

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA
E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À HEMATOLOGIA**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E DEMOGRÁFICA DE PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME ACOMPANHADOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE
HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS - HEMOAM**

PURIM CESAR

MANAUS

2017

PURIM CESAR

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E DEMOGRÁFICA DE PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME ACOMPANHADOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE
HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS - HEMOAM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas a Hematologia.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji

MANAUS

2017

RESUMO

A doença falciforme (DF) é uma doença autossômica recessiva, caracterizada pela herança em homozigose de uma mutação no gene da beta globina (*HBB*) que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia da beta globina. Esta alteração resulta na formação de uma hemoglobina anormal (HbS) que, na forma não oxigenada, é polimerizada e leva à falcização das hemácias. A DF é caracterizada clinicamente por crises álgicas, causadas por vaso-oclusão na microcirculação que resultam em lesões agudas e crônicas em diversos órgãos e tecidos como coração, pulmões, ossos, rins, fígado, retina e pele. Além disso, os pacientes com DF são mais suscetíveis a infecções bacterianas devido à disfunção esplênica secundária aos múltiplos infartos, que leva frequentemente à asplenia funcional ou autoesplenectomia. A DF é vista hoje essencialmente como uma doença inflamatória secundária ao processo de vaso-oclusão. Isto torna relevante o efeito de outros traços genéticos que modulam a resposta inflamatória em sua apresentação clínica. Nos últimos anos, o prognóstico da DF tem melhorado significativamente, graças ao diagnóstico precoce, através da triagem neonatal, da melhoria dos centros de tratamento, da sistematização no uso de hemocomponentes e quelantes do ferro e da terapia com hidroxureia. Este último tratamento resulta na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, reduzindo o número de crises e internações. Apesar de todas as novas terapias disponíveis, o nível de atenção e as opções terapêuticas ainda são insuficientes, já que a maioria dos pacientes sofre de graves complicações da doença. No Amazonas, o atendimento a pacientes com DF é realizado pela Fundação HEMOAM. No entanto, as principais características da assistência a estes pacientes ainda é desconhecida. Neste trabalho de pesquisa fizemos a caracterização de diversos aspectos clínicos e demográficos dos pacientes com DF acompanhados no HEMOAM, com o objetivo de identificar aspectos clínicos peculiares a esta população, assim como fornecer dados para um melhor planejamento da assistência a estes pacientes pelos gestores da saúde pública. O estudo realizado foi de corte transversal, observacional, sem intervenção. A população analisada foi constituída de 122 pacientes que realizaram consulta na Fundação HEMOAM. Foram recrutados 122 pacientes de um total de 236 indivíduos cadastrados no registro histórico de DF da instituição. Destes, 89,7% eram homozigotos para a presença da HbS (SS), e os demais apresentavam outras formas de DF. A idade média da população foi de 15 anos, e a distribuição entre homens e mulheres de 52:70.

Não foram observadas grandes diferenças no que diz respeito ao acesso ao tratamento da DF, embora tenhamos observado que pacientes que moram no interior tenham sido diagnosticados mais tardiamente que os que moram em Manaus. Quanto à apresentação clínica, a complicação mais frequente foram as úlceras de membros inferiores, relatadas em 84,5% dos pacientes. A gravidade da DF em nossa população, estimada por um escore de gravidade validado internacionalmente, o total do nosso pacientes é dividida em três grupos: 2 a 17 anos; 18 a 40 anos; e maior que 40 anos. Utilizando esta divisão, os escores de gravidade em nossa população foram de 0,34 (0,04-0,89) em pacientes menores que 18 anos, 0,63 (0,20-0,96) em pacientes entre 18 -40 anos, e 0,80 (0,71- 0,97) em pacientes maiores que 40 anos, valores semelhantes na população de pacientes com DF do Rio de Janeiro. Os resultados obtidos permitiram a obtenção de um perfil abrangente das características demográficas, sociais e clínicas da DF no Amazonas, e serão importantes para o planejamento da assistência a estes indivíduos. Além disso, pudemos observar o impacto de aspectos sócio-econômicos na assistência, ao mesmo tempo que demonstramos que aspectos essenciais do tratamento da DF parecem preservados nesta população. Por fim, a utilização de um escore de gravidade nos permitiu obter um panorama clínico geral da evolução da DF em uma população com características étnicas distintas de outras populações com DF.

Palavras-chave: doença falciforme, epidemiologia, caracterização sócio-econômica, escore de gravidade.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is an autosomal recessive disease characterized by the inheritance of a homozygous mutation in the beta globin gene (HBB), that causes replacement of glutamic acid at position 6 of the beta globin chain by valine. This alteration results in formation of an abnormal hemoglobin (HbS), which in deoxygenated form undergoes polymerization leading to sickling of red blood cells. Clinically SCD is characterized by painful seizures caused by vaso-occlusion in the microcirculation resulting in acute and chronic lesions in various organs and tissues such as heart, lungs, bones, kidneys, liver, retina and skin. In addition, patients with SCD are more susceptible to bacterial infections due to splenic dysfunction secondary to multiple infarctions, which often leads to functional asplenia or autosplenectomy. SCD is today seen essentially as an inflammatory disease secondary to the vaso-occlusion process. This makes the effect of other genetic traits that modulate the inflammatory response in SCD's clinical presentation relevant. Recently prediction of the SCD has improved significantly, thanks to early diagnosis through neonatal screening, improvement of treatment centers, systematic use of blood products and iron chelators, as well as treatment with hydroxyurea. These new developments have improved the quality of life of the patients reducing the number of critical cases and hospitalizations. Despite all the new available therapies, the level of attention and the therapeutic options are still insufficient, since most of the patients suffer from serious complications of the disease. In the Amazon region, patients with SCD are attended and assisted at HEMOAM Foundation, Manaus. However, the clinical characteristics of the SCD patients attending HEMOAM is still unknown. Hence, the present study was undertaken to characterize clinical and demographic aspects of SCD patients attending HEMOAM foundation with the goal of identifying clinical aspects peculiar to this population, as well as providing data for a better planning of assistance for these patients by the public health managers. The study was cross-sectional observational, without intervention. The study population consisted of 122 patients who were recruited from a total of 236 individuals registered in the institution's historical record. Of these, 89.7% were homozygous for the presence of HbS (SS), while the rest were presenting other forms of SCD. The mean age of the population was 15 years and the distribution among male and female was 52:70. No significant differences were observed regarding to access to treatment for SCD, although we have observed that patients who live in the interior have been diagnosed later than those who live in Manaus. About the clinical presentation, the most

frequent complication was the lower limb ulcers, reported in 84.5% of patients. The severity of the SCD, estimated by a internationally validated. The total of our patients is divided into three groups: 2 to 17 years; 18 to 40 years; And greater than 40 years. Using this division, the severity scores in our population were 0.34 (0.04-0.89) in patients younger than 18 years, 0.63 (0.20-0.96) in patients between 18 -40 Years, and 0.80 (0.71-0.97) in patients older than 40 years, in our population similar to the severity score of the patient population from Rio de Janeiro. The results obtained allowed us to obtain a comprehensive profile of the demographic, social and clinical characteristics of SCD in Amazonas, and will be important for the planning assistance to SCD patients. In addition, we were able to observe the impact of socioeconomic aspects on care, while showing that essential aspects of SCD treatment seem to be preserved in this population. Finally, the use of the severity score allowed us to obtain a general clinical picture of the evolution of SCD in a population with distinct ethnic characteristics from other SCD populations.

Keywords: Sickle cell disease, epidemiology, socioeconomic characterization, severity score.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Os dados clínicos e demográficos do escore de gravidade.....29
- Tabela 2. Características demográficas da população do estudo.....31
- Tabela 3. Dados sócio-econômicos.....33
- Tabela 4. Uso de programas sociais pela população do estudo.....34
- Tabela 5. Genótipo deduzido da população do estudo.....34
- Tabela 6. Informações sobre o diagnóstico inicial da doença falciforme.....35
- Tabela 7. Frequência de complicações da DF na população do estudo.....36
- Tabela 8. Tratamentos utilizados na população do estudo.....43
- Tabela 9. Correlação entre o escore de gravidade com outros parâmetros laboratoriais em todos os pacientes do estudo.....45
- Tabela 10. Correlação entre o escore de gravidade com outros parâmetros laboratoriais nos pacientes menores que 18 anos.....46
- Tabela 11. Correlação entre o escore de gravidade com outros parâmetros laboratoriais nos pacientes maiores que 18 anos.....46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1; Distribuição por idade.....	32
Figura 2. Idade ao diagnóstico conforme naturalidade.....	36
Figura 3. Frequência das principais complicações da DF na população do estudo.....	37
Figura 4. Frequência de crises nos últimos 12 meses.....	38
Figura 5. Parâmetros hematológicos.....	39
Figura 6. Parâmetros bioquímicos.....	40
Figura 7. Parâmetros bioquímicos.....	41
Figura 8. Correlação entre contagem de reticulócitos e outros marcadores de hemólise.....	41
Figura 9. Correlação entre contagem de reticulócitos e marcadores inflamatórios.....	42
Figura 10. Volume corpuscular médio estratificado pelo uso de HU.....	44
Figura 11. Escore de gravidade da DF.....	44
Figura 12. Escore de gravidade estratificado por variáveis clínicas.....	47
Figura 13. Escore de gravidade estratificado por variáveis sócio-demográficas.....	48

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.

AINH -antiinflamatórios não hormonais

AS - fenótipo do portador do traço da doença falciforme

AVE - acidente vascular encefálico

BA - Bahia

CHA - concentrado de hemácias

CID 10 - 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças

CSSCD - The Cooperative Study of Sickle Cell Disease

CVO - crise vaso-oclusiva

DF - Doença falciforme

DP - Desvio padrão

E.G - Escore de gravidade

EDRF - do inglês (Endothelial-DerivedRelaxingFactor)

EUA - Estados Unidos da América

HbA - Hemoglobina A

HbC – Hemoglobina C

HbF – Hemoglobina fetal

HbS – Hemoglobina S

HbSC – Hemoglobinopatia SC

HbSS - Hemoglobina SS

HEMOAM- hematologia e hemoterapia do amazonas

Hib - Haemophilusinfluenzae tipo b

HU- Hidroxiureia

HW – do inglês (hemoglobin switch)

IRC: insuficiência renal crônica

KG– quilo

MG– miligrama

MSH: The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia

NIH: National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health

NO – oxido nítrico

OMS – Organização mundial da saúde

PMN: polimorfonucleares

SAME; Sistema de arquivos medica estatístico.

SB: notação da hemoglobina da doença falciforme associada à talassemia beta

SC: notação da hemoglobina da doença falciforme associada à hemoglobinopatia C

SEA – Sequestro esplênico agudo

SM – Salário mínimo

STA- síndrome torácico agudo

SUS – Sistema único de saúde

SUMÁRIO

Tabla de contenido

1. 1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Doença falciforme: definição, fisiopatologia e aspectos epidemiológicos.	13
1.1.1. Síntese e ontogenia da hemoglobina S	13
1.1.2. Definição de DF.....	13
1.1.3. Fisiopatologia da DF	14
1.1.4. Aspectos epidemiológicos	15
1.2. Manifestações clínica da DF.....	15
1.3. Tratamento da DF	18
1.4. Impacto de variações do sistema imunológico na clínica da DF.....	19
1.5. Situação atual do tratamento da DF no Amazonas.	20
1.6. Escores clínicos para avaliação de gravidade na DF.	22
2. 2 JUSTIFICATIVA	23
3. 3 OBJETIVOS.....	24
3.1. Objetivogeral	24
3.2. Objetivosespecíficos	24
4. 4 PACIENTES E MÉTODOS.....	25
4.1. Aspectos éticos da pesquisa.....	25
4.2. Desenho geral do estudo.....	25
4.3. População do estudo	25
4.4. Obtenção de dados clínicos e demográficos	26
4.5. Cálculo do escore de gravidade	26
4.6. Análise estatística	27

5. 5 RESULTADOS	27
6. 6 DISCUSSAO.....	48
7. 7 CONCLUSOES	61
8. 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
9. 9 ANEXOS.....	67
9.1 Questionário para coleta de dados	67
9.2 Termo de consentimento livre e esclarecido	71
9.3 TERMO DE ASSENTIMENTO PARA O MENOR DE IDADE.....	75
9.4 Escore de gravidade para DF	77

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença falciforme: definição, fisiopatologia e aspectos epidemiológicos.

1.1.1. Síntese e ontogenia da hemoglobina S

A molécula da hemoglobina (Hb) é uma proteína de estrutura globular e quaternária peso molecular de 64.000 daltons, presente nos eritrócitos (hemácias) e responsável por transportar o oxigênio dos pulmões aos tecidos de todo o corpo. Cada molécula de Hb é formada por dois pares de subunidades distintas, sendo duas cadeias α , e duas cadeias não- α . Na HbA, predominante no adulto, esta composição é a $\alpha\alpha\beta\beta$. Na HbF, $\alpha\alpha\gamma\gamma$. Estas subunidades são codificadas por dois grupos de genes expressos sequencialmente durante o desenvolvimento. Os genes do cluster α estão agrupados no braço curto do cromossomo 16, enquanto os genes do cluster β no braço curto do cromossomo 11. Por volta de 6 meses após o nascimento, a HbA torna-se a forma predominante, devido a uma repressão gradual do gene responsável pela expressão da cadeia γ , e liberação do gene responsável pela expressão da cadeia β (Schechter 2008; Perutz 1960).

Uma substituição recorrente na posição 6 do gene que codifica a cadeia β (*HBB*) do nucleotídeo timina (T) por adenina (A) leva à substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na posição da proteína, codificando a variante estrutural conhecida como β_s . Evidências epidemiológicas sugerem que a presença desta alteração em heterozigose tem efeito protetor sobre a clínica da malária grave, resultando em maior sobrevivência dos indivíduos nas regiões onde a malária é endêmica, principalmente na África. (Ferreira et al. 2011). No entanto, quando presente em homozigose, esta alteração modifica a estrutura da Hb para $\alpha\alpha\beta_s\beta_s$ (HbS). Esta pequena alteração resulta em uma mudança dramática nas características físico-químicas da molécula de Hb, que passa a polimerizar-se em ambientes com baixa tensão de oxigênio, o que justifica toda a fisiopatologia da doença falciforme (DF) (Steinberg & Sebastiani 2012).

1.1.2. Definição de DF

A herança da mutação que codifica a HbS em homozigose é a causa da anemia falciforme (SS), uma doença inflamatória crônica cuja base fisiopatológica é a polimerização da HbS como veremos em detalhe mais adiante. A presença da HbS em heterozigose não causa alterações clínicas significativas e está associada a um hemograma absolutamente normal. Esta condição é referida como traço falciforme (AS). Qualquer outra condição em que a HbS encontra-se em

associação com outra hemoglobinopatia, como por exemplo a hemoglobinopatia C ou a talassemia é chamada de DF. Do ponto de vista clínico a DF é dominada pelas mesmas manifestações da SS, apresentando em geral menor gravidade.

1.1.3. Fisiopatologia da DF

A fisiopatologia da DF está relacionada à polimerização da HbS, que ocorre preferencialmente nas vênulas pós-capilares, onde há menores níveis de oxigênio. Além de serem responsáveis pela mudança da forma dos eritrócitos que dá nome à doença (eles adquirem uma forma de foice), os ciclos repetidos de polimerização de despolimerização da HbS têm um impacto direto sobre a membrana plasmática dos eritrócitos levando à danos importantes em sua estrutura, que modificam sua interação com o endotélio e com outras células circulantes do sangue (Nath & Hebbel 2015). Em conjunto, estas modificações resultam em ativação da resposta inflamatória e ativação endotelial, caracterizada por aumento da adesão de leucócitos, plaquetas e eritrócitos ao endotélio. Neste contexto, em situações de redução do tempo de trânsito do sangue pela microcirculação (ex. desidratação, infecções, etc), pode ocorrer a vaso-occlusão e a isquemia. Esta isquemia tecidual e a lesão por isquemia e reperfusão alimentam ainda mais o processo inflamatório, intensificando as consequências crônicas e agudas da DF (Hebbel et al. 2009). Além da vaso-occlusão e da isquemia, outro elemento fundamental da fisiopatologia da DF é a hemólise. Dados recentes mostram que tanto a Hb livre quanto o heme livre (presentes em maior concentração nestes pacientes) contribuem para a resposta inflamatória da DF. A liberação maciça de Hb livre no plasma resulta em depleção crônica de óxido nítrico (NO), que normalmente tem funções anti-inflamatórias e anticoagulantes. A depleção de NO contribui ainda mais para a disfunção endotelial e para a vaso-occlusão observada nestes pacientes (Kato et al. 2007). Analogamente, o heme livre é capaz de ativar a resposta imune inata, também participando como mediador crítico da inflamação e da fisiopatologia da DF (Dutra et al. 2014; Hoppe 2014)

1.1.4. Aspectos epidemiológicos

A HbS foi introduzida no continente Americano por meio do tráfico de escravos pelo Oceano Atlântico. Entre 1492 e 1870 cerca de 11.000.000 de africanos subsaarianos foram forçados a emigrar para as Américas como escravos(Elbl 1999).

No Brasil, embora a DF seja mais frequente em indivíduos de origem africana, ela também ocorre em outros grupos étnicos, devido à grande miscigenação na população Brasileira. Na região sudeste, a prevalência média de heterozigotos (AS) é de 2%, valor que sobe a cerca de 6-10% entre negros. Estimativas, com base na prevalência, permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS no Brasil, e mais de 8.000 afetados com a forma homozigótica (SS). Estima-se o nascimento de 700-1.000 novos casos anuais de doenças falciformes no país(Ministério da Saúde. 2013).

