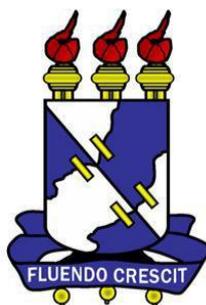


UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



MARCEL LIMA ANDRADE

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIA
ATENDIDOS NO HEMOCENTRO DE SERGIPE

ARACAJU

2017

MARCEL LIMA ANDRADE

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIA
ATENDIDOS NO HEMOCENTRO DE SERGIPE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Sergipe – UFS, como
requisito parcial para conclusão da graduação
em Medicina.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Aurélia da
Fonseca Porto

ARACAJU – SE

2017

MARCEL LIMA ANDRADE

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIA
ATENDIDOS NO HEMOCENTRO DE SERGIPE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Sergipe – UFS, como
requisito parcial para conclusão da graduação
em Medicina.

Autor: Marcel Lima Andrade

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Aurélia da Fonseca Porto
DME/CCBS/UFS

ARACAJU

2017

MARCEL LIMA ANDRADE

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIA
ATENDIDOS NO HEMOCENTRO DE SERGIPE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Sergipe – UFS, como
requisito parcial para conclusão da graduação
em Medicina.

Aprovada em ____ de Janeiro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

_____ **Nota:** _____

Examinador(a)

Universidade Federal de Sergipe

_____ **Nota:** _____

Examinador(a)

Universidade Federal de Sergipe

_____ **Nota:** _____

Examinador(a)

Universidade federal de Sergipe

Aos meus pais, Ana Paula e Reginaldo, pelo amor incondicional, pela confiança depositada e pelo apoio dado para minha formação humana e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, permitiram que chegasse até aqui.

Aos meus pais, que sempre se esforçaram para que tivesse uma educação de qualidade e não mediram esforços para isso.

À minha orientadora, Prof^a Maria Aurélia Porto, por toda paciência, didática e atenção, fundamentais para construção deste trabalho.

Aos meus amigos e familiares, pelo apoio e compreensão nos momentos de ausência.

A Roseli, por sempre abrir as portas do HEMOSE aos alunos e a novos projetos e a André, por sempre ajudar durante as coletas.

Ao estaticista Prof Enaldo, pela orientação nos momentos finais.

“De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que estamos sempre começando... a certeza de que precisamos continuar... a certeza de que seremos interrompidos antes de terminar... Portanto, devemos: fazer da interrupção, um caminho novo... da queda, um passo de dança... do medo, uma escada... do sonho, uma ponte... da procura, um encontro...”

(Fernando Pessoa)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HbS	Hemoglobina S
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
HbA	Hemoglobina A
HbC	Hemoglobina C
HbD	Hemoglobina D
HbF	Hemoglobina Fetal
HEMOSE	Centro de Hemoterapia de Sergipe
Hib	Haemophilus influenzae tipo b
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HP	Hipertensão Pulmonar
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
MS	Ministério da Saúde
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
SUS	Sistema Único de Saúde
VCAM-1	Molécula de Adesão da Célula Vascular - 1

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos portadores de hemoglobinopatias atendidos no HEMOSE	48
Tabela 2. Eventos adversos ocorridos entre os pacientes portadores de hemoglobinopatias atendidos no HEMOSE	49
Tabela 3. Idade média dos pacientes com hemoglobinopatias de acordo com o número de complicações apresentadas	49
Tabela 4. Distribuição dos pacientes segundo valor sérico de ferritina e realização de transfusão sanguínea e sexo.....	50

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 ASPECTOS GERAIS DAS HEMOGLOBINOPATIAS	12
2.1.1 Etiologia	12
2.1.2 Epidemiologia.....	13
2.1.3 Fisiopatologia	14
2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS HEMOGLOBINOPATIAS.....	16
2.2.1 Agudas	16
2.2.2 Crônicas	19
2.2.3 Qualidade de vida	21
2.3 TRATAMENTO DAS HEMOGLOBINOPATIAS	21
2.3.1 Medidas gerais	21
2.3.2 Hidroxiureia.....	22
2.3.3 Hemotransfusão	23
2.3.4 Quelantes de ferro.....	24
2.3.5 Transplante de medula óssea	25
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
4. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	33
5. ARTIGO ORIGINAL	41
FOLHA DE ROSTO	41
RESUMO	42
ABSTRACT	43
RESUMEN	44
INTRODUÇÃO.....	45
MÉTODOS.....	46
RESULTADOS	47
DISCUSSÃO.....	50
AGRADECIMENTOS	54
CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES	54
REFERÊNCIAS	55
6. ANEXOS	57
ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	57
ANEXO 2 – Aprovação do HEMOSE	59

1. INTRODUÇÃO

A hemoglobina S (HbS) é uma variante estrutural da hemoglobina normal do adulto (HbA) causada por uma mutação que leva à substituição da valina pelo ácido glutâmico na posição 6 da subunidade beta da globulina. Essa mutação confere à molécula de hemoglobina um aspecto em foice (*sickle*, em inglês), derivando daí sua nomenclatura (MURAYAMA, 1967). O termo Doença Falciforme se refere a um grupo de anemias hemolíticas hereditárias caracterizadas pela presença da HbS, a qual é responsável pelas consequências fisiopatológicas (LOBO, 2007). A mais grave entre as doenças falciformes ocorre quando há uma homozigose do gene da HbS e é referida como anemia falciforme (SS) (MODELL, 2008). Além disso, o gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD), beta-talassemia, entre outros, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente, hemoglobinopatia SC, hemoblobinopatia SD, S/ β -talassemia. Já a β -talassemia é uma hemoglobinopatia causada pela redução ou ausência das cadeias beta da hemoglobina, levando ao acúmulo das cadeias alfa livres (CAO, 2010). Apesar das particularidades que as distinguem e de graus variados de gravidade, todas estas doenças têm um espectro epidemiológico e de manifestações clínicas e hematológicas superponíveis (ANVISA, 2001).

A anemia falciforme é uma doença comum na população mundial (DI NUZZO, 2004), sendo no Brasil a doença hereditária monogênica mais comum, principalmente entre afro-descendentes. A distribuição do gene S no Brasil é heterogênea, sendo maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%) (CANÇADO, 2007). Em estudo realizado no Distrito Federal, foi encontrada uma prevalência de 3,23% do traço falciforme entre crianças submetidas à triagem neonatal no período entre 2004 e 2006 (DINIZ, 2009). Em estudo realizado em 2006 no Centro de Hemoterapia de Sergipe, foi encontrada uma prevalência de 5,6% de heterozigose para hemoglobinopatias entre os doadores de sangue, das quais 4,1% com traço falciforme (Hb AS), 1,4% com Hb AC, 0,1% com Hb AD e 0,1% de β -talassemia (VIVAS, 2006). Em 2012, a frequência neste mesmo hemocentro foi de 3,3% (SANTOS, 2013).

As hemácias dos indivíduos que possuem anemia falciforme, quando desoxigenadas, assumem uma forma de foice, que a torna inflexível e aumenta a viscosidade sanguínea. O aumento da viscosidade e a interação dessa hemácia com as outras células sanguíneas, os

fatores de coagulação e o endotélio vascular serão responsáveis pelas diversas manifestações da doença principalmente devido à obstrução dos pequenos vasos, conseguinte isquemia e necrose (YAWN, 2014; CHAKRAVORTY, 2015).

As características clínicas da doença falciforme descritas em diferentes estudos são definidas pela anemia hemolítica crônica e crises vaso-oclusivas recorrentes, sendo essas últimas caracterizadas pela dor e por uma resposta inflamatória sistêmica que pode ser grave, episódica e imprevisível. Dentre as principais complicações clínicas agudas temos: crises álgicas, acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, crise aplástica, colecistite e priapismo (CHAKRAVORTY, 2015). Em um estudo realizado através de dados do Sistema Único de Saúde (SUS) dos estados da Bahia, São Paulo e Rio de Janeiro (estados com as maiores populações negras do país), mostrou-se que 70% das internações por doença falciforme ocorreram em indivíduos abaixo dos 20 anos e o tipo de admissão mais frequente foi pela emergência (65,6 a 90,8%). Neste mesmo estudo também foi observada uma maior letalidade hospitalar entre adultos (LOUREIRO, 2005).

Os avanços nos estudos permitiram avanços no tratamento e manejo da doença falciforme, melhorando assim a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Atualmente, destacam-se como opções terapêuticas o transplante de medula óssea, a hidroxiureia e a transfusão sanguínea periódica, cada qual com suas indicações e complicações específicas. Apesar de ser uma medida curativa, o transplante de medula óssea é considerado de alto risco, porém a melhoria na tipagem do HLA, nos protocolos para transplante e de medidas de suporte podem alterar esses resultados de maneira positiva (BOLAÑOS-MEADE, 2016; SIMÕES, 2016). A hidroxiureia aumenta os níveis de hemoglobina fetal e é útil ao diminuir os eventos vaso-oclusivos causados pela falcização das hemácias, que faz com que diminua a severidade clínica e aumente a sobrevida (ARAUJO, 2015; SILVA, 2006). Sua principal indicação é naqueles pacientes que têm três ou mais crises dolorosas em um ano com necessidade de analgesia parenteral, dentre outras (YAWN, 2014). As transfusões sanguíneas, que chegam a reduzir os níveis de hemoglobina S a menos de 30%, são indicadas no manejo agudo de anemias, da síndrome torácica, de déficits neurológicos, na falência de múltiplos órgãos e no manejo pré-operatório e após estes episódios como forma de prevenção e na β -talassemia (LOVETT, 2014; CAO, 2010). Nos casos de hiperferritinemia, quando indicado usamos o quelante de ferro.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS GERAIS DAS HEMOGLOBINOPATIAS

2.1.1 Etiologia

A hemoglobina é a proteína presente no interior das hemácias, responsável por transportar o oxigênio do ar que respiramos para todas as células do organismo. Sua estrutura é composta de quatro cadeias globina: a hemoglobina fetal (HbF) tem duas cadeias alfa e duas cadeias gama ($\alpha 2\gamma 2$) e a hemoglobina do adulto (HbA) tem duas cadeias alfa e duas cadeias beta ($\alpha 2\beta 2$). Os genes que controlam a produção da cadeia globina alfa e beta estão localizados nos cromossomos 16 e 11, respectivamente (MODELL, 2008).

Na doença falciforme, ocorre a substituição da HbA por uma variante estrutural, denominada hemoglobina S (HbS), que faz com que a hemácia adquira uma forma de foice (*sickle*) em estados de pouca oxigenação. A mutação determinante do gene da HbS é decorrente da substituição de uma base nitrogenada, a adenina (A), por outra, a timina (T), no sexto códon do gene beta. Assim, de GAG passa para GTG, provocando a substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta (βS). A substituição de um único aminoácido na cadeia beta leva a HbS a assumir uma configuração diferente, que altera a forma redonda das hemácias, e faz com que assumam a forma de foice ou lua crescente (MS, 2015; MURAYAMA, 1967).

O termo doença falciforme se refere a qualquer condição cuja produção de HbS leve a consequências fisiopatológicas. Sua forma mais comum, responsável por mais de 70% das doenças falciformes no mundo, é também a forma mais grave e decorre da homozigose da mutação βS , sendo geralmente referida como doença falciforme SS ou anemia falciforme (MODELL, 2008). Entretanto, a doença pode ocorrer também pela combinação da cadeia βS com outros tipos de mutação das cadeias da hemoglobina, determinando moléculas diferentes como a hemoglobina C (HbC) e a hemoglobina D (HbD) ou uma das várias mutações da β -talassemia, que levam à redução da produção da cadeia normal β , gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente, doença falciforme SC, SD e S/ β -talassemia. Os indivíduos que apresentam apenas um gene para a HbS são denominados portadores de traço falcêmico e não apresentam as manifestações da doença (NAGEL, 2003; SERJEANT, 2011).

As talassemias se dividem em alfa e beta talassemias e são causadas por uma redução ou ausência da síntese da cadeia alfa ou beta globina da hemoglobina, respectivamente. A gravidade e manifestações da doença dependem da extensão do balanço entre as cadeias alfa globinas e não-alfa globinas (CAO, 2010; GALANELLO, 2010). As causas moleculares que levam a essas patologias são bastante heterogêneas, sendo identificadas mais de 200 mutações causadoras da doença (CAO, 2010).

2.1.2 Epidemiologia

Em uma revisão global das informações demográficas e de prevalência, Modell & Darlison demonstraram que as hemoglobinopatias representam um problema de saúde significativa em 71% dos 229 países, os quais representam 89% dos nascimentos em todo o mundo. Cerca de 273.900 crianças afetadas por alguma desordem falcêmica nascem anualmente e as hemoglobinopatias são responsáveis por 3,4% das mortes abaixo dos 5 anos de idade (MODELL, 2008).

As três hemoglobinopatias que representam problema de saúde pública no Brasil são as hemoglobinopatias S, C e a β -talassemia, que têm suas respectivas prevalências na população geral 6%, 1% e 5% (RAMALHO, 2003). No Brasil, a anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum, ocorrendo, predominantemente, entre afrodescendentes. A distribuição do gene S é bastante heterogênea e depende da proporção entre negros e brancos na população. Assim, a prevalência de heterozigotos para a HbS é maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (CANÇADO, 2007). A β -talassemia, por sua vez, encontra-se mais frequentemente presente entre os descendentes europeus, especialmente oriundos da região do mar Mediterrâneo, e, por isso, a doença e seus genes são mais encontrados nas regiões sul e sudeste do Brasil (RAMALHO, 2003). A alfa-talassemia é mais comum em regiões da América do Norte, Norte da Europa e Austrália, entretando, é ainda mais rara em nosso país, apesar de uma grande variedade de variantes α -globina estar presente na população (KIMURA, 2014; GALANELLO, 2011).

