford, v. 114, n. 1, p. 95–102, 2019. DOI: 10.1111/vox.12717.

STRUTHERS, A. D. *et al.* Social deprivation increases cardiac hospitalisations in chronic heart failure independent of disease severity and diuretic non-adherence. **Heart**, London, v. 83, n. 1, p. 12–16, 2000. DOI: 10.1136/heart.83.1.12.

SUNDD, P.; GLADWIN, M. T.; NOVELLI, E. M. Pathophysiology of sickle cell disease. **Annual Review of Pathology**, Palo Alto, n. 14, p. 263–292, 2019.

SWITZER, J. A. *et al.* Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. **The Lancet. Neurology**, London, v. 5, n. 6, p. 501–512, 2006. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70469-0.

TELEN, M. J. Biomarkers and recent advances in the management and therapy of sickle cell disease. **F1000Research**, London, v. 4, p. 1–13, 2015. DOI: 10.12688/f1000research.6615.1.

THE COST of blood: multidisciplinary consensus conference for a standard methodology. **Transfusion Medicine Reviews**, Orlando, v. 19, n. 1, p. 66–78, 2005. DOI: 10.1016/j.tmr.2004.09.005.

TIRADO-PÉREZ, I.; ZÁRATE-VERGARA, A. C. Sickle cell anemia in pediatrics: literature review. **MedUNAB**, Santander, v. 20, n. 3, p. 374–382, 2018.

UBIALI, E. M. A. *et al.* Custo médio do módulo de coleta de sangue total pelo método ABC. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 213–217, 2008. DOI: 10.1590/S1516-84842008000300010.

UGWU, N. I. *et al.* Red cell alloimmunization in multi-transfused patients with sickle cell anemia in Benin City, Nigeria. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, Mumbai, v. 18, n. 4, p. 522–526, 2015. DOI: 10.4103/1119-3077.154204.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. Faculdade de Medicina. Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG. Nupad em números: programa de triagem neonatal de Minas Gerais. 2019. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/nupad-em-numeros/>. Acesso em: 17 ago. 2019.

VENKATARAMAN, A.; ADAMS, R. J. Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. **Handbook of Clinical Neurology**, Amsterdam, v. 120, p. 1015–1025, 2014. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00068-1.

VICHINSKY, E. P. *et al.* Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 322, n. 23, p. 1617–1621, 1990. DOI: 10.1056/NEJM199006073222301.

WALLACE, E. L. Blood services costs and charges. **Transfusion**, Arlington, v. 41, n. 4, p. 437–439, 2001.

WATANABE, A. M. *et al.* Prevalência de hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, com base em triagem neonatal. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 993–1000, 2008. DOI: 10.1590/s0102-311x2008000500006.

WOODS, K. *et al.* Hospital utilization patterns and costs for adult sickle cell patients in Illinois. **Public Health Reports**, Washington, v. 112, n. 1, p. 44–51, 1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1381838/>. Acesso em: 15 maio 2022.

XU, J. *et al.* The economic burden of mental disorders in China, 2005-2013: implications for health policy. **BMC Psychiatry**, London, v. 16, p. 137, 2016. DOI: 10.1186/s12888-016-0839-0.

ZAGO, M. A. Considerações gerais. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília: Anvisa, 2001. p. 10–12. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2022.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 207–214, 2007. DOI: 10.1590/S1516-84842007000300003.

ZHANG, X. *et al.* Flow-induced segregation and dynamics of red blood cells in sickle cell disease. **Physical Review Fluids**, College Park, v. 5, n. 5, p. 053101, 2020. DOI: 10.1103/physrevfluids.5.053101.

ZUCCHI, P.; FERRAZ, M. B. **Guia de economia e gestão em saúde**. São Paulo: Manole, 2009.

## APÊNDICE A – Requerimento para utilização do REDS-III

### REDS-III RESEARCH DATA ANALYSIS (DAR) REQUEST FORM

**THIS FORM MUST BE USED FOR ALL REQUESTS FOR REDS-III DATA SUMMARIES AND/OR ANALYSES. COMMITTEE APPROVAL IS REQUIRED BEFORE WORK CAN BEGIN.**

**Date of Request:** January 15, 2021

**Individual Initiating Request:** Franciane Vilela Réche da Motta e Alfredo Chaoubah

**Institution:** Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (Faculty of Medicine, Federal University of Juiz de Fora)

**Telephone #:** +55 32 99905-4421

**If non-REDS-III investigator is initiating request, key REDS-III investigator involved:**

Dra Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues  
Fundação Hemominas

**Project Title:** Sickle cell disease: analysis of the direct cost of hemotherapy

**Summary Description:**

Sickle cell disease (SCD) is caused by a mutation in the beta globin gene, which can be inherited in homozygosity (HbSS) or heterozygosity (b-thalassemia or additional abnormal hemoglobin, such as HbC, HbD and others), and is the most prevalent monogenic hereditary disease in the world (Piel et al., 2017). It is estimated between 25-50,000 individuals are affected with the homozygous form (sickle cell anemia) in Brazil (Brazil, 2015).

There is a significant heterogeneity in the clinical phenotype among patients with SCD, even in those with the same genotype (Saraf et al., 2014). Acute manifestations include vaso-occlusive crises, splenic sequestration, and acute chest syndrome, as well as chronic complications that lead to the recurring need to seek health services. Complications of sickle cell disease cause numerous and prolonged hospitalizations throughout the lifetime of many individuals with SCD (Kato et al., 2017).