Com a melhoria do tratamento da DF, um número cada vez maior de pacientes atinge a idade adulta. Isto representa um grande desafio para o serviço de saúde, na medida em que exige uma estrutura capaz de prover assistência complexa e multidisciplinar para um número crescente de pacientes, colocando a DF como um dos grandes problemas mundiais de saúde pública(Piel et al. 2013).

1.2. Manifestações clínica da DF

Embora causada por uma única alteração genética, a DF é uma doença multisistêmica, em que praticamente todos os órgãos de um indivíduo são comprometidos. Um aspecto importante da clínica da DF é que estes pacientes são assintomáticos nos primeiros seis meses de vida. Isto ocorre pelo predomínio da Hb fetal até esta faixa etária. Como a HbF não contém cadeias β , a doença não se manifesta até que a chamada inversão da hemoglobina (ou “hemoglobin switch”) ocorra, por volta dos 6 meses. Por este motivo, pacientes com níveis elevados de HbF apresentam clínica menos agressiva. Como veremos, isto também é usado como racional para um dos principais tratamentos da DF, a hidroxiureia(Rees et al. 2010).

A partir do 6º mês, uma grande variedade de manifestações clínicas passa a ocorrer, em decorrência do vaso-oclusão e da hemólise crônica. Embora estes pacientes apresentem graus acentuados de anemia, o curso crônico da DF permite a adaptação do organismo a níveis

reduzidos de hemoglobina total, de modo que a anemia representa um problema menor na vida destes pacientes. Na verdade, as principais manifestações clínicas decorrem do processo de vaso-occlusão, inflamação, hipercoagulabilidade e disfunção endotelial (Conran et al. 2009). Embora as crises de agudização sejam os momentos em que a doença mostra-se mais presente, é muito importante reconhecer que mesmo nos períodos entre-crise (período estável), a inflamação crônica persiste, alimentando a lesão tecidual progressiva característica desta doença.

As principais manifestações da DF, divididas em agudas e crônicas incluem:

Manifestações agudas

- Crises vaso-oclusivas (CVO) ou crises álgicas: episódios dolorosos agudos acometendo mais frequentemente membros e abdome, associados a vaso-occlusão da microcirculação. São em geral desencadeados por infecção, desidratação ou tensão emocional. Uma das manifestações mais precoces é a crise vaso-oclusiva. Estas crises representam o principal motivo de internações hospitalares de pacientes com DF, especialmente em homozigotos nos casos da AF (fenótipo SS).
- Síndrome torácica aguda (STA): caracterizadas por sintomas respiratórios como tosse e/ou dispneia, alterações radiológicas, e febre. Sua fisiopatologia está relacionada a vaso-occlusão na microcirculação pulmonar, trombozes, e infecções. É a segunda principal causa de hospitalização e a maior causa de internação em centro de terapia intensiva e mortalidade precoce na DF. Aproximadamente metade dos pacientes apresentará STA durante sua vida e parte deles terá quadros recorrentes. Na maioria das vezes, a STA se desenvolve após 24 a 72 horas de uma CVO (Vichinsky et al. 2000).
- Crise de sequestro esplênico: o sequestro esplênico agudo ocorre pelo acúmulo de hemácias no interior do baço, que são retiradas da corrente circulatória pelas células reticulo-endoteliais, levando a queda abrupta nos níveis de Hb (Costa et al. 2013). Clinicamente ele se apresenta como um aumento agudo do volume do baço associado a sintomas de piora da anemia, e pode levar a choque hipovolêmico e morte se não é tratado adequadamente.
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico: o AVC é uma das complicações mais graves da DF, com grande impacto negativo na vida do paciente. Crianças com DF apresentam taxas de AVCi mais elevadas do que qualquer outro grupo de pacientes, com uma incidência de 240 por 100.000 pessoas por ano em uma coorte retrospectivo na área de Baltimore-

Washington (Jordan et al. 2012). A fisiopatologia do AVCi na DF é complexa, já que em geral trata-se de uma doença de artérias de maior calibre.

- Crises hemolíticas: também denominadas de crises hiper-hemolíticas, derivam de um incremento brusco na taxa de hemólise. Esse tipo de crise é raro e aparentemente está relacionado a infecções ou transfusões incompatíveis (Danaee et al. 2015).
- Priapismo: o priapismo é resultado da vaso-oclusão dentro dos sinusóides e do corpo cavernoso peniano, e pode ser definido como uma falha na detumescência do pênis acompanhada de dor. Ocorre em 40% dos homens com anemia falciforme. Os episódios podem ter curta duração ou podem durar várias horas. Aquelas com duração maior que 24 horas estão associadas ao aparecimento de impotência sexual. Sua fisiopatologia parece relacionada à depleção crônica de NO, resultando em disfunção endotelial e vasomotora. (Olujohungbe & Burnett 2013).
- Crises aplásticas: a crise aplástica é uma das complicações da anemia falciforme é associada a vários tipos de vírus, sendo o mais habitualmente citado o parvovírus B19, membro da família Parvoviridae vírus do ADN reconhecido atualmente como patogênico para o homem, transmitido pelas vias respiratórias superiores que atinge até a medula. Como consequência causa uma destruição das colônias de células eritroides, (Setúbal et al. 2000). A prevalência deste vírus na população geral aumenta com a idade, variando de 2 a 10% em crianças, com menos de 5 anos, a 40 a 60% em adultos com mais de 20 anos de idade (Borsato et al. 2000)
- Outras complicações agudas: infartos renais e osteomielite também ocorrem com maior frequência nestes pacientes (Costa et al. 2013).

Manifestações crônicas

- Asplenia funcional: As características da microcirculação esplênica tornam este órgão um dos primeiros sítios de vaso-oclusão em pacientes com DF. De fato, na maioria dos pacientes com a forma homocigótica (SS), os numerosos infartos levam à sua fibrose e desaparecimento anatômico, nos primeiros 2-5 anos de vida, que pode ser precedido de perda da função (asplenia funcional) quando o baço, embora presente, já perdeu a função. A principal consequência da asplenia é o aumento do risco de infecções graves. (Zago & Pinto 2007).

- Hipertensão pulmonar: assim como o priapismo, a fisiopatologia desta complicação parece relacionado à disfunção endotelial decorrente da depleção crônica de NO e à hemólise. No longo prazo pode resultar em insuficiência cardíaca, e está fortemente associada com a mortalidade precoce(Kato et al. 2007).
- Retinopatia proliferativa:O evento inicial na patogênese da retinopatia da DF é a vaso-oclusão que ocorre, geralmente, na região periférica da retina e está fortemente associada à interação anormal entre as hemácias e o endotélio vascular.(Rees et al. 2010).
- Úlceras de perna: a úlcera de perna afeta aproximadamente 20% dos pacientes adultos com DF, sendo mais prevalente nos pacientes homozigotos SS e com HbS/Beta⁰talassemia. As lesões ocorrem, de preferência, nos maléolos medial e lateral, uni ou bilateralmente. O início pode ser espontâneo, ou subsequente a trauma, por vezes leve como picada de mosquito, pele ressecada ou pequenas fissuras(Costa et al. 2013).
- Necrose asséptica da cabeça do fêmur:euma complicação irreversível que incide em 10% a 30% da população falciforme, e a fisiopatologia se deve a diminuição do fluxo sanguíneo na cabeçafemoral,sem um suprimento de sangue as células ósseas morrem provocando a destruição da articulação do quadril, com finalidade vai causando necrose da cabeça de fêmur(Hernigou et al. 2003).
- Outras complicações crônicas:insuficiência cardíaca, colelitíase, osteomilitesecomplicações obstétricas como retardo do crescimento intra-uterino e maior frequência de abortos também ocorrem nestes pacientes(Costa et al. 2013)

1.3.Tratamento da DF

O tratamento moderno da DF baseia-se em uma abordagem multidisciplinar complexa, envolvendo médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, dentistas, psicólogos, pedagogos, entre outros profissionais. A educação em relação à prevenção e reconhecimento precoce das crises vaso-oclusivas é fundamental, assim como o uso de profilaxia com penicilina até o 5º ano de vida, para prevenção de infecções por bactérias encapsuladas.Vacinação contra o pneumococo e administração oral diária de penicilina V reduziram significativamente a mortalidade associada à infecção pneumocócica em crianças com doenças falciformes(Yawn et al. 2014).

Do ponto de vista medicamentoso, o tratamento baseia-se no controle da dor, no uso da hidroxiureia (HU) e no uso de transfusões de sangue em situações especiais. A HU é um agente citotóxico com ação específica na ribonucleotídeo redutase, muito utilizado no tratamento das doenças mieloproliferativas crônicas. A partir da demonstração que a HU causava uma elevação da HbF, seu uso foi testado na DF, com resultados altamente positivos. A HU promove a elevação do nível de HbF em cerca de 60% dos pacientes tratados, o que resulta na redução da quantidade relativa de HbS intracelular. A HbF é o modulador mais poderoso dos aspectos clínicos e hematológicos de anemia falciforme (Adewoyin 2015). De fato, o aumento dos níveis de HbF resulta em redução das crises dolorosas e de outras complicações, tornando esta droga a principal ferramenta farmacológica para tratamento da DF (Wong et al. 2014).

Em relação às transfusões, elas não são utilizadas para tratamento isolado da anemia, já que estes pacientes se adaptam relativamente bem a níveis reduzidos de hemoglobina. No entanto, elas estão indicadas no tratamento de crises severas como a STA e o sequestro esplênico, assim como na prevenção primária e secundária dos AVC. De fato, estudos clínicos clássicos mostraram o benefício de programas de transfusão regular, com o objetivo de manter a HbS abaixo de 30% do total, na prevenção dos infartos cerebrais, outros estudos mais recentes mostraram também que a terapia de transfusão regular reduziu significativamente a incidência do recorrência de infarto cerebral em crianças com anemia falciforme (Adams et al. 1998). As transfusões também estão indicadas durante outras crises, especialmente quando há queda dos níveis basais de hemoglobina destes pacientes.

1.4. Impacto de variações do sistema imunológico na clínica da DF

Por se tratar de uma doença cuja fisiopatologia está intimamente ligada à atuação do sistema imune (neutrófilos, plaquetas e endotélio) na lesão tecidual, variações genéticas na função imune têm o potencial de modificar a apresentação clínica da DF. De fato, em várias outras condições patológicas em que o sistema imune exerce um papel crítico na fisiopatologia, variações genéticas na resposta imune resultam em variações na gravidade da doença. Este fenômeno está muito bem demonstrado na sepse, uma condição em que a lesão imune-mediada também é muito importante. Em pacientes com sepse, variações genéticas nos receptores TLR da resposta imune inata explicam variações individuais na gravidade da doença. Estudos levaram à

sugestão de que as variantes mutantes 896G e 1196T diminuiriam a função de sinalização da imunidade inata via TLR4, tornando esses indivíduos estão mais suscetíveis a uma resposta inflamatória sistêmica (FALLAVENA 2011).

É factível que algo semelhante ocorra na DF, embora estudos específicos sobre este tema ainda não existam. Por outro lado, é sabido que tanto a herança genética de uma população, quanto peculiaridades epidemiológicas locais como a prevalência de malária ou outras infecções, representam importantes fontes de variação de genes do sistema imune (Luzzatto 2012). De acordo com esta hipótese, podemos imaginar que populações com variações genéticas do sistema imune decorrentes de diferenças na origem étnica, ou de pressões causadas pela malária, poderiam apresentar padrões distintos de resposta imune, com impacto na gravidade da AF.

Neste contexto, é importante destacar as peculiaridades étnicas da população do Amazonas em comparação a outras populações do Brasil e do mundo. A influência de populações indígenas nesta região já foi demonstrada ao nível genômica através dos estudos do grupo de Sérgio Pena, da Universidade Federal de Minas Gerais, que mostraram que a contribuição de DNA mitocondrial de populações nativas da América é muito maior no norte do que em outras regiões do Brasil (Alves-Silva et al. 2000).

1.5. Situação atual do tratamento da DF no Amazonas.

No Brasil, o tratamento da DF é em geral realizado nos Hemocentros públicos, e é regulado por protocolos do Ministério da Saúde. A política de atenção integral as pessoas com DF é uma iniciativa do governo federal, a cargo do Ministério da Saúde, inserida no SUS, e aplicada pela Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. A descentralização dessa política é um dos fatores essenciais para o seu êxito, motivo pelo qual é fundamental o papel exercido por governos estaduais e municipais (Ministério da Saúde. 2013). Desta forma, o tratamento da DF em todo o estado do Amazonas é responsabilidade do HEMOAM.

De acordo com dados do Ministério da Saúde, a prevalência de traço falciforme nas regiões norte e nordeste é de 6% a 10%, enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor que 2% a 3% (Cançado & Jesus 2007). No início deste projeto, um registro de pacientes com DF acompanhados no HEMOAM continha 236 indivíduos, muitos destes sem retornos regulares ao serviço. Não identificamos publicações que descrevessem o perfil clínico destes

pacientes de uma forma geral, embora existam estudos sobre aspectos pontuais destes pacientes como por exemplo Santana et al apresentou a distribuição dos haplótipos β^S e β^C e α -talassemia em pacientes com DF no Amazonas (Santana et al. 2016). Além disso as Programas de abrangência nacional para o paciente com DF como o uso de HU, a profilaxia com penicilina, e a triagem neonatal estão disponíveis em nosso estado, guiados pela diretrizes do SUS para assistência a estes pacientes (Brasil 2002).

1.6. Escores clínicos para avaliação de gravidade na DF.

Em uma doença tão heterogênea, a avaliação da gravidade comparativa entre diferentes estudos torna-se complexa. Por este motivo, já foram propostos escores clínicos para avaliação de gravidade na DF. Um destes escores foi proposto por Sebastiani e colaboradores, do grupo da *Boston University School of Public Health* nos EUA (Sebastiani et al. 2007). O escore utiliza parâmetros clínicos e laboratoriais para estratificação da gravidade. Recentemente, este escore foi aplicado em uma população de pacientes com DF do Rio de Janeiro (Belini Junior et al. 2015). O uso de escores clínicos validados em outras populações permite uma avaliação mais objetiva da gravidade da DF em diferentes populações.

2 JUSTIFICATIVA

A DF é uma doença altamente prevalente no Brasil, e cujo tratamento exige a participação de equipe multidisciplinar, e por consequência, elevado grau de planejamento por parte dos gestores de saúde pública. Embora organizado em algumas partes do Brasil, observamos uma escassez de dados sobre a assistência ao paciente com DF no estado do Amazonas. Além disso, as particularidades étnicas e ambientais da população do Amazonas, como a maior participação de etnias indígenas, e a maior prevalência de malária, têm o potencial de influenciar na apresentação clínica da AF, em relação a outras regiões do país. Neste contexto, torna-se relevante uma melhor caracterização clínica e demográfica de pacientes com AF no Amazonas.

3 OBJETIVOS.

3.1. Objetivo geral

- Caracterizar o perfil clínico e demográfico dos pacientes com diagnóstico de doença falciforme no Amazonas.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as características demográficas de pacientes com DF em acompanhamento no Amazonas.
- Descrever as características clínicas de pacientes com DF em acompanhamento no Amazonas
- Descrever o histórico de tratamentos realizados
- Descrever os principais marcadores laboratoriais relacionados a complicações da DF
- Avaliação da gravidade da DF no Amazonas através de um escore

4.PACIENTES E MÉTODOS

4.1.Aspectos éticos da pesquisa

Os procedimentos do estudo foram realizados apenas após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, e realizados em conformidade com a legislação nacional do Conselho Nacional de Saúde, e internacional, da Declaração de Helsinque. A identidade dos pacientes foi preservada através do uso de códigos durante todo o estudo e em qualquer forma de divulgação dos resultados. Considerando que a maioria dos pacientes portadores de DF encontra-se na faixa etária pediátrica, não foi excluída a participação de crianças, considerando mais uma vez a ausência de riscos associados a este estudo, por sua natureza observacional.

4.2.Desenho geral do estudo

Estudo epidemiológico de corte transversal, observacional, em que pacientes com DF em acompanhamento no HEMOAM foram convidados a participar do estudo durante as consultas ambulatoriais. Dados epidemiológicos sobre aspectos clínicos e demográficos dos pacientes foram coletados dos prontuários médicos, e através de entrevista padronizada com os pacientes. Os dados foram registrados em questionário específico e tabulados em planilha para na análise.

4.3.População do estudo

O HEMOAM é a única instituição pública responsável pelo atendimento a pacientes com DF em todo o estado do Amazonas. Este atendimento é realizado através de consultas ambulatoriais regulares, e de internações para tratamento de complicações. Os pacientes com DF chegam até o HEMOAM através de encaminhamentos de outros serviços ou pela triagem neonatal.

Para este estudo, todos os pacientes com DF em acompanhamento no HEMOAM foram considerados potencialmente elegíveis. A amostra foi estruturada com base na expectativa de recrutamento de todos estes pacientes na data de seu retorno ambulatorial, ao longo de um período de pelo menos 12 meses. Desta forma, objetivou-se a inclusão de todos os pacientes em seguimento regular, incluindo aqueles com retorno apenas anual. Por se tratar de inquérito epidemiológico, não utilizamos ferramentas estatísticas baseadas em estimativa de erro para cálculo do tamanho amostral. Estimativas com base na interação com a equipe médica sugeriam

um potencial de recrutamento de 100 pacientes no estudo, já antecipando que o registro histórico com 236 indivíduos incluía pacientes fora de seguimento regular.