O conhecimento dos pacientes portadores do traço falcêmico e das doenças falciformes teve incremento importante a partir de importantes medidas governamentais. O primeiro foi a institucionalização do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) no Sistema Único de Saúde do Brasil, por meio da Portaria do Ministério da Saúde de 15 de janeiro de 1992, com

testes para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, mas que em 2001, mediante a Portaria no 822/01 do Ministério da Saúde incluiu a triagem para as hemoglobinopatias. Segundo o PNTN, nascem no Brasil 3.500 crianças por ano com doença falciforme e 200.000 com o traço falcêmico (HbAS) e estima-se também que, em todo território nacional, 7.200.000 pessoas sejam portadoras do traço falcêmico e que 25.000 a 30.000 tenham doença falciforme. Além disso, desde 2002 existe no Brasil a recomendação para detecção de HbS em doadores de sangue. Atualmente, a legislação torna obrigatória a investigação de outras hemoglobinas anormais no sangue de todos os doadores. (MS, 2008; CANÇADO, 2007; BRASIL, 2004; BRASIL, 2002).

Em estudo realizado em 2006 no Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), foi encontrada uma prevalência de 5,6% de heterozigose para hemoglobinopatias entre os doadores de sangue, das quais 4,1% com traço falciforme (Hb AS), 1,4% com Hb AC, 0,1% com Hb AD e 0,1% de beta-talassemia (VIVAS, 2006). Em 2012, a frequência neste mesmo hemocentro foi de 3,3% (SANTOS, 2013).

2.1.3 Fisiopatologia

Na anemia falciforme forma homozigótica (HbSS), a hemoglobina, quando desoxigenada, forma polímeros que resultam na distorção da forma e diminuição da capacidade de deformação celular (MURAYAMA, 1967). Condições de hipóxia, acidez e desidratação são importantes desencadeadores do processo de polimerização da hemoglobina, induzindo a desidratação celular (CHAKRAVOTRY, 2014). A distorção da membrana celular leva a um aumento transitório de cálcio no citosol por liberação de vesículas intracelulares. Esse aumento desbloqueia canais de potássio cálcio-dependentes, promovendo perda de potássio, água e desidratação celular (FIGUEIREDO, 2010). A hemoglobina fetal (HbF) inibe a polimerização nos pacientes com elevados níveis de Hb fetal. Da mesma forma, A HbA participa pouco do polímero e por isso quase não há anormalidades clínicas nos heterozigotos para o gene da hemoglobina S (ZAGO, 2013).

O processo de polimerização da hemoglobina é reversível após a reoxigenação. Entretanto, a repetição frequente deste fenômeno provoca lesão de membrana em algumas células, fazendo com que a rigidez e a configuração em forma de foice passem a ser permanentes, mesmo após a reoxigenação. Em decorrência de sua rigidez, essas células tem vida-média reduzida e contribuem significativamente para a anemia hemolítica dos pacientes,

a qual tem como consequência o desenvolvimento de um estado de hipóxia, fadiga, intolerância ao exercício, hipercoagulabilidade, que predispõem a colelitíase e vasculopatias, além de cursar com depleção endotelial de óxido nítrico (NO), desenvolvimento de hipertensão pulmonar e eventos isquêmicos (ATAGA, 2008; KATO, 2006; KATO, 2006; GLADWIN, 2004).

As principais manifestações clínicas da anemia falciforme decorrem principalmente das lesões orgânicas causadas pela inflamação e obstrução vascular (ZAGO, 2013). O fenômeno vaso-oclusivo decorre não só da polimerização mas também da interação entre as hemácias e o endotélio vascular da microcirculação. Os reticulócitos, especialmente dos pacientes com anemia falciforme, possuem em sua superfície a integrina alfa-4-beta-1, que se liga à fibronectina e à molécula de adesão da célula vascular-1 (VCAM-1). A VCAM-1 é expressa no endotélio vascular, principalmente após ativação por citocinas inflamatórias. Logo durante os processos inflamatórios, a aderência das hemácias falcêmicas ao endotélio está elevada e como resultado da polimerização e das alterações da membrana, as hemácias são sequestradas e destruídas pelo sistema monocítico-fagocitário, causando anemia hemolítica crônica (FIGUEIREDO, 2010; FIGUEIREDO, 2010). A interação entre as hemácias falcêmicas e o endotélio leva a oclusão microvascular episódica, lesões de isquemia e reperfusão, estresse vascular e inflamatório e um aumento da expressão de oxidases vasculares, citocinas inflamatórias e moléculas de adesão (REES, 2010).

Na β -talassemia, que também cursa com anemia hemolítica crônica, os danos causados pela doença decorrem da ausência das cadeias alfa que estão livres devido à ausência de cadeias betas. Essa precipitação leva a um dano oxidativo da membrana celular do endotélio causando apoptose (CAO, 2010). Por sua vez, a diminuição da síntese das cadeias alfa interfere na formação normal da HbA, gerando uma deficiência de hemoglobina em cada eritrócito. Além disso, o excesso de cadeias beta forma tetrâmeros instáveis com baixa afinidade pelo oxigênio que se acumulam nos eritrócitos, fazendo-os serem destruídos precocemente na circulação (MATOS, 2015).

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS HEMOGLOBINOPATIAS

2.2.1 Agudas

O fenômeno vaso-oclusivo da doença falciforme pode ser responsável por diversas manifestações clínicas, sejam elas agudas ou crônicas, que necessitam de intervenção médica, como já dito anteriormente. Loureiro e Rozenfeld (LOUREIRO, 2005) descreveram a epidemiologia das internações dos pacientes com anemia falciforme nos hospitais do Brasil. Eles demonstraram que a maioria dos pacientes internados eram jovens e que 65,6% a 90,8% das admissões eram feitas pela emergência.

O afoiçamento das hemácias obstruindo a microcirculação tem como efeito mais evidente a dor. As crises álgicas na doença falciforme ocorrem inesperadamente, muitas vezes sem pródromos e impactam diretamente na vida do paciente (LOBO, 2007). Um episódio infeccioso pode preceder as crises dolorosas e ser fator precipitante para as mesmas, assim como o resfriamento súbito da pele ou exposição à estresse físico ou emocional (DI NUZZO, 2004; PLATT, 1991).

Um dos fatores precipitantes, a infecção, é complicação frequente no indivíduo com doença falciforme. Essa elevada frequência decorre do fenômeno conhecido como auto-esplenectomia, em que a congestão na polpa vermelha pelo sequestro de eritrócitos falcizados nos cordões esplênicos e sinusoides evolui com a formação de trombose e infartos, culminando com a atrofia e fibrose do órgão. Como consequência, estes indivíduos estão mais susceptíveis a infecções por organismos encapsulados, como o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), o pneumococo e o meningococo (FILHO, 2012; DI NUZZO, 2004). As infecções ainda figuram como importantes gatilhos para o surgimento de outras complicações, como, por exemplo, a infecção pelo parvovírus B19, associado à crise aplásica transitória nos falcêmicos (DI NUZZO, 2004). Esse vírus tem um tropismo por células progenitoras eritroides e depende essencialmente de células em divisão ativa para sua replicação, sendo citotóxico para as mesmas. Uma vez que os pacientes portadores de anemia hemolítica crônica têm uma acentuada hiperplasia compensatória da série eritroide, a infecção promove uma grande destruição das células imaturas, com consequente parada da produção de glóbulos vermelhos, levando a uma acentuação da anemia já existente. (VERISSIMO, 2007; DI NUZZO, 2004)

Os eventos vaso-oclusivos comumente acompanhados de dor também são eventos bastante comuns, estando presente em algum momento da vida de todo paciente falcêmico. Na criança, se manifesta principalmente acometendo os dedos (dactilite) e, posteriormente, ao longo da vida, adquire frequência variável, acometendo geralmente extremidades, tórax e dorso. Na segunda infância, as crises álgicas são os eventos mais frequentes e, assim como a síndrome torácica aguda, são mais frequentes que na primeira infância (FILHO, 2012). A síndrome torácica aguda, manifestação álgica no tórax, secundária à isquemia e necrose intrapulmonar representa a segunda causa de morte precoce e a segunda causa de internação hospitalar (SOUSA, 2016; CHAKRAVORTY, 2015). A dor na anemia falciforme é mais comum em sua forma crônica quando comparada aos episódios agudos, o que afeta a qualidade de vida dos pacientes, trazendo prejuízos no âmbito físico, alimentar, social e emocional (SMITH, 2008; MCCLISH, 2005; PELLIS, 2005; SMITH, 2005). Muitos pacientes conseguem manejar suas dores em casa, entretanto, grande número recorre aos prontos-socorros em busca do alívio da dor, com uma taxa de internação de 29% (PORTER, 2012).

O acidente vascular encefálico (AVE) é outra complicação grave da anemia falciforme, com elevada morbimortalidade, e que pode ocorrer em qualquer faixa etária. Ele pode ser isquêmico ou hemorrágico, sendo que o primeiro é mais comum na infância e o segundo, em adultos. Cerca de 5 a 10% dos pacientes com anemia falciforme apresentam essa complicação por volta dos 20 anos (SOUSA, 2016; BRUNETTA, 2010; DEANE, 2010). Já o risco de isquemia cerebral (sintomática ou silenciosa) no decorrer da vida do paciente é de 30% (ÂNGULO, 2007).

A doença falciforme representa a principal causa de AVE na infância. Em uma revisão bibliográfica, Ângulo (2007) encontrou que a lesão isquêmica cerebral aguda sintomática ocorre em 10% a 18% dos pacientes brasileiros, principalmente entre dois e nove anos, voltando a aumentar após os 20 anos e, na ausência do tratamento, a recorrência ocorre em dois terços dos casos. Também observou que o acidente vascular hemorrágico, mais comum após os 20 anos, apresenta média de idade de 31,7 anos. A hemorragia é consequência da presença de neovascularização cerebral com vasos frágeis e consequente maior risco rompimento.

O risco de eventos cerebrovasculares é maior naqueles com níveis baixos de hemoglobina, baixa hemoglobina fetal, elevada contagem de células brancas e pressão arterial sistólica elevada. Sua incidência é maior na hemoglobinopatia SS quando comparada à SC e

S/ β -talassemia. O paciente pode ter história prévia de eventos isquêmicos transitórios e então, eventualmente, progredir para um acidente vascular, caracterizado por hemiparesia, alteração visual ou da fala ou até mesmo coma, caso a terapia não seja realizada de forma imediata (HSIEH, 2013; GALACTEROS, 2009; PLATT, 2005). A mortalidade nesses pacientes oscila entre 24% e 50% (ÂNGULO, 2007).

Outra condição que ocorre nos pacientes falcêmicos é o priapismo, uma ereção peniana prolongada e dolorosa que dura 4 horas ou mais. A ereção não é acompanhada de estímulo sexual e leva à fibrose do corpo cavernoso, chegando a causar, em alguns casos, impotência, mesmo após tratados adequadamente (CHAKRAVORTY, 2014; VICARI, 2007). Estudos baseados em admissões hospitalares sugerem uma prevalência de 2% a 6% desse evento em pacientes falciformes. Entretanto, dados retrospectivos mostram que cerca de 28% a 38% já apresentaram histórico de priapismo. Apesar de ser mais comum em pacientes com hemoglobinopatia SS (80% a 90% dos casos), pode ocorrer em todas as formas de doença falciforme, incluindo as hemoglobinopatias SC, S/ β -talassemia ou traço falcêmico. A idade média de acometimento é de 20 anos, sendo que o primeiro episódio pode ocorrer ainda na primeira década de vida (VICARI, 2007; ADEYOJU, 2002).

Os portadores de doença falciforme estão mais propensos ao desenvolvimento de cálculos biliares e, por conseguinte, a eventos de abdome agudo por colecistite (SAAD, 2007; ANVISA, 2005). As dores abdominais podem surgir como consequência do fenômeno vaso-oclusivo ou como sintomas do evento inflamatório. A colecistectomia é uma das causas de internação dos pacientes falcêmicos e alguns estudos demonstram a ocorrência de possíveis complicações como coledocolitíase, pancreatite, perfuração da vesícula, peritonite biliar, sepse e óbito, o que leva a alguns autores a indicar a colecistectomia profilática nesses pacientes (MARTINS, 2010; GUMIERO, 2007; SAAD, 2007).

A α -talassemia envolve quatro aspectos clínicos de acordo com a alteração genética apresentada: portador silencioso, que não apresenta manifestações; traço talassêmico alfa, geralmente apresentando anemia leve; doença da hemoglobina H, em que se observa anemia moderada a grave e síndrome de hidrôpsia fetal, em que ocorre a ausência total das cadeias alfa e é incompatível com a vida extrauterina (GALANELLO, 2011). As manifestações clínicas da β -talassemia se dividem em três: talassemia beta menor/traço talassêmico, em que ocorre anemia leve; talassemia beta intermediária, em que observamos anemia leve a grave, podendo necessitar de transfusão sanguínea e talassemia beta maior, que cursa com anemia

grave, necessitando de transfusões sanguíneas a cada duas a quatro semanas desde os primeiros meses de vida (GALANELLO, 2010).

2.2.2 Crônicas

A doença falciforme é uma doença inflamatória crônica que causa grande morbidade. Os efeitos da vaso-oclusão além de desencadear fenômenos agudos, também é responsável por uma série de eventos crônicos.

Uma das possíveis consequências da doença falciforme é a hipertensão pulmonar. Sua prevalência, de acordo com testes ecográficos pode variar de 27% a 40% nesse grupo de doentes, diminuindo para cerca de 6% a 10% quando avaliados por meio de cateterismo e 2,8% a 3,8% por meio de hemodinâmica (PADUA, 2012). A etiologia é desconhecida, mas diversos fatores podem estar relacionados como a vasculopatia, hipóxia crônica, episódios de síndrome torácica aguda de repetição, tromboembolismo e alto fluxo pulmonar compensatório por causa da anemia. O aumento progressivo da pressão da artéria pulmonar pode acabar levando o paciente a um quadro de *cor pulmonale* e óbito (FIGUEIREDO, 2010; MACHADO, 2007; GUALANDRO, 2007).