The transfusion of red blood cells (RBC) is an important component of SCD management. Most SCD treatment guidelines recommend the use, whenever possible, of leukoreduced and phenotypically matched RBC units, which influences the costs of hemotherapy. In addition, the rate of alloimmunization of sickle cell patients is higher than other transfused populations, therefore they may require more tests for antibody investigations or procurement of rare units that significantly impact transfusion costs (Brazil, 2018; Lasalle-Williams, 2011). Furthermore, the search for these donors is arduous and the delay in the process of identifying compatible bags for recipients that have multiple antibodies and / or antibodies against high frequency antigens in the population can compromise the service to the patient. In addition, there is a higher operational and financial cost in the random search for bags within the stock, since it requires a greater number of cross-match. The occurrence of alloimmunization in many of these individuals who requires specific tests, such as the identification of irregular antibodies, which also increases costs for hemotherapeutic procedures in sickle cell disease.

International studies have shown that many individuals with SCD have with a frequent and intense need to utilize health services, which can generate total costs of more than eight hundred dollars a month for younger patients and exceed two thousand dollars a month for older ones (Kauf, et al., 2009 e Kacker et al., 2014).

In Brazil health spending does not reach the level expended by developed nations. However, there are no Brazilian studies addressing the total direct cost of SCD for the Brazilian Unified Health System, called Sistema Único de Saúde (SUS), leaving a gap in knowledge that makes it difficult to prioritize the allocation of scarce resources.

Care for people with SCD has a significant financial impact on the health system, as it involves frequent multi-disciplinary consultations, continuous use of medications, frequent use of urgent and emergency services, hospitalizations and hemotherapy support.

In addition to the direct health care costs, the indirect costs are significant including spending on a caregiver (usually the mother, who stays out of the labor market), spending on rehabilitation and incapacity for work, among others (Brazil, 2015; Carneiro-Proietti et al, 2018).

An economic analysis of the cost associated with care for patients with SCD is necessary to help understand the impact of SCD on the Brazilian population, both from the point of view of health problems as well as the economic consequences for society. As transfusion support is critical to the management of SCD and most patients with SCD have been transfused, understanding the costs related to hemotherapy becomes relevant to know the impact of blood transfusions on the global costs related to the disease for SUS, helping in the process of knowing therapeutic measures together with costs, thinking of a sustainable group model, ethical and not individual. Studies in this area are lacking and an analysis in this area would be an important tool to provide additional knowledge that may allow a better allocation of available resources (Rascati, 2014).

Given the above, the objective of the study is to describe and analyze the direct costs related to hemotherapy in patients with SCD in the REDS-III cohort.

**Hypothesis being examined:**

The costs of sickle cell disease vary according to treatment. Patients with the SS genotype - the most common and the most severe, tend to make more frequent use of red blood cell transfusion, resulting in a higher cost from the perspective of SUS, as a payer compared to other disease genotypes.

**Outline of analysis plan (Attach additional sheets if necessary):**

Initially, we will perform a descriptive analysis of patients in the REDS-III cohort with a history of blood transfusions. The sociodemographic characteristics and the direct medical costs related to hemotherapy in the cohort participants will be analyzed.

We will analyze data from the REDS III cohort between 2013 and 2018, including data from the three visits: enrollment, follow-up 1 (FU1) and follow-up 2 (FU2). The costs related to blood transfusions, including those related to immunohematology procedures, will be calculated using the SUS databases of costs.

The number of transfusions, the method and the number of units of blood components used will be summarized for each visit. In, however, the total blood transfusion costs will be presented considering the summed data of the whole cohort, including the total estimate of alloimmunized patients in the cohort and their costs associated (Red blood cell panel). The variables will be aggregated by disease genotype, as indicated in the tables.

**I. Methods**

Hemotherapy data from the REDS-III cohort, a longitudinal multicenter study developed in four Brazilian public blood centers, will be analyzed: Fundação Hemominas (Minas Gerais), Fundação Hemope (Pernambuco), Fundação Hemorio (Rio de Janeiro) e *ICr-ITACI - Instituto da Criança* - Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (São Paulo).

Patients with sickle cell anemia who were active in all blood centers participating in REDS-III and who had had a history of at least 1 blood transfusion, were eligible for this study

We will measure the direct medical costs attributable to blood transfusions in patients with SCD. Direct medical costs are those related to medical resources used directly for health care. This includes costs related to drugs, diagnostic tests, medical appointment, visits by pharmacists, nursing services, emergency services and hospitalizations (RASCATI, 2014).

The calculation of the total costs related to blood transfusion will be done as follows: Costs with sample phenotyping exams + Blood processing cost for each unit transfused + (pre-transfusion exams x value) + (Number of simple transfusions x value) + (number of manual exchange transfusions x value) + (units of leukoreduced RBC x value).

For each unit of RBC transfused in the cohort, the value of blood processing will be considered.

According to the Ministry of Health (BRAZIL, 2016; BRAZIL, 2018) and several institutional

clinical protocols, it is recommended the use of RBC leukoreduced and phenotyped, whenever possible, for sickle cell patients. Thus, for the purpose of calculating costs in this study, we will only consider simple red blood cell concentrates or those that have gone through the leukoreduction process.

It is worth mentioning that Brazilian legislation, through Ordinance No. 158 of 2016 (BRASIL, 2016) suggests the extension of phenotypic compatibility for the most immunogenic systems (Rh, Kell, Duffy, Kidd and MNS) in the case of sickle cell patients. For the cost calculation related to phenotyping, the values of phenotyping RH -HR and K, FYA, FYB, JKA, JKB will be considered. These tests are performed once (as early as possible) on patients with SCD.

The mandatory pre-transfusion exams are pre-transfusion I (determination of ABO blood group and D antigen of the Rh system, search for irregular antibodies and self-testing) and II (cross-match), according to the SUS Unified Procedures Table code. For each transfusion, these values will be added. The value of the compatibility test will be included for each unit of red blood cells transfused.

It is known that the use of a phenotype-selected blood component increases costs and can make it difficult to obtain an RBC compatible with the extended phenotype, requiring, in many cases, a greater number of compatibility tests. Thus, for the most correct calculation of blood transfusion costs, it would be relevant to estimate the number of cross-match necessary for the acquisition of a red blood cell concentrate as compatible as possible.