Critérios de inclusão

- Pacientes cadastrados no HEMOAM, com diagnóstico de DF.

Critérios de exclusão

- Pacientes com menos de 1 ano.

4.4.Obtenção de dados clínicos e demográficos

Os dados clínicos e demográficos dos pacientes foram coletados dos prontuários médicos (tanto o físico quanto os sistemas informatizados) e através de entrevista durante o retorno ambulatorial.

Os dados coletados foram definidos no momento do planejamento do estudo e incluem informações consideradas relevantes para a obtenção de um perfil clínico amplo da DF na população do estudo. Foram obtidos dados das seguintes áreas:

- Demografia
- Aspectos sócio-econômicos
- Dados clínicos do diagnóstico
- Antecedentes de complicações da DF
- Dados sobre tratamentos pregressos e atuais
- Dados laboratoriais

Uma descrição pormenorizada destes dados encontra-se no questionário do estudo, no anexo 1.

Todos os dados disponíveis nos prontuários foram obtidos após a entrevista. A aplicação do questionário foi feita por um único investigador (P.C.) com duração aproximada de 20 a 30 minutos por paciente.

4.5.Cálculo do escore de gravidade

O escore de gravidade foi calculado utilizando os dados clínicos e demográficos pontuados conforme a tabela 1. Os dados foram transferidos para uma planilha excel, e alimentados em uma calculadora eletrônica específica para cálculo deste escore, acessada pelo site www.bu.edu/sicklecell. Este escore pode variar entre 0 e 1. Para cálculo do escore, foram utilizados os resultados do último exame disponível de cada paciente, pelo menos 3 meses

distante de uma crise de agudização. No caso da pressão arterial, foi usado o valor aferido do dia da entrevista.

Tabela 1: Parâmetros utilizados no cálculo do escore de gravidade.

Síndrome torácico agudo (sim/não) (Não disponível)
Idade (anos)(<18) (18-40) (>40)
Bilirrubina mg (<1,3)(1,3-3,3)(>3,3) (Não disponível)
Transfusões de sangue (sim/não) (Não disponível)
DHL (<300)(300-600)(>600) (Não disponível)
VCM (fL)(<80)(80-98)(>98) (Não disponível)
Priapismo (sim/não) (Não disponível)
Reticulocitos (%)(<4,8)(4,8-13)(>13) (Não disponível)
Sepse (sim/não) (Não disponível)
Sexo (M/F)
AVC (sim/não) (Não disponível)
PAS (mmhg) (<80)(80-120) (>120) (Não disponível)
Leucócitos (/mm ³)(>10,8)(10,8-13,5)(>13,5) (Não disponível)
Genotipo da hemoglobina (SS)(SC)(SD)(Sβ)(Não disponível)
Osteonecrose da cabeça de fêmur (sim/não) (Não disponível)

4.6. Análise estatística

Para apresentação dos dados, foram utilizadas ferramentas de estatística descritiva, mostrando médias, medianas, desvio-padrão, e intervalos de variação, conforme destacado em cada tabela ou figura. A comparação entre grupos distintos foi feita pelos testes t ou Anova para variáveis contínuas, ou pelo teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Correlações foram avaliadas pelos testes de correlação de Spearman ou Pearson, de acordo com a distribuição dos dados. A análise foi feita com o pacote estatístico R. O nível de significância de $P < 0,05$ foi utilizado.

5. RESULTADOS

O recrutamento foi realizado entre Março de 2016 e Novembro de 2016, no ambulatório do HEMOAM onde os pacientes com DF são atendidos. No total, foram recrutados 122 pacientes. Um total de 6 pacientes foram excluídos por idade inferior a 2 ano.

Dados demográficos

As características demográficas dos pacientes recrutados em nosso estudo são mostradas na tabela 2. A distribuição dos pacientes por idade é mostrada na figura 1.

Tabela 2. Características demográficas da população do estudo

Parâmetros demográficos (n= 122)	
Idade , mediana (intervalo), anos	15 (2-54)
Sexo , masculino/feminine	52/70
Raça (n=104)	
Parda, n (%)	72 (72 %)
Branca, n (%)	11 (10,6 %)
Negra, n (%)	18 (17,4 %)
Estado civil (n=120)	
Casado, n(%)	8(7,5%)
Solteiro, n(%)	109 (90%)
Union livre, n(%)	3(2,5)
Naturalidade (n=122)	
Manaus,n (%)	72 (59%)
Interior do AM,n (%)	30 (24,7%)
Outros estados,n (%)	20 (16,3%)
Procedência , (n= 122)	
Manaus,n (%)	85 (69,6%)
Interior do AM,n (%)	32 (26,4%)
Outros estados,n (%)	5 (4%)
Distancia do centro de tratamento (n= 122)	

Menor que 20 km,n (%)	85 (69,6%)
20 – 200 km,n (%)	15 (12,2%)
Maior que 200 km,n (%)	22 (18,2%)

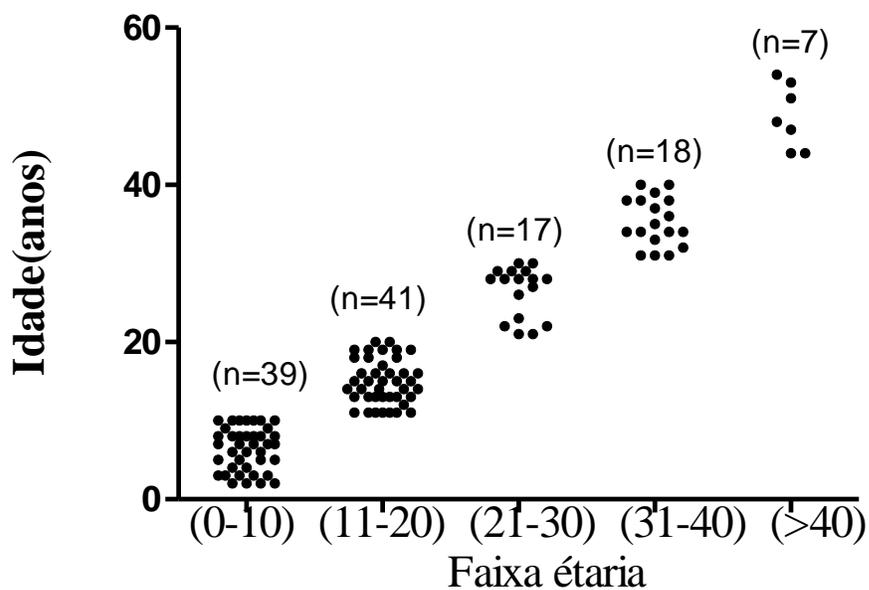


Figura 1. Distribuição por idade. A figura mostra a distribuição da idade (em anos) dos pacientes inseridos no estudo.

Dados sócio-econômicos

Os dados relativos a escolaridade e outros aspectos sócio-econômicos da população do estudo são demonstrados na tabela 3. Na tabela 4, são mostrados os dados relativos ao acesso a programas de assistência social.

Tabela3. Dados sócio-econômicos

Dados Socio-econômicos (n= 122)	
Escolaridade (n=111)	
Creche/pré-escola,n (%)	9(8,2%)
Ensino fundamental incompleto,n (%)	52 (46,8%)
Ensino fundamental completo,n (%)	1 (0,9%)
Ensino médio incompleto,n (%)	22 (19,8%)
Ensino médio completo,n (%)	22 (19,8%)
Ensino superior incompleto,n (%)	2 (1,8%)
Ensino superior completo,n (%)	2 (1,8%)
Sem estudo, n (%)	1 (0,9%)
Renda familiar (n=107)	
Menor que 1 salário mínimo,n (%)	10 (9,3%)
1 a 2 salários mínimos,n (%)	52 (48,6%)
2 a 5 salários mínimos,n (%)	42 (39%)
Maior que 5 salários mínimos,n (%)	3(2,1%)
Ocupação (pacientes > 18 anos; n=47)	
Empregado, n (%)	8 (17%)
Desempregado, n (%)	32 (68,1%)
Estudante, n (%)	6 (12,7%)
Aposentado,n (%)	1 (2,2%)
Número de moradores no domicílio (n=112)	
1 a 4 moradores,n (%)	57 (50,8%)
5a 8moradores,n (%)	53 (48%)
Maior que 8 moradores, n (%)	2 (1,2%)

Tabela 4. Uso de programas sociais pela população do estudo

Beneficiário de programa social (n=122)	
Sim	64/122 (57,6%)
INSS*,n (%)	48/64 (75,0%)
Bolsa família,n (%)	15/64 (23,4%)
LOAS**,n (%)	1/64 (1,6%)

* INSS: auxílio doença do Instituto Nacional de Seguridade Social; **LOAS: Lei orgânica de Assistência Social.

Aspectos clínicos

Dos 122 pacientes, dados objetivos que permitiam inferir o genótipo da DF estavam disponíveis em 107 (87,7%). Nos demais pacientes, o diagnóstico da DF foi confirmado no prontuário, mas não foi possível localizar um exame que permitisse a subclassificação por genótipos. A distribuição destes pacientes quanto ao genótipo é mostrada na tabela 5. Outros dados relativos ao diagnóstico são apresentados na tabela 6.

Tabela5. Genótipo deduzido da população do estudo

Genótipo deduzido, (n= 107)	
SS n(%)	96 (89,7%)
SC n(%)	8 (7,5%)
SD n(%)	1 (0,9%)
Sβ n(%)	2 (1,9%)

SS: homozigoto para presença de hemoglobina S; SC: Heterozigoto duplo para as hemoglobinas S e C; SD: Heterozigoto duplo para as hemoglobinas S e D; Sβ: Heterozigoto duplo para as hemoglobinas S e Beta.

Tabela 6. Informações sobre o diagnóstico inicial da doença falciforme

Diagnóstico da doença falciforme	
Idade do diagnóstico (n= 112)	
Menos de 1 ano n (%)	34 (30,4%)
1– 10 anos n (%)	61 (54,8%)
11-20 anos n (%)	7 (6,3%)
21-30 anos n (%)	4 (3,3%)
31-40 anos n (%)	5 (4,4%)
Maior que 41 anos n (%)	1 (0,8%)
Contexto da suspeita diagnóstica (n= 104)	
Devido ao surgimento de complicações n (%)	96 (92,3%)
Devido a história familiar n (%)	1 (1,0%)
Triagem neonatal n (%)	7 (6,7%)
Local do diagnóstico (n= 111)	
HEMOAM n (%)	79 (71,2%)
Outros locais n (%)	32 (28,8%)

A idade do diagnóstico da DF em pacientes oriundos de Manaus ou do interior do AM foi comparada, revelando um atraso significativo no segundo grupo, como demonstrado na figura 2.

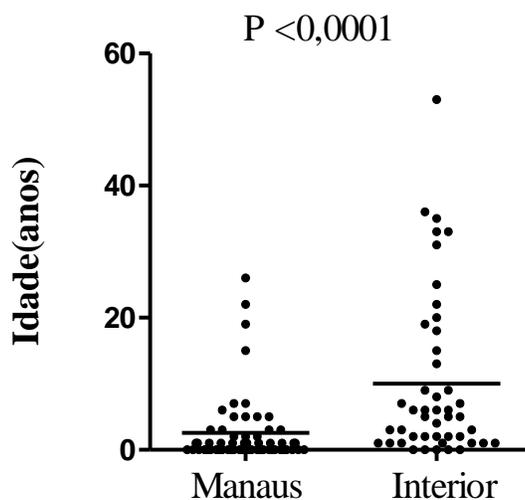


Figura 2. Idade ao diagnóstico conforme naturalidade. Nesta figura mostramos a idade ao diagnóstico na população do estudo, estratificado pela naturalidade (Manaus x Interior). Teste de Mann-Whitney.

As complicações mais frequentemente relatadas são apresentadas na tabela 7 e na figura 3.

Tabela7. Frequência de complicações da DF na população do estudo

Complicações (n=122)	
Priapismo,n/total (%)	12/37 (32,4%)
Colelitíase,n/total (%)	36/112 (32,1%)
Úlcera nas pernas,n/total (%)	93/110 (84,5%)
Sequestro esplênico,n/total (%)	44/105 (41,9%)
Osteonecrose da cabeça do fêmur,n/total (%)	17/109 (15,5%)
AVC isquêmico,n/total (%)	15/111 (13,5%)

O universo total de pacientes inclui apenas indivíduos que souberam referir sobre esta complicação durante a entrevista.

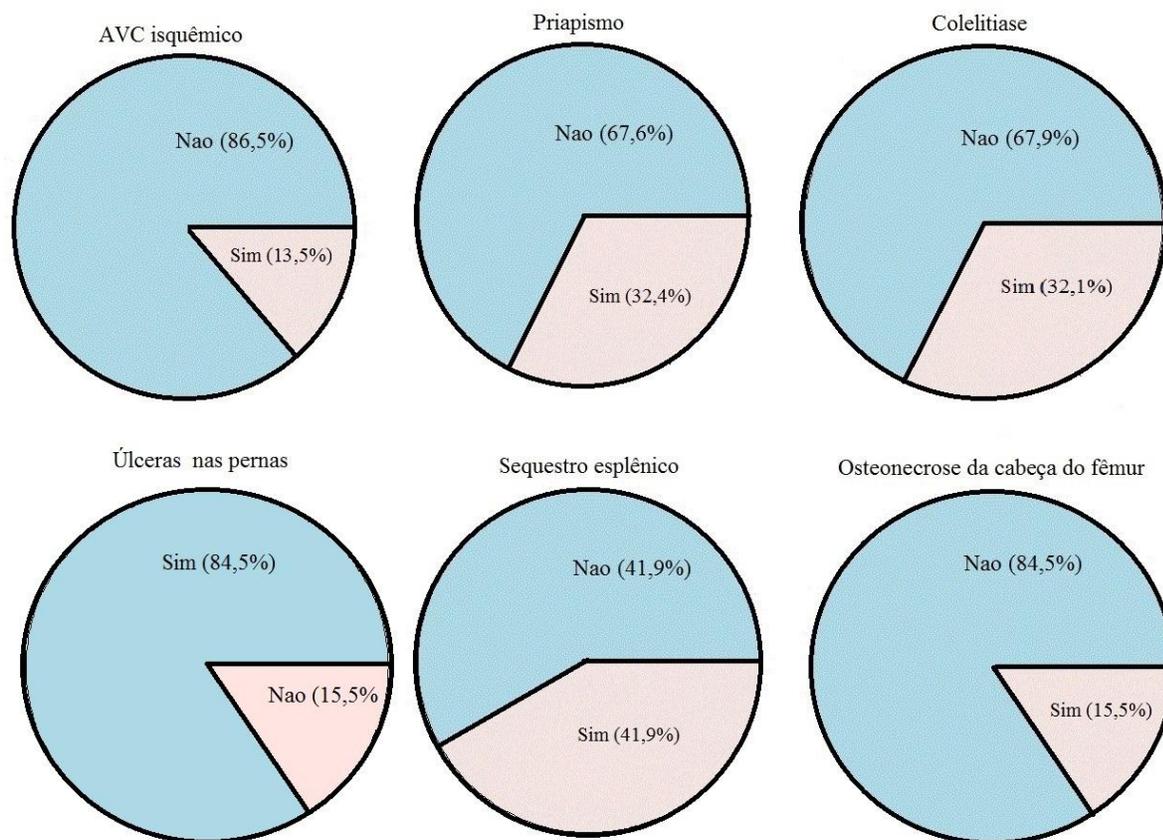


Figura 3. Frequência das principais complicações da DF na população do estudo. A figura ilustra a frequência relatada das principais complicações da DF.

Um dado importante na caracterização clínica de pacientes com DF é o número de crises nos últimos 12 meses. Este valor na população do estudo é mostrado na figura 4.

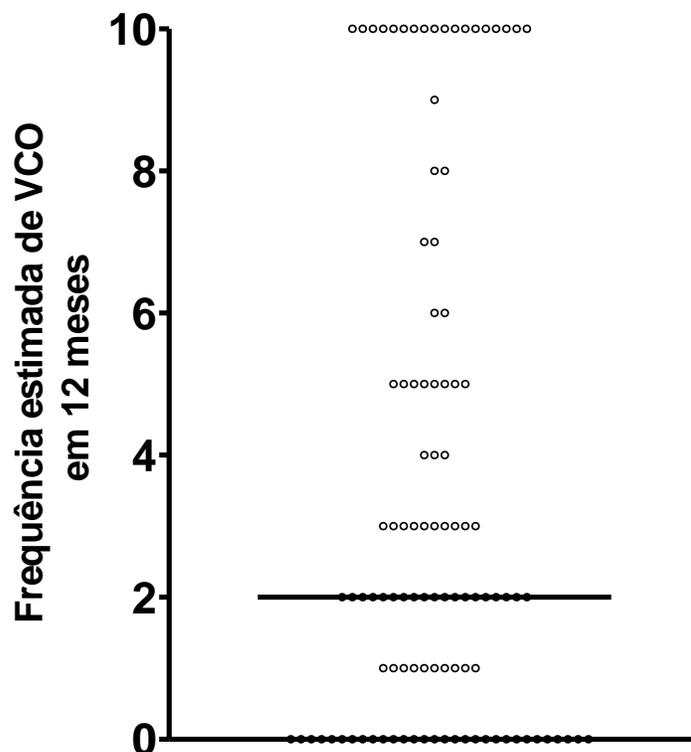


Figura 4. Frequência de crises nos últimos 12 meses. Na figura é mostrado o número estimado de crises por paciente da população do estudo. A barra horizontal indica a mediana.