A circulação hiperdinâmica causada pelos mecanismos compensatórios da anemia também é responsável por alterações cardiológicas nos pacientes com doença falciforme. Os níveis pressóricos geralmente estão inferiores aos indivíduos do mesmo sexo, idade e raça que não apresentam as síndromes. Podem ser observados cardiomegalia e, mais raramente, isquemia miocárdica, mesmo quando ainda jovens, o que leva a alguns deles a desenvolverem insuficiência cardíaca depois da segunda década de vida (ZAGO, 2013; FIGUEIREDO, 2010; GUALANDRO, 2007; MARTINS, 1998).

O fenômeno vaso-oclusivo também pode ocorrer no olho e acarretar diferentes graus de lesão a depender da estrutura acometida e são mais presentes em indivíduos com hemoglobinopatia SC e S β -talassemia que em indivíduos SS (BISOL, 2000; BUNANOMI, 1988). Alterações orbitárias, conjuntivais, papilares e retinianas podem ser observadas, sendo esta última a mais frequente (SANTOS, 2012; VILELA, 2007). A ocorrência de eventos oclusivo-neovasculohemorrágicos inicialmente se associa com um evento necrótico e levam a uma atrofia severa da retina periférica. Devido à localização das

lesões, a cegueira é rara, entretanto pode advir de uma complicação frequente, o descolamento de retina (VILELA, 2007).

A nefropatia causada pela doença falciforme também é uma complicação comum, pode acometer até um terço dos adultos jovens e contribui para as taxas de mortalidade pela doença (MAGALHÃES, 2007). Diversos mecanismos fisiopatológicos levam à injúria renal, afetando estruturas glomerular, tubular e medulares, sendo o meio hipertônico e baixo pH os promotores da polimerização das cadeias de hemoglobina. Liberação de prostaglandinas e hiperfluxo, obliteração da vasculatura medular, fibrose intersticial são responsáveis por manifestar no paciente, síndrome nefrótica por glomeruloesclerose focal e segmentar, hematúria e dilatação pielocalicial e, a longo prazo, perda da função renal. (NATH, 2012; SABORIO, 1999)

Assim como a injúria renal, outra complicação comum aos pacientes com doença falciforme é a formação de úlceras em membros inferiores, que também tem causa multifatorial. Além dos fenômenos vaso-oclusivos, a incidência de úlceras está relacionada à deficiência de fatores de coagulação, níveis de hemoglobina fetal, haplótipos, inibição do óxido nítrico, insuficiência venosa e fatores genéticos (PALADINO, 2007). As úlceras podem surgir espontaneamente ou serem decorrentes de pequenos traumas. Por estarem relacionadas a infecções, têm baixa resolubilidade quando tratadas apenas ambulatoriamente e altos índices de recorrência; elas causam elevada morbidade e devem sempre ser abordadas por uma equipe multidisciplinar (MS, 2012).

A longo prazo, a β -talassemia e formas intermediárias de α -talassemia levam a um retardo de crescimento, palidez, icterícia, desenvolvimento de massas por eritropoiese extramedular e alterações esqueléticas decorrentes da expansão da medula óssea, que tenta compensar a anemia. As alterações esqueléticas afetam ossos longos e causam alterações craniofaciais típicas. Além disso, assim como na doença falciforme, a circulação hiperdinâmica desses pacientes pode levar a alterações cardiopulmonares e desenvolvimento de insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar (GALANELLO, 2011; GALANELLO, 2010).

2.2.3 Qualidade de vida

Assim como demais doenças crônicas, a doença falciforme tem impacto na qualidade de vida dos pacientes. Quando o acesso à atenção básica é precário ou não há um seguimento de rotina para estes, o contato ocorre principalmente em unidades de urgência devido às complicações agudas, potencialmente mais graves (GOMES, 2014). Em seu estudo, Tsao et al (TSAO, 2014) mostrou que a supressão emocional e somatização estão associados com hospitalizações mais frequentes por crises álgicas, mesmo após tratamento prévio da doença.

A doença falciforme reflete negativamente nas atividades laborais e na qualidade de vida do paciente. Contudo, com o acompanhamento social e psicoterápico adequados, as dificuldades no enfrentamento da doença poderiam ser minimizadas (FÉLIX, 2010). Além disso, a adaptação ao adoecimento e o adequado controle da doença promovem uma melhor funcionalidade e menos conflitos emocionais e psicológicos, levando então a uma qualidade de vida mais favorável (CORDEIRO, 2014; LOSILLA, 2013).

2.3 TRATAMENTO DAS HEMOGLOBINOPATIAS

2.3.1 Medidas gerais

Como já dito anteriormente, uma das principais medidas para redução da morbimortalidade da doença falciforme é o diagnóstico precoce. Desde 2009, por meio do PNTN (MS, 2012), a eletroforese em HPLC ou focalização isoelétrica é realizada juntamente com outros exames da Triagem Neonatal de maneira gratuita nas unidades de atenção básica. Idealmente deve ser realizada ainda na primeira semana de vida e a eletroforese de hemoglobina, também disponível na atenção básica, deve ser realizada a partir dos quatro meses de idade.

Os cuidados iniciais ocorrem já nos primeiros anos de vida. Portadores de doença falciforme devem ser vacinados conforme o programa nacional de imunizações, dando especial atenção às vacinas contra microorganismos encapsulados em pacientes esplenectomizados, seja por auto-esplenectomia ou esplenectomia cirúrgica. A vacina anti-influenza visa diminuir o número de infecções, gatilhos para a ocorrência de fenômenos vaso-occlusivos. As crianças devem ainda serem submetidas a um esquema profilático com o uso de penicilina até os 5 anos de idade. O uso sistemático do programa vacinal, associado ao uso de

penicilina profilática vêm demonstrando uma redução drástica na incidência e mortalidade por infecções causadas por germes encapsulados (CHAKRAVORTY, 2014; MS, 2012).

Evento comum, o tratamento das crises álgicas deve incluir repouso, oferta de oxigênio, hidratação e analgesia, a qual poderá ser realizada com uso de narcóticos. Em casos em que haja uma queda considerável do hematócrito, a transfusão sanguínea poderá ser utilizada. É importante buscar e afastar o fator desencadeante sempre que possível. A antibioticoterapia deverá ser realizada na suspeita de infecções e direcionada ao possível microorganismo e sítio infeccioso (MS, 2012; BARBARA, 2010).

Além da terapia farmacológica, estudos tem demonstrado que terapias não farmacológicas têm auxiliado no controle da dor, na diminuição da ansiedade e depressão e no incremento da qualidade de vida desses pacientes. Algumas das principais intervenções incluem terapia cognitiva comportamental, técnicas de relaxamento, acupuntura, dentre outras (WILLIAMS, 2016).

2.3.2 Hidroxiureia

A HbF, produzida pelos genes da globina, é predominante nos primeiros meses de vida e depois restringe-se a um pequeno contingente de eritrócitos na vida adulta, cujo número é determinado geneticamente (STAMATOYANNOPOULOS, 1994). Por meio da observação de pacientes com doença falciforme, foi visto que o aumento no nível de HbF estava associado com manifestações clínicas mais brandas, pois esta interferia no mecanismo de polimerização da HbS (FIGUEIREDO, 2007).

Desde então, diferentes drogas têm sido pesquisadas a fim de se obter o aumento dos níveis de HbF. A hidroxiureia é um agente citotóxico que se mostrou como uma droga promissora, visto que tem uma posologia oral (garantindo uma maior adesão) e não possui relatos de efeitos cancerígenos associados ao seu uso. Seu mecanismo de estímulo à expressão dos genes não está bem esclarecido, acredita-se que esses medicamentos levem a uma eritropoese acelerada acompanhada de reculocitose das células que possuem a HbF. Como consequência, além do aumento da produção de HbF, a hidroxiureia leva também ao aumento do volume corpuscular médio, ao aumento da hidratação do glóbulo vermelho, à melhora dos níveis de hemoglobina, à mielossupressão, à produção de óxido nítrico e à diminuição de moléculas de adesão (SILVA-PINTO, 2013; FIGUEIREDO, 2007).

Devido aos seus benefícios, a hidroxiureia é hoje considerada como a terapia de maior sucesso para a anemia falciforme, reduzindo o número de comorbidades e aumentando a expectativa de vida dos pacientes e também pode ser indicada em alguns pacientes com talassemias (SILVA-PINTO, 2013; CAO, 2010; SILVA, 2006). Seu uso está indicado em pacientes com crises álgicas recorrentes, que apresentaram episódio de síndrome torácica aguda ou disfunções orgânicas graves, o que diminui o número de crises álgicas, hospitalizações e infecções nos mesmos (CHAKRAVORTY, 2014; SILVA-PINTO, 2013; SIADO, 2012; SILVA, 2006).

Apesar dos benefícios a curto prazo, seu uso contínuo deve ser sempre monitorado, avaliando não somente sua eficácia, como também possíveis ações genotóxicas que podem causar alterações irreversíveis no material genético e trazer consequências para o organismo (CHAKRAVORTY, 2014; SILVA, 2006). Além disso, não há estudos sobre os possíveis efeitos da hidroxiureia sobre os fetos e, portanto, seu uso deve ser contraindicado em mulheres grávidas (CANÇADO, 2009).

2.3.3 Hemotransfusão

A transfusão sanguínea é uma das alternativas ao tratamento de algumas complicações decorrentes da doença falciforme. Devido ao seu maior custo quando comparado ao uso da hidroxiureia e aos riscos inerentes de uma transfusão sanguínea, sua indicação é reservada para algumas condições específicas. Seu uso está bem indicado no tratamento das seguintes complicações severas: crise aplásica, crise hiper-hemolítica, crise de sequestração esplênica, priapismo, síndrome torácica aguda, manuseio pré-operatório e doença pulmonar hipóxica progressiva (CHAKRAVORTY, 2014; MS, 2012).

Pacientes com episódios de AVE e úlceras de membros inferiores devido à doença falciforme são submetidos a transfusões regulares de hemácias. Essa terapêutica não apenas reduz o risco de evento isquêmico cerebral, como também melhora o curso clínico da doença, com redução do número e intensidade das crises vaso-oclusivas, número de hospitalizações, melhora da qualidade de vida e acelera o processo de cicatrização das úlceras (MS, 2012; MILLER, 2001; STYLES, 1994).

As transfusões crônicas também são a principal alternativa de tratamento dos pacientes com talassemia (CAO, 2010). A indicação restrita das transfusões nos pacientes com

hemoglobinopatias decorre do fato de que as transfusões que ocorrem sem necessidade expõem os pacientes a possíveis agentes infecciosos, além de provocar aloimunização e hemossiderose (CHAKRAVORTY, 2014; MS, 2012).

2.3.4 Quelantes de ferro

O íon ferro tem um papel importante na hemostasia, participa de reações do metabolismo energético celular e no transporte de oxigênio, porém, quando se encontra livre é altamente reativo e danoso ao organismo. A maneira de o organismo se proteger é ligando esses íons a proteínas plasmáticas como a ferritina ou a hemossiderina e assim, prevenir ou limitar a participação do ferro em reações oxidativas lesivas. As doenças hemolíticas cursam, por si só, em um aumento da quantidade de ferro no organismo; aliado a este fato, as transfusões crônicas em pacientes com doença falciforme talassemia levam ao desenvolvimento de uma sobrecarga de ferro que, se não tratada, ocasiona lesões orgânicas e morte (GALANELLO, 2010; CANÇADO, 2007; ANDREWS, 1999).

Os sintomas iniciais da sobrecarga de ferro são inespecíficos, podendo se manifestar com fadiga, dor abdominal, perda de peso, atraso do crescimento e hepatoesplenomegalia. Sem o tratamento adequado, as consequências do acúmulo de ferro tornam-se mais graves, com o comprometimento de diversos órgãos, causando fibrose portal, cirrose hepática, hiperpigmentação da pele e alterações endócrinas como o *diabetes mellitus*, o hipotireoidismo e o hipogonadismo hipogonadotrófico (CANÇADO, 2007).

A dosagem de ferritina sérica é o método usado mais rotineiramente para avaliar a sobrecarga de ferro. Como está aumentada em outras situações, sua interpretação deve ocorrer a partir de aferições seriadas. Um nível elevado de ferritina de maneira sustentada, acima de 1000 ng/ml, assim como transfusões maciças, com mais de 20 unidades são indicativos do uso de quelantes de ferro. A quelação de ferro é fundamental nesses pacientes, diminuem os riscos de morbimortalidade e promovem uma melhor qualidade de vida.

Uma das principais drogas utilizadas atualmente é o deferasirox, molécula trivalente com alta afinidade pelo ferro e que após quelado, tem sua eliminação por meio das fezes. É uma droga que permite maior adesão ao tratamento, melhor controle da quantidade de ferro no organismo, melhorando a qualidade de vida do paciente e melhora da sobrevida (CANÇADO, 2007; GALANELLO, 2003).

2.3.5 Transplante de medula óssea

Atualmente, o único tratamento curativo para pacientes com doença falciforme e talassemia é o transplante de células tronco hematopoéticas. Ao realizar a substituição deste tecido, estabelece-se uma hematopoese normal, o que elimina as obstruções vasculares causadas pelas hemácias falcizadas ou cadeias alfas e a lesão crônica e recorrente do endotélio vascular. Pacientes que recebem a medula óssea de um doador HLA idêntico têm um ótimo prognóstico, apresentando-se livres de doença em 80% a 85% (CAO, 2010; PERONI, 2007).