In addition, for alloimmunized patients, the values related to the performance of the examination for the identification of irregular antibodies (panel of red blood cells) will be added.

The cost perspective adopted will be the health system (SUS) perspective, as a payer and will include costs paid by the health system to service providers and reference centers for the treatment of SCD in the public network.

The unit costs of the resources will be obtained from public sources: the values of the inputs and procedures related to hemotherapy and immunohematology will be extracted from the SUS Unified Procedures Table, available in the Management Table of Procedures, Drugs, Orthoses, Prostheses and Special Materials (called SIGTAP) (<http://sigtap.datasus.gov.br>). This is a tool for consulting for all procedures that can be performed at a hospital and at an outpatient clinic, that integrate the SUS Unified Procedures Table.

The monetary correction will use as a parameter the Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) – Extended National Consumer Price Index – and it will also use the prices of December 2019 as a reference and it will be presented in reais and US dollars (exchange rate at the time of analysis).

The methodology that we will use for this disease cost study is called Bottom up, in which we start from unit values to estimate the total values, so the importance of the level of aggregation of the data is the individual.

Below is the table with the procedures used to estimate hemotherapy costs in the cohort and their respective values. It is noteworthy that there have been no monetary adjustments in the SUS procedures table for many years, therefore, the values will only be corrected for inflation later, at the end of the analysis.

TABLE 1: Values of the SUS table procedures used to calculate hemotherapy costs in REDS-III cohort

Procedures	Values
Simple red blood cell transfusion	R\$ 8,09
Manual Exchange	R\$ 8,09
Pre-transfusion tests I (determination of ABO blood group and Rh antigen D, Irregular Antibody Research using the human antiglobulin method and retest ABO Rh)	R\$ 17,04
Pre-transfusion exams II (Cross match)	R\$ 17,04
Phenotyping K, FYA, FYB, JKA, JKB in gel	R\$ 10,00
Phenotyping Rh e Kell	R\$ 10,65
Identification of irregular antibodies (panel of red blood cells)	R\$ 10,65
RBC leukoreduction	R\$ 45,00
Blood Processing	R\$ 10,15

1. Detailed definition of characteristics of dataset to be analyzed (i.e., time period, blood center, age, sex, race, donation type, etc.)

The variables related to transfusion therapy will be analyzed: number of transfusions performed; transfused red blood cell units; transfusion method (simple or manual exchange), leukoreduced RBC and number of alloimmunized patients by genotype - to increase costs related to specific tests.

For the sociodemographic characterization, the variables will be analyzed: age, sex, self-reported color, occupation, patients receiving some government benefit and approximate monthly family income.

The analysis to be performed on the data includes formats of summary tables and requested statistical tests, if known.

Descriptive statistics will be used for data analysis: categorical variables will be described by absolute and relative frequencies and continuous variables by median/ SD or median/ IQR (depending on the data) and standard deviation. The data will be tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. The bivariate analysis will be performed using the t-student test and Kruskal-Wallis with a significance level of 0.05.

The analysis will be done using as aggregation level the genotype of the sickle cell disease. We request that the data must be available for analysis separately in the 3 phases of the cohort

(enrollment, follow-up 1 and follow-up 2).

### Characterization of transfused patients from the REDS III Cohort

TABLE 2: Patients transfused in the REDS III cohort

SCD Genotype	Total cohort patients	Total patients transfused (end of REDS-III)	
	N	N	%
SS*			
SC			
SBO			
SB+**			

TABLE 3: Characterization of transfused patients from the REDS III Cohort

SCD Genotype	SS*	SC	SBO	SB+**
Gender				
Female				
Male				
Self-reported color				
White / Caucasian				
Black				
Asian/yellow				
Mulatto/pardo ("Brown")				
Indigenous				
Others				

- \*SD and SQuebec CHORI should be included with SS
- \*\*S/HPFH and S/KWoolwich should be included with SB+

TABLE 4: Age of patients with a history of transfusion in enrollment of the REDS III Cohort

SCD Genotype	<10		10 – 19.99		20 – 29.99		>30	
	N	%	N	%	N	%	N	%
SS*								
SC								
SBO								
SB+**								

TABLE 5: Age of patients with a history of transfusion in in phase 2 (follow-up 1) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	<10		10 – 19.99		20 – 29.99		>30	
	N	%	N	%	N	%	N	%
SS*								
SC								
SBO								
SB+**								

TABLE 6: Age of patients with a history of transfusion in in phase 3 (follow-up 2) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	<10		10 – 19.99		20 – 29.99		>30	
	N	%	N	%	N	%	N	%
SS*								
SC								
SBO								
SB+**								

TABLE 7: Patients with a history of transfusion receiving government benefits in enrollment of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Loas – Lei orgânica da Assistência Social (Law of Social Assistance)		TFD – Tratamento Fora do Domicílio (Treatment Outside Home)		Disability retirement - granted by the Brazilian National Institute of Social Security (INSS)		Disease Aid		BPC - Benefício de Prestação Continuada (Continued Renter Benefit)		Bolsa Família (Family Benefit)		Cartão Carioca (Carioca Card)		Auxílio Moradia (Housing Assistance)		Bolsa Escola (School Benefit)		Others	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SS*																				
SC																				
SBO																				
SB+**																				

TABLE 8: Patients with a history of transfusion receiving government benefits in phase 2 (follow-up 1) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Loas – Lei orgânica da Assistência Social (Law of Social Assistance)		TFD – Tratamento Fora do Domicílio (Treatment Outside Home)		Disability retirement - granted by the Brazilian National Institute of Social Security (INSS)		Disease Aid		BPC - Benefício de Prestação Continuada (Continued Renter Benefit)		Bolsa Família (Family Benefit)		Cartão Carioca (Carioca Card)		Auxílio Moradia (Housing Assistance)		Bolsa Escola (School Benefit)		Others	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SS*																				
SC																				
SBO																				
SB+**																				