Em relação aos parâmetros laboratoriais, os dados hematológicos da população do estudo são mostrados na figura 4, e os dados bioquímicos na figura 5.Ú

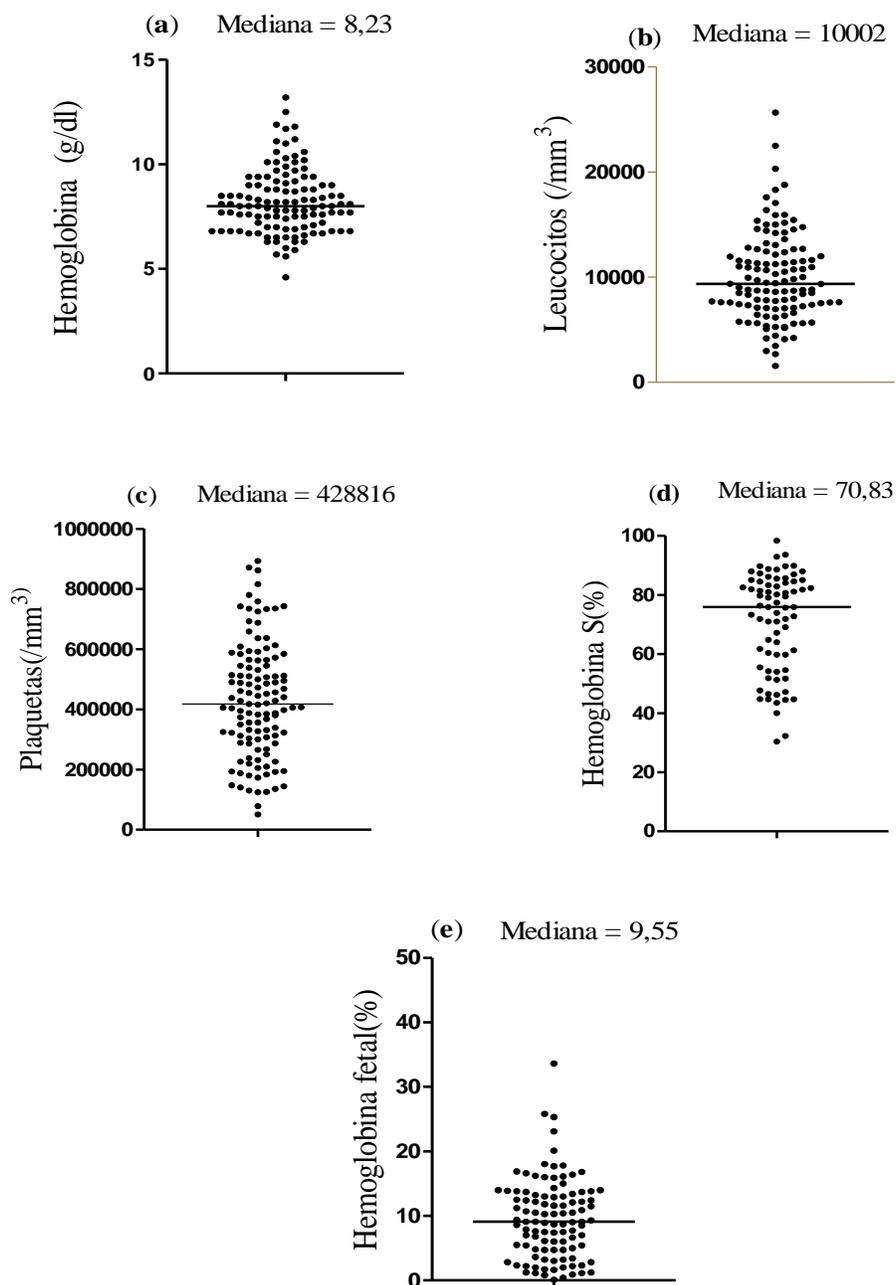


Figura 5. Parâmetros hematológicos. Na figura são demonstrados os valores de hemoglobina (a), leucócitos totais (b), plaquetas (c), hemoglobina S (d), hemoglobina fetal (e). As barras horizontais indicam a mediana de cada parâmetro.

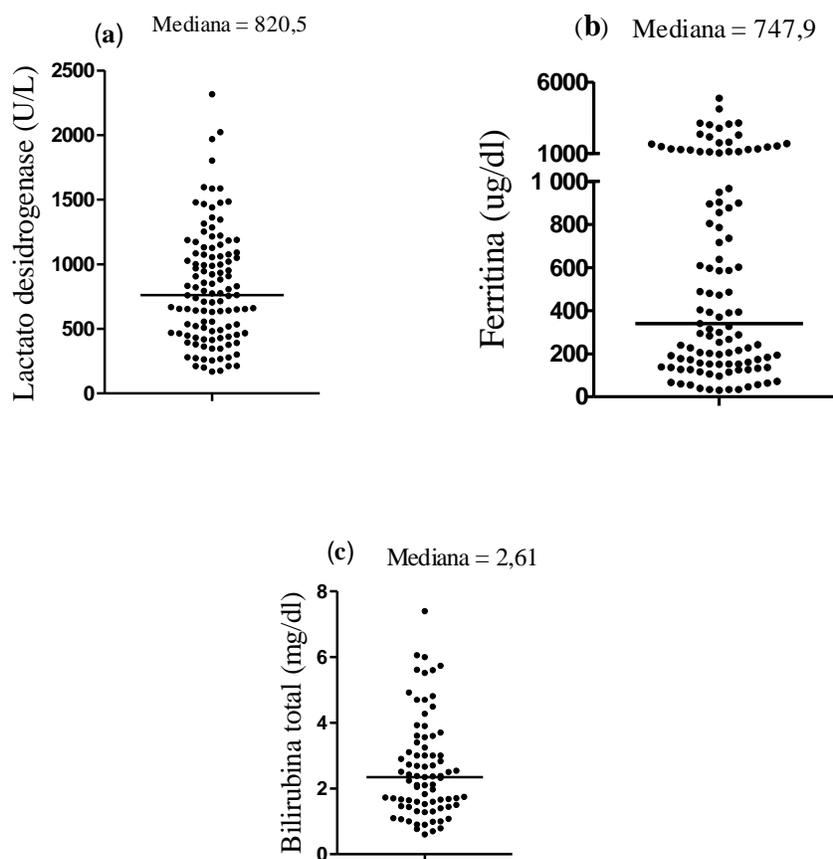


Figura 6. Parâmetros bioquímicos. Na figura são demonstrados os valores de LDH (a), ferritina (b), bilirrubina (c). As barras horizontais indicam a mediana de cada parâmetro.

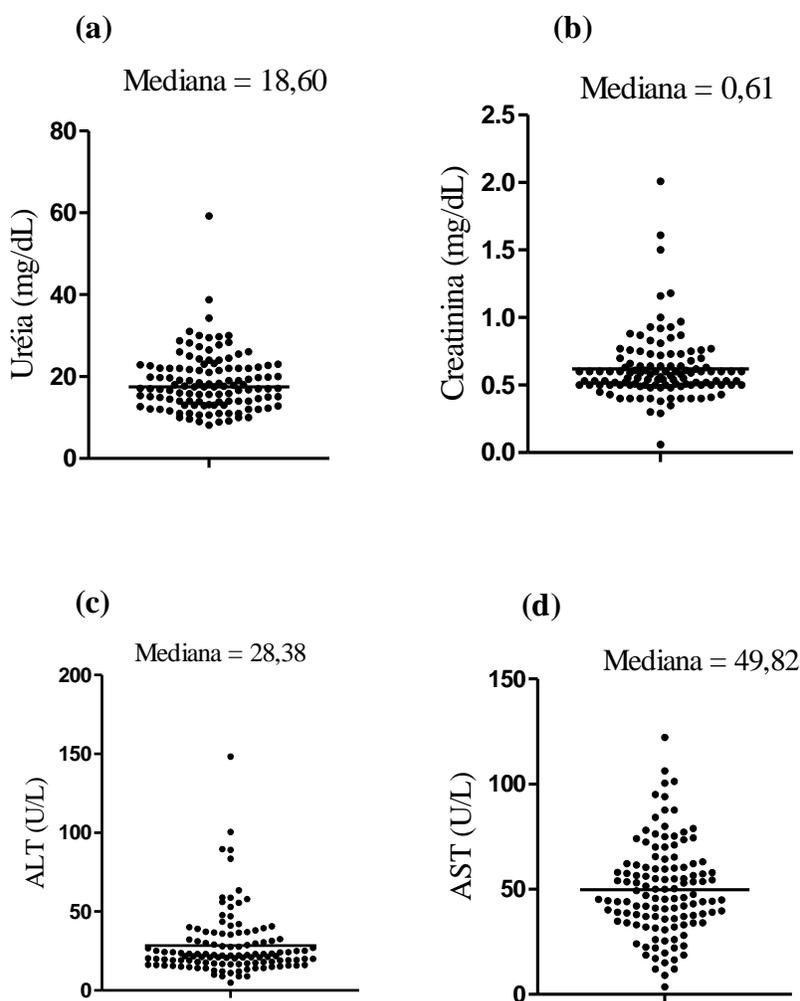


Figura 7. Parâmetros bioquímicos. Na figura são demonstrados os valores de Uréia (a), Creatinina (b), ALT (c), AST (d). As barras horizontais indicam a mediana de cada parâmetro

Considerando a importância da hemólise na fisiopatologia da DF, optamos por avaliar se a contagem de reticulócitos apresentava correlação estatística com outras variáveis laboratoriais. Na figura 7, demonstramos a correlação deste parâmetro com a Hb e com outros marcadores de hemólise (LDH e bilirrubina). Estes resultados confirmam que a contagem de reticulócitos é um marcador satisfatório da atividade hemolítica, como recentemente mostrado na literatura. (Quinn

et al. 2016). Na figura 8, avaliamos as correlações da contagem de reticulócitos com alguns marcadores indiretos da atividade inflamatória. Observamos correlações de leves a moderadas com contagem de leucócitos, plaquetas e ferritina.

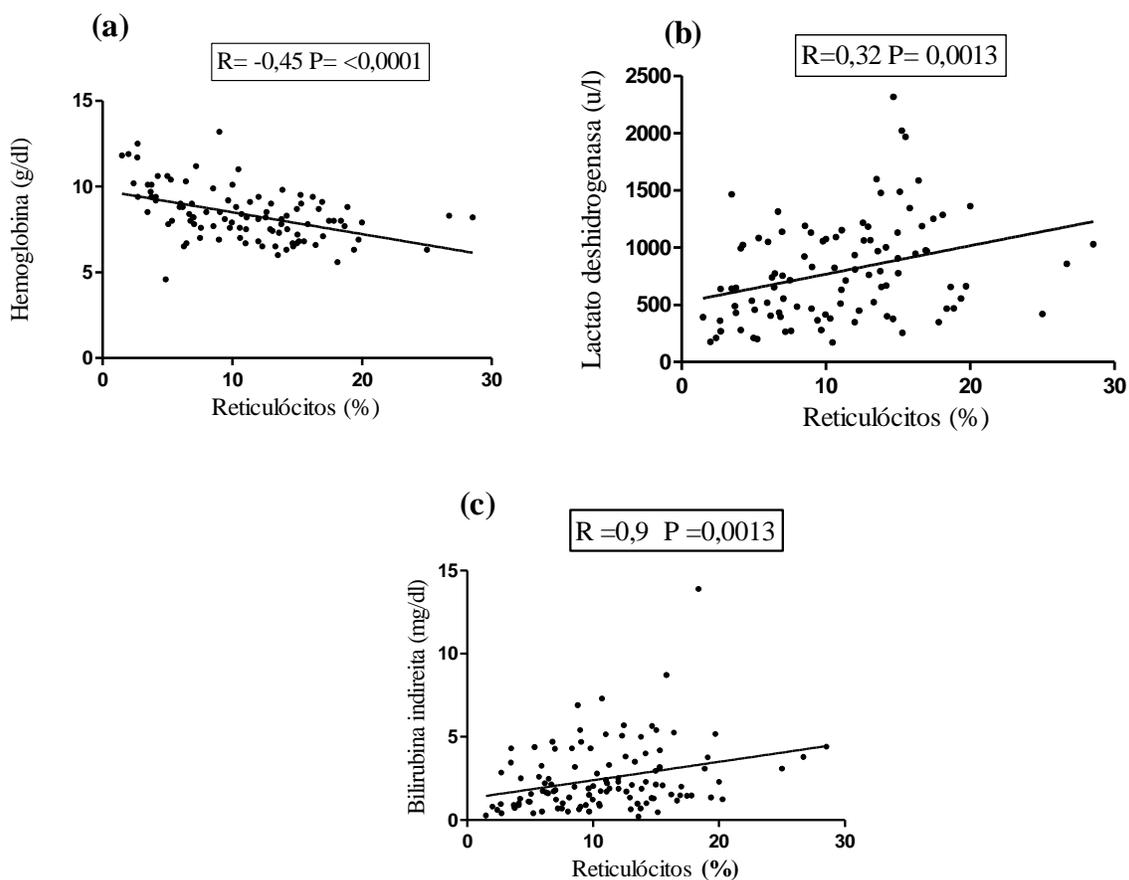


Figura 8. Correlação entre contagem de reticulócitos e outros marcadores de hemólise. A figura mostra a associação entre a contagem de reticulócitos (%) e outras variáveis associadas a hemólise como a hemoglobina (a), LDH (b) e bilirrubina (c). Coeficientes de correlação de Pearson são mostrados.

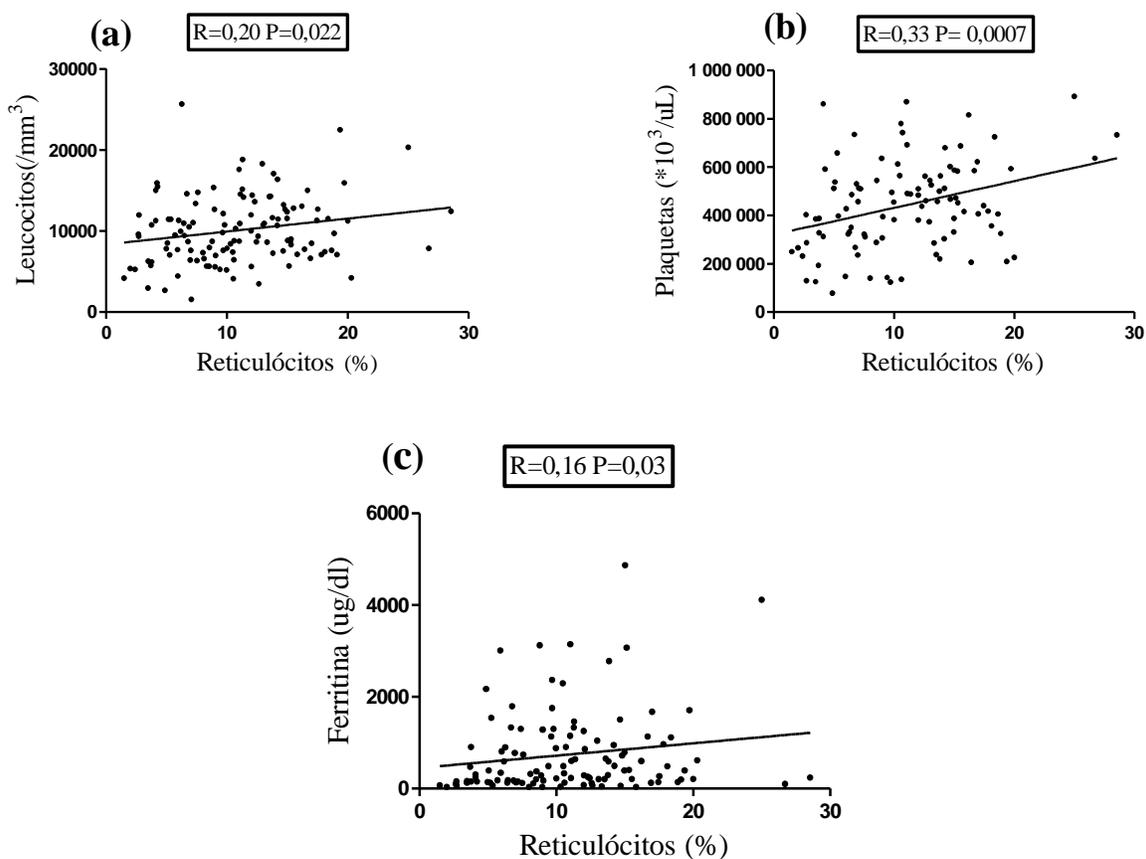


Figura 9. Correlação entre contagem de reticulócitos e marcadores inflamatórios. A figura mostra a associação entre a contagem de reticulócitos (%) e outras variáveis associadas indiretamente a ativação da inflamação tais como leucócitos totais (a), plaquetas (b), ferritina (c). Coeficientes de correlação Pearson são mostrados.

Tratamento da DF

A porcentagem de pacientes submetidos aos principais tratamentos disponíveis para a DF é mostrada na tabela 8. Conforme esperado, os pacientes em uso de HU apresentam um volume corpuscular médio significativamente maior que os pacientes que não utilizam este medicamento (figura 8).

Tabela 8. Tratamentos utilizados na população do estudo

Tratamento	
Profilaxia oral com penicilina (n= 71*)	
Sim, n (%)	57 (83,9%)
Não,n (%)	9 (10,3%)
Não lembra n (%)	5 (5,8%)
Transfusões de sangue (n=109)	
Sim,n (%)	99 (82,6%)
Não,n (%)	10 (8,1%)
Não sabe informar, n (%)	13 (9,3%)
Uso de hidroxiureia (n=111)	
Sim, n (%)	75 (61,5%)
Não, n (%)	36 (29,5%)
Não sabe informar, n (%)	11 (9,0%)

* No caso da profilaxia com penicilina, foram excluídos os pacientes com diagnóstico da DF acima de 5 anos de idade.