Os critérios de inclusão para transplante incluem complicações frequentes, graves e debilitantes, desde a primeira infância; idade inferior a 16 anos; limitado arsenal terapêutico; identificação de doadores; tratamento clínico conservador com múltiplas hospitalizações, hemotransfusões, hemossiderose e custos sociais elevados e estima-se que 38% dos falcêmicos preencham esses requisitos (FERRAZ, 2012).

Os transplantes mieloablativos têm uma maior toxicidade quando comparados aos não-mieloablativos, entretanto, apresentam menor índice de rejeição do enxerto e recidiva da doença. Uma alternativa aos pacientes gravemente acometidos e sem doador são os transplantes não-relacionados e com sangue do cordão umbilical (PERONI, 2007).

O sucesso do transplante é maior quando realizados em pacientes ainda na infância, antes do desenvolvimento de complicações irreversíveis causadas pela doença. A sobrevida global com doadores aparentados chega a 95% e sobrevida livre de eventos de 90% (SIMÕES, 2016; FERRAZ, 2012). O uso de doadores não-aparentados não mostrou resultados tão expressivos, mas a melhoria na tipagem do HLA, nos protocolos para transplante e de medidas de suporte podem alterar esses resultados de maneira positiva (BOLAÑOS-MEADE, 2016; SIMÕES, 2016).

Apesar de ter medida curativa, o transplante de medula óssea é considerado de alto risco por apresentar elevados índices de complicações e mortalidade e a maioria dos estudos ainda são observacionais, com poucos pacientes avaliados (FERRAZ, 2012; BUCHANAN, 2004; SCHNOG 2004). Isso faz com que a indicação deste tratamento seja individualizada, com o compartilhamento de decisão junto com o paciente e/ ou família apresentado os devidos riscos de cada terapêutica.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEYOJU, A.B.; OLUJOHUNGBE, A.B.; MORRIS, J.; YARDUMIAN, A.; BAREFORD, D.; AKENOVA, A.; AKINYANJU, O.; CINKOTAI, K.; O'REILLY, P.H. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int* v. 90, p. 898-902, 2002.

ANDREWS, N.C. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* v. 341, p. 1986-1995, 1999.

ÂNGULO, I.L. Stroke and other vascular complications of the Central Nervous System in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 29, n. 3, p. 262-267, 2007.

ARAÚJO O.M.R.; IVO M.L.; FERREIRA JÚNIOR M.A.; PONTES E.R.J.C.; BISPO I.M.G.P.; OLIVEIRA E.C.L. Sobrevida e mortalidade em usuários e não usuários de hidroxiureia com doença falciforme. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* v. 23, n. 1, p. 67-73, 2015.

ATAGA, K.I.; MOORE, C.G.; HILLERY, C.A. et al. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica* v. 93, p. 20-26, 2008.

BALLAS, S.K.; LYON, D. Safety and Efficacy of Blood Exchange Transfusion for Priapism Complicating Sickle Cell Disease. *Journal of Clinical Apheresis.* v. 31, n. 1, p. 5-10, fev 2016.

BISOL, T.; FIOR, O. et al. Influência do genótipo da hemoglobinopatia falciforme nas manifestações retinianas em pacientes de um hospital universitário. *Arq Bras Oftal* v. 63, n. 4, p. 273-276, 2000.

BOLAÑOS-MEADE, J.; FUCHS, E.J.; LUZNIK, L.; LANZKRON, S.M.; GAMPER, C.J.; JONES, R.J.; BRODSKY, R.A. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood.* v. 120, n. 22, p. 4285-4291, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Úlceras: prevenção e tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Portaria RDC N. 153. Aprova regulamento técnico dos Serviços de Hemoterapia. Diário Oficial da União 2004; 14 de jun

BRASIL. Portaria RDC N. 343. Aprova regulamento técnico para a obtenção, testagem, processamento, e controle de qualidade de sangue e hemocomponentes para uso humano. Diário Oficial da União 2002; 13 dez.

BRUNETTA D.M, CLÉ D.V, HAES T.M, SORIZ-FILHO J.S, MORIGUTI J.C. Manejo das complicações agudas da doença falciforme, 2010 p.231-237. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/180>> Acesso em: 20 jul. de 2016.

BUCHANAN GR, et al. Sickle Cell Disease. *American Society of Hematology*. 2004; 35-47.

BUNANOMI, M.T.B.; CUNHA, S.L.; ARAÚJO, J.T. Fundoscopic alterations in SS and SC hemoglobinopathies. Study of brazilian population. *Ophthalmologica*. v. 197, p. 26-33, 1988.

CANÇADO, R.D. Iron overload and iron chelation in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v. 29, n. 3, p. 316-326, 2007.

CANÇADO, R.D.; JESUS J.A. Sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v. 29, n. 3, p. 203-206, 2007.

CANÇADO, R.D.; LOBO, C.; ANGULO, I.L.; ARAÚJO, P.I.C; JESUS, J.A. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxureia na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* v.31, n.5, p.361-366, 2009.

CAO, A.; GALANELLO, R. Beta-thalassemia. *Genetics in Medicine*. v. 12, n. 2, p. 61-76, 2010.

CHAKRAVORTY S.; WILLIAMS T.N. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Arch Dis Child* . v. 100, P. 48-53, 2015.

CORDEIRO, R.C.; FERREIRA, S.L.; SANTOS, A.C.C. O adoecimento de mulheres e homens com anemia falciforme: um estudo de Grounded Theory. *Rev Latino-Am. Enfermagem*. v. 23, n. 6, p. 1113-1120, nov-dez 2015.

DEANE, C.R.; GOSS, D.; BARTRAM, J.; POHL, K.R.E.; HEIGHT, S.E.; SIBTAIN, N. et al. Extracranial internal carotid arterial disease in children with sickle cell anemia. *Haematologica* v. 95, n. 8, p. 1287-1292, 2010.

DI NUZZO D.V.P.; FONSECA S.F. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr*. Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.

DINIZ, D.; GUEDES, C.; BARBOSA, L.; TAUIL, P.L.; MAGALHÃES, I. Prevalence of sickle cell trait and sickle cell anemia among newborns in the Federal District, Brazil, 2004 to 2006. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro: v. 24, n. 1, p. 188-194, 2009.

FELIX, A.A.; SOUZA, H.M.; RIBEIRO, S.B.F. Epidemiologic and social aspects of sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.

FERRAZ, F.N.; WEILER, E.B. Uma abordagem sobre o uso da hidroxureia e do transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento da anemia falciforme. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR*. v. 16, n. 1, p. 51-58, 2012.

FIGUEIREDO, M.S. Fetal hemoglobina inducing factors. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v. 29, n. 3, p. 313-315, 2007.

FIGUEIREDO, M.S.; KERBAUY, J.; LOURENÇO, D.M. *Guia de Hematologia*. São Paulo: Manole, 2010. 736 p.

FILHO, I.L.S.; LEITE, A.C.C.B.; MOURA, P.G. et al. Reply – Genetic polymorphisms and cerebrovascular disease in children with sickle cell anemia from Rio de Janeiro, Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* v. 70, n. 8, p. 645-649, 2012.

FILHO, I.L.S.; RIBEIRO, G.S.; MOURA, P.G. et al. Manifestações clínicas agudas na primeira e segunda infâncias e características moleculares da doença falciforme em um grupo de crianças do Rio de Janeiro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 34, n. 3, p. 196-201, 2012.

GALACTEROS, F.; MONTALEMBERT, M. “Sickle cell disease: a short guide to management,” in *ESH Handbook on Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism*, C. Beaumont, P. Beris, Y. Beuzard, and C. Brugnara, Eds., v. 13, p. 276–309, 2009.

GALANELLO, R.; CAO, A. Alpha-thalassemia. *Genetics in Medicine* v. 13, n. 2, p. 83-88, 2011.

GALANELLO, R.; PIGA, A.; ALBERTI, D. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol* v. 43, p. 565-572, 2003.

GALANELLO, R.; ORIGA, R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. v. 5, p. 11.

GLADWIN, M.T.; SACHDEV, V.; JISON, M.L. et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* v. 350, p. 886-895, 2004.

GUALANDRO, S.F.M.; FONSECA, G.H.H.; GUALANDRO, D.M. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 29, n. 3, p. 291-298, 2007.

GUMIERO, A.P.S.; BRANDÃO, M.A.B.; PINTO, E.A.L.C.; ANJOS, A.C. Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme. *Rev Paul Pediatr.* v. 25, n. 4, p. 377-381, 2007.

HSIEH, M.M.; TISDALE, J.F.; RODGERS, G.P. “Haemolytic anaemia: thalassemias and sickle cell disorders,” in *The Bethesda Handbook of Clinical Haematology*, G. P. Rodgers and N. S. Young, Eds., v. 4, p. 37–56, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 3rd edition, 2013.

KATO, G.J.; HSIEH, M.; MACHADO, R. et al. Cerebrovascular disease associated with sickle cell pulmonary hypertension. *Am J Hematol* v. 81, p. 503-510, 2006.

KATO, G.J.; MCGOWAN, V.; MACHADO, R.F. et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* v. 107, p. 2279-2285, 2006.

KIMURA, E.M.; OLIVEIRA, D.M.; JORGE, S.E.; RIBEIRO D.M. et al. Investigating alpha-globin structural variants: a retrospective review of 135,000 Brazilian individuals. *Rev Bras Hematol Hemoter* v. 37, n. 2, p. 103-108, 2015.

LAURENTINO, M.R.; CARVALHO, T.M.J.P. et al. Methemoglobin measure in adult patients with sickle-cell anemia: influence of hydroxyurea therapy. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* v. 50, n. 3, p. 184-188, jun 2014.

LEAL, A.S.; MARTINS, P.R.J.; BALARIN, M.A.S.; PEREIRA, G.A.; RESENDE, G.A.D. Haplotypes β s-globin and its clinical-haematological correlation inpatients with sickle-cell anemia in Triângulo Mineiro, Minas Gerais, Brazil. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* v. 52, n. 1, p. 5-10, fev 2016.

LIDANI, K.C.F.; BARROS, R.F.; BOVO, F. Relationship between the prevalence of hemoglobin S and The ethnic background of blood donors in Paraná state. *J Bras Patol Med Lab.* v. 51, n. 4, p. 212-217, ago 2015.

LOBO C, MARRA V.N., SILVA R.M.G. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 29, n. 3, p. 274-258, 2007.

LOSILLA M.; MIRANZI, S.C.; LIMA, R.S. et al. Evaluating quality of life in patients with sickle cell disease: Differences between adults and children. *Medicina.* Ribeirão Preto, v. 46, n. 2, p. 164-170, 2012.

LOUREIRO M.M.; ROZENFELD S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Rev Saúde Pública.* Rio de Janeiro, v. 39, n. 6, p. 943-949, 2005.

LOVETT P.B.; SULE H.P.; LOPEZ B.L. Sickle Cell Disease in the Emergency Department. *Emerg Med Clin N Am.* v. 32, p. 629-647, 2014.

MACHADO, R.F.P. Sickle cell anemia-associated pulmonary arterial hypertension. *J. Bras. Pneumol.* v. 33, n. 5, p. 583-591, 2007.

MAGALHÃES, I.Q. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 29, n. 3, p. 279-284, 2007.

MAINOUS A.G.; TANNER, R.J. et al. Attitudes toward Management of Sickle Cell Disease and Its Complications: A National Survey of Academic Family Physicians. *Anemia*, v. 2015, Article ID 853835, 6 p, 2015.

Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes. Brasília : ANVISA, 2001.

MARTINS, P.R.J.; MORAES-SOUZA, H.; SILVEIRA, T.B. Morbidity-mortality in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 32, n. 5, p. 378-383, 2010.

MARTINS, W. A. et al. Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. *Arq. Bras. Cardiol*, São Paulo, v. 70, n. 5, p. 365-370, mai 1998

MATOS, J.F.; FERNANDES, A.P.; ALVES, M.T.; DUSSE, L.M.; BORGES, K.B.; CARVALHO, M.G. Alpha-Thalassemias: molecular aspects and diagnosis. *RBAC*. v. 47, n. 4, p. 126-132, 2015.

MCCLISH, D.K.; PENBERTHY, L.T.; BOVBJERG, V.E. et al. Health related quality of life in sickle cell patients: the PiSCES project. *Health Qual Life Outcomes* v. 3, p. 50, 2005.

MILLER, S.T.; WRIGHT, E.; ABBOUD, M.; BERMAN, B.; FILES, B.; SCHER, C.D. et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr*. v. 139, n. 6, p. 785-789, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Manual de Educação em Saúde: auto-cuidado na Doença Falciforme. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 78p

MODELL, B.; DARLISON, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. v. 86, p. 480-487, 2008.

MURAYAMA M. Structure of sickle cell hemoglobin and molecular mechanism of the sickling phenomenon. *Clin Chem*. v. 12, p. 578-588, 1967.

NAGEL, R.L.; FABRY, M.E.; STEINBERG, M.H. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Ver*. v. 17, p. 167-178, 2003.

NATH, K.A.; KATUSIC, Z.S. Vasculature and Kidney Complications in Sickle Cell Disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. v. 23, 2012.

PADUA A.I.; MARTINEZ, J.A.B. Sickle cell anemia: a significant potential cause of pulmonar hypertension in Brazil. *J. Bras. Pneumol*. v. 38, n. 1, p. 143-144, 2012.

PALADINO S.F. Leg ulcers in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v. 29, n. 3, p. 288-290, 2007.

PELLS, J.J.; PRESNELL, K.E.; EDWARDS, C.L. et al. Moderate chronic pain, weight and dietary intake in African-American adult patients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* v. 97, p. 1622-1629, 2005.

PIERONI, F.; BARROS, G.M.N.; VOLTARELLI, J.C.; SIMÕES, B.P. Hematopoetic stem cell transplantation in sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v. 29, n. 3, p. 327-330, 2007.

