



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

MÁRCIO MEDEIROS NOGUEIRA DOS SANTOS

**PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME
ACOMPANHADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO NORDESTE DO
BRASIL – UM ESTUDO COORTE**

ARACAJU
2018

MÁRCIO MEDEIROS NOGUEIRA DOS SANTOS

**PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME
ACOMPANHADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO NORDESTE DO
BRASIL – UM ESTUDO COORTE**

Monografia apresentada à Universidade Federal de
Sergipe como um dos pré-requisitos para a conclusão do
curso de Medicina

ARACAJU

2018

MÁRCIO MEDEIROS NOGUEIRA DOS SANTOS

**PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME
ACOMPANHADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO NORDESTE DO
BRASIL – UM ESTUDO COORTE**

Monografia apresentada à Universidade Federal de
Sergipe como um dos pré-requisitos para a conclusão do
curso de Medicina

Aracaju: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Osvaldo Alves de Menezes Neto
(**Orientador** – Universidade Federal de Sergipe)

(**Membro 1** – Universidade Federal de Sergipe)

(**Membro 2** – Universidade Federal de Sergipe)

(**Membro 3** – Universidade Federal de Sergipe)

DEDICATÓRIA

Dedico essa monografia primordialmente a Deus pela longanimidade e sabedoria ao longo da graduação. A minha família, por serem meu alicerce desde o princípio dessa trajetória. Aos meus primos Ivo e Hugo Casais. A minha namorada, Maria Clara, por estar sempre ao meu lado, em todos os momentos. A minha amiga Ana Carolina, com quem dividi bons momentos na graduação. Ao meu orientador, Dr. Osvaldo, pela paciência, orientação e amizade nesse período. E aos amigos Max, Rivaldo, Rosalvo e Wesley.

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Porcentagem
AF	Anemia Falciforme
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
DCV	Doença Cerebrovascular
DF	Doença Falciforme
DTC	Doppler Transcraniano
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbA₂	Hemoglobina A ₂
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HEMOES	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo
HPLC	Cromatografia líquida de alta resolução
HU	Hidroxiuréia
IEF	Eletroforese de foco isoeletrico
LDH	Desidrogenase láctica
MS	Ministério da Saúde
NO	Óxido Nítrico
O₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
Po₂	Pressão parcial de Oxigênio
SaO₂	Saturação Arterial de Oxigênio
SC	Hemoglobinopatia SC
SNC	Sistema Nervoso Central
STA	Síndrome Torácica Aguda
SS	Homozigoto para hemoglobina S
β	Beta

Sumário

I. REVISÃO DE LITERATURA	8
1. Introdução	8
2. Fisiopatologia	9
3. Quadro clínico	11
3.1 Crise algica	11
3.2 Síndrome torácica aguda	12
3.2 Infecções	13
3.4 Sequestro esplênico	13
3.5 Priapismo	14
3.6 Acidente Vascular Cerebral	15
3.7 Osteonecrose	15
3.8 Úlceras	16
3.9. Colelitíase	17
3.10. Retinopatia	17
3.11. Cardiopatia	18
3.12. Nefropatia	18
4. Diagnóstico	19
5. Tratamento	19
5.1 Terapia Transfusional	20
5.2 Hidroxiuréia	21
5.3 Transplante de células-tronco hematopoéticas	23
II. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
III. NORMAS DE PUBLICAÇÃO	29
IV. ARTIGO CIENTÍFICO	34
Resumo:	35
Abstract:	36
1. Introdução	36
2. Metodologia	37
4. Discussão	39
5. Conclusão	42
6. REFERÊNCIAS	42
ANEXOS	46

I. REVISÃO DE LITERATURA

1. Introdução

As doenças falciformes (DF) são as hemoglobinopatias de maior importância no meio médico, devido a sua frequência e morbidade. Originária da África, a DF resulta de uma mutação no gene que produz a hemoglobina A (HbA), levando a uma formação de outro tipo de hemoglobina, a hemoglobina S (HbS), que assume o formato de meia-lua ou de foice gerando uma oxigenação sanguínea inadequada, resultando em inúmeras intercorrências como: anemia hemolítica crônica, vasculopatia, fenômenos vaso-oclusivos e lesão orgânica e crônica generalizada.^{1,2}