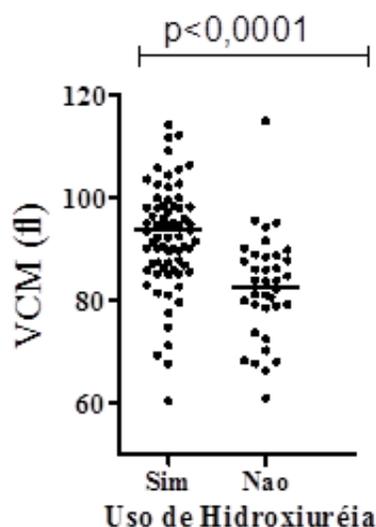


Figura 10. Volume corpuscular médio estratificado pelo uso de HU. Na figura, podemos verificar que pacientes em uso de HU apresentam valores de VCM mais elevados que os demais. Teste de Mann-Whitney.

Escore de gravidade da DF na população do estudo

Nossa população do estudo foi dividida em 3 grupos: menor que 18 anos; 18 a 40 anos; e maior que 40 anos. Foi avaliada a média do escore de gravidade em 3 grupos respectivamente

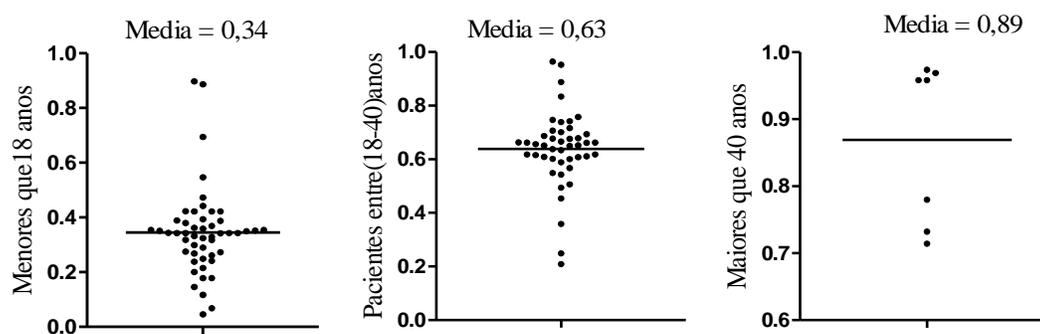


Figura 11. Escore de gravidade da DF. A distribuição dos pacientes em relação ao escore de gravidade utilizado em nosso estudo é mostrada. A barra horizontal corresponde à média.

Em seguida, avaliamos a associação entre este escore com outras variáveis clínicas e laboratoriais de interesse. Podemos observar na tabela 9, uma forte correlação do escore com a idade, e uma correlação leve com a pressão arterial sistólica. No entanto, não houve correlação significativa com parâmetros hematológicos, ferritina ou LDH.

Tabela 9. Correlação entre o escore de gravidade com outros parâmetros laboratoriais em todos os pacientes do estudo.

Parâmetros avaliados (população total; n=122)		R	P
Escore de gravidade	Idade (anos)	0,62	0,0001
Escore de gravidade	Leucocitos 10 ³ /μl	-0,16	0,10
Escore de gravidade	Hemoglobina g/dL	-0,17	0,08
Escore de gravidade	Reticulocitos, g/dL	0,09	0,37
Escore de gravidade	Plaquetas 10 ⁹ /L	-0,16	0,17
Escore de gravidade	Ferritina,ng/ml	0,12	0,32
Escore de gravidade	LDH U/L	-0,05	0,67
Escore de gravidade	HB F U/ml	0,02	0,86
Escore de gravidade	HBS U/ml	-0,007	0,95
Escore de gravidade	Pressão arterial sistólica	0,25	0,001

*Testes de correlação de Pearson

Em seguida, para poder avaliar melhor a correlação do escore de gravidade com marcadores laboratoriais, fizemos uma divisão de dois grupos, estratificados pela idade menor ou maior que 18 anos, que é um dos parâmetros do escore de gravidade. Os resultados são mostrados nas tabelas 10 e 11. Chama atenção que nos subgrupos a contagem de leucócitos e plaquetas passa a apresentar correlação positiva com a gravidade, a dosagem de Hb passa a apresentar correlação negativa com a gravidade, e a pressão arterial sistólica apresenta uma correlação positiva com a gravidade, apenas para pacientes menores que 18 anos.

Tabela 10. Correlação entre o escore de gravidade com outros parâmetros laboratoriais nos pacientes menores que 18 anos

Parâmetros avaliados (pacientes < 18 anos; n=70)		R	P
Escore de gravidade	Idade (anos)	-0,14	0,33
Escore de gravidade	Leucocitos 10 ³ /μl	0,44	0,0011
Escore de gravidade	Hemoglobina g/dL	-0,43	0,0018
Escore de gravidade	Reticulocitos, g/dL	0,28	0,04
Escore de gravidade	Plaquetas 10 ⁹ /L	-0,007	0,96
Escore de gravidade	Ferritina,ng/ml	0,22	0,12
Escore de gravidade	LDH U/L	-0,10	0,47
Escore de gravidade	HB F U/ml	0,16	0,28
Escore de gravidade	HBS U/ml	-0,06	0,68
Escore de gravidade	Pressão arterial sistolica	0,33	0,01

*Testes de correlação de Pearson

Tabela 11. Correlação entre o escore de gravidade com outros parâmetros laboratoriais nos pacientes maiores que 18 anos

Parâmetros avaliados (pacientes >18 anos;n=52)		R	P
Escore de gravidade	Idade	-0,013	0,92
Escore de gravidade	Leucocitos 10 ³ /μl	0,23	0,13
Escore de gravidade	Hemoglobina g/Dl	-0,30	0,03
Escore de gravidade	Reticulocitos, g/dL	0,30	0,03
Escore de gravidade	Plaquetas 10 ⁹ /L	0,04	0,74
Escore de gravidade	Ferritina,ng/ml	0,03	0,84
Escore de gravidade	LDH U/L	0,22	0,12
Escore de gravidade	HB F U/ml	0,08	0,55
Escore de gravidade	HBS U/ml	0,15	0,30
Escore de gravidade	Pressão arterial sistólica	-0,13	0,92

*Testes de correlação de Pearson

Também avaliamos a associação do escore de gravidade com características clínicas, incluindo algumas complicações. Os resultados são mostrados na figura 10. Podemos observar que o escore de gravidade é significativamente mais alto em pacientes com AVCi, e apresenta

uma tendência estatística para valores aumentados nos pacientes em uso de HU, e com antecedente de colelitíase. Curiosamente, não houve associação com a história de dactilite.

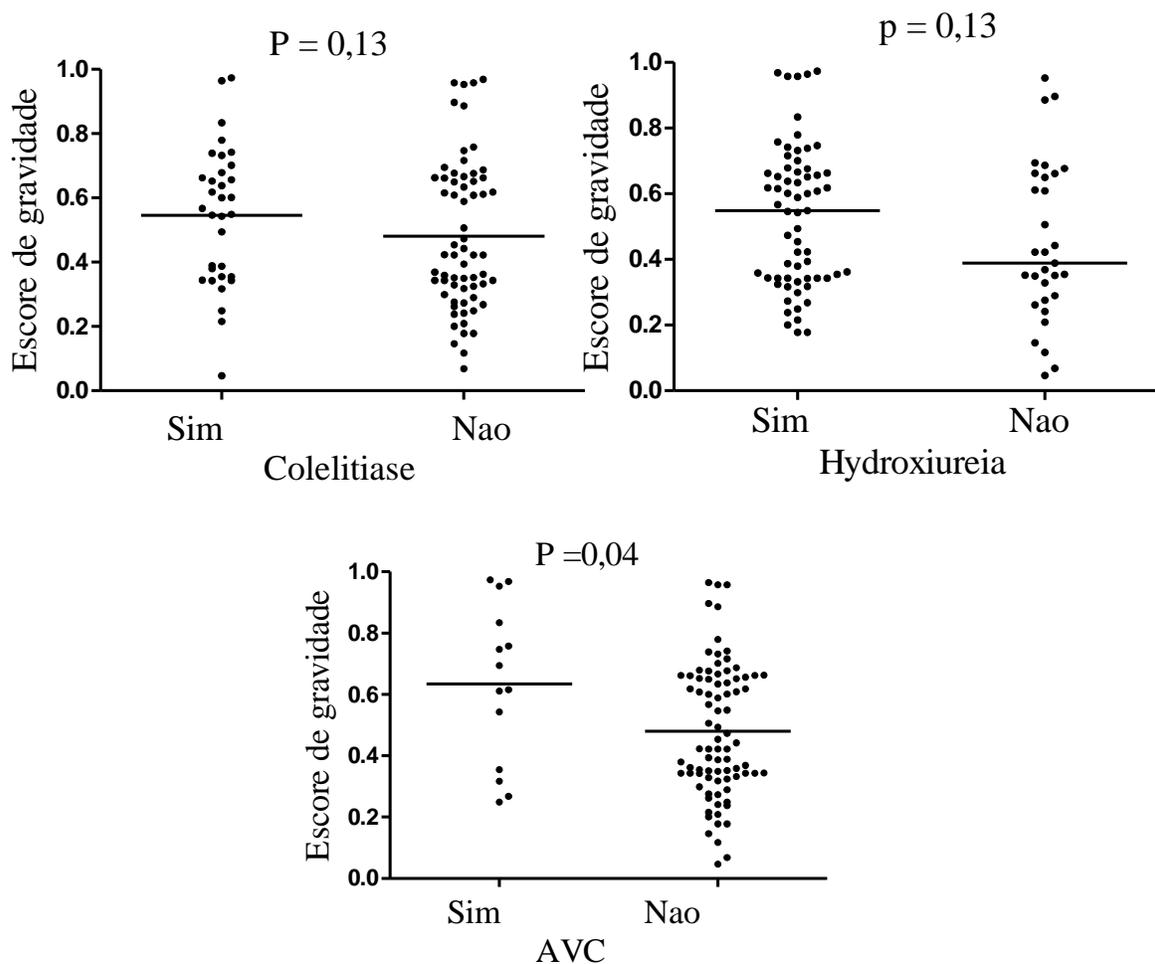


Figura 12. Escore de gravidade estratificado por variáveis clínicas. Os valores do escore de gravidade são mostrados para a população total do estudo estratificada quanto a: uso de HU (a), antecedente de dactilite (b), antecedente de AVCi (c) e antecedente de colelitíase. Teste de Mann-Whitney.

Por fim, considerando as peculiaridades socio-demográficas de nossa população, optamos por também avaliar a associação entre o escore de gravidade com algumas destas variáveis. Conforme demonstrado na figura 11, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no escore de gravidade em pacientes estratificados quanto à procedência (Manaus x interior do AM), distância do centro de tratamento, renda familiar ou uso de programas sociais (figura 11).

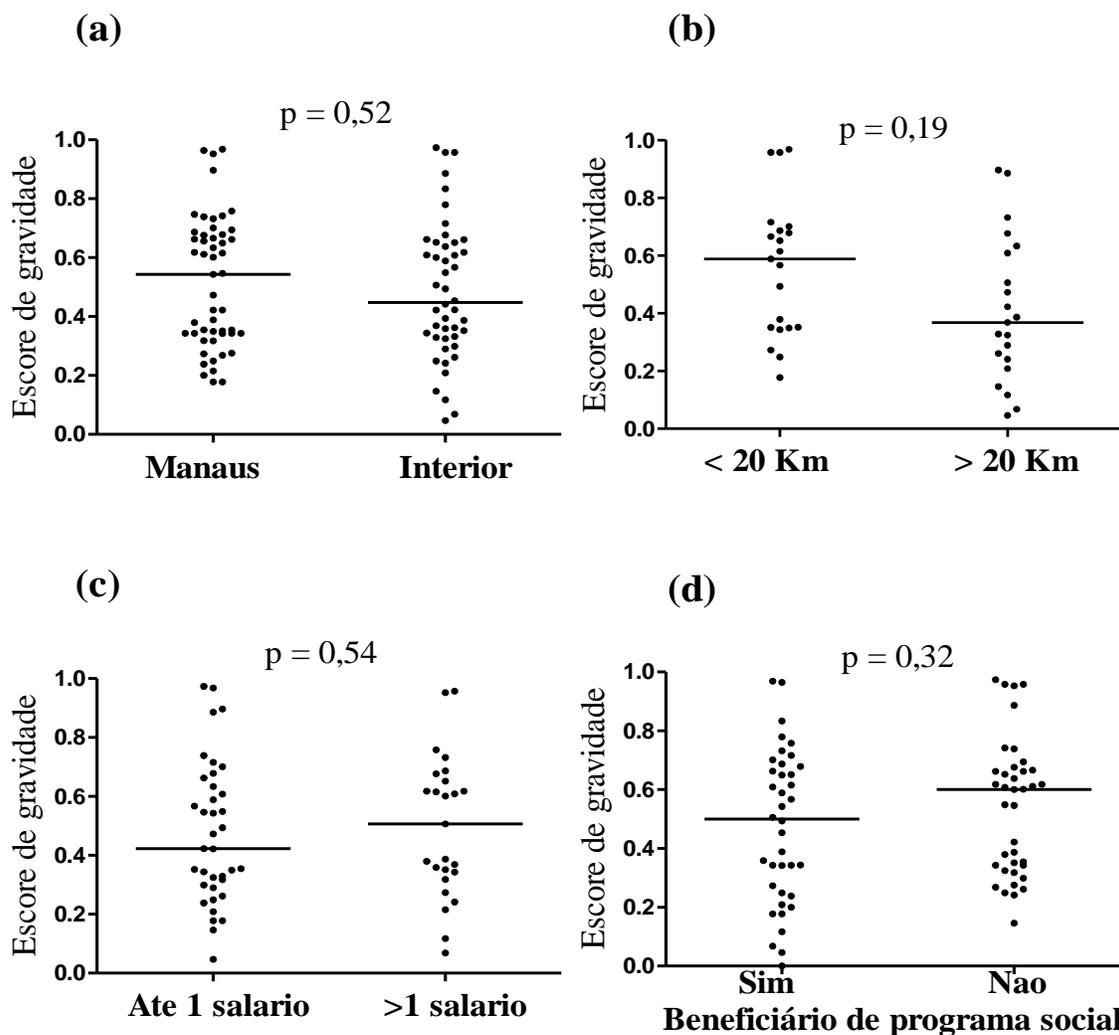


Figura 13. Escore de gravidade estratificado por variáveis sócio-demográficas. Os valores do escore de gravidade são mostrados para a população total do estudo estratificada quanto a procedência (Manaus ou interior do AM) (a), distância do centro de tratamento (b), renda familiar (c) ou uso de programa social (d). Teste de Mann-Whitney.

6. DISCUSSÃO

A DF é uma doença que afeta praticamente todos os sistemas orgânicos de um indivíduo e leva a complicações clínicas que exigem cuidados cada vez mais complexos à medida que o paciente envelhece. Os avanços na prevenção e no tratamento das complicações da DF na infância, complicações estas que por muitos anos levaram a altas taxas de mortalidade nesta faixa etária, estão levando a uma mudança na demografia dos pacientes com DF, caracterizada por um número cada vez maior de adultos jovens e até de idosos com esta condição (Piel et al. 2013). Isto representa um desafio para os sistemas de saúde pública, que precisam lidar com contingentes cada vez maiores de pacientes com múltiplas insuficiências orgânicas decorrentes da DF. O enfrentamento deste desafio exige que seja conhecido o perfil clínico da DF nas diferentes populações. O objetivo geral de nosso estudo insere-se neste contexto, ao procurar descrever o perfil clínico e demográfico da DF no estado do Amazonas.

Estima-se que no Brasil 4% da população seja portadora do traço falciforme e que entre 25 a 50 mil pessoas possuam a DF (Cançado & Jesus 2007). Esta população encontra-se assimetricamente distribuída, sendo a DF mais prevalente na região nordeste, devido ao perfil de imigração forçada de escravos oriundos do continente africano até o final do século XIX. De fato, a incidência de DF entre as diferentes regiões do Brasil;(Bahia 1:650)(Rio de Janeiro 1:1200)(Pernambuco, Maranhão 1:1400)(Espírito Santo 1:1800)(Rio Grande do Sul 1:11000)(Cuidado 2009).

Em relação ao perfil demográfico e clínico destes pacientes, apesar do grande número de teses e artigos científicos envolvendo a DF no Brasil, há muito poucos relatos que incluam dados demográficos, sociais e clínicos na mesma população. De fato, a grande maioria destes estudos e teses abordaram aspectos específicos da epidemiologia, clínica ou fisiopatologia da DF em amostras não representativas da população geral. Estes estudos utilizaram amostras de conveniência ou subgrupos selecionados como por exemplo pacientes transfundidos, pacientes em uso de hidroxiureia, pacientes internados, entre outros. Dentre os estudos cujas amostras melhor representam populações regionalmente delimitadas de pacientes com DF podemos citar os estudos de Sant`ana e colaboradores, realizado na cidade de Divinópolis, MG(Sant`Ana et al. 2016), o estudo de Belini Junior e colaboradores realizado no HEMORIO (Belini Junior et al.