PLATT, O.S. "Preventing stroke in sickle cell anemia". *N Engl J Med*, v. 353, n. 26, p. 2743-2745, 2005.

PLATT, O.S.; THORINGTON, B.D.; BRAMBILLA, D.J. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med*. v. 325, n. 1, p. 11-16, 1991.

PORTER, J., FEINGLASS, J., ARTZ, N., HAFNER, J., & TANABE, P. Sickle cell disease patients' perceptions of emergency department pain management. *Journal of the National Medical Association* v. 104, n. 9, p. 449-454, 2012.

RAMALHO, A.S.; MAGNA, L.A.; PATVA-E-SILVA, R.B. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1195-1199, jul-ago 2003.

REES, D.C.; WILLIAMS, T.N.; GLADWIN, M.T. Sickle-cell disease. *Lancet* v. 376, p. 2018-2031, 2010.

SAAD, S.T.O.; TRAINA, F. Complicações hepáticas na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 29, n. 3, p. 299-303, 2007.

SABORIO, P.; SCHEINMAN, J.I. Sickle cell Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* v. 10, p. 187-192, 1999.

SALES, J.W.B.; FIGUEIREDO, A.M.F.M.; DURÃES, D.T.S.; et al. Transcranialdoppler and stroke: a review of literature in sickle cell disease. *Revista Norte Mineira de Enfermagem.* v. 4, n. 2, p. 73-84, 2015.

SANTOS C.N. Delineamento do Perfil epidemiológico e Sorológico dos Doadores de Sangue do Hemocentro de Sergipe. 2013. Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju.

SANTOS, A.M.; FARO, G.B.A.; AMARAL, M.V.M. et al. Retinal impairment in Young individuals with sickle cell anemia (hemoglobina SS disease) in university hospital in Northeastern of Brazil. *Arq. Bras. Oftalmol.* v. 75, n. 5, p. 313-315, 2012.

SCHNOG J.B., et al. Sickle cell disease; a general overview. *The Journal of Medicine.* v. 62, n. 10, p. 364-374, 2004.

SCHNOG, J.B. et al. Sickle cell disease; a general overview. *The Journal of Medicine* v. 62, n. 10, p. 364-374, 2004.

SERJEANT, G.R.; SERJEANT, B.E.; FRASER, R.A. et al. Hb S-beta-thalassemia: molecular, hematological and clinical comparisons. *Hemoglobin* v. 35, p. 1-12, 2011.

SIADO, J.E.P.; VILLEGAS M.C.V. et al. Beneficios de la terapia con hidroxíúrea en niños con anemia de células falciformes. *Iatreia.* v. 25, n. 2, p. 105-110, 2012.

SILVA M.C.; SHIMAUTTI E.L.T. Effectiveness and toxicity of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* V. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

SILVA, M.C.; SHIMAUTI, E.L.T. Effectiveness and toxicity of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

SILVA-PINTO, A.C.; ANGULO, I.L.; BRUNETTA, D.M. et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *São Paulo Med J.* São Paulo, v. 131, n. 4, p. 238-243, 2013.

SIMÕES, B.P.; PERONI, F.; COSTA, T.; BARROS, G.N.; DARRIGO JR, G.; GRECCO, C.S. et al. Allogenic bone marrow transplantation in sickle-cell diseases. *Rev Assoc Med Bra.* v. 62, suppl. 1, p. 16-22, 2016.

SMITH, W.R.; BOVBJERG, V.E.; PENBERTHY, L.T. et al. Understanding pain and improving management of sickle cell disease: the PiSCES study. *J Natl Med Assoc* v. 97, p. 183-193, 2005.

SMITH, W.R.; PENBERTHY, L.T.; BOVBJERG, V.E. et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med* v. 148, p. 94-101, 2008.

STAMATOYANNOPOULOS, G.; NIENHUIS, A.W.; MAJERUS, P.W.; VARNUS, H. The molecular basis of blood disease. WB Saunders Company. Segunda edição, 1994, 982 p.

STYLES, L.A.; VICHINSKY, E. Effects of a long-term transfusion regimen on sickle cell-related illnesses. *J Pediatr.* v. 125, n. 6, p. 909-911, 1994.

TSAO, J.C.I.; JACOB, E.; SEIDMAN, L.C.; LEWIS, M.A.; ZELTZER, L.K. Psychological aspects and hospitalization for pain crises in youth with sickle-cell disease. *Journal of Health Psychology.* v. 19, n. 3, p. 407-416, 2014.

VERÍSSIMO, M.P.A. Transient red cell aplasia in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 29, n. 3, p. 268-270, 2007.

VICARI, P.; FIGUEIREDO, M.S. Priapismo na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 29, n. 3, p. 275-278, 2007.

VILELA R.Q.B.; BANDEIRA, D.M.; SILVA, M.A.E. Ocular complications in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* v. 29, n. 3, p. 285-287, 2007.

VIVAS W.L.P.; REBOUÇAS D.S.; FABBRO A.L.D.; CIPOLOTTI R. Heterozygosity to hemoglobinopathies in blood donors from the Hemotherapy Center in Sergipe, NE-Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* V. 28, n. 4, p. 284-287, 2006.

WILLIAMS, H.; TANABE, P. Sickle Cell Disease: A Review of Nonpharmacological Approaches for Pain. *Journal of Pain and Symptom Management.* v. 51, n. 2, p. 163-177, fev 2016.

WILSON, B.H.; NELSON, J. Sickle Cell Disease Pain Management in Adolescents: A Literature Review. *Pain Management Nursing.* v. 16, n. 2, p. 146-151, abr 2015.

YAWN B.P.; BUCHANAN G.R.; AFENYI-ANNAN A.N.; BALLAS S.K et al. Management of Sickle Cell Disease Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. *JAMA.* v. 312, n. 10, p. 1033-1048, 2014.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. *Tratado de Hematologia.* São Paulo: Atheneu, 2013. 1064 p.

4. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A *Epidemiologia e Serviços de Saúde* é um periódico trimestral de caráter científico e de acesso livre, nos formatos eletrônico e impresso, editado pela Coordenação- Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, do Departamento de Gestão da Vigilância em Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (CGDEP/DGVES/SVS/MS). A sua principal missão é a de difundir o conhecimento epidemiológico aplicável às ações de vigilância, de prevenção e de controle de doenças e agravos de interesse da Saúde Pública, visando ao aprimoramento dos serviços oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A *Epidemiologia e Serviços de Saúde* segue as orientações do documento Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) –conhecido como Normas de Vancouver – e os princípios da ética na publicação contidos no código de conduta do Committee on Publication Ethics (COPE).

Forma e preparação de manuscritos

O Núcleo Editorial da revista acolhe manuscritos nas seguintes modalidades:

a) Artigo original – produto inédito de pesquisa inserido em uma ou mais das diversas áreas temáticas da vigilância, prevenção e controle das doenças e agravos de interesse da Saúde Pública, como doenças transmissíveis, agravos e doenças crônicas não transmissíveis, análise de situação de saúde, promoção da saúde, vigilância em saúde do trabalhador, vigilância em saúde ambiental, respostas às emergências em Saúde Pública, políticas e gestão em vigilância em saúde e desenvolvimento da epidemiologia nos serviços de saúde (limite: 3.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

b) Artigo de revisão

b.1) Artigo de revisão sistemática – apresentação de uma síntese de resultados de estudos originais com o objetivo de responder a uma pergunta específica; deve descrever, em detalhes, o processo de busca dos estudos originais e os critérios para sua inclusão na revisão; pode ou não apresentar procedimento de síntese quantitativa dos resultados, no formato de metanálise (limite: 4.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências); e

b.2) Artigo de revisão narrativa – análise crítica de material publicado, discussão aprofundada sobre tema relevante para a Saúde Pública ou atualização sobre tema controverso ou emergente; deve ser elaborado por especialista na área em questão, a convite dos editores (limite: 4.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências);

c) Nota de pesquisa – relato conciso de resultados finais ou parciais (notas prévias) de pesquisa original, pertinente ao escopo da revista (limite: 1.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências);

d) Relato de experiência – descrição de experiência em epidemiologia, vigilância, prevenção e controle de doenças e agravos de interesse para a Saúde Pública; deve ser elaborado a convite dos editores (limite: 2.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências); e

e) Artigo de opinião – comentário sucinto sobre temas específicos, expressando a opinião qualificada dos autores; deve ser elaborado por especialista na área em questão, a convite dos editores (limite: 1.500 palavras);

f) Debate – artigo teórico elaborado por especialista, a convite dos editores, que receberá críticas/comentários por meio de réplicas assinadas por especialistas, também convidados. (limite: 3.500 palavras para o artigo, 1.500 palavras para cada réplica ou tréplica, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências);

g) Carta – críticas ou comentários breves sobre temas de interesse dos leitores, geralmente vinculados a artigo publicado na última edição da revista (limite: 400 palavras; sempre que possível, uma resposta dos autores do artigo comentado será publicada junto com a carta (limite: 400 palavras).

Eventualmente, a critério dos editores, serão aceitos outros formatos, a exemplo de Entrevista com personalidades ou autoridades (limite: 800 palavras) e Resenha de obra contemporânea (limite: 800 palavras).

Preparo dos manuscritos para submissão

Para o preparo dos manuscritos, os autores devem orientar-se pelo documento Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos, do ICMJE.

Recomenda-se que a estrutura do manuscrito esteja em conformidade com as orientações constantes nos guias de redação científica, de acordo com o seu delineamento. A relação completa encontra-se no website da iniciativa EQUATOR network (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research), disponível em: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines>

Formato dos manuscritos

Serão acolhidos manuscritos redigidos no idioma português. O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, utilizando fonte Times New Roman 12, no formato RTF (RichText

Format) ou DOC (Documento do Word), em folha de tamanho A4, com margens de 3cm. Não são aceitas notas de rodapé.

Cada manuscrito, obrigatoriamente, deverá conter:

Folha-de-rosto

- a) modalidade do manuscrito;
- b) título do manuscrito, em português, inglês e espanhol;
- c) título resumido, para referência no cabeçalho das páginas;
- d) nome completo dos autores e das instituições a que pertencem (somente uma instituição por autor, incluindo unidade ou departamento), cidade, estado e país;
- e) endereço eletrônico de todos os autores;
- f) endereço completo e endereço eletrônico, números de telefones do autor correspondente;
- g) informação sobre monografia, dissertação ou tese que originou o manuscrito, nomeando o autor e o ano de defesa, com as respectivas instituições de ensino envolvidas, se pertinente; e
- h) créditos a órgãos financiadores da pesquisa (incluir número de processo), se pertinente.

Resumo

Para as modalidades artigo original, revisão da literatura e nota de pesquisa, deverá ser redigido em parágrafo único, contendo até 150 palavras, estruturado com as seguintes seções: Objetivo; Métodos; Resultados; e Conclusão. Para a modalidade relato de experiência, o resumo deverá ser redigido em parágrafo único, contendo até 150 palavras, não necessariamente em formato estruturado.

Palavras-chave

Deverão ser selecionadas três a cinco, impreterivelmente a partir da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), vocabulário estruturado pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, também conhecido pelo nome original de Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Os DeCS foram criados para padronizar uma linguagem única de indexação e recuperação de documentos científicos (disponíveis em: <http://decs.bvs.br>).

Abstract

Versão fidedigna do Resumo, redigida em inglês, contendo as seguintes seções: Objective; Methods; Results; e Conclusion.

Key words

Versão em inglês das mesmas palavras-chave selecionadas a partir dos DeCS.

Resumen

Versão em espanhol do Resumo, contendo as seguintes seções: Objetivos; Métodos; Resultados; e Conclusión.

Palabras-clave:

Versão em espanhol das mesmas palavras-chave selecionadas a partir dos DeCS.

Texto completo

O texto de manuscritos nas modalidades de artigo original e nota de pesquisa deverão apresentar as seguintes seções, nesta ordem: Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; e Referências. Tabelas e figuras deverão ser referidas nos Resultados e apresentadas ao final do artigo, quando possível, ou em arquivo separado (em formato editável).

Definições e conteúdos das seções:

Introdução – deverá apresentar o problema gerador da questão de pesquisa, a justificativa e o objetivo do estudo, nesta ordem.

Métodos – deverá conter a descrição do desenho do estudo, a descrição da população estudada, dos métodos empregados, incluindo, quando pertinente, o cálculo do tamanho da amostra, a amostragem, os procedimentos de coleta dos dados, as variáveis estudadas com suas respectivas categorias, os procedimentos de processamento e análise dos dados; quando se tratar de estudo envolvendo seres humanos ou animais, devem estar contempladas as considerações éticas pertinentes (ver seção Ética na pesquisa envolvendo seres humanos).

Resultados – síntese dos resultados encontrados, podendo considerar tabelas e figuras, desde que autoexplicativas (ver o item Tabelas e Figuras destas Instruções).

Discussão – comentários sobre os resultados, suas implicações e limitações; confrontação do estudo com outras publicações e literatura científica de relevância para o tema. Esta seção deverá iniciar, preferencialmente, com um parágrafo contendo a síntese dos principais achados do estudo, e finalizar com as conclusões e implicações dos resultados para os serviços ou políticas de saúde.

Agradecimentos – após a discussão; devem limitar-se ao mínimo indispensável.

Contribuição dos autores – parágrafo descritivo da contribuição específica de cada um dos autores.