TABLE 9: Patients with a history of transfusion receiving government benefits in phase 3 (follow-up 2) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Loas – Lei orgânica da Assistência Social (Law of Social Assistance)		TFD – Tratamento Fora do Domicílio (Treatment Outside Home)		Disability retirement - granted by the Brazilian National Institute of Social Security (INSS)		Disease Aid		BPC - Benefício de Prestação Continuada (Continued Renter Benefit)		Bolsa Família (Family Benefit)		Cartão Carioca (Carioca Card)		Auxílio Moradia (Housing Assistance)		Bolsa Escola (School Benefit)		Others		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
SS*																					
SC																					
SB0																					
SB+**																					

**RESULTS PHASE 1 OF THE COHORT: Enrollment**

TABLE 10: Transfusion Method for all RBC transfusions in phase 1 (enrollment) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Total number of transfusions		Simple		Manual Exchange	
	N	%	N	%	N	%
SS*						
SC						
SB0						
SB+**						
Total						

TABLE 11: Characterization of RBC units in phase 1 (enrollment) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Total units of RBC transfused	Units of simple RBC		Units of leukoreduced RBC		Units of phenotyped RBC		Units of RBC leukoreduced and phenotyped	
		N	%	N	N	N	%	N	%
SS*									
SC									
SB0									

SB+**													
Total													

TABLE 12: Costs of transfusions in phase 1 (enrollment) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Blood processing (R\$ 10,15 for each transfused unit)		Pre transfusion tests I (R\$17,04)		Pre-transfusion tests I (R\$17,04)		Simple RBC transfusion (R\$8,09)		Manual Exchange (R\$8,09)		RBC leukoreduction (R\$45,00)		Total cost
	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	
SS*													
SC													
SB0													
SB+**													
Total													

Additional costs of alloimmunized patients were not considered

TABLE 13: Costs of transfusions of alloimmunized patients in phase 1 (enrollment) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Total transfused patients	Total alloimmunized patients		Cost of global blood transfusion	Cost of identifying irregular antibodies	Total cost of alloimmunized patients
		N	%			
SS*						
SC						
SB0						
SB+**						
Total						

**RESULTS from FU1 period of the cohort**

TABLE 14: Transfusion Method for all RBC transfusions in phase 2 (follow-up 1) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Total number of transfusions		Simple		Manual Exchange	
	N	%	N	%	N	%
SS*						
SC						
SB0						
SB+**						
Total						

TABLE 15: Characterization of RBC units in phase 2 (follow-up 1) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Total units of RBC transfused	Units of simple RBC		Units of leukorreduced RBC		Units of phenotyped RBC		Units of RBC leukorreduced and phenotyped	
		N	%	N	N	N	%	N	%
SS*									
SC									
SB0									
SB+**									
Total									

TABLE 16: Costs of transfusions in phase 2 (follow-up 1) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Blood processing (R\$ 10,15 for each transfused unit)		Pre transfusion tests I (R\$17,04)		Pre-transfusion tests I (R\$17,04)		Simple RBC transfusion (R\$8,09)		Manual Exchange (R\$8,09)		RBC leukoreduction (R\$45,00)		Total cost
	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	
SS*													
SC													
SB0													
SB+**													
Total													

Additional costs of alloimmunized patients were not considered

#### RESULTS from FOLLOW-UP 2 period of the cohort

TABLE 17: Transfusion Method for all RBC transfusions in phase 3 (follow-up 2) of the REDS-III Cohort

SCD Genotype	Total number of transfusions		Simple		Manual Exchange	
	N	%	N	%	N	%
SS*						
SC						
SB0						
SB+**						
Total						

TABLE 18: Characterization of RBC units in phase 3 (follow-up 2) of the REDS-III Cohort

SCD Genotype	Total units of RBC transfused	Units of simple RBC		Units of leukorreduced RBC		Units of phenotyped RBC		Units of RBC leukorreduced and phenotyped	
		N	%	N	N	N	%	N	%
SS*									
SC									
SB0									

SB+**												
Total												

TABLE 19: Costs of transfusions in phase 3 (follow-up 2) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Blood processing (R\$ 10,15 for each transfused unit)		Pre transfusion tests I (R\$17,04)		Pre-transfusion tests I (R\$17,04)		Simple RBC transfusion (R\$8,09)		Manual Exchange (R\$8,09)		RBC leukoreduction (R\$45,00)		Total cost
	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	
SS*													
SC													
SBO													
SB+**													
Total													

Additional costs of alloimmunized patients were not considered

TABLE 20: Costs of transfusions of alloimmunized patients in phase 3 (follow-up 2) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Total transfused patients	Total alloimmunized patients		Cost of global blood transfusion	Cost of identifying irregular antibodies	Total cost of alloimmunized patients
		N	%			
SS*						
SC						
SBO						
SB+**						
Total						

**TOTAL COHORT RESULT**

TABLE 21: Transfusion Method for all RBC transfusions of the REDS-III Cohort

SCD Genotype	Total number of transfusions		Simple		Manual Exchange	
	N	%	N	%	N	%
SS*						
SC						
SB0						
SB+**						
Total						

TABLE 22: Characterization of total RBC units of the REDS-III Cohort

SCD Genotype	Total units of RBC transfused	Units of simple RBC		Units of leukorreduced RBC		Units of phenotyped RBC		Units of RBC leukorreduced and phenotyped	
		N	%	N	N	N	%	N	%
SS*									
SC									
SB0									
SB+**									
Total									

TABLE 23: Costs of transfusions in phase 3 (follow-up 2) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Blood processing (R\$ 10,15 for each transfused unit)		Pre transfusion tests I (R\$17,04)		Pre-transfusion tests I (R\$17,04)		Simple RBC transfusion (R\$8,09)		Manual Exchange (R\$8,09)		RBC leukoreduction (R\$45,00)		Total cost
	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	N	Custo	
SS*													
SC													
SB0													
SB+**													
Total													

Additional costs of alloimmunized patients were not considered

TABLE 24: Costs of transfusions of alloimmunized patients in phase 3 (follow-up 2) of the REDS III Cohort

SCD Genotype	Total transfused patients	Total alloimmunized patients		Cost of global blood transfusion	Cost of identifying irregular antibodies	Total cost of alloimmunized patients
		N	%			
SS*						
SC						
SB0						
SB+**						
Total						

As before mentioned, in order to achieve our goal of measuring direct medical costs related to hemotherapy in patients with sickle cell disease, it is necessary to create a specific database, based on REDS III database, with information about the transfusions performed by each patient throughout the cohort and the quantities of these procedures.