2015), o estudo de Neto e colaboradores, realizado na Bahia (Neto et al. 2011), e o estudo de Fernandes e colaboradores, realizado em Natal, RN (Fernandes et al. 2015).

Em nosso estudo, foram incluídos de forma consecutiva todos os pacientes em seguimento no HEMOAM em um período superior a 1 ano. Considerando que o HEMOAM é a única instituição responsável pelo acompanhamento de pacientes com DF em uma vasta área geográfica correspondente ao estado do Amazonas, podemos afirmar que nossos resultados são representativos do perfil da DF nesta região, já que nossa estratégia de recrutamento evitou, da melhor forma possível, a introdução de vieses.

Como já discutido, variações genéticas presentes em diferentes populações podem modular a forma como a DF se apresenta. O exemplo mais clássico deste efeito são os haplótipos na região do gene da beta-globina. Estes haplótipos representam padrões de polimorfismos do DNA ao longo do cromossomo 11 de indivíduos portadores do gene β s. A análise dos haplótipos, além de servir como uma fonte importante para estudos antropológicos acerca da origem étnica de uma população, ajuda também para uma melhor compreensão da variação de gravidade clínica da DF (Camilo-Araújo et al. 2014). Além dos haplótipos, diversos outros traços genéticos, sob a forma de polimorfismos de genes que influenciam a resposta imune, também já se mostraram capazes de modular a gravidade da apresentação da DF. Alguns exemplos são VCAM1, TGA2, MTHFR, IL4R, TNF- α e TGF- β (Fertrin & Costa 2010). Diante destas evidências de que a gravidade da DF pode ser influenciada por genes diferentes do *HBB*, é razoável supor que populações com diferentes backgrounds genéticos possam apresentar diferenças na forma como a DF se manifesta. A população do estado do Amazonas apresenta especificidades étnicas importantes, já demonstradas ao nível molecular. Estas diferenças estão relacionadas ao maior percentual de DNA de origem indígena que o restante do Brasil (Pena et al. 2009). O efeito destas diferenças na forma da apresentação clínica de doenças inflamatórias, e em particular, da DF, nunca havia sido estudado de forma sistemática, abordando o conjunto das manifestações clínicas da DF, e em uma amostra populacional representativa, como tentamos realizar neste estudo. A seguir, discutiremos os achados mais importantes de nosso estudo.

Dados demográficos e sócio-econômicos

O estado do Amazonas localiza-se em uma região pobre do Brasil. Seu índice de desenvolvimento humano (IDH) é de 0,674 de acordo com dados de 2010, colocando como o 18º do Brasil (Atlas Brasil 2010). A renda per capita no Amazonas é de R\$ 739,00 (IBGE 2012) e a mortalidade infantil é de 18,8 por mil nascidos vivos. Para efeito de comparação, estes valores variam de 14,6 a 12,0 óbitos por mil nascidos vivos em Cuiabá (Lima et al. 2017). Comparativamente, a mortalidade infantil nos EUA é de 5,82 óbitos por mil nascidos (Xu et al. 2010).

Esta contextualização é importante pois a DF é uma condição cuja assistência adequada exige grandes investimentos tanto dos sistemas de saúde, quanto dos pacientes e familiares. A necessidade frequente de internações e avaliações médicas certamente dificulta o dia a dia destes pacientes tanto em suas atividades escolares quanto nas atividades laborais. Desta forma, é razoável supor que a gravidade da DF possa ser influenciada pelos aspectos sócio-econômicos. Dados da literatura mostram que pacientes com DF apresentam piores condições sócio-econômicas não apenas em países pobres, mas também nos EUA e na Europa (Mccavit et al. 2011; Aljuburi et al. 2013). Em relação à influência das condições sócio-econômicas na gravidade da DF, a literatura mostra que estas condições vulneráveis também influenciam a adesão ao tratamento recomendado pelo médico, situação que pode estar relacionado na gravidade da DF (Fernandes et al. 2015).

O perfil demográfico de nossa população revelou uma mediana de 15 anos, variando entre 2 e 54, semelhante ao relatado por Fernandes e colaboradores em Natal, RN (Fernandes et al. 2015). A média de idade de nossos pacientes foi de 18,7 anos, inferior ao relatado em Divinópolis, onde a média de idade foi de 25,5 (Sant'Ana et al. 2016). Este perfil de pacientes mais jovens é típico da DF, devido à alta morbimortalidade desta condição. No entanto, com a transição demográfica por que passa a DF, é provável que pacientes com mais de 50 anos, hoje raros em nossa casuística, se tornem cada vez mais frequentes.

Outros aspectos sociais importantes são renda familiar, escolaridade e acesso a benefícios sociais. Embora os dados a este respeito sejam limitados, podemos comparar nossos resultados com aqueles descritos em Natal, RN. Em nossa população, 57,9% dos pacientes viviam com

renda familiar de até 2 salários mínimos. Em Natal, RN, 52,3% dos pacientes viviam com renda familiar inferior a 1 salário mínimo, mostrando uma condição social ainda mais vulnerável. Por outro lado, a taxa de desemprego foi maior entre nossos pacientes (68,1%) do que em Natal, RN (54,2%), o que pode estar relacionado tanto a diferenças econômicas regionais, ou ao momento econômico em que o estudo foi realizado. Quanto ao uso de benefícios sociais, estes eram usados por 57,6% de nossos pacientes, comparados a 65,8% dos pacientes de Natal (Fernandes et al. 2015). O impacto destas diferenças entre as duas populações não pode ser avaliado, mas elas não nos parecem significativas, já que em ambas populações a situação de vulnerabilidade sócio-econômica é evidente. No entanto, chamou-nos atenção o fato que em nosso estudo, nenhuma das variáveis sócio-econômicas influenciou o escore de gravidade. Nossa hipótese é que mesmo nos pacientes acima da mediana de renda, as condições sócio-econômicas são muito desfavoráveis.

Outra variável relevante é a distancia até o centro de tratamento, que representa um desafio particularmente grande no Amazonas, o maior estado do Brasil. De fato, nosso estado possui uma área de 1.559.159,15 km², maior do que França, Inglaterra, Alemanha e Japão juntos. No Amazonas, o transporte fluvial representa o meio de transporte predominante (IBGE 2012), motivo pelo qual nós avaliamos o impacto da distancia até o centro de tratamento na gravidade da doença. Em nossa população, dois terços dos pacientes vivem a menos de 20 km do centro de tratamento. Dos pacientes que vivem a mais de 20 km do centro de tratamento, aproximadamente 40% vivem entre 20 e 200 km, e 60% vivem a mais de 200 km dos centros de tratamento. Um achado interessante de nosso estudo foi que pacientes que moram no interior têm o diagnóstico mais tardio que os que moram em Manaus. Este achado pode ser atribuído a tanto à falta de assistência médica como à falta de estrutura para fechar o diagnóstico. Outra possibilidade é o desconhecimento em relação à DF por parte das equipes de saúde. Apenas a título de ilustração dos desafios, um dos pacientes relatou que leva 7 dias em viagem de barco para chegar ao centro de tratamento em Manaus. Curiosamente, não observamos uma associação entre o escore de gravidade e o procedência do paciente, ou a distância em relação ao centro de tratamento. De fato, embora não tenhamos achado significância estatística, observamos que o valor do escore de gravidade em pacientes que vivem a menos de 20 km do centro de tratamento foi numericamente maior que o escore dos que vivem a mais de 20 km do centro, com um valor de P limítrofe

(0,19). Isto nos permite especular se fatores presentes nas grandes cidades poderiam influenciar negativamente na evolução da DF, ou se os pacientes mais graves que vivem a grandes distâncias teriam uma menor sobrevida.

Aspectos clínicos

Conforme esperado, 79 % dos pacientes foram diagnosticados no HEMOAM, que é o centro de referência para tratamento da DF no Amazonas. Os demais pacientes foram diagnosticados em outros estados ou outros centros. Um dado interessante é que em 96% dos pacientes, o diagnóstico foi feito no contexto do surgimento de complicações da DF, o que revela o baixo impacto da triagem neonatal no estado do Amazonas até o momento. Isto pode ser explicado pelo fato de esta triagem ter sido definitivamente implantada nesta região a partir de 2014. De qualquer forma, este achado deve servir como alerta para os gestores de saúde, já que o impacto benéfico do diagnóstico precoce da DF é reconhecido há anos em todo o mundo (Araújo & Costa 2006). Além disso, alguns pacientes relataram tempos longos para confirmação do diagnóstico da DF, e até mesmo diagnósticos alternativos como doenças reumáticas e anemia ferropriva. Este fato revela as limitações das equipes de saúde no que diz respeito ao conhecimento sobre a DF e outras doenças congênitas.

Em relação ao genótipo deduzido a partir da eletroforese, a maior parte de nossa população (89,7%) é homocigota para a HbS (SS). Esta distribuição é distinta da descrita por Fernandes e colaboradores (Fernandes et al. 2015) em um estado do nordeste do Brasil, onde apenas 70,3% dos pacientes eram SS. A comparação com outros estudos brasileiros é complexa pelo fato de muitos destes estudos restringirem-se à análise de pacientes com anemia falciforme, isto é homocigotos. No entanto, podemos especular que a diferença observada entre os dados do Amazonas e do Rio Grande do Norte decorra do menor contingente de imigrantes de regiões mediterrâneas na região norte do que em outras regiões do Brasil. O impacto deste tipo de variação populacional na proporção de genótipos na DF é reconhecido globalmente (Saraf et al. 2014).

Em relação às complicações dos pacientes com DF, é importante destacar que nossos dados representam prevalências cumulativas, e não transversais. Desta forma, quando o paciente relatava um evento em qualquer momento da vida, ele era contado como positivo. Este aspecto tem que ser levado em conta por dois motivos. Em primeiro lugar, nossos dados não avaliaram a

frequência destas complicações (com exceção de uma estimativa do número de crises vasoclusivas). Assim, dentro do grupo de pacientes com priapismo por exemplo, estão incluídos desde pacientes com apenas um relato, até pacientes com diversas recorrências. Em segundo lugar, como em qualquer estudo retrospectivo, é possível que haja influência da capacidade de o paciente se recordar de uma complicação ocorrida há muitos anos. Apesar destas duas limitações, entendemos que nossos dados são representativos da realidade clínica de nossos pacientes, e foram obtidos com o melhor instrumento possível, que foi a entrevista direta. Dificuldades da obtenção de dados retrospectivos de qualidade são um desafio em qualquer lugar do mundo.

Em relação ao priapismo, alguns estudos relatam que esta complicação é responsável por 2 a 6% das admissões hospitalares em pacientes com DF. Entretanto, a proporção de pacientes com histórica de priapismo a partir de dados retrospectivos no Brasil variou entre 30% a 38% (Vicari & Figueiredo 2007). Neste estudo achamos uma prevalência de 32,4%, que coincide com os dados do Brasil, e com a literatura internacional: prevalências de 39.1% na Nigéria, 42% na Jamaica, e 26.3% no Togo (Adediran et al. 2013).

Em relação ao sequestro esplênico, observamos uma prevalência de 41,9% em nossa população. Em outros estudos no Brasil, esta prevalência foi de 34,9% em uma população de Minas Gerais(Rezende et al. 2009). Em outros países, a prevalência relatada de sequestro esplênico varia de 7,5% nos EUA a 30% dos pacientes jamaicanos(Bruniera 2007).Assim, nossos dados mostram que nossa população apresenta um perfil diferente da prevalência de sequestro esplênico.

Em relação ao osteonecrose da cabeça do fêmur, observamos uma prevalência de 15,5% em nossa população. Em outros estudos no Brasil, esta prevalência foi de 35,8% em uma população de Bahia(Daltro et al. 2010) e de 25% em uma população de Juiz de Fora, MG(Ferreira, Bordim , Miranda 2010). Em outros países, Ware et al encontrou na Inglaterrauma prevalência de quase 41% dos adultos com DF (Ware et al. 1991). Assim, nossos dados mostram que nossa população apresenta um perfil inferior da prevalência de osteonecrose da cabeça do fêmur comparando com outras populações. Embora isto possa representar uma diferença biológica da de nossos pacientes, não é possível descartar que a menor prevalência decorra das limitações para confirmação deste diagnóstico, levando a subnotificação.

Em relação ao AVC, observamos uma prevalência de 13,5% em nossa população. Em uma população do Rio de Janeiro, esta prevalência foi de 20,4% (Belini Junior et al. 2015), e em uma revisão da literatura, a prevalência de AVCi no Brasil variou de 10% a 18% (Angulo 2007). Em outros países, a prevalência relatada de AVC varia de 10% a 15% (Angulo 2007). Assim, nossos dados mostram que nossa população apresenta um perfil semelhante da prevalência de AVC.

Por fim, em relação a crises vasoclusivas, a mediana de crises por ano foi de 2, variando da ausência completa de crises até a 10 crises por ano, em cerca de 10% dos pacientes. Na coorte de pacientes do Rio de Janeiro, a frequência de pacientes com mais de 6 crises por ano variou de 2,8% em pacientes abaixo de 17 anos sem uso de HU até 20,2% em pacientes entre 18 e 40 anos, em uso de HU (Belini Junior et al. 2015). Reconhecemos que a estimativa da frequência de crises na DF é desafiadora, pois envolve tanto as interpretações variadas (de pacientes e profissionais da saúde) sobre o que é uma crise vasoclusiva, quanto a memória do paciente. Idealmente, esta estimativa deveria ser feita de forma prospectiva, utilizando critérios bem definidos do que é crise. Este tipo de dado existe na literatura, no contexto de estudos clínicos para tratamento da DF, nos quais a frequência anual de crises é o desfecho primário. Nestes estudos, tanto a definição a priori do que é uma crise, quanto o monitoramento de sua ocorrência são feitos de forma rigorosa. Assim, os dados dos grupos placebo destes estudos podem ser usados como “padrão-ouro” da frequência desta complicação. No estudo que avaliou o efeito da HU na frequência anual de crises, publicado por Carache e colaboradores em 1995 (et al. Carache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SB, McMahon RP, Bonds DR 1995), a mediana de crises no grupo placebo foi de 4,5 crises por ano, variando de 0 a 49,5. No grupo tratado com HU, que se assemelha mais a nossa população, a mediana foi de 2,5. É importante destacar que a definição de crise foi semelhante à usada em nosso estudo, consistindo em um evento de dor que exigiu o deslocamento até o serviço de saúde e alguma forma de terapia parenteral. Em um outro estudo clínico mais recente, que avaliou o efeito do Crizanlizumab, um inibidor de P-selectina, na frequência de crises de vasoclusão, a mediana de crises no grupo placebo, que incluía pacientes que utilizavam HU, foi de 2,98 crises por ano (Ataga et al. 2016). De uma forma geral, estes dados sugerem que nossa população não apresenta diferenças significativas na frequência de crises vasoclusivas.

Perfil de alterações laboratoriais

Parâmetros laboratoriais são importantes marcadores da gravidade da DF. Neste estudo, nós coletamos os resultados de um painel amplo de testes laboratoriais, incluindo parâmetros hematológicos clássicos, parâmetros bioquímicos de lesão renal e hepática, marcadores de acúmulo de ferro, e marcadores de hemólise. É importante destacar que os valores registrados em nosso estudo foram medidos no estado estável, isto é, pelo menos 90 dias fora de uma crise.

A comparação destes resultados com outras populações pode revelar diferenças ou semelhanças relevantes de nossos pacientes. No entanto, há na literatura poucos estudos que descrevem sistematicamente estes resultados em populações específicas. Talvez o padrão-ouro deste tipo de descrição seja o estudo que avaliou dos resultados laboratoriais de 2700 pacientes com DF como parte do Estudo Cooperativo de Doença Falciforme (CSSCD), publicado em 1992(M. STEWART WEST et al. 1992) . Embora os valores exatos dos parâmetros avaliados não tenham sido citados, podemos observar os seguintes resultados comparativos. Em relação à contagem de plaquetas a mediana de nosso estudo $428816(/\text{mm}^3)$ é semelhante à descrita no CSSCD de aproximadamente, $400000(/\text{mm}^3)$. Em relação à contagem de leucócitos a mediana de nosso estudo $10002(/\text{mm}^3)$ é semelhante à descrita no CSSCD de aproximadamente $11000 (/ \text{mm}^3)$.Em relação às enzimas hepáticas ALT e AST, a mediana de nosso estudo $28,38(\text{U/L})$ e $49,82 (\text{U/L})$ é semelhante à descrita no CSSCD de aproximadamente $23 (\text{U/L})$ e $40(\text{U/L})$. Em relação à ureia e creatinina, a mediana de nosso estudo $18,60(\text{mg/dl})$ e $0,61(\text{mg/dl})$ é semelhante à descrita no CSSCD de aproximadamente $30 (\text{mg/dl})$ e $0,8(\text{mg/dl})$.

No Brasil, o grupo do Hemorio também reportou de forma sistemática os dados laboratoriais de cerca de 500 pacientes. A comparação com nossos dados é limitada pelo fato de aqueles autores terem reportado os dados divididos por idade e pelo uso de HU (Belini Junior et al. 2015). De uma maneira geral, resultados semelhantes foram observados em relação a parâmetros. Em relação ao hemoglobina, a mediana do nosso estudo($8,23\text{g/dl}$) é semelhante à descrita em pacientes que não usam HU do estudo do Hemorio $8.2(\text{g/dl})$.Em relação ao leucócitos, a mediana do nosso estudo($10002 /\text{mm}^3$) é semelhante à descrita em pacientes que não usam HU do estudo do Hemorio $10700/\text{mm}^3$.Em relação HbF em nosso estudos foi de $9,5(\%)$ do Hemorio

foi de 6,5(%).Em relação a Bilirrubina total; em nosso estudo foi de 2,61(mg/dl) no Hemorio foi de 3,5(g/dl), O DHL, em nosso estudo foi de 820,5(U/L), no Hemorio foi de 768,2(U/L). Com base nestas comparações, podemos afirmar que nossa população apresenta um perfil de alterações laboratoriais semelhante àquele apresentado tanto no estudo CSSCD e no Hemorio, com exceção dos valores de HBF, a razão é que em nosso estudo não fizemos a separação entre os pacientes que usam HU ou não, sem embargo no estudo do Hemorio Junior e colaboradores fizeram uma divisão de 2 grupos os que usam HU e que não usam.