A prevalência das diversas formas da DF e do traço falciforme varia no mundo e nas diversas regiões do Brasil, com maior prevalência nas regiões Norte e Nordeste do país, em especial nas populações afrodescendentes. De acordo com publicações da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que, 270 milhões de pessoas no mundo possuam genes que determinam a presença de Hb anormais. No Brasil, ocorre uma dispersão desses genes anormais, devido a miscigenação entre os povos colonizados, principalmente daqueles que originam as falcemias e as talassemias, tornando a DF a doença hereditária monogênica mais comum no nosso país.²⁷

A DF é uma doença inflamatória crônica permeada de episódios agudos, tendo como consequência níveis elevados de morbidade e mortalidade.³ O quadro clínico é dominado por anemia hemolítica crônica de graus variados e por fenômenos vaso-oclusivos e suas consequências, levando o paciente a buscar os serviços de emergência com frequência. O quadro clínico do paciente com DF varia de acordo com os diferentes genótipos e de paciente para paciente com o mesmo genótipo, sendo o genótipo homozigótico para HbS (anemia falciforme) associado a quadros de maior gravidade.²

Segundo Pimentel, os primeiros programas de triagem neonatal para doença falciforme no Brasil surgiram na década de 1990, sendo efetivado a inclusão da triagem para hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), somente em junho de 2001, através da portaria nº 822/01, do Ministério da Saúde (MS), programa que antes era limitado a investigação da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito.²⁸ Em agosto de 2005, através da portaria 1.391, o MS instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com DF e outras hemoglobinopatias, visando à organização da rede de assistência aos portadores, com consequente influência para a redução de morbimortalidade da DF.³

A DF está relacionada a diversas complicações agudas e crônicas, sendo causa de importante morbidade e de morte prematura, o que gera uma expectativa de vida significativamente mais curta para essa população variando de 42 a 53 anos o sexo masculino e de 48 a 58 anos para o sexo feminino.⁴¹

2. Fisiopatologia

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia de transmissão genética, causada pela substituição de um resíduo de glutamato por um resíduo de valina na posição 6 da extremidade N-terminal da cadeia β da globina (GAG→GTC), promovendo alteração das propriedades físico-químicas da hemoglobina, resultando na produção de uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (HbS).^{5,6} No estado de desoxigenação, as moléculas de HbS sofrem polimerização, aumentando a viscosidade do citosol eritrocitário a medida que são formados os agregados de HbS. Com a desoxigenação contínua, as moléculas de HbS agregadas são montadas em fibras em forma de agulhas longas no interior do eritrócito, fazendo com que a célula perca seu formato discoide, tornando-se alongada com filamentos na sua extremidade, semelhante a forma de uma foice ou lua crescente.⁵

Fatores que diminuem a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, como a diminuição do pH sérico, aumentam o percentual de HbS desoxigenada em qualquer tensão de oxigênio, ocasionando uma tendência a formação polímeros de HbS, levando a lesão cumulativa eritrocitária. O crescimento dos polímeros de HbS promove uma herniação pelo esqueleto membranoso eritrocitário, que é projetada na bicamada lipídica, a desorganização intensa na estrutura da membrana resulta no influxo de íons cálcio, o que induz a ligação cruzada de proteínas da membrana, alterando a funcionalidade da bomba de sódio e potássio, com consequente efluxo de potássio e água.^{5,6}

Com a persistência dos episódios de falcização, os eritrócitos tornam-se cada vez mais desidratados, densos e rígidos, favorecendo ao acúmulo de HbS. As altas concentrações de HbS aumentam a probabilidade de ocorrência de agregação e polimerização durante determinado período de desoxigenação. Portanto, a desidratação intracelular, que aumenta a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), facilita a formação de células falciformes.⁵

Quando gravemente lesadas, as células eritrocitárias são convertidas em células irreversivelmente falciforme, que permanece não deformáveis independente do seu estado de oxigenação.⁶ No estado irreversível as células não circulam adequadamente na

microcirculação, e acabam provocando uma obstrução do fluxo sanguíneo capilar, ou sofrem hemólise de forma precoce, através de mecanismo extra vascular ou intravascular.