Costs may be presented by type of sickle cell disease (SCD genotype), age group or some other variable of interest, to ensure a better understanding of the data and a more in-depth discussion of the topic.

We emphasize that we do not know all the data available in the REDS III cohort database, neither the structure of such a bank. Thus, we request the understanding of the person responsible for the administration of the database and we make ourselves available for any elucidations.

### Reporting Results

1. Format in which statistical results are to be provided to investigator (e.g., hard copy or electronic media)

Electronic media

2. Date when results are needed by investigator.

As soon as possible to develop a manuscript.

3. Date when results (including all data tables) will be submitted for Publications Committee review (must be at least 3 weeks prior to planned presentation).

As soon as analysis finished.

4. Proposed data use and forum for data presentation:

The results will be used to complete the doctoral thesis of researcher Franciane Vilela Réche da Motta and variations will be used for journals related to Public Health and / or hematology journals. Future articles will be considered for publication in: Brazilian papers such as Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; or international ones as the International Journal of Hematology Research; o Journal of Blood Disorders and Medicine; a Revista Panamericana de Salud Publica ou Revista Ciência e Saúde Coletiva and others.

Some data will be presented at events related to the theme. So, as possibilities there are: o Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular; o International Congress of the International society of Blood Transfusion e/ou o American Association of Blood Banks (AABB) Annual Meeting e, ainda, o Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva.

Due to the complicated moment we are living, provoked by the pandemic caused by Sars-CoV-2 virus, it is still not possible to know the dates and places of the events for the presentation of the results of the research in question.

5. REDS-III investigators should propose a list of possible co-authors and collaborators.

Franciane Vilela Réche da Motta and Alfredo Chaoubah are researchers in the Postgraduate Program in Collective Health at the medical school of the Federal University of Juiz de Fora and they are the main researchers of this research. The Federal University of Juiz de Fora and the Hemominas Foundation have a term of mutual cooperation in research. From the Hemominas Foundation we have as main collaborator Dr. Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues, who is a member of REDS III. In addition to her, there are other collaborators belonging to REDS III: Shannon Kelly, André Rolim Belisário, Anna B.F. Carneiro-Proietti, Thelma

T. Gonzalez, Paula Loureiro, Miriam V. Flor-Park, Claudia Maximo, Rosimere Afonso Mota, Carla Dinardo, Don Brambilla, Liliana Preiss, Ester Sabino, Brian Custer.

#### REFERENCES

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença Falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado. Brasília/DF: Editora MS, 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 5, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Falciforme. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, 2018

Carneiro-ProiettiABF, Kelly S, Miranda Teixeira C, et al. Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-centre sickle cell disease cohort in Brazil. *Br J Haematol*. 2018;182(6):895-908. doi:10.1111/bjh.15462.

Kacker, S. et al. Cost-effectiveness of prospective red cell antigen-matching to prevent alloimmunization among sickle cell patients. *Transfusion*. 2014;54:86-97.

Kato, G.J., Steinberg, M.H. & Gladwin, M.T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127: 750-760.

Kauf, T. L. et al. The cost of health care for children and adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2009;84:323-27.

Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center. *Transfusion*. 2011;51(8):1732–1739

Piel, F.B., Steinberg, M.H. & Rees, D.C. Sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:1561-1573.

Rascati, K. L. Introdução à Farmacoeconomia. 1ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Saraf, S.L., Molokie, R.E., Nouraie, M., Sable, C.A., Luchtman-Jones, L., Ensing, G.J., Campbell, A.D., Rana, S.R., Niu, X.M., Machado, R.F., Gladwin, M.T. & Gordeuk, V.R. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014;15:4-12.

I UNDERSTAND THAT ANY PRESENTATIONS USING REDS-III DATA WILL ACKNOWLEDGE THE SUPPORT OF THE RECIPIENT EPIDEMIOLOGY AND DONOR EVALUATION STUDY-III AND THE NHLBI CONTRACT. ALL PRESENTATIONS, SLIDES, AND/OR MANUSCRIPTS MUST BE SUBMITTED TO THE REDS-III PUBLICATIONS COMMITTEE FOR REVIEW AND APPROVAL PRIOR TO PRESENTATION OR SUBMISSION FOR PUBLICATION.

Signature: Francesca Vekler Roche da proba Date: 15/01/2021  
(Individual Initiating Request)

Signature: \_\_\_\_\_ Date: 15/01/2021  
(REDS-III Key Investigator as needed)

FOR RTI USE ONLY:

Received: \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_

Concept approved: YES NO DATE: \_\_\_\_\_

Final analysis approved: YES NO DATE: \_\_\_\_\_

## ANEXO A – Parecer de aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil ¿ REDSIII

**Pesquisador:** Ester cerdeira Sabino

**Área Temática:** Área 8. Pesquisa com cooperação estrangeira.

**Versão:** 5

**CAAE:** 02790812.0.1001.0065

**Instituição Proponente:** FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

**Patrocinador Principal:** NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 347.972

**Data da Relatoria:** 29/07/2013

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se da análise de recurso, razão pela qual o item em questão faz parte do Parecer inicial.