Considerando a importância da hemólise como mecanismo fisiopatológico da DF, nós também realizamos uma análise mais detalhadas dos marcadores de hemólise e de sua associação com outros parâmetros laboratoriais que indicam a presença de atividade inflamatória. Inicialmente, nós mostramos que as correlações entre os marcadores clássicos de hemólise (reticulócitos, LDH, bilirrubina e hemoglobina) estavam presentes em nossa população na direção esperada. Estes resultados reforçam a qualidade de nossos dados laboratoriais. Em seguida nós testamos se a contagem de reticulócitos, considerada o parâmetro mais fidedigno da atividade hemolítica (Nolan et al. 2005; Taylor VI et al. 2008), apresentava correlação com marcadores inflamatórios como a contagem de plaquetas, contagem de leucócitos e ferritina. O achado de correlações estatisticamente significativas reforça que a hemólise seja um mediador de inflamação na DF. No entanto, a magnitude desta correlação foi leve, o que ilustra que existem outros fatores importantes envolvidos neste processo.

Tratamento

O tratamento da DF exige uma equipe multidisciplinar composta por hematologista, enfermeiro, psicólogo, farmacêutico, fisioterapeuta, assistente social, entre outros, para atenção aos vários aspectos da vida e da doença destes pacientes. Além disso, o tratamento inclui algumas medidas terapêuticas clássicas, cujo benefício e indicação estão bem estabelecidas na literatura. Estas medidas incluem o uso de profilaxia com penicilina oral (Zago & Pinto 2007), o uso de HU em pacientes selecionados (Singh et al. 2010), e o uso adequado de transfusões de sangue.

Em relação à profilaxia com penicilina, observamos que 83,9 % dos pacientes relataram ter feito este tipo de tratamento. Esta frequência foi de 76,1% em uma população do nordeste do Brasil (Fernandes et al. 2015). Em outros países, a prevalência de profilaxia varia de 40% no estado do Tennessee nos EUA, até 60% em uma população no Reino Unido (Beverung et al.

2014). Assim, nossos dados mostram uma boa adesão de nossa população ao uso de profilaxia com penicilina oral.

Em relação ao uso de HU, observamos que 61,5% de nossos pacientes usavam este medicamento no momento da entrevista. Esta frequência varia de 30% em uma população de Divinópolis, MG (Sant'Ana et al. 2016) até 43,2% em uma população do nordeste do Brasil (Fernandes et al. 2015). Em outros países, a frequência de uso de HU foi de 38% numa população em adultos na Flórida, nos EUA (Anders et al. 2016). Em outros países a frequência de uso de HU foi de 36,2% numa população em adultos na República Democrática do Congo (Wonkam et al. 2012). Embora a literatura seja clara em relação aos benefícios da HU no tratamento da DF, é forçoso admitir que alguns centros ainda resistem ao uso deste agente, devido a receio em relação a sua segurança. Neste contexto, a alta frequência de uso de HU nos pacientes do Amazonas pode ser considerada como um marcador muito positivo de qualidade da assistência. Em tempo, a disponibilidade e a boa adesão dos pacientes ao uso de HU pode ser confirmada pelo aumento significativo do VCM observado nos pacientes em uso desta medicação em nosso estudo.

Já em relação ao uso de transfusões, nossos dados provavelmente revelam um uso exagerado desta ferramenta, que apresenta importantes riscos como a transmissão de doenças infecciosas e a aloimunização. De fato, 82,6% dos pacientes incluídos em nosso estudo já haviam realizado pelo menos uma transfusão. Este valor é bem superior aos 40% reportados em uma população de Divinópolis, MG (Sant'Ana et al. 2016), e mais próximo dos 44,4% em pacientes que não usam HU no Rio de Janeiro (Belini Junior et al. 2015). Em outros países, o uso de transfusões foi de 75,8% numa população de Nova Iorque, EUA (Miller et al. 2016), comparando com os pacientes do grupo CSSCD do Boston University, somente 13% dos pacientes haviam realizado transfusão (Sebastiani et al. 2007); este mesmo grupo (CSSCD) realizou um estudo com 3047 pacientes no período de maio 1979 até setembro 1984, que apresenta uma prevalência de transfusão em mulher de 52% comparando com homem 47% (Rosse et al. 1990). O uso de transfusões na DF deve ser feito com extremo rigor, sendo indicado apenas em algumas situações específicas. Por exemplo, o uso de transfusão não é indicado para tratamento da anemia, nem para o tratamento de crises vasoclusivas não complicadas (Davis et al. 2016). Recentemente uma campanha da sociedade americana de hematologia intitulada "Escolhendo sabiamente" listou o uso inadequado de transfusões em pacientes com DF como uma das 10 principais condutas hematológicas a serem evitadas (Society & Medicine 2015). Neste contexto,

nossos dados sugerem a importância do aprimoramento de medidas educacionais sobre o uso de transfusões em nosso meio.

Escore de gravidade

Diante da dificuldade em avaliar comparativamente a gravidade da DF, bem ilustrada pelas discussões anteriores, nós optamos por incorporar a este estudo uma medida quantitativa que levasse em conta diferentes aspectos da evolução clínica da DF. Esta medida é o escore de gravidade proposto por Sebastiani e colaboradores do grupo da *Boston University School of Public Health* nos EUA em 2007 (Sebastiani et al. 2007). Em nossa população, a média do escore foi de 0,5 (o escore varia de 0 a 1), valor idêntico ao observado na população de aproximadamente 500 pacientes com DF do Rio de Janeiro (Belini Junior et al. 2015). Em relação a outros centros, a comparação do valor do escore de gravidade para a população total não foi possível pois estes estudos realizam uma análise do escore estratificado por faixas de idade, conforme proposto no estudo original de Sebastiani (Sebastiani et al. 2007). Nestas análises a população total é dividida em três grupos: 2 a 17 anos; 18 a 40 anos; e maior que 40 anos. Utilizando esta divisão, os escores de gravidade em nossa população foram de 0,34 (0,04-0,89) em pacientes menores que 18 anos, 0,63 (0,20-0,96) em pacientes entre 18 -40 anos, e 0,80 (0,71- 0,97) em pacientes maiores que 40 anos. No estudo do Rio de Janeiro (em que a primeira faixa iniciou-se a partir dos 5 anos) os resultados foram de $0,32 \pm 0,14$; $0,56 \pm 0,15$; e $0,78 \pm 0,18$ respectivamente. Esta análise sugere que o perfil de gravidade de nossos pacientes é semelhante ao de outras regiões do Brasil.

Além disso, nos também avaliamos a associação deste escore com parâmetros sócio-econômicos, clínicos e laboratoriais que julgamos de interesse. O escore aumenta com a idade, o que é ilustrado pela forte correlação entre estes dois parâmetros, achado facilmente explicável pelo caráter progressivo das lesões orgânicas na DF. Além da idade, apenas a pressão arterial sistólica apresentou correlação com o escore, com um R de 0,3.

Devido ao efeito da idade sobre a gravidade, as mesmas análises de correlação foram feitas estratificando os pacientes em 2 grupos: acima ou abaixo de 18 anos. Nos pacientes abaixo de 18 anos, observamos correlação do escore de gravidade com a contagem de leucócitos, plaquetas e reticulócitos (correlação positiva) e com a hemoglobina (correlação negativa). A correlação com a PA sistólica manteve-se neste subgrupo. Já nos pacientes acima de 18 anos, apenas a hemoglobina e a contagem de reticulócitos correlacionaram-se com o escore de gravidade. No

entanto, com exceção da contagem de plaquetas, cuja correlação desapareceu em pacientes acima de 18 anos, não é possível afirmar que haja diferenças significativas entre os dois grupos.

Em relação a outras variáveis clínicas, pacientes com antecedente de AVC apresentavam um escore de gravidade significativamente mais alto do que pacientes sem este antecedente, o que é um achado compatível com nosso conhecimento sobre a DF. Ao contrário, não observamos diferenças do escore em pacientes com ou sem uso de HU. Talvez, o fato da análise com todos os pacientes não levar em conta a idade possa explicar este achado. Interessantemente, pacientes com antecedente de colelitíase apresentaram um valor de escore de gravidade que, embora sem diferença estatística formal, pode indicar uma tendência de aumento, que com uma população maior ficaria evidente. O fato de esta complicação estar fisiopatologicamente relacionada a hemólise torna este achado particularmente interessante, por ser a hemólise um dos mecanismos patogênicos críticos da DF.

Por fim, não observamos diferenças estatisticamente significativas na associação entre variáveis sócio-demográficas e o escore de gravidade. As variáveis analisadas foram aquelas que intuitivamente suspeitamos que pudessem influenciar a gravidade: origem do paciente e distância do centro de tratamento, renda mensal e uso de programas sociais. Em relação à distância do centro de tratamento, nossa hipótese inicial era que pacientes que viviam mais próximos ao centro teriam uma condição clínica. Isto não foi confirmado. Ao contrário, observamos uma tendência estatística a valores mais elevados do escore de gravidade para os pacientes que vivem mais próximos do centro de tratamento. Este achado é intrigante, e pode decorrer tanto de um desconhecimento dos pacientes do interior sobre o antecedente de determinadas complicações, quanto de um efeito pouco claro que concentraria os pacientes mais graves na região urbana de Manaus. Este efeito pode ser decorrente de um estilo de vida mais propenso ao desenvolvimento de crises, ou à migração dos pacientes mais graves para próximos do centro.

Em relação aos dados de renda e uso de benefícios sociais, a ausência de impacto foi uma surpresa. Na literatura, não encontramos estudos que objetivamente avaliam o impacto de variáveis sócio-econômicas na gravidade da DF. Em uma revisão recente sobre o papel de fatores ambientais sobre a gravidade da DF, o impacto da baixa renda sobre a saúde de uma forma geral é citado, mas não há menção a seu efeito específico na DF (Tewari et al. 2015). Embora seja intuitivo imaginar que este efeito exista, não foi o que encontramos em nossa população. Especulamos que isto decorra do fato de que, com raríssimas exceções, toda a população de

pacientes com DF vive em condições de extrema vulnerabilidade, o que já foi demonstrado em outros estudos(Farber et al. 1985) e foi confirmado em nossos resultados. Esta concentração da população de pacientes com DF em camadas mais baixas de renda deve justificar a ausência de diferenças na gravidade quando os pacientes são divididos pela mediana de renda.

Limitações

Nosso estudo apresenta como principal limitação o desenho retrospectivo, que introduz na coleta de dados o viés da capacidade do paciente em se lembrar de fatos ocorridos no passado, e da ausência de um protocolo sistemático de caracterização de complicações nos prontuários médicos. Estas limitações podem ter subestimado a frequência de algumas complicações. No entanto, esta limitação é inerente a qualquer estudo retrospectivo e foi reconhecida desde o início do estudo, de modo que as entrevistas foram conduzidas justamente para minimizar seu efeito.

7.CONCLUSÕES

- Pacientes com DF em acompanhamento no Amazonas apresentam um perfil demográfico semelhante ao de outras populações de DF no Brasil, caracterizado entre outros aspectos, por um alto grau de vulnerabilidade econômica e social.
- Pacientes com DF em acompanhamento no Amazonas apresentam um perfil de complicações clínicas e alterações laboratoriais compatíveis com o descrito em outras populações de DF no Brasil e no mundo, apesar de uma frequência maior de homozigotos do que em outras regiões.
- Quanto ao histórico de tratamento, os pacientes apresentam exposição adequada a medidas importantes tais como profilaxia com penicilina e uso de HU, mas apresentam uma frequência de antecedente transfusional superior à observada em outros centros
- A análise da gravidade da DF em pacientes do Amazonas através de um escore validade para este fim não mostra diferenças significativas em comparação a outras populações do Brasil e do mundo.
- Fatores como distancia ao centro de tratamento e renda não apresentaram efeito significativa sobre a gravidade da DF em nossa população.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, R.J. et al., 1998. 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*, 339(1), pp.5–11.
- Adediran, A. et al., 2013. Prevalence of priapism and its awareness amongst male homozygous sickle cell patients in lagos, Nigeria. *Advances in Urology*.
- Adewoyin, A.S., 2015. Management of Sickle Cell Disease: A Review for Physician Education in Nigeria (Sub-Saharan Africa). *Anemia*, 2015, pp.1–21.
- Aljuburi, G. et al., 2013. 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 (United Kingdom)*, 35(4), pp.510–517.
- Alves-Silva, J. et al., 2000. The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *American journal of human genetics*, 67(2), pp.444–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873790> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1287189>.
- Anders, D.G. et al., 2016. Hydroxyurea use in young children with sickle cell anemia in New York state. *American Journal of Preventive Medicine*, 51(1), pp.S31–S38. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2016.01.001>.
- Angulo, I.L., 2007. Acidente vascular cerebral e outras complicações do Sistema Nervoso Central nas doenças falciformes Stroke and other vascular complications of the Central Nervous System in sickle cell disease. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, 29(3), pp.262–267.
- Araújo, L.M.M. & Costa, S.H.N., 2006. The importance of early diagnosis in the prevention of hereditary anemias. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 28(2), pp.149–152.
- Ataga, K.I. et al., 2016. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*, p.NEJMoa1611770. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611770?query=OF#.WEPcyL-7L4Y.mendeley>.
- Atlas Brasil, 2010. Amazonas: Caracterização do território, IDHM, demografia e saúde, educação, renda, trabalho, habitação e vulnerabilidade social. *Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil*. Available at: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_uf/amazonas#caracterizacao.
- Belini Junior, E. et al., 2015. Severity of Brazilian sickle cell disease patients: Severity scores and feasibility of the Bayesian network model use. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 54(4), pp.321–327. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.01.011>.
- Beverung, L.M. et al., 2014. Ambulatory quality indicators to prevent infection in sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 89(3), pp.256–260.
- Borsato, M.L. et al., 2000. [Aplastic crisis in sickle cell anemia induced by parvovirus B19]. *J Pediatr (Rio J)*, 76(6), pp.458–460. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14647635.

- Brasil, 2002. *Manual de normas Técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal*,
- Bruniera, P., 2007. Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29(3), pp.259–261.
- Camilo-Araújo, R.F. et al., 2014. Molecular analysis and association with clinical and laboratory manifestations in children with sickle cell anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 36(5), pp.334–339. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.06.002>.
- Cançado, R.D. & Jesus, J. a, 2007. A doença falciforme no Brasil. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 29(3), pp.204–206.
- Conran, N., Franco-Penteado, C.F. & Costa, F.F., 2009. Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. *Hemoglobin*, 33(1), pp.1–16.
- Cuidado, L. De, 2009. *Manual de Educação em Saúde*,
- Daltro, G. et al., 2010. Osteonecrose da Cabeça Femoral na Anemia Falciforme. *Gaz. méd. Bahia*, 3(18), pp.29–32.
- Danaee, A. et al., 2015. Hyperhemolysis in Patients With Hemoglobinopathies: A Single-Center Experience and Review of the Literature. *Transfusion medicine reviews*.
- Davis, B.A. et al., 2016. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: Principles and laboratory aspects. *British Journal of Haematology*, (November 2016), pp.192–209.
- Dutra, F.F. et al., 2014. Hemolysis-induced lethality involves inflammasome activation by heme. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(39), pp.E4110-8. Available at: <http://www.pnas.org/cgi/content/long/111/39/E4110>.
- Elbl, I., 1999. The Slave Trade: The Story of the Atlantic Slave Trade, 1440-1870 (review). *Journal of World History*, 10(2), pp.473–476.
- et al. Carache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SB, McMahon RP, Bonds DR, 1995. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell. *Blood*, 332(20).
- FALLAVENA, P.R.V., 2011. VARIANTES POLIMÓRFICAS DOS GENES QUE CODIFICAM O CD14, TLR2, TLR4 E TNF- α ENVOLVIDOS COM O PROCESSO INFLAMATÓRIO EM PACIENTES EM CONDIÇÕES CRÍTICAS DE SAÚDE. , p.14.
- Farber, M.D. et al., 1985. Cooperative Study of Sickle Cell Disease: Demographic and socioeconomic characteristics of patients and families with Sickle Cell Disease. *Journal of Chronic Diseases*, 38(6).
- Fernandes, T.A.A. de M. et al., 2015. Socioeconomic and demographic characteristics of sickle cell disease patients from a low-income region of northeastern Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37(3), pp.172–177. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.013>.