O grau de hemólise extra vascular está diretamente relacionado com a porcentagem de células irreversivelmente falciformes, que são prontamente sequestradas e removidas por fagócitos mononucleares, enquanto a intravascular, está relacionada com a fragilidade mecânica das células falciformes.⁵ A hemólise crônica de hemácias falciformes libera hemoglobina livre e arginase, enzima que utiliza o substrato usado para a produção de óxido nítrico (NO), que é um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, causando redução local desta substância, podendo ocasionar estase eritrocitária, falcização e trombose.^{7,5}

O tempo de trânsito dos eritrócitos pelo leito microvascular é um fator importante no processo de falcização. A maioria dos leitos normais são muito curtos para permitir a ocorrência de uma agregação importante da HbS desoxigenada, todavia, leitos com tempos de transito lentos (como baço e medula óssea normais), são proeminentemente afetados, promovendo um maior tempo de desoxigenação, e consequente aumento na adesão dos eritrócitos falciformes ao endotélio, propiciando o processo de oclusão microvascular e hipóxia local, desencadeando fenômenos inflamatórios, que podem ser mais intensos caso ocorra necrose tecidual.^{5,6,7}

As manifestações inflamatórias crônicas são características na anemia falciforme, podendo ser exacerbadas por episódios agudos. Na vigência de quadros inflamatórios agudos, as células endoteliais aumentam a liberação de endotelina-1, um peptídeo pró-inflamatório e potente vasoconstritor de grandes e pequenas artérias e veias. O fenômeno de vasoconstrição causa lentificação da circulação do sangue nos tecidos acometidos, proporcionado a adesão dos leucócitos e eritrócitos as células endoteliais ativadas e transudação de fluidos pelos vasos avariados, resultando em uma exposição prolongada a baixa tensão de oxigênio, falcização e fenômenos vaso-oclusivos, frequentemente observados na doença falciforme.^{5,7}

A interação da HbS com outros tipos de hemoglobina na célula, interfere na polimerização da HbS. Em indivíduos heterozigotos, onde a concentração de HbS normalmente é inferior quando comparado a indivíduos homozigotos, tendem a não formar células falcizadas, pois a HbA e HbF inibe a polimerização da HbS, com exceção aos estados de hipóxia profunda. A HbF tem um poder de inibição maior em comparação com a HbA, por conseguinte, os recém-nascidos são assintomáticos até atingirem 5 ou 6 meses de idade, quando os níveis de HbF normalmente decrescem. Entretanto, alguns indivíduos permanecem

expressando níveis de HbF relativamente elevados, condição conhecida como persistência de HbF, que se torna um fator atenuante aos sintomas da anemia falciforme.⁵

3. Quadro clínico

As manifestações clínicas que os pacientes falcêmicos apresentarão ao longo da vida devem-se a dois fenômenos principais: a oclusão vascular pelos eritrócitos seguida de infarto nos diversos tecidos e órgãos, e o da hemólise crônica e seus mecanismos compensadores. A associação desses eventos termina por lesar progressivamente os diversos tecidos e órgãos como: pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina, pele, e incluem-se ainda descrições sobre alteração no crescimento seguido de atraso puberal. O fenômeno vaso-oclusivo também leva à destruição progressiva do baço e conseqüentemente à autoesplenectomia, sendo responsável pela susceptibilidade aumentada a infecções graves.¹²

Furtado et al, através de um estudo epidemiológico observacional descritivo transversal, avaliou o perfil dos pacientes portadores de síndrome falciforme acompanhados no HEMOES, sendo avaliados 135 pacientes, e dentre esses 57,0% apresentaram genótipo HbSS da amostra, 19,3% HbSC, 11,1% HbSβ-Talassemia, 3,7% HbAS e 0,7% HbCC. As manifestações clínicas mais prevalentes identificadas pelo referido estudo foram a crise álgica (86,7%), infecções (59,3%), colecistopatia (48,1%), úlcera isquêmica (16,3%), autoesplenectomia e retinopatia (11,9 %), acidente vascular encefálico (10,4%), necrose asséptica da cabeça do fêmur/úmero (9,6%), síndrome torácica aguda e abortamento/morte fetal em (5,9%) e hipertensão pulmonar (5,2%).⁴³

3.1 Crise álgica

A crise álgica é a principal manifestação clínica da DF, sendo a causa mais comum de visitas ao departamento de emergência e de admissão hospitalar. Segundo Costa et al., apesar de maior frequência na terceira e quarta década de vida, a crise álgica acomete pacientes de em todas as faixas etárias, porém com taxa de mortalidade mais alta em adultos.³⁸