#### Objetivo da Pesquisa:

Trata-se da análise de recurso, razão pela qual o item em questão faz parte do Parecer inicial.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se da análise de recurso, razão pela qual o item em questão faz parte do Parecer inicial.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa propõe a formação de banco de dados e de amostras armazenadas de indivíduos portadores de anemia falciforme no Brasil possibilitando o desenvolvimento de novos exames, tratamentos ou produtos que terão impacto na terapia transfusional da população falciforme no Brasil.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide abaixo em "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

#### Recomendações:

Vide abaixo em "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Na pág. 4/7 do relatório de pesquisa lê-se: "Assim como em qualquer meio de armazenamento

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.750-521

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5878

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança das informações pessoais e genéticas do paciente". É considerado éticamente inaceitável que o pesquisador responsável não garanta o sigilo e a confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa. Solicita-se adequação.

**RESPOSTA:** Para garantir a confidencialidade e sigilo dos participantes da pesquisa, nenhuma amostra será identificada nominalmente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.

**ANÁLISE:** A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações nos documentos intitulados "Anexo 3 TCLE adulto A e C.docx", página 3 de 6, item "Riscos de confidencialidade"; "Anexo 5 TCLE adulto B.docx", página 3 de 5, item "Riscos de confidencialidade"; "Anexo 4 TCLE menores A e C.docx", página 3 de 6, item "Riscos de confidencialidade"; "Anexo 6 TCLE menores B.docx", página 3 de 5, item "Riscos de confidencialidade". **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva os desconfortos e riscos possíveis, a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança.

Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis.

Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida):

Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

nome de cada participante da pesquisa.¿.

Conforme solicitado, esse trecho foi alterado nos seguintes documentos: ¿TCLE adulto A e C julho 2013¿, ¿TCLE adultos B julho 2013¿.

Nos documentos ¿TCLE menores A e C julho 2013¿ e ¿TCLE menores B julho 2013¿, o trecho foi alterado para:

¿Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter os dados da criança ou adolescente, pelo qual você é responsável, em sigilo e garantir a privacidade dele/dela. Para garantir a confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com o nome da criança ou do adolescente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.¿

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Na página 4/7, item "Metodologia Proposta", lê-se: "Trata-se de um estudo longitudinal multicêntrico a ser desenvolvido com o acompanhamento por três anos da história clínica do paciente com doença falciforme. Estudos observacionais descritivos e comparativos serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa". Solicita-se que sejam detalhadas todas as etapas metodológicas a serem cumpridas para o desenvolvimento da pesquisa.

RESPOSTA: Este é um estudo de coorte onde um número considerável de variáveis será coletado (as variáveis estão descritas no apêndice do questionário). As frequências básicas destas variáveis ainda não são conhecidas. Inicialmente, será feita uma distribuição de frequências, para que possamos avaliar como as variáveis se comportam. Então, na medida em que conhecermos as frequências básicas das doenças poderá ser calculado o poder para determinadas análises associativas. O plano de análise inicial será o seguinte:

Distribuição das frequências demográficas - análise das características demográficas da população estudada: idade, sexo, cor da pele, escolaridade, dentre outras. Distribuição das complicações da Doença Falciforme na população estudada. Correlações entre as variáveis demográficas, sociais com as patologias apresentadas e o tratamento realizado pelos centros. Comparação dos centros entre si, tendo em vista as características da população e as complicações e quadro clínico, evolução da doença, tipo de tratamentos. A priori não poderemos descrever todas as análises possíveis, podemos descrever e estamos fazendo todas as variáveis que serão colhidas (o questionário foi anexado). Se houver qualquer proposta de modificação em relação ao tipo de

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

informação coletada ou exame realizado será feita uma re-submissão ao CEP, para aprovação prévia. Todos os procedimentos de análise e seus resultados, bem como as publicações produzidas serão reportados nos relatórios anuais do projeto.

**ANÁLISE:** A pesquisadora responsável apresenta como resposta a esta pendência, a descrição das etapas metodológicas a serem cumpridas durante o estudo. Entretanto não foi descrito no item "Metodologia Proposta" do projeto de pesquisa, as etapas a serem cumpridas durante o estudo. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** segue em anexo o projeto, arquivo "Projeto Falciforme julho 2013" incluindo no item Metodologia as etapas metodológicas descritas acima.

**ANÁLISE:** PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Na página 4/7, item "Metodologia Proposta", lê-se: "Estudos observacionais descritivos e comparativos serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa". É necessário que sejam esclarecidos quais os estudos que serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa e quais estratégias metodológicas serão utilizadas para o desenvolvimentos dos mesmos. Solicita-se adequação.

**RESPOSTA:** Esta questão está respondida no item 2, acima.

**ANÁLISE:** A pesquisadora responsável apresenta como resposta a esta pendência, a descrição das etapas metodológicas a serem cumpridas durante o estudo. Entretanto não foi descrito no item "Metodologia Proposta" do projeto de pesquisa, quais os estudos que serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa e quais estratégias metodológicas serão utilizadas para o desenvolvimento dos mesmos. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** Todos os estudos foram descritos no projeto de pesquisa. Segue em anexo o projeto, incluindo no item Metodologia as etapas metodológicas descritas acima. O que queremos dizer com estudos observacionais é, por exemplo: suponhamos que 600 casos apresentem síndrome torácica aguda. Se isso acontecer teremos numero suficiente para fazer uma análise sobre as variáveis associadas a esta morbidade entre pacientes com anemia falciforme. Entretanto, caso essa síndrome seja encontrada em apenas 6 indivíduos, não será possível achar correlação com esta morbidade. Nós não sabemos a priori qual a frequência das comorbidades. No entanto enviaremos relatórios anuais aos CEP e informaremos todos os achados e os novos passos.