- Ferreira, Bordim, Miranda, M., 2010. H Ematologia. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 35, pp.1–17.
- Ferreira, A. et al., 2011. Sickle hemoglobin confers tolerance to Plasmodium infection. *Cell*, 145(3), pp.398–409.
- Fertrin, K.Y. & Costa, F.F., 2010. Genomic polymorphisms in sickle cell disease: implications for clinical diversity and treatment. *Expert Review of Hematology*, 3(4), pp.443–458.
- Hbss, I., 1992. Laboratory Profile of Sickle Cell Disease : Analysis. *Cell*, 45(8), pp.893–909.
- Hebbel, R.P., Vercellotti, G. & Nath, K.A., 2009. A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: the need for multi-modality chemo-prophylaxis. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets*, 9(4), pp.271–92.
- Hernigou, P., Bachir, D. & Galacteros, F., 2003. The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 85–A(3), pp.500–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637438>.
- Hoppe, C.C., 2014. Inflammatory mediators of endothelial injury in sickle cell disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28(2), pp.265–286.
- IBGE, 2012. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*.
- Jordan, L.C., Casella, J.F. & Debaun, M.R., 2012. Prospects for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*, 157(1), pp.14–25.
- Kato, G.J., Gladwin, M.T. & Steinberg, M.H., 2007. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Reviews*, 21(1), pp.37–47.
- Lima, J.C. et al., 2017. Estudo de base populacional sobre mortalidade infantil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(3), pp.931–939. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002300931&lng=pt&nrm=iso&tlng=en.
- Luzzatto, L., 2012. Sickle cell anaemia and malaria. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 4(1).
- Mccavit, T.L. et al., 2011. Letters Hospital volume, hospital teaching status, patient socioeconomic status, and outcomes in patients hospitalized with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 4, pp.377–380.
- Miller, S.T. et al., 2016. Prevalence in 2010. , 53(4), pp.704–709.
- Ministério da Saúde., 2013. *Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento*. 1 edicao., Brazilia DF.
- Nath, K.A. & Hebbel, R.P., 2015. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nature reviews. Nephrology*, 11(3), pp.161–71.
- Neto, J.P.M. et al., 2011. The association of infection and clinical severity in sickle cell anaemia patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105(3), pp.121–126. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.11.007>.

- Nolan, V.G. et al., 2005. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. *Blood*, 106(9), pp.3264–3267.
- Olujohungbe, A. & Burnett, A.L., 2013. How I manage priapism due to sickle cell disease. *British journal of haematology*, 160(6), pp.754–65.
- Pena, S.D.J. et al., 2009. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 42(10), pp.870–876.
- Perutz, M.F., 1960. Structure of hemoglobin. *Brookhaven symposia in biology*, 13, pp.165–183.
- Piel, F.B. et al., 2013. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. D. Osrin, ed. *PLoS medicine*, 10(7), p.e1001484.
- Quinn, C.T. et al., 2016. Biochemical surrogate markers of hemolysis do not correlate with directly measured erythrocyte survival in sickle cell anemia. *American Journal of Hematology*, 91(12), pp.1195–1201.
- Rees, D.C., Williams, T.N. & Gladwin, M.T., 2010. Sickle-cell disease. *Lancet*, 376(9757), pp.2018–2031.
- Rezende, P. V et al., 2009. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *Jornal de pediatria*, 85(2), pp.163–169.
- Rosse, B.W.F. et al., 1990. Transfusion and Alloimmunization in Sickle Cell Disease. *Blood*, 76(7), pp.1431–1437. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/76/7/1431.short>.
- Sant'Ana, P.G. dos S. et al., 2016. Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 39(1), pp.40–45. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1516848416301050>.
- Santana, J. et al., 2016. Deletion in Sickle Cell Disease Patients From the Occidental Brazilian Amazon. , 5(4), pp.123–128.
- Saraf, S.L. et al., 2014. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. *Paediatric Respiratory Reviews*, 15(1), pp.4–12.
- Schechter, A.N., 2008. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*, 112(10), pp.3927–3938.
- Sebastiani, P. et al., 2007. A network model to predict the risk of death in sickle cell disease. *Blood*, 110(7), pp.2727–35.
- Setúbal, S. et al., 2000. Aplastic crisis caused by parvovirus B19 in an adult patient with sickle-cell disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33(5), pp.477–481.
- Singh, H. et al., 2010. Effective control of sickle cell disease with hydroxyurea therapy. *Indian journal of pharmacology*, 42(1), pp.32–35.
- Society, T. & Medicine, L.C., 2015. AMDA – The Society for Post-Acute Ten Things Physicians and Patients Should Question Don ' t insert percutaneous feeding tubes in individuals with advanced. , 2013.
- Steinberg, M.H. & Sebastiani, P., 2012. Genetic modifiers of sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 87(8), pp.795–803.
- Taylor VI, J.G. et al., 2008. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: Association of

- vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. *PLoS ONE*, 3(5).
- Tewari, S. et al., 2015. Environmental determinants of severity in sickle cell disease. *Haematologica*, 100(9), pp.1108–1116.
- Vicari, P. & Figueiredo, M.S., 2007. Priapismo na doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29(3), pp.275–278.
- Vichinsky, E.P. et al., 2000. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *The New England journal of medicine*, 342(25), pp.1855–65.
- Ware, H.E. et al., 1991. SICKLE SILENT DISEASE NECROSIS AND OF THE OF. *Surgery*, 73(6), pp.947–949.
- Wong, T.E. et al., 2014. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood*, 124(26), p.3850–7; quiz 4004.
- Wonkam, A. et al., 2012. The burden of sickle cell disease in Cape Town. *South African Medical Journal*, 102(9), pp.752–754.
- Xu, J., Kochanek, K.D. & Murphy, S.L., 2010. National Vital Statistics Reports Deaths : Final Data for 2010. *Statistics*, 58(3), p.135. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr58/nvsr58_19.pdf.
- Yawn, B.P. et al., 2014. Management of Sickle Cell Disease. *JAMA*, 312(10), p.1033.
- Zago, M.A., Passetto, F.R. & Ricardo Pasquini, 2013. *tratado de Hematologia*, sao paulo.
- Zago, M.A. & Pinto, A.C.S., 2007. Fisiopatologia das doenças falciformes : da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29(3), pp.207–214.

9 ANEXOS

9.1 Questionário para coleta de dados

QUESTIONÁRIO

Dados demográficos

- Nome do paciente: _____
- Número do prontuário: _____
- Idade: _____ Sexo: _____
- Cor autodeclarada: _____
- Componentes étnicos declarados: _____
- Data de nascimento: ___/___/___
- Peso: _____ Estatura: _____
- Estado civil: _____
- Naturalidade: _____
- Município de residência: _____
- Escolaridade: _____
- Ocupação: _____
- Número de moradores no domicílio: _____
- Renda familiar aproximada: _____
- Beneficiário de algum programa social? _____
- Qual (is): _____

Dados clínicos

- Tipo de doença falciforme: _____
- Data do diagnóstico: _____
- Motivo do diagnóstico: Triagem neonatal Complicação Outros _____
- Local do diagnóstico: HEMOAM Outro: _____
- Frequência de crises vasoclusivas (dor e/ou sd torácica aguda):
- Média anual estimada nos últimos 5 anos: _____

- Crises nos últimos 12 meses: _____
- Antecedente de dactiliteinfantil? Sim Não Não sabe
- Outras complicações:
 - Síndrome torácico-aguda: Sim Não Não sabe/sem dados
 - Frequência nos últimos 12 meses: _____
 - Priaprisimo: Sim Não Não sabe/sem dados
 - Frequência estimada: _____
 - Colelitíase: Sim Não Não sabe/sem dados
 - Hipertensão pulmonar: Sim Não Não sabe/sem dados
 - Úlcera de perna: Sim Não Não sabe/sem dados
 - Sequestro esplênico: Sim Não Não sabe/sem dados
 - Osteonecrose de cabeça de fêmur: Sim Não Não sabe/sem dados
 - AVCi: Sim Não Não sabe/sem dados
 - Data do AVCi: _____
 - ICC: Sim Não Não sabe/sem dados
 - Insuficiência renal: Sim Não Não sabe/sem dados

Tratamento atual e progresso

- Vacinação em dia? Sim Não Não sabe/sem dados
- Vacina para gripe nos últimos 2 anos? Sim Não Não sabe/sem dados
- Profilaxia com penicilina até os 5 anos? Sim Não Não sabe/sem dados
- Transfusões de sangue
 - Sim Não Não sabe/sem dados
 - Idade da 1ª transfusão: _____
 - Quantidade de transfusões de sangue:
 - Estimativa do paciente; _____
 - Registrado no sistema do HEMOAM: _____
 - Programa de transfusão regular: Sim Não
 - Se sim: indicação _____
 - Período ou duração: _____

- Reações transfusionais (tipo):

- Hidroxiureia

- Sim Não Não sabe/sem dados

- Idade do início: _____ Dose atual (mg): _____

- Indicação para início: _____

- Eventos adversos exigindo suspensão: _____

- Outros tratamentos (comorbidades)

- Sim Não Não sabe/sem dados

- Comorbidades: _____

- Medicamentos em uso regular: _____

Exames laboratoriais

* Registrar o mais recente, exceto quando especificado ao contrário.

* Registrar apenas exames colhidos em período estável, idealmente \pm 3 meses de internação ou crise aguda.

Nome	Resultado	Data
Hemoglobina (g/dL)		
Hematocrito (%)		
Plaquetas (/mm ³)		
Leucócitos (/mm ³)		
Neutrófilos (/mm ³)		
Reticulócitos (k/uL)		
Hemoglobina fetal (%)		
Ureia		
Creatinina		
Ferro serico (ug/dl)		
Ferritina		
Transferina (ug/dl)		
DHL (U/L)		
Bilirrubina total/indireta		
ALT (U/L)		
AST (U/L)		
K +		
NA +		

9.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TCLE elaborado conforme descrito da Resolução 466/12 nos itens IV.3, IV.4 e IV.5.

Título do projeto: Caracterização clínica e demográfica de pacientes com doença falciforme no Amazonas

Responsável pelo projeto: Cesar Purim

Número do CAAE:

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) dessa pesquisa, por ser portador de Doença Falciforme. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tem por objetivo garantir seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se você não quiser participar ou se quiser retirar sua autorização a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos da pesquisa

A Doença Falciforme (DF) é um grupo de doenças que inclui a anemia falciforme e a hemoglobinopatia SC. Nestas doenças, uma alteração genética modifica a forma dos glóbulos vermelhos do sangue, dificultando sua circulação pelas veias e artérias de seu corpo. Isto leva a vários problemas de saúde tais como crises de dor, crises de falta de ar e trombozes. O tratamento da DF necessita participação de vários profissionais como médicos, enfermeiros, farmacêuticos, entre outros. Quanto mais organizado este atendimento, melhores são os resultados do tratamento. No entanto, para que o tratamento seja bem organizado, é muito

importante que saibamos quais são os principais problemas dos pacientes com DF no Amazonas, já que existem poucas informações sobre este assunto.

O objetivo desta pesquisa é justamente conseguir juntar dados sobre a situação dos pacientes com DF no Amazonas. A pesquisa será realizada através de uma entrevista com pacientes e/ou familiares sobre o seu tratamento, e também através da leitura de seus prontuários médicos. Com isso, pretendemos conseguir informações sobre o tratamento da DF que permitam uma melhoria da assistência a estes pacientes no Amazonas.

Desconfortos e riscos:

Os riscos de participação nesta pesquisa são baixos e incluem um possível stress emocional relacionado a aplicação do questionário. Como não há coleta de sangue, não há riscos relacionados a punção venosa. Além disso, seu nome nunca será divulgado antes ou depois do projeto.

Benefícios:

A realização deste estudo não trará benefícios diretos a você, mas os resultados obtidos neste estudo podem levar a um melhor entendimento da assistência à DF no Amazonas.

Acompanhamento e assistência:

Após sua participação nesta pesquisa, nada mudará em seu acompanhamento no HEMOAM, mesmo que você não aceite participar.

Ressarcimento:

Não haverá ressarcimento de despesas de transporte, alimentação, diárias, já que o estudo será feito durante uma consulta normal ao HEMOAM. Caso sua vinda ocorra exclusivamente para participação da pesquisa, os pesquisadores garantirão transporte público, e ressarcirão seus custos com alimentação.

Contato

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com os pesquisadores deste projeto no HEMOAM:AvConstantino Nery, 4397, Barrio Chapada Manaus/AM. O contato pode ser feito ainda pelo telefone (55) 9299383-0308 u pelo e-mailc.purim@hotmail.com

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecido sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios, riscos e o incômodo que esta possa causar, aceito participar:

Paciente

Eu, _____, data de nascimento: _____, documento de identidade: _____ concordo em participar do presente estudo, após estar absolutamente esclarecido (a) dos propósitos do mesmo.

Responsável legal (quando paciente tiver menos que 18 anos)

Eu, _____, data de nascimento: _____, documento de identidade: _____ concordo em participar do presente estudo, após estar absolutamente esclarecido (a) dos propósitos do mesmo.

Outras informações:

1. O voluntário estará livre para desistir do estudo a qualquer tempo, mesmo que inicialmente tenha concordado em fazê-lo.
2. Uma via deste termo de consentimento ficará com você;
3. O voluntário poderá tirar todas as dúvidas que tiver, ou que aparecerem durante o estudo, sobre o mesmo, havendo o compromisso do pesquisador em respondê-las.
4. Todas as informações obtidas pelo estudo terão um caráter sigiloso e confidencial e serão usadas apenas com a finalidade de divulgação e publicação científica, e sua identidade não será revelada.

5. A sua discordância em participar do estudo não lhe acarretará nenhum prejuízo em qualquer outro tratamento ou procedimento que possa necessitar futuramente em qualquer serviço de nosso hospital.



Impressão dactiloscópica

Assinatura do Voluntário
ou nome e assinatura de seu responsável legal
*Obs: todas as páginas deverão ser rubricadas

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguo, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data e assinatura do pesquisador responsável pela explicação deste termo de consentimento

Manaus, ____/____/____

Purim Cesar

Pesquisador responsável

Fone: (55) 9299383-0308

Dr. Nelson Fraiji

Orientador

Fone:

9.3 TERMO DE ASSENTIMENTO PARA O MENOR DE IDADE

Você esta sendo convidado (a) a participar da pesquisa chamada “Caracteriza o perfil clínico e demográfico dos pacientes com diagnóstico de doença falciforme no Amazonas” por ser portador de Doença Falciforme. ODr, Purim Cesar e a pessoa responsável pelo estudo.

Neste estudo estamos buscando descrever as características clínicas de pacientes com DF em acompanhamento no Amazonas, com foco em tipo e frequência de complicações, motivo e frequência de internações. Descrever o histórico de tratamentos realizados, com foco em indicações e utilização de hidroxiureia indicações e utilização de terapia transfusional.

Si você aceita participar faremos uma entrevista com você e/ou familiares sobre o seu tratamento, e também através da leitura de seus prontuários médicos. Com isso, pretendemos conseguir informações sobre o tratamento da DF que permitam uma melhoria da assistência a estes pacientes no Amazonas.

Em nenhum momento você será identificado, mesmo quando os resultados do estudo forem divulgados. Você não gastara nem ganhara dinheiro por participar na pesquisa.

Não há riscos da sua participação, pois a pesquisa será feita através de entrevistas e da análise de dados do prontuário. Seu nome nunca será divulgado antes ou depois do projeto. A realização Deste estudo não trará benefícios diretos a você, mas os resultados obtidos neste estudo podem levar a um melhor entendimento da assistência à DF no Amazonas.

Mesmo que o seu responsável permite a sua participação na pesquisa. Você não e obrigado a participar da mesma se não quiser. Você e livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer sem nenhum prejuízo.

Uma via original deste documento ficara com você, qualquer duvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com Purim Cesar pesquisador deste projeto no HEMOAM: Avenida Constantino Nery, 4397, Barrio Chapada Manaus/AM. O contato pode ser feito ainda pelo telefone (55) 9299383-0308 u pelo e-mail c.purim@hotmail.com. E poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HEMOAM sempre que quiser.

Eu entendi o que me foi explicado e aceito participar da pesquisa.

(Assinatura do participante da pesquisa)



Manaus, _____ de _____ de _____

Impressão dactiloscópica

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntaria o assentimento deste individuo para a participação no estudo.

(Assinatura do pesquisador)

Manaus, _____ de _____ de _____

9.4 Escore de gravidade para DF

Ficha para classificação do escore clínico

Orientação de preenchimento: para cada categoria, será dada uma pontuação para o sujeito do estudo, conforme a tabela abaixo.

Identificação do paciente: _____

Parâmetro	Pontuação	Nota do paciente
LDH <300	-1	
LDH 300-600	0	
LDH > 600	1	
AST < 40	1	
AST 40-100	2	
AST >100	3	
ALT <36	1	
ALT 36-100	2	
ALT >100	3	
BLIRUBINA <1,3	1	
BILIRUBINA 1,3- 3.3	2	
BILIRUBINA >3,4	3	
CREATININA < 0,6	-1	
CREATININA 0,6-1,1	0	
CREATININA >1,1	1	
BUN <10	-1	
BUN 10- 20	0	
BUN >20	1	

HEMOGLOBINA <8	-1	
HEMOGLOBINA 8-12	0	
HEMOGLOBINA >12	1	
WBC <10,8	0	
WBC 10,8- 13,5	1	
WBC > 13,5	2	
PLAQUETAS < 400	0	
PLAQUETAS 400-490	1	
PLAQUETAS > 490	2	
VCM <80	-1	
VCM 80-98	0	
VCM >98	1	
RETICULOCITOS < 4,8	-1	
RETICULOCITOS 4,8-13	0	
RETICULOCITOS > 13	1	
HB FETAL <2	-1	
HB FETAL 2-9	0	
HB FETAL >9	1	
(PAS ≤ 18) <80	-1	
(PAS ≤ 18) 80-120	0	
(PAS ≤ 18) > 120	1	
(PAS ≥ 18) <80	-1	
(PAS ≥ 18) 80-120	0	
(PAS ≥ 18) > 120	1	