Referências – para a citação das referências no texto, deve-se utilizar o sistema numérico; os números devem ser grafados em sobrescrito, sem parênteses, imediatamente após a passagem do texto em que é feita a citação, separados entre si por vírgulas; em caso de números sequenciais de referências, separá-los por um hífen, enumerando apenas a primeira e

a última referência do intervalo sequencial de citação (exemplo: 7,10-16); devem vir após a seção Contribuição dos autores. As referências deverão ser listadas segundo a ordem de citação no texto; em cada referência, deve-se listar até os seis primeiros autores, seguidos da expressão et al. para os demais; os títulos de periódicos deverão ser grafados de forma abreviada; títulos de livros e nomes de editoras deverão constar por extenso; as citações são limitadas a 30; para artigos de revisão sistemática e metanálise, não há limite de citações, e o manuscrito fica condicionado ao limite de palavras definidas nestas Instruções; o formato das Referências deverá seguir os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos do ICMJE (disponíveis em: <http://www.icmje.org/>), com adaptações definidas pelos editores, conforme os exemplos a seguir:

Artigos de periódicos

1. Damacena GN, Szwarcwald CL, Malta DC, Souza Júnior PRB, Vieira MLFP, Pereira CA, et al. O processo de desenvolvimento da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil, 2013. *Epidemiol Serv Saude*. 2015 abr-jun;24(2):197-206.

- Volume com suplemento

2. Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura L, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. *Rev Saude Publica*. 2009 Nov;43 Suppl 2:74-82.

- Número com suplemento.

3. Malta DC, Leal MC, Costa MFL, Moraes Neto OL. Inquéritos nacionais de saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2008 mai 11(2 Supl 1):159-67.

- Em fase de impressão

4. Freitas LRS, Garcia LP. Evolução da prevalência do diabetes e diabetes associado à hipertensão arterial no Brasil: análise das pesquisas nacionais por amostra de domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiol Serv Saude*. No prelo 2012.

Livros

5. Pereira MG. Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

- Autoria institucional

6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

7. Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral (Mato Grosso). Informativo populacional e econômico de Mato Grosso: 2008. Cuiabá: Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral; 2008.

- Capítulos de livros

Quando o autor do capítulo não é o mesmo do livro.

8. Hill AVS. Genetics and infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 49-57.

Quando o autor do livro é o mesmo do capítulo.

9. Löwy I. Vírus, mosquitos e modernidade: a febre amarela no Brasil entre ciência e política. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2006. Capítulo 5, Estilos de controle: mosquitos, vírus e humanos; p. 249-315.

Anais de congresso

- Publicados em livros

10. Samad SA, Silva EMK. Perdas de vacinas: razões e prevalência em quatro unidades federadas do Brasil. In: Anais da 11ª Expoepi: Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças; 2011 31 out - 3 nov; Brasília, Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 142.

- Publicados em periódicos

11. Oliveira DMC, Montoni V. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral no Estado de Alagoas – 2002. In: 19ª Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas; 7ª Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses. 2003 out 24-26; Uberaba. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2003. p. 21-2. (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 36, supl. 2).

Portarias e Leis

12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 116, de 11 de fevereiro de 2009. Regulamenta a coleta de dados, fluxo e periodicidade de envio das informações sobre óbitos e nascidos vivos para os Sistemas de Informações em Saúde sob gestão da Secretaria de Vigilância em Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2009 fev 12; Seção 1:37.

13. Brasil. Casa Civil. Lei nº 9.431, de 6 de janeiro de 1997. Decreta a obrigatoriedade do Programa de Controle de Infecção Hospitalar em todos os hospitais brasileiros. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 1997 jan 7; Seção 1:165.

Documentos eletrônicos

14. Rede Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008 [citado 2012 fev 5]. 349 p. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>

15. Malta DC, Morais Neto OL, Silva Junior JB. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2011 dez [citado 2012 fev 6];20(4):93-107. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v20n4/v20n4a02.pdf>

Teses e dissertações

16. Waldman EA. Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1991.

17. Daufenbach LZ. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006: situação atual, tendências e impacto da vacinação [dissertação]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 2008.

No caso de ter sido usado algum software para gerenciamento das referências (por exemplo, Zotero, Endnote, Reference Manager ou outro), as mesmas referências deverão ser convertidas para o texto. A exatidão das referências constantes na listagem e a correta citação no texto são de exclusiva responsabilidade dos autores.

Tabelas e figuras

Artigos originais e de revisão deverão conter até 5 tabelas e/ou figuras, no total. Para notas de pesquisa e relatos de experiência, o limite é de 3 tabelas e/ou figuras.

As figuras e as tabelas devem ser colocadas ao final do manuscrito (quando possível) ou em arquivos separados, por ordem de citação no texto, sempre em formato editável. Os títulos das tabelas e das figuras devem ser concisos e evitar o uso de abreviaturas ou siglas; estas, quando indispensáveis, deverão ser descritas por extenso em legendas ao pé da própria tabela ou figura. Tabelas, quadros (estes, classificados e intitulados como figuras), organogramas e fluxogramas devem ser apresentados em meio eletrônico, preferencialmente, no formato padrão do Microsoft Word; gráficos, mapas, fotografias e demais imagens devem ser apresentados nos formatos EPS, JPG, BMP ou TIFF, no modo CMYK, em uma única cor (preto) ou em escala de cinza.

Uso de siglas

Recomenda-se evitar o uso de siglas ou acrônimos não usuais. O uso de siglas ou acrônimos só deve ser empregado quando estes forem consagrados na literatura, prezando-se pela clareza do manuscrito.

Siglas ou acrônimos de até três letras devem ser escritos com letras maiúsculas (exemplos: DOU; USP; OIT). Na primeira citação no texto, os acrônimos desconhecidos devem ser escritos por extenso, acompanhados da sigla entre parênteses. Siglas e abreviaturas compostas apenas por consoantes devem ser escritas em letras maiúsculas. Siglas com quatro letras ou mais devem ser escritas em maiúsculas se cada uma delas for pronunciada separadamente (exemplos: BNDES; INSS; IBGE). Siglas com quatro letras ou mais e que formarem uma palavra (siglema), ou seja, que incluam vogais e consoantes, devem ser escritas apenas com a inicial maiúscula (exemplos: Funasa; DataSUS; Sinan). Siglas que incluam letras maiúsculas e minúsculas originalmente devem ser escritas como foram criadas (exemplos: CNPq; UnB). Para as siglas estrangeiras, recomenda-se a correspondente tradução em português, se universalmente aceita; ou seu uso na forma original, se não houver correspondência em português, ainda que o nome por extenso – em português – não corresponda à sigla (exemplo: UNESCO = Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura). Algumas siglas, popularizadas pelos meios de comunicação, assumiram um sentido nominal: é o caso de AIDS (em inglês), a síndrome da imunodeficiência adquirida, sobre a qual a Comissão Nacional de Aids do Ministério da Saúde (que se faz representar pela sigla CNAIDS) decidiu recomendar que todos os documentos e publicações do ministério nomeiem por sua sigla original do inglês – aids –, em letras minúsculas (Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Manual de editoração e produção visual da Fundação Nacional de Saúde. Brasília: Funasa, 2004. 272p.).

5. ARTIGO ORIGINAL

FOLHA DE ROSTO

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ATENDIDOS NO HEMOCENTRO DE SERGIPE

CLINICAL CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH FALCIFORM DISEASE AT SERGIPE'S HEMOCENTRO

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON ANEMIA FALCIFORME EM EL HEMOCENTRO DE SERGIPE

Marcel Lima Andrade¹, Maria Aurélia da Fonseca Porto²

¹ Acadêmico do sexto ano de medicina da Universidade Federal de Sergipe – Aracaju (SE) – Brasil. E-mail: marcel-94@hotmail.com.br

² Professora Adjunta do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Aracaju (SE) – Brasil. E-mail: mafporto@superig.com

Artigo originado de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe – UFS, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Correspondência:

Marcel Lima Andrade

Avenida Deputado Sílvio Teixeira, 1333, 604B, Jardins

CEP: 49.025-100

Telefone de contato: (79)999424031

E-mail: marcel-94@hotmail.com.br

RESUMO

Objetivo: Descrever as características clínicas dos pacientes com hemoglobinopatias do Hemocentro de Sergipe. **Métodos:** Neste estudo transversal foram coletados dados clínicos dos pacientes portadores de hemoglobinopatias através da leitura dos prontuários. Realizou-se estatística descritiva e análise de variáveis utilizando-se o teste de ANOVA para comparação de médias e o teste exato de Fisher para associação, utilizando em ambos uma significância com $p < 0,05$. **Resultados:** Foram coletados os dados de 96 pacientes. A principal hemoglobinopatia encontrada foi a SS (85,4%), seguida da SC (11,5%) e β -talassemia (3,1%). A principal complicação encontrada foi a hiperferritinemia (50,7%) que teve uma relação direta com a hemotransfusão ($p=0,039$) e os pacientes com mais complicações tinham uma maior idade ($p=0,026$). A hemotransfusão foi necessária em 71,9% dos pacientes, enquanto que a hidroxiureia e o deserafirox em 40,6% e 13,5%, respectivamente. **Conclusão:** A principal hemoglobinopatia encontrada foi SS, teve como principal complicação a hiperferritinemia e o principal tratamento realizado foi a hemotransfusão.

Palavras-chave: Anemia Falciforme, Doença da Hemoglobina SC, Talassemia, Epidemiologia

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical characteristics of patients with hemoglobinopathies at the Blood Center of Sergipe. **Methods:** In this cross-sectional study, clinical data were collected from patients with hemoglobinopathies by reading the medical records. Descriptive statistics and variable analysis were performed using the ANOVA test for comparison of means and Fisher's exact test for association, using a significance level of $p < 0.05$. **Results:** Data were collected from 96 patients. The main hemoglobinopathy found was SS (85.4%), followed by SC (11.5%) and β -thalassemia (3.1%). The main complication was hyperferritinemia (50.7%), which had a direct relationship with blood transfusion ($p = 0.039$) and patients with more complications had an older age ($p = 0.026$). Hemotransfusion was required in 71.9% of the patients, whereas hydroxyurea and deserafirox in 40.6% and 13.5%, respectively. **Conclusion:** The main hemoglobinopathy found was SS, the main complication was hyperferritinemia and the main treatment was hemotransfusion.

Keywords: Sickle cell anemia, Hemoglobin SC disease, Thalassemia, Epidemiology

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas de los pacientes con hemoglobinopatías en el Centro de Sangre de Sergipe. **Métodos:** En este estudio transversal se recogieron los datos clínicos de los pacientes con hemoglobinopatías mediante la lectura de los registros. Se realizó estadística descriptiva y los análisis de las variables empleándose la prueba ANOVA para hacer la comparación entre las medias y la prueba exacta de Fisher por la asociación, empleándose en las dos una significación con el $p < 0,05$. **Resultados:** Se recogieron datos de 96 pacientes. La principal hemoglobinopatía que se encontró fue la SS (85,4%), seguida por la SC (11,5%) y la β -talasemia (3,1%). La principal complicación fue la hiperferritinemia (50,7%), que tenía relación directa con la transfusión de la sangre ($p=0,039$), y los pacientes con más complicaciones tuvieron una mayor edad ($p=0,026$). Se requirió transfusión de sangre en un 71,9% de los pacientes, mientras que la hidroxiurea y deserafirox en un 40,6% y 13,5%, respectivamente. **Conclusión:** La principal hemoglobinopatía que se encontró fue la SS, la principal complicación fue la hiperferritinemia y el tratamiento principal fue la transfusión de la sangre.

Palabras-clave: Enfermedad de células falciformes, Enfermedad de la hemoglobina SC, Talasemia, Epidemiología

INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias correspondem às doenças que cursam com alguma alteração da hemoglobina, proteína presente nas hemácias. A Doença Falciforme se refere a um grupo de patologias na qual há uma substituição da hemoglobina normal do adulto (HbA) por uma variante estrutural (HbS) que confere à hemácia a forma de uma foice (sickle, em inglês) em situações de baixa oxigenação, causando diversas repercussões clínicas¹. Sua forma mais comum e também mais grave decorre da homozigose da mutação da cadeia β S da hemoglobina e é denominada doença falciforme SS ou Anemia Falciforme (AF). Entretanto, esta cadeia pode se combinar com outras mutações estruturais, gerando combinações também sintomáticas, formando as hemoglobinas C e D ou com uma das várias mutações da β -talassemia, outra hemoglobinopatia, que cursa com a redução ou ausência das cadeias betas²⁻⁴.

A doença falciforme é a hemoglobinopatia mais comum no mundo. No Brasil, é a doença hereditária monogênica mais comum, ocorrendo, predominantemente, entre afrodescendentes. Sua proporção na população é heterogênea, variando de acordo com a composição étnica de cada região^{2,5-6}. A β -talassemia, por sua vez, tem uma menor prevalência no país, sendo mais comum no sul e sudeste, visto que seus genes são mais comuns em indivíduos descendentes de povos da região do Mediterrâneo⁷, enquanto a α -talassemia é ainda mais rara, apesar da grande quantidade de formas variantes do gene da alfa globina no país⁸.

A falcização das hemácias de maneira irreversível, assim como o acúmulo de cadeias alfa ou beta nas talassemias, traz para o paciente diversas consequências, tendo suas manifestações clínicas decorrentes principalmente das lesões orgânicas causadas pela hemólise, obstrução vascular e inflamação^{2,9}. Essas consequências geram grande morbimortalidade para os pacientes¹⁰ e podem se manifestar por meio de diferentes eventos agudos, bem como cursar com alterações em órgãos e sistemas que levam à instalação de patologias de curso crônico¹¹⁻¹².

Os avanços nos estudos dos últimos anos permitiram o desenvolvimento de novas abordagens e manejos no tratamento das hemoglobinopatias, melhorando a qualidade de vida desses pacientes¹¹. Diferentes terapêuticas como o uso da hidroxiureia, das transfusões sanguíneas e do transplante de medula óssea, cada qual com sua devida indicação, têm contribuído para redução dos eventos adversos e das taxas de mortalidade da doença¹²⁻¹⁴.