De etiologia complexa e pouco compreendida, a crise álgica começa de forma súbita, podendo durar de várias horas a vários dias, e termina tão abruptamente quanto começou. Acredita-se que a oclusão microvascular, principalmente na medula óssea, seja o fator inicial do episódio doloroso. A oclusão, desencadeada pela falcização das hemácias, gera isquemia dos tecidos, provando uma resposta inflamatória aguda, e conseqüente crise álgica.³⁸

A dactilite, também conhecida como síndrome das mãos e pés, é uma das manifestações clínicas mais precoces da doença, sendo caracterizada por edema doloroso das

mãos e dos pés, mais comum em crianças entre seis meses e dois anos de idade, com diminuição da frequência após os sete anos de idade.³⁸

Apesar de poder afetar qualquer região do corpo, as crises envolvem frequentemente regiões e abdome, ossos longos, articulações e tecidos moles, podendo afetar outras regiões, como couro cabeludo, face, tórax e pelve.

O diagnóstico é subjetivo, sendo importante afastar causas desencadeantes, principalmente as infecções. A hidratação e analgesia constituem a base do tratamento das crises álgicas, podendo ser instituídas também oxigenoterapia e terapia transfusional, de acordo com a gravidade da crise, devendo a transfusão ser indicada apenas em crises refratárias, com o cuidado e não elevar o hematócrito acima de 30%.

3.2 Síndrome torácica aguda

A síndrome torácica aguda (STA), é a segunda causa de admissão hospitalar e a mais comum causa de morte dos pacientes com AF. A síndrome se caracteriza por febre, sintomas respiratórios, como tosse, dispneia e dor torácica, hipóxia e um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax. Aproximadamente metade dos pacientes apresentará STA durante a vida, porém, com uma frequência três vezes maior em crianças do que em adultos, porém com mortalidade maior em adultos.^{2,38}

Na maioria dos casos, a STA se desenvolve após 24 a 72 horas de uma crise vaso-oclusiva em membros ou tórax. Com fisiopatologia complexa, a síndrome pode ser provocada por infarto da costela ou esterno, pneumonia, embolia pulmonar após necrose de medula óssea, ou infarto pulmonar devido a falcização in situ.^{2,38} A etiologia inclui infecção bacteriano ou viral, sendo mais comuns as infecções principalmente por *Chlamydia* e *Mycoplasma*, embolia gordurosa secundária a necrose da medula óssea, hipoventilação secundária a dor torácica ou a sedação excessiva e hiper-hidratação.^{2,38}

Radiografias de tórax simples seriadas devem ser realizadas na investigação diagnósticas da STA, associada a cultura de secreção pulmonar quando possível, hemoculturas, monitoramento de gasometria, acompanhamento dos níveis de hemoglobina e angiotomografia quando indicada investigação de tromboembolismo.³⁸

O tratamento da STA instalada é fundamentado no combate a hipóxia, realização de transfusão simples até o hematócrito máximo de 30%, cobertura dos principais agentes infecciosos, sendo indicada comumente terapia empírica com cefalosporina de terceira ou quarta geração ou beta lactâmico, associado a macrolídeo, e em evitar fatores, já citados

anteriormente, que possam agravar o quadro clínico, como sedação excessiva e hiper-hidratação. O uso de oxigênio suplementar está sempre indicado em caso de hipoxemia.^{2,41}

Segundo Brunetta, a hiper-reatividade brônquica está presente em mais de 13% dos casos de STA, sendo indicado o uso de broncodilatadores, independente da evidencia clínica de broncoespasmo, pois favorece o plano de fisioterapia respiratória precoce e supostamente melhorar o prognóstico dos pacientes.⁴¹

3.2 Infecções

Segundo Di Nuzzo, as infecções são as complicações mais frequentes nos indivíduos com anemia falciforme. Na primeira infância, geralmente ocorrendo até os 5 anos de idade, ocorre um fenômeno denominado autoesplenectomia. Neste fenômeno observa-se um aumento do baço consequente da congestão da polpa vermelha pelo sequestro esplênico de hemácias falcizadas nos cordões e sinusóides, que evolui com a formação de trombose e infartos, levando a atrofia e fibrose do órgão. Todavia, antes mesmo da autoesplenectomia, a persistente agressão ao baço, faz com que a capacidade fagocítica mediada por opsonização e a produção de anticorpos sejam afetadas, levando a asplenia funcional, que se torna permanente por volta do sexto e oitavo ano de vida.³⁶