**ANÁLISE:** PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quanto ao TCLE intitulado "TCLE para adulto, etapas A e C.pdf":

<b>Endereço:</b> SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde	<b>CEP:</b> 70.750-521
<b>Bairro:</b> Asa Norte	
<b>UF:</b> DF	<b>Município:</b> BRASILIA
<b>Telefone:</b> (61)3315-5878	<b>E-mail:</b> conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

- a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- b) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- c) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

f) Na página 2/5 do documento, item "O que vai acontecer se eu concordar em participar do estudo e doar meu material biológico?" lê-se: "Suas amostras ficarão armazenadas permanentemente no repositório". É importante que seja estabelecido o tempo de guarda do material biológico no repositório. O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos (item 12 da Resolução CNS 441). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Em atenção à solicitação do parecer CONEP e à Resolução 441/11, item 12.I, o trecho foi alterado para: "Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização dessa pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais, caso o Biorrepositório seja renovado pelo Comitê de Ética".

ANÁLISE: O trecho alterado acima citado pelo pesquisador responsável, não se encontra de forma idêntica (ipsis litteris) ao apresentado no documento intitulado "TCLE para adulto, etapas A e C.pdf", apesar do sentido da frase continuar o mesmo. PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: Conforme solicitado, o trecho "Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização dessa pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais, caso o Biorrepositório seja renovado pelo Comitê de Ética" foi recortado e colado nos anexos 2 TCLE adultos A e C julho 2013 e 2 TCLE menores A e C julho 2013.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

g) Nas páginas 2 e 3/5, do documento, item "Riscos de confidencialidade" lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Contudo, trabalharemos muito para manter seus dados em sigilo". É considerado eticamente inaceitável a não garantia do pesquisador responsável quanto à confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Foi acrescentada a seguinte frase: "Para garantir sua confidencialidade e sigilo, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

**ANÁLISE:** A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações obtidas. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva "os desconfortos e riscos possíveis", a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: "existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança". Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis. Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa." Conforme solicitado, o trecho acima foi alterado no anexo "TCLE adultos A e C julho 2013".

**ANÁLISE:** PENDÊNCIA ATENDIDA.

- h) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- i) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- j) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- k) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- l) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- m) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- n) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

5. Quanto ao TCLE intitulado "TCLE para adultos etapa B.pdf":

a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

6. No documento TCLE intitulado "TCLE para adultos etapa B.pdf":

a) Nas páginas 2 e 3/4 do documento, item "Riscos de confidencialidade", lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Contudo, trabalharemos muito para manter os seus dados em sigilo". O termo "trabalharemos muito para manter os seus dados em sigilo" não traz a garantia do pesquisador responsável quanto à manutenção da confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa, o que é eticamente inaceitável. Solicita-se adequação. RESPOSTA: Foi acrescentada a seguinte frase, na sequência da frase citada: "Para garantir sua confidencialidade e sigilo, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos, como por exemplo, AB123. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações dos documentos. Ademais, a frase não se encontra de forma idêntica (Ipsis litteris) ao apresentado no documento intitulado "Anexo 5 TCLE adulto B.docx". PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva "os desconfortos e riscos possíveis", a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: "existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança.". Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis.

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): **¿Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.¿** Conforme solicitado, o trecho acima foi alterado no anexo **¿TCLE adulto B julho 2013¿**.

**ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.**

- b) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- c) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- f) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

7. Quanto ao TCLE intitulado "TCLE para menores etapas A e C.pdf":

a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

b) Na página 2/5 do documento, item: "O que vai acontecer se eu concordar com a participação do meu depende no estudo e doação material biológico dele?", lê-se: "As amostras do paciente ficarão armazenadas permanentemente no repositório". Deve ser informado que as amostras que constituirão o biorrepositório poderão ser armazenadas por até 10 anos, de acordo com o Art. 1º, item 12 da Resolução CNS 441/2011: "O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos.". Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Em atenção à solicitação do parecer CONEP e à Resolução 441/11, item 12.I e 12.II, o trecho foi alterado para: "Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização dessa pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais caso o Comitê de Ética em Pesquisa aprove".

ANÁLISE: A pesquisadora responsável acrescentou a frase ao documento intitulado "Anexo 4 TCLE menores A e C.docx", esclarecendo o tempo de permanência das amostras em Biorepositório, em

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

atendimento a essa solicitação. Entretanto, não retirou a frase do parágrafo em que é dito: "As amostras do paciente ficarão armazenadas permanentemente no repositório", o que pode vir a gerar dúvidas aos participantes em relação ao tempo de retenção do material biológico coletado, se permanentemente ou se por dez anos. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: O trecho: "As amostras do paciente ficarão armazenadas permanentemente no repositório", foi excluído do TCLE menores A e C julho 2013 e do TCLE adultos A e C julho 2013.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

c) Na página 3/5 do documento, item "Riscos de confidencialidade", lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Contudo, trabalharemos muito para manter os dados do paciente em sigilo.". O termo "trabalharemos muito para manter os seus dados em sigilo" não traz a garantia do pesquisador responsável quanto à manutenção da confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa, o que é eticamente inaceitável. Solicita-se adequação. RESPOSTA: Foi acrescentada a seguinte frase: "Para garantir sua confidencialidade e sigilo, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações dos documentos. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva os desconfortos e riscos possíveis, a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis.