Apesar de vários trabalhos mostrarem a prevalência das hemoglobinopatias no Brasil, ainda não existem estudos que mostrem a real prevalência desses pacientes no estado de Sergipe. Além disso, identificar os principais eventos agudos e complicações decorrentes da fisiopatologia da doença ou do tratamento é fundamental para traçar medidas de intervenção no tocante a uma melhor abordagem a esses pacientes na urgência, como também no manejo clínico dos mesmos durante o acompanhamento ambulatorial. Este estudo, desse modo, tem por finalidade descrever o paciente com hemoglobinopatia atendido no Hemocentro de Sergipe (HEMOSE), bem como descrever os aspectos sócio demográficos, principais eventos agudos ocorridos, ocorrência de complicações, além do tratamento realizado.

METODOLOGIA

O presente trabalho constitui-se em um estudo observacional, descritivo, exploratório, retrospectivo e de delineamento transversal. A amostra foi não probabilística, constituída pelos pacientes atendidos no HEMOSE considerados ativos, ou seja, que tiveram sua última consulta há menos de dois anos. Os dados foram coletados nos meses de junho a setembro de 2016 por meio de consulta dos prontuários.

A partir da leitura dos prontuários foram anotadas diferentes variáveis, agrupadas em: dados sócio demográficos (sexo, idade, cor, naturalidade), hematológicos (hemoglobinopatia, tipagem sanguínea, fator Rh), eventos agudos (crises álgicas, acidente vascular encefálico, síndrome torácica aguda, crise aplásica, colecistite, priapismo), complicações crônicas (hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, complicações ortopédicas, complicações oftalmológicas, úlceras em membros inferiores, hiperferritinemia) e tratamento (transfusões nos últimos cinco anos, reação transfusional, anemia hemolítica auto-imune, uso de deferasirox, uso de hidroxiureia).

Realizou-se análise descritiva simples com média e frequência simples e relativa. Nem todas as variáveis estavam descritas nos prontuários, o que modificou o n total de algumas delas. Os dados quantitativos foram representados por meio de média e desvio padrão e os dados qualitativos através de tabelas de frequência. Para comparação da média de idade entre os quatro grupos do número de complicações, utilizou-se o teste de ANOVA e para avaliar associação entre a variável categórica hiperferritinemia e as variáveis hemotransfusão e sexo foi utilizado o teste exato de Fisher. Adotou-se como significante os resultados que tiveram um $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe sob o protocolo CAAE nº 57103916.2.0000.5546.

RESULTADOS

Foram coletados os dados de 96 pacientes portadores de hemoglobinopatias atendidos no HEMOSE, dos quais 58 (60,4%) eram do sexo feminino. A média de idade da amostra foi de $29,0 \pm 16,1$ anos, sendo que a faixa etária com mais indivíduos foi de 30 a 39 anos, seguida de 20 a 29 anos. Havia o registro da cor de 35 pacientes, que em sua maioria eram pardos (85,7%). Quanto ao estado civil, 76 (80,9%) eram solteiros e 15 (16,0%) eram casados, já em relação à naturalidade, 46 (47,9%) eram naturais do interior do estado de Sergipe e 34 (35,4%) eram oriundos da capital, Aracaju. Através dos resultados da eletroforese de hemoglobina, 82 (85,4%) tinham homozigose para o gene S, 11 (11,5%) eram portadores da hemoglobinopatia SC e 3 (3,1%) possuíam β -talassemia. O grupo sanguíneo mais presente foi o tipo O (56,5%), seguido dos tipos A (21,7%), B (20,3%) e AB (1,4%) (**tabela 1**).

Em relação às principais complicações decorrentes das doenças falciformes, a mais prevalente foi a hiperferritinemia (50,7%), seguida da crise álgica (44,9%), da úlcera em membros inferiores (24,0%) e do acidente vascular encefálico (14,6%) (**tabela 2**). Quanto ao número de complicações apresentadas por cada paciente, 27 (28,1%) não apresentavam nenhuma das complicações avaliadas nesse estudo, 40 (41,7%) apresentavam apenas uma complicação, 19 (19,8%), duas e 10 (10,4%), três ou mais. Observou-se também que a média de idade dos pacientes com mais complicações era maior do que aqueles que não tinham nenhuma. Enquanto os pacientes que não tinham complicações tinham em média $23,9 \pm 19,0$ anos, a média daqueles que tinham três ou mais complicações era de $38,0 \pm 11,1$ anos, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,026$) (**tabela 3**).

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos portadores de hemoglobinopatias atendidos no HEMOSE.

Característica	n=96	(%)
Faixa etária		
0 a 9 anos	11	(11,5)
10 a 19 anos	19	(19,8)
20 a 29 anos	20	(20,8)
30 a 39 anos	27	(28,1)
40 a 49 anos	9	(9,4)
50 anos ou mais	10	(10,4)
Gênero		
Feminino	58	(60,4)
Masculino	38	(39,6)
Cor¹		
Pardo	30	(85,7)
Negro	4	(11,4)
Branco	1	(2,9)
Estado Civil²		
Solteiro	76	(80,9)
Casado	15	(16,0)
Divorciado	2	(2,1)
Viúvo	1	(1,1)
Naturalidade		
Interior de Sergipe	46	(47,9)
Aracaju	34	(35,4)
Outros Estados	16	(16,7)
Hemoglobinopatia		
SS	82	(85,4)
SC	11	(11,5)
β -talassemia	3	(3,1)
Tipagem sanguínea³		
Grupo O	39	(56,5)
Grupo A	15	(21,7)
Grupo B	14	(20,3)
Grupo AB	1	(1,4)
Fator Rh³		
Positivo	58	(84,1)
Negativo	11	(15,9)

¹Não havia o registro de 61 pacientes

²Não havia o registro de 2 pacientes

³Não havia o registro de 27 pacientes

Tabela 2. Eventos adversos ocorridos entre os pacientes portadores de hemoglobinopatias atendidos no HEMOSE.

Evento Adverso	n	(%)
Agudo		
Crise álgica	31	(32,3)
Acidente vascular encefálico	14	(14,6)
Colelitíase	12	(12,5)
Priapismo	3	(7,9) ¹
Síndrome torácica aguda	2	(2,1)
Crise aplásica	0	(0,0)
Crônico		
Hiperferritinemia	35	(50,7)
Úlcera em membros inferiores	23	(24,0)
Insuficiência cardíaca	6	(6,3)
Alterações ortopédicas	6	(6,3)
Alterações oftalmológicas	5	(5,2)
Hipertensão pulmonar	3	(3,1)
Doença renal crônica	3	(3,1)

¹Entre pacientes do sexo masculino

Tabela 3. Idade média dos pacientes com hemoglobinopatias de acordo com o número de complicações apresentadas

	3 ou mais complicações	2 complicações	1 complicação	Nenhuma complicação	P
n(%)	10(10,4)	19(19,8)	39(40,6)	28(29,2)	
Idade (anos)	38,0±11,1	36,3±14,8	27,8±14,0	23,9±19,0	0,017

Teste de ANOVA. Nível de significância $p < 0,05$.

Foi constatado que 69 pacientes (71,9%) necessitaram realizar transfusões sanguíneas, com uma média de $15,0 \pm 18,8$ unidades de concentrado de hemácias por paciente nos últimos cinco anos. Destes, apenas 2 (2,1%) tiveram alguma manifestação de reação transfusional e 1 (1,0%) desenvolveu anemia hemolítica auto-imune. O aumento do valor sérico da ferritina acima dos níveis considerados normais (1000 ng/ml) ocorreu em 26 (27,1%) dos pacientes. Ao tentar relacionar a presença da hiperferritinemia com outras variáveis, observou-se que ela esteve diretamente relacionada às transfusões sanguíneas ($p=0,039$), porém não apresentou diferença estatística entre os sexos ($p=0,458$) (**tabela 4**). O uso do quelante de ferro (deferassirox) foi observado em 13 (13,5%) pacientes; por sua vez, a hidroxiureia entrou no plano terapêutico de 39 (40,6%), sendo todos portadores de doença falciforme.

Tabela 4. Distribuição dos pacientes segundo valor sérico de ferritina e realização de transfusão sanguínea e sexo

	Ferritina > 1000	Ferritina < 1000	Total	p
	ng/dl	ng/dl		
	n(%)	n(%)		
Transfusão sanguínea				0,022
Presente	23(33,3)	46(66,7)	69(100)	
Ausente	3(11,1)	24(88,9)	27(100)	
Sexo				0,458
Masculino	11(28,9)	27(71,1)	38(100)	
Feminino	15(25,9)	43(74,1)	58(100)	

Teste exato de Fisher. Nível de significância $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

As três hemoglobinopatias que representam problemas de saúde pública no Brasil são as hemoglobinopatias S, C e a β -talassemia, que têm suas respectivas prevalências na população geral 6%, 1% e 5%⁷. Por ser um país caracterizado pela grande diversidade étnica e miscigenação, as diferentes populações em suas regiões fazem com que a prevalência de determinados genes seja bastante diferente. Sendo assim, a prevalência do gene S é maior nos estados do norte e nordeste (6 a 10%), enquanto que a presença de genes da talassemia são maiores em populações descendentes de regiões do Mediterrâneo, como no sul e sudeste⁶⁻⁷. Esses dados justificam o fato de que em nosso estudo a homozigose para o gene S também ser a hemoglobinopatia mais prevalente, representando 85,4% dos pacientes, enquanto que apenas 3,1% possuíam a β -talassemia e a α -talassemia não ser observada em nenhum caso.

Os genes que controlam a produção da cadeia globina beta estão localizados no cromossomo 11 e, portanto, não estão relacionados aos cromossomos sexuais^{1,3}. Em nosso estudo, assim como na literatura, encontramos uma maior proporção de mulheres (60,4%), o que pode estar relacionado ao fato de que estas são mais frequentes na população brasileira e também procurarem com mais frequência os serviços de saúde^{10,15}.

Apesar de os estudos mostrarem maior prevalência de indivíduos negros^{3,12,15}, no presente trabalho, a maioria eram pardos, entretanto, vale ressaltar que muitos prontuários não tinham o registro da cor dos pacientes e o mesmo é feito a partir de uma avaliação subjetiva do profissional que o atende, além da nossa grande miscigenação.

Em Sergipe, desde a instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal através da portaria 451/SAS/MS de 18/10/2001¹⁶, o Hospital Universitário tornou-se o Serviço de

referência de Triagem Neonatal do Estado e passou a acompanhar parte dos novos pacientes diagnosticados com as hemoglobinopatias, o que justifica uma proporção maior de indivíduos adultos na população deste estudo. Por outro lado, observa-se que há poucos indivíduos com idade mais elevada. Wierenga et al (2001)¹⁷ demonstraram em um estudo de coorte realizado na Jamaica que a mediana de sobrevivência dos homens foi de 53 anos e de 58,5 para as mulheres com anemia falciforme. O diagnóstico neonatal e subseqüentes medidas preventivas aliadas aos avanços nas terapias desses pacientes levaram e levarão a reflexos positivos sobre a morbimortalidade e o aumento da expectativa de vida¹⁸.

A doença falciforme é uma patologia que cursa com uma resposta inflamatória crônica. Suas conseqüências são diversas e variadas, dependendo do órgão acometido. Mais da metade dos pacientes (71,9%) desenvolveu algum tipo de complicação até o momento do estudo, mostrando a importância do acompanhamento destes pacientes para que os mesmos obtenham o manejo adequado e sejam minimizadas potenciais alterações residuais, visto que como demonstrado, um tempo maior de doença pode ser fator importante para a ocorrência de múltiplas complicações.

Loureiro (2005)¹⁸ descreveu que a principal via de admissão desses pacientes nas unidades hospitalares ocorre pela emergência e tem como sua principal causa a crise álgica. As frequências nos estudos são variáveis, mas sempre elevadas¹⁰⁻¹¹. Neste estudo, uma das principais complicações encontradas também foi a crise álgica, descrita em 32,3% dos pacientes. Vale ressaltar ainda que muitos pacientes são capazes de diagnosticarem suas crises e se automedicam, não procurando serviços de saúde em todas as ocasiões.

As crises álgicas podem ser desencadeadas por estresse físico ou emocional e resfriamento da pele, entretanto as infecções são fatores mais comuns²⁰⁻²¹. Um caso especial, a infecção pelo Parvovírus B19 também é responsável por uma grande destruição de células hematológicas e é conhecida como crise aplásica. Essa complicação não foi observada em nosso estudo, já que é muito mais comum em crianças²¹.

Outro evento comum em indivíduos mais novos é o acidente vascular encefálico (AVE), complicação grave de elevada morbimortalidade. A doença falciforme é a principal causa de AVE na infância. Cerca de 5 a 10% dos pacientes com anemia falciforme apresentam essa complicação por volta dos 20 anos, por sua vez, o risco de isquemia cerebral silenciosa ou sintomática no decorrer da vida deste paciente é de 30%^{9,22}. No presente estudo, a prevalência foi de 14,6%, também reflexo do perfil etário atendido no serviço. Entretanto, por ser o único centro de hemoterapia público do estado, o HEMOSE recebe pacientes das demais instituições com AVE para realização das hemotransfusões crônicas.

Priapismo é uma ereção peniana prolongada, dolorosa e duradoura, sem estímulo sexual, que se não tratada adequadamente, pode levar a fibrose ou impotência^{12,23}. Mais comum nos pacientes com hemoglobinopatia SS, também pode ocorrer nas outras formas da doença falciforme. Nosso resultado foi de 7,9% entre os homens (todos com doença falciforme SS), semelhante quando comparado a outros estudos baseados em admissões hospitalares, que tiveram uma porcentagem de 2% a 6% em pacientes falciformes²³.

Neste estudo, 12 pacientes avaliados possuíam cálculos. A hemólise das hemácias falcêmicas predispõe à formação de cálculos biliares pelo acúmulo de bilirrubinato de cálcio. A presença desses cálculos nas vias biliares aumenta as chances de o paciente falciforme ter episódios de dor abdominal, colecistite, coledocolitíase, pancreatite e infecções, sendo indicada, por alguns autores, a colecistectomia profilática nesses pacientes¹⁰.