A septicemia é um risco permanente devido à diminuição ou ausência da função esplênica, com maior evidencia no primeiro semestre de vida, sendo a principal causa de morte entre lactentes com AF. Segundo Gualandro et al, na primeira infância, predominam os episódios infecciosos causados por germes encapsulados, favorecidos pela disfunção esplênica, e os episódios de sequestro esplênico. Ambas as condições são potencialmente letais, mesmo em sua primeira manifestação.²

A implementação de medidas simples, como tratamento profilático com penicilina e vacinação, associadas à educação dos pais e responsáveis, tem sido importante para a diminuir a grande mortalidade de crianças com anemia falciforme durante os primeiros 5 anos de vida.²

3.4 Sequestro esplênico

Segundo Bruniera, o sequestro esplênico é uma complicação aguda de importante gravidade, sendo causa de grande morbidade e mortalidade entre os pacientes com DF. Com início súbito, leva a queda progressiva dos valores sanguíneos de hemoglobina, e não raramente, pode evoluir para choque hipovolêmico, necessitando de tratamento emergencial, pois é potencialmente fatal se não tratado adequadamente.³⁴

A etiologia das crises de sequestração permanece indefinida, todavia, acredita-se que nas crises ocorra um desvio do fluxo sanguíneo através de shunts intraesplênicos, ocasionando um aumento do baço, culminando na retenção de hemácias e ingurgitamento capilar.³⁵ Descrito em pacientes tão jovens quanto cinco semanas de vida até a idade adulta, o sequestro esplênico tem maior incidência em pacientes entre 3 meses e 5 anos, sendo mais frequente em nos homozigotos (SS).³⁴

Rezende et al, através de coorte retrospectiva, analisaram 255 crianças com perfil eletroforético FS ao nascimento, com incidência de 10,2 primeiros episódios de sequestro esplênico agudo por 100 pacientes/ano, sendo que 75% dos pacientes apresentaram os primeiros episódios até 2 anos de vida.³⁵

O tratamento consiste no diagnóstico precoce, suporte clínico imediato, com expansão volêmica e transfusão de concentrado de hemácias, remobilizando as hemácias sequestradas, levando a regressão da esplenomegalia e aumento da concentração sanguínea de hemoglobina.^{34,35}

3.5 Priapismo

O priapismo é um distúrbio clínico, caracterizado pela ereção peniana prolongada e dolorosa não associada a desejo ou estímulo sexual, usualmente persistente por mais de quatro horas. Sendo uma complicação frequente em pacientes com anemia falciforme, o priapismo ocorre em pelo menos 28% a 38% dos homens com a doença, com idade média de acometimento aos 20 anos, entretanto, o primeiro episódio pode ocorrer ainda na primeira década de vida.^{2,29}

O mecanismo exato para a gênese do priapismo em pacientes AF é pouco conhecida. Segundo Vicari, a persistência da ereção e falência da detumescência estão relacionados ao aumento da hipóxia, elevação da PaCO₂ e acidose, predispondo a falcização no corpo cavernoso, e consequente estase venosa, perpetuando o priapismo.²⁹

Conforme o grau de oxigenação sanguínea no corpo cavernoso, dois tipos de priapismo podem ser classicamente descritos: o de baixo fluxo (isquêmico), podendo ocorrer de modo agudo ou recorrente (stuttering); e o de alto fluxo (não isquêmico). Casos de isquemia prolongada se associam a edema tissular, necrose muscular e reação inflamatória, resultando em fibrose trabecular e provável disfunção erétil.^{2,29}

Episódios prolongados, com duração superior a 3 horas, são emergências que requer atendimento urológico especializado. Ainda não exista um tratamento específico para essa

complicação, medidas como a hidratação, estímulo a micção, alcalinização, analgesia e resolução da ansiedade são recomendadas como terapêutica inicial em casos de episódio agudo. Pacientes com tempo de evolução igual ou superior a 12 horas, devem receber avaliação cirúrgica, para realização de comunicação venosa (shunt), havendo indicação.²⁹