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): *¿*Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter os dados da criança ou adolescente, pelo qual você é responsável, em sigilo e garantir a privacidade dele/dela. Para garantir a confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com o nome da criança ou do adolescente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.*¿* Conforme solicitado, o trecho acima foi alterado no anexo *¿*TCLE menores A e C julho 2013*¿*.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- f) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

8. Quanto ao documento TCLE para menores etapa B:

- a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

b) Na página 3/4 do documento, item "Riscos de confidencialidade", lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança.". É eticamente inaceitável que o pesquisador não garanta a confidencialidade dos dados coletados e originados durante a realização da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Foi incluído o seguinte: "Para garantir a confidencialidade e sigilo do paciente, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações dos documentos. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva os desconfortos e riscos possíveis, a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis. Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter os dados da criança ou adolescente, pelo qual você é responsável, em sigilo e garantir a privacidade dele/dela. Para garantir a confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com o nome da criança ou do adolescente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa. Conforme solicitado, alteramos o trecho acima no anexo TCLE menores B julho 2013.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- c) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

9. Solicita-se que seja elaborado e apresentação dos Termos de Assentimento aos participantes menores de 18 anos. Os documentos devem ser elaborados em linguagem adequada às diferentes faixas etárias, podendo ser ilustrado.

RESPOSTA: Foram incluídos 3 modelos de Termos de Assentimento.

ANÁLISE:

a-Na página 1/3 do documento intitulado "CD REDS Aim B Assent Control Group\_Portuguese receberam transfusão enviado.docx". O título da pesquisa apresentado no documento não é o mesmo apresentado na Folha de Rosto (mesmo se tratando de uma segunda fase de pesquisa, o título original deverá constar no documento, com um breve esclarecimento da fase da pesquisa).

Recurso: Incluímos, na verdade, 2 Termos de Assentimentos, agora renomeados para

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

Assentimento A e C julho 2013 e Assentimento B julho 2013. Para atender à solicitação CONEP, incluímos nos 2 Termos de Assentimento o título original e o de cada subprojeto. Incluímos ainda um breve esclarecimento da fase da pesquisa. O texto do Assentimento A e C julho 2013 ficou assim: PROJETO: Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil - REDSIII Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização. Este é o primeiro subprojeto onde vamos coletar informações e sangue de crianças que tenham a mesma doença que você. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender porque o sangue transfundido causa ou não reação em você. Incorporamos essa alteração também no TCLE Adulto A e C julho 2013, esse trecho foi alterado para: Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil REDS III Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização. Você está sendo convidado a participar desse primeiro subprojeto, onde vamos coletar informações e sangue de pessoas que tenham a mesma doença que você. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender porque o sangue transfundido causa ou não reação em você. Incorporamos essa alteração também no TCLE menores A e C julho 2013, esse trecho foi alterado para: Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil REDS III - Parte I. Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização.

O paciente, menor de 18 anos, sob sua responsabilidade, está sendo convidado a participar desse primeiro subprojeto, onde vamos coletar informações e sangue de pessoas que tenham a doença falciforme. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender porque o sangue transfundido causa ou não reação nas crianças ou adolescentes. O texto do Assentimento B julho 2013 ficou assim: ...projeto Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil REDSIII. Sub-projeto: Mudanças nos perfis de expressão do RNAm e perfis de quimiocinas/citocinas associados a transfusões em subpopulações falciformes selecionadas. Estamos convidando você a fazer parte desta pesquisa para entender melhor o que ocorre no sangue dos pacientes com doença falciforme após a transfusão de sangue. Incorporamos essa alteração também no TCLE menores B julho 2013, esse trecho foi alterado para:

Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil REDS III Sub-projeto: Mudanças nos perfis de expressão do RNAm e perfis de quimiocinas/citocinas associados a transfusões em subpopulações falciformes selecionadas. O paciente, menor de 18 anos que esta sob sua responsabilidade, está sendo convidado a participar desta etapa, que tem o

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

objetivo de caracterizar o que ocorre no sangue dos pacientes com doença falciforme após a transfusão de sangue.  $\zeta$  Incorporamos essa alteração também no  $\zeta$ TCLE adultos B julho 2013 $\zeta$ , a redação ficou assim:  $\zeta$  Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil  $\zeta$  REDS III Sub-projeto:  $\zeta$ Mudanças nos perfis de expressão do RNAm e perfis de quimiocinas/citocinas associados a transfusões em subpopulações falciformes selecionadas $\zeta$ . Você está sendo convidado a participar desta etapa, que tem o objetivo de caracterizar a resposta imunológica e as variações genéticas que ocorrem após a transfusão de sangue em pacientes com doença falciforme.  $\zeta$  Desta maneira, os dois termos de assentimento e os 4 TCLE informam o título da pesquisa, tal como consta na folha de rosto, o título do respectivo subprojeto e um breve esclarecimento da fase da pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

b-Na página 1/3 do documento intitulado "SCD REDS Aim B Assent Control Group\_Portuguese receberam transfusão enviado.docx", na frase: "Você pode escolher se deseja ou não que fazer parte deste estudo.". O texto necessita de revisão gramatical.

c-Na página 1/3 do documento intitulado "CD REDS Aim B Assent Control Group\_Portuguese receberam transfusão enviado.docx", na frase; "Eu tenho que participar deste estudo de pesquisa? Você não tem que participapr nesta pesquisa, se você não quiser.". O texto necessita de revisão gramatical.

d-Na página 2/3 do documento intitulado "SCD REDS Aim B Assent Control Group\_Portuguese receberam transfusão enviado.docx", na frase: "Sempre que possível, iremos colher amostra de sangue junto com o sangue que precisa ser colhido para o seu tratamento, mas algumas vezes isso não será possível e teremos que colher uma amostra de sangue só para a pesquisa". A frase está redigida de maneira confusa. Deverá ser escrita de forma mais clara e compreensível.

e-Na página 1/3 do documento intitulado "Informed Assent Aim A and C in Portuguese enviado.docx" O título da pesquisa apresentado no documento não é o mesmo apresentado na Folha de Rosto (mesmo se tratando de uma segunda fase de pesquisa, o título original deverá constar no documento, com um breve esclarecimento da fase da pesquisa).

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: Esta resposta encontra-se no item 9a, acima.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

### Situação do Parecer:

Aprovado

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 347.972

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

BRASILIA, 06 de Agosto de 2013

---

**Assinador por:**  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br