As complicações crônicas, semelhante a outras patologias de curso prolongado, interferem na qualidade de vida dos doentes. O uso de medicações diárias, as visitas periódicas a diversos profissionais de saúde e as alterações morfofuncionais causadas pelas sequelas são fatores que contribuem para isso. A úlcera em membros inferiores é um exemplo frequente entre os falcêmicos e foi uma importante complicação encontrada em nosso estudo, com prevalência de 24% dos pacientes, sendo todos com hemoglobinopatia SS. Essa alta taxa vai de acordo com estudo que mostram que elas ocorrem entre 8% a 10% dos pacientes homozigotos, com relatos de incidência de mais de 50% em pacientes de áreas tropicais²⁴ e são caracterizadas pelo seu curso crônico, cicatrização lenta, espontâneas ou decorrentes de pequenos traumas e grande recidiva, necessitando de uma abordagem multidisciplinar²⁵. O difícil acesso a serviços multidisciplinares por pacientes do interior do estado e o curso lento e prolongado de tratamento também podem estar contribuindo para essa alta prevalência.

Outros eventos crônicos que acometem esses pacientes são a hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca, que tem prevalência variável entre os estudos e que no nosso foram de 3,1% e 6,3%, respectivamente. Uma circulação hiperdinâmica e alto fluxo compensatório decorrentes da anemia parecem estar envolvidos na gênese dessas alterações²⁶⁻²⁷. A nefropatia, observada em 3 pacientes, também é comum, podendo até acometer um terço dos adultos jovens e contribui para as taxas de mortalidade para a doença²⁸.

A presença de retinopatia foi registrada em 5,2% dos pacientes, porém, ao comparar a presença desta alteração nas diferentes hemoglobinopatias, 18,2% dos pacientes com hemoglobinopatia SC possuíam essa alteração contra apenas 3,7% dos portadores de hemoglobinopatia SS. Essa maior prevalência nos pacientes SC vai de acordo com outros estudos que também mostraram a maior frequência nessa patologia^{26,29}. A necrose avascular

de algumas estruturas ósseas, outra complicação decorrente da vaso-oclusão tem na anemia falciforme sua principal causa na infância e foi encontrada em 6 pacientes do nosso estudo²⁶.

O desenvolvimento de novas terapias conseguiu modificar a história natural das hemoglobinopatias, aumentando sua expectativa de vida. Uma das principais responsáveis por essa mudança é a hidroxiureia, uma droga que estimula o aumento da produção de hemoglobina fetal e interfere no mecanismo de polimerização da HbS de forma que a doença se manifesta de maneira mais branda e também é indicada em alguns casos de β -talassemia^{2,26}. Seu uso não é indicado para todos os pacientes, apenas aqueles com crises álgicas recorrentes ou disfunções orgânicas graves, o que correspondeu a 39 pacientes do nosso estudo^{12,30}. Apesar de mais de 70% apresentarem algum tipo de complicação, a hidroxiureia não vem sendo usada em pacientes com úlceras, sendo a transfusão e o tratamento local a terapia de escolha neste grupo, justificando esta proporção do uso de hidroxiureia no nosso grupo.

Nosso estudo encontrou que muitos pacientes necessitaram transfusões sanguíneas (71,9%). Este número é esperado, já que muitas complicações decorrentes das hemoglobinopatias tem como tratamento a hemotransfusão^{2,11-12}. O número de unidades transfundidas é variável, pois sua indicação depende de cada caso, seja por conta dos sintomas causados pela anemia ou como forma de tratamento de algumas complicações como o AVE ou o priapismo, por exemplo. O número de reações à transfusão foi baixo (3,1%), o que se deve às melhorias no processo de preparo das bolsas de sangue, na fenotipagem das mesmas em todos os pacientes com hemoglobinopatias, protocolo assumido nos hemocentros.

Entretanto, apesar do avanço no tratamento, algumas complicações são inerentes ao mesmo. Um exemplo é a hiperferritinemia desenvolvida nos pacientes submetidos a múltiplas transfusões. Pacientes com doenças hemolíticas estão propensos a desenvolver a hiperferritinemia, porém como demonstrado em nosso estudo e em demais publicações^{6,12}, a hemotransfusão está diretamente relacionada a sua ocorrência. Mais da metade dos pacientes (50,7%) desenvolveram a hiperferritinemia, sendo esta a principal complicação observada, e 26 ultrapassaram o valor de 1.000 ng/dL, o que indicaria o uso de quelantes de ferro. Entretanto, somente 13 pacientes fizeram uso do deserafirox. Esse número reduzido se deve ao fato da dificuldade de os pacientes terem a liberação do medicamento nos órgãos responsáveis, à má adesão de alguns pacientes ao tratamento e à resolução espontânea de alguns casos, sem a necessidade da medicação.

As consequências do desenvolvimento da doença falciforme no indivíduo são variadas e resultantes não apenas da fisiopatologia da doença como também das abordagens terapêuticas necessárias. Além disso, elas podem ocorrer em qualquer faixa etária e em diferentes níveis de gravidade. A prevenção e identificação dessas comorbidades são fundamentais para uma adequada promoção de saúde e diminuição da morbimortalidade.

Nosso estudo, sendo ele baseado em dados secundários, tem como limitação a dependência do registro de terceiros em prontuário para obtenção dos dados, o que leva à subnotificação de determinadas características, diferenciando as prevalências apresentadas da prevalência real. Por não concentrar todos os pacientes com doença falciforme, também não se pode abranger as características da população deste estudo a todos os doentes do estado. Outra questão importante é que por ser um estudo observacional transversal, não se pode inferir relações de causa e risco entre as variáveis, mas apenas sugerir-las. O número pequeno da amostra também resultou na impossibilidade do estabelecimento de algumas relações por não ser suficiente para obtenção de uma significância estatística.

Conclui-se então que a principal hemoglobinopatia dos pacientes atendidos no HEMOSE é a doença falciforme tipo SS, indivíduos mais velhos possuíam mais complicações e as mais frequentes foram a hiperferritinemia, as crises álgicas e as úlceras em membros inferiores. O principal tratamento realizado foram as hemotransfusões, seguido do uso da hidroxiureia. A maioria dos pacientes são do sexo feminino, pardos, possuem entre 30 e 39 anos, provenientes de cidades do interior de Sergipe.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE).

CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

Marcel Lima Andrade – aquisição de dados, redação do artigo, análise estatística e interpretação dos dados.

Maria Aurélia da Fonseca Porto – concepção, desenho, interpretação dos dados e revisão crítica do conteúdo intelectual.

REFERÊNCIAS

1. Murayama M. Structure of sickle cell hemoglobin and molecular mechanism of the sickling phenomenon. *Clin Chem* 1967;12:578-88.
2. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genetics in Medicine* 2010;12(2):61-76.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480-7.
4. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev* 2003;17:167-78.
5. Lidani KCF, Barros RF, Bovo F. Relationship between the prevalence of hemoglobin S and The ethnic background of blood donors in Paraná state. *J Bras Patol Med Lab* 2015;51(4):212-7.
6. Cançado RD, Williams TN. Sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):203-6.
7. Ramalho AS, Magna LA, Patva-e-Silva RB. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003;19(4):1195-9.
8. Kimura EM, Oliveira DM, Jorge SE, Ribeiro DM, Zaccariotto TR, Santos MNN et al. Investigating alpha-globin structural variants: a retrospective review of 135,000 Brazilian individuals. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37(2):103-8.
9. Souza JM, Rosa PEL, Souza RL, Castro GFP. Fisiopatologia da Anemia Falciforme. *Rev Transformar* 2016;8:162-79.
10. Martins PRJ, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbidity-mortality in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010;32(5):378-83.
11. Mainous AG, Tanner RJ. Attitudes toward Management of Sickle Cell Disease and Its Complications: A National Survey of Academic Family Physicians. *Anemia* 2015;2015:6.
12. Chakravorty S, Williams TN. . Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Arch Dis Child* 2015;100:48-53.
13. Simões BP, Peroni F, Costa T, Barros GN, Darrigo JR, Grecco CS *et al.* Allogenic bone narrow transplantation in sickle-cell diseases. *Rev Assoc Med Bra* 2016;62(suppl1):16-22.
14. Araújo OMR, Ivo ML, Ferreira Júnior MA, Pontes ERJC, Bispo IMGP, Oliveira ECL. Sobrevida e mortalidade em usuários e não usuários de hidroxíureia com doença falciforme. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2015;23:67-73.
15. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Epidemiologic and social aspects of sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010;32(3):203-8.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 451, de 19 de outubro de 2001. Habilitação do Estado para o Programa Nacional de Triagem Neonatal por meio da fundação Universidade Federal de Sergipe – Hospital Universitário. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2001 out.
17. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinicbased population study. *Lancet*. 2001;357(9257):680-3.
18. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2005;39(6):943-9.
19. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988;81(6):749-55.
20. Filho ILS, Ribeiro GS, Moura PG, Vochi ML, Cavalcante AC, Serpa MJA. Manifestações clínicas agudas na primeira e segunda infâncias e características moleculares da doença falciforme em um grupo de crianças do Rio de Janeiro. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012;34(3):196-201.
21. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr* 2004;80(5):347-54.
22. Ângulo IL. Stroke and other vascular complications of the Central Nervous System in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):262-7.
23. Vicari P, Figueiredo MS. Priapismo na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):275-8.
24. Paladino SF. Leg ulcers in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):288-90.
25. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Úlceras: prevenção e tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
26. Figueiredo MS, Kerbaui J, Lourenço DM. Guia de Hematologia. São Paulo: Manole, 2010.
27. Padua AI, Martinez JAB. Sickle cell anemia: a significant potential cause of pulmonar hypertension in Brazil. *J. Bras. Pneumol* 2012;38:143-4.
28. Magalhães IQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):279-84.
29. Freitas LG, Isaac DL, Tannure WT, Lima EV, Abud MB, Tavares RS, et al. Alterações retinianas apresentadas em pacientes portadores de hemoglobinopatia falciforme atendidos em um Serviço Universitário de Oftalmologia. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(5):335-7.
30. Silva-Pinto AC, Ângulo IL, Brunetta DM, Neves FIR, Bassi SC, Santis GC, Covas DT. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *São Paulo Med J* 2013;131(4):238-43.

6. ANEXOS

6.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

<p>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE/ HU-</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil dos pacientes com doença falciforme em pacientes atendidos no Hemocentro de Sergipe

Pesquisador: MARIA AURELIA DA FONSECA PORTO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57103916.2.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.648.411

Apresentação do Projeto:

Apesar de vários trabalhos mostrarem a prevalência das doenças falciformes no Brasil, ainda não existem estudos que mostrem a real prevalência desses pacientes no estado de Sergipe. Além disso, identificar os principais eventos agudos e complicações decorrentes da fisiopatologia da doença ou do tratamento é fundamental para traçar medidas de intervenção no tocante a uma melhor abordagem a esses pacientes na urgência, bem como no manejo clínico dos mesmos durante o acompanhamento ambulatorial.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com doença falciforme atendidos e acompanhados no Hemocentro de Sergipe

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

SEM RISCOS

Benefícios:

Será conhecido o perfil dos pacientes de hemoglobinopatia acompanhados no hemocentro, visto que há pouco tempo começou a ser referência para este tipo de acompanhamento, beneficiando o

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº	CEP: 49.060-110
Bairro: Senador	
UF: SE Município: ARACAJU	
Telefone: (79)2105-1805	E-mail: cephu@ufse.br

Continuação do Parecer: 1.648.411

serviço na melhoria do acompanhamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo do perfil dos indivíduos com doença falciforme atendidos no Hemocentro de Sergipe será concebido como um estudo descritivo exploratório retrospectivo, utilizando-se dados secundários dos prontuários. Serão selecionados para o estudo todos os indivíduos que foram atendidos e são acompanhados no HEMOSE no período de 2012 a 2016.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Constam

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_676140.pdf	16/06/2016 10:15:32		Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa.docx	01/06/2016 11:53:45	MARIA AURELIA DA FONSECA PORTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	01/06/2016 11:45:32	MARIA AURELIA DA FONSECA PORTO	Aceito
Outros	Documentohemose.pdf	01/06/2016 11:48:15	MARIA AURELIA DA FONSECA PORTO	Aceito
Folha de Rosto	DocprofaAureliafolha.pdf	11/05/2016 08:45:36	MARIA AURELIA DA FONSECA PORTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 26 de Julho de 2016

Assinado por:
Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Beltrão s/nº
Bairro: São João CEP: 49.060-110
UF: SE Município: ARACAJU
Telefone: (79)2105-1805 E-mail: cep@ufse.br

6.2. ANEXO 2 - Aprovação do HEMOSE

Aracaju, 05 de Janeiro de 2016

Dra. Lourdes Alice de Holanda Marinho

Coordenadora Técnica do Hemocentro de Sergipe

Cara Coordenadora,

Venho através deste, solicitar autorização para a realização de um trabalho de cunho científico segundo o projeto que segue em anexo. Esta autorização visa permitir o meu acesso e do aluno Marcel Lima Andrade aos dados dos prontuários dos pacientes com hemoglobinopatias. Consta no momento de um projeto de caráter apenas descritivo e garante o sigilo dos pacientes.

Atenciosamente,

Dra. Maria Aurélia da Fonseca Porto

Médica Hematologista do Hemocentro de Sergipe/Professora do curso de Medicina da UFS.

Assento autorizado a pesquisa dos dados mencionados. Informo que os dados foram publicados utilizando o nome e logomarca do HEMOSE.
5/01/2016

Dra. Maria Aurélia da Fonseca Porto
Hematologista
Transparência da Medicina Clínica
CRM 2270