3.6 Acidente Vascular Cerebral

Uma das grandes complicações da DF, o acidente vascular cerebral (AVC) afeta 30% dos pacientes pediátricos e 11% dos pacientes em 20 anos, sendo o AVC de causa isquêmica mais frequente em crianças, enquanto os de causa hemorrágica tendem a ocorrer em pacientes adultos, sendo causa significativa de morbidade e mortalidade.^{2,42}

Segundo Brunetta et al. e Maakaron, a isquemia cerebral durante a infância está relacionada à falcização da vasa vasorum com estreitamento arterial subsequente, ocorrendo de forma silenciosa em 17% dos pacientes, podendo estar associados a alterações cognitivas, com impacto na aprendizagem e no comportamento desses pacientes. Já o AVC hemorrágico é frequentemente causado por ruptura de aneurismas que podem ser resultado de lesão vascular e tendem a ocorrer mais tarde na vida, estando associado a uma taxa de mortalidade superior a 29%.^{41,42}

O exame com Doppler ultrassonográfico transcraniano detecta precocemente as lesões, com base na medida da velocidade do fluxo sanguíneo dos principais vasos cerebrais, e está relacionado a uma diminuição na incidência de isquemia cerebral. A presença de velocidade elevada está associada a potencial doença vascular e elevado risco para AVC, que podem ser evitados através de um esquema de transfusão crônica, com objetivo de manter a HbS < 30%.^{38,41}

O tratamento inicial nos pacientes com AVC isquêmico é a estabilização dos sinais vitais, hidratação e transfusão de concentrado de hemácias. Quando instituída precocemente, a transfusão pode impedir a progressão da doença e até reverter as manifestações clínicas, devendo a HbS ser mantida abaixo de 30% durante a terapêutica transfusional, cuja duração deve ser inferior a cinco anos. Os efeitos das transfusões nos eventos hemorrágicos são desconhecidos, todavia, recomenda-se a redução da HbS para menos que 30%.^{2,38}

3.7 Osteonecrose

Segundo Daltro et al. (2010), as anomalias ósseas observadas na doença falciforme estão vinculadas à dupla função do tecido ósseo no organismo: hematopoese e osteogênese.

Com a modificação do equilíbrio fisiológico entre essas duas funções, ocorre os transtornos ósseos característico da DF. A maioria das lesões surgem antes da idade adulta, por volta dos doze anos de idade, com acometimento do núcleo epifisário (zona de proliferação), resultando em alteração da extremidade proximal do fêmur, podendo levar a um retardo estato-ponderal na criança e a invalidez no adulto.³²

Com uma prevalência estimada entre 3% e 39%, acredita-se que a osteonecrose da cabeça femoral ocorra devido a transtornos da microcirculação, sendo mais frequentes em pacientes com hemoglobinopatia SC (6-70% dos casos) e SS (4-12% dos casos). Entretanto, a menor expectativa de vida da variante SS, parece explicar a menor incidência nesse grupo de pacientes. Com início é insidioso, mas progressivo, a osteonecrose pode levar a grande morbidade, causada pela dor associada e impotência funcional que acarreta.^{2,32}

Segundo Daltro et al. (2008), por não haver tratamento específico e ocorrer principalmente em pacientes jovens, sempre que possível, é preferível realizar um tratamento que preserve a cabeça do fêmur ao invés de substituí-la. Contudo, não há uma técnica disponível completamente satisfatória para o tratamento dos estágios iniciais da osteonecrose femoral.³³

3.8 Úlceras

Complicação frequente em adultos com AF, as úlceras de membros inferiores têm uma incidência de 8% a 10% dos pacientes homozigotos, mais comum no sexo masculino, normalmente ocorre em pacientes acima dos 10 anos de idade.

De acordo com Paladino, existem relatos de incidência maior que 50% em pacientes residentes em regiões tropicais. Essa variabilidade tem relação com diferenças genéticas e condições ambientais, todavia, não há uma diferença na tendência de aparecimento nas diferentes estações do ano.³¹

Os principais mecanismos fisiopatológicos das úlceras em pacientes com AF são: a obstrução dos vasos por eritrócitos falcizados, vaso-oclusão, causando um aumento da pressão hidrostática capilar e venosa, provando hipóxia tecidual e necrose na região acometida; alteração da concentração de hemoglobina fetal (HbF), níveis mais baixos de HbF, como os haplótipos CAR, prevalente na Bahia, estão associados à anemia mais severa, ampliando o quadro de hipóxia tecidual; inibição do óxido nítrico (ON), níveis baixos de ON estão relacionados a uma tendência maior a vasoconstrição; e os fatores genéticos.³⁰

Segundo Paladino, o tratamento recomendado para todos os pacientes é a higienização diária na região ulcerada, com repouso e elevação do membro afetado, sendo indicado antibiótico sistêmico apenas nos casos com infecção de pele ao redor da úlcera. A utilização de curativos, abordagem cirúrgica, medicações excepcionais ou transfusões devem ser individualizadas, de acordo com as especificidades de cada caso.³¹

3.9. Colelitíase

Assim como outros pacientes que sofrem com hemólise crônica, os pacientes com anemia falciforme são propensos ao desenvolvimento de litíase biliar. De acordo com Gumiero et al., estima-se que até 50% dos adultos jovens com anemia falciforme apresentem complicações digestórias associadas a espessamento da bile e colelitíase, com frequência mais significativa a partir dos 5 anos de idade.³⁷

A destruição prematura dos eritrócitos falcizados, gera um acúmulo de seus precursores e precipitação de sais biliares (bilirrubinato de cálcio), e hiperbilirrubinemia indireta crônica, levando geralmente a formação de cálculos biliares múltiplos e pigmentados, radiopacos e com sombra acústica posterior, facilmente identificáveis em exame de ultrassonografia.³⁷

Segundo Gumiero et al., na ocorrência de colecistite aguda, o tratamento conservador com antibióticos, hidratação, correção dos distúrbios eletrolíticos e medidas gerais para alívios dos sintomas devem ser instituídos, sempre que possível. A colecistectomia é o tratamento de escolha para colelitíase sintomática, estando indicada logo após a fase aguda, com o propósito de evitar aderências ao redor da vesícula inflamada, sendo indicada cirurgia de urgência em casos de obstrução biliar.³⁷

3.10. Retinopatia

Segundo Zago, as complicações oftalmológicas são comuns nas doenças falciformes e incluem anormalidades na conjuntiva, infartos orbitários, hemorragia retiniana e retinopatia proliferativa. Mais frequentes em pacientes com hemoglobinopatia SC, quando comparada a outras doenças falciformes, a retinopatia resulta de lesões oclusivas arteriolares que geram microaneurismas e proliferação neovascular colateral.³⁸

Segundo Rodrigues et al, a retinopatia falciforme é classificada em não proliferativa e proliferativa, tendo uma incidência de 3% na AF, e com desenvolvimento de retinopatia proliferativa em 14% dos pacientes, com aumento da incidência proporcional a idade.³⁹

O diagnóstico precoce através do exame oftalmológico periódico, com ênfase na oftalmoscopia da periferia retiniana é de extrema relevância, pois permite a instituição de tratamento apropriado em tempo hábil, evitando a progressão da doença, bem como dano permanente à visão.⁴⁰ A prevenção das complicações oculares pode ser atingida por meio de fármacos que modifiquem a fisiopatologia da doença como a hidroxiureia, por exemplo.³⁹

3.11. Cardiopatia

O envolvimento cardíaco está relacionado a anemia crônica, microinfartos, circulação hiperdinâmica secundária e aos mecanismos compensatórios da anemia. Os frequentes episódios de hemólise e transfusão sanguínea levam à deposição de hemossiderina no miocárdio, ocasionando lesão celular e tecidual, fibrose e insuficiência funcional.^{2,38}

A radiografia de tórax mostra cardiomegalia global mesmo em pacientes jovens, além disso, o sopro sistólico normalmente está presente, com ampla radiação sobre o precórdio, sendo raro o infarto agudo do miocárdio. O ecocardiograma mostra aumento dos diâmetros das câmaras cardíacas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada na maioria dos casos e hipertrofia septal. Apesar dos valores pressóricos dos pacientes com DF estarem na faixa de normalidade, são inapropriadamente altos para o grau de anemia que eles se encontram, o que eleva o risco de AVC e consequentemente diminuição da sobrevida desses pacientes.^{2,38}

3.12. Nefropatia

As complicações renais são relativamente frequentes nos pacientes com doença falciforme, devido as características peculiares de seu microambiente, que incluem reduzidas tensões de oxigênio, pH ácido e alta tensão osmótica, favorecem a ocorrência de falcização e infarto na medula renal, com consequente hematúria e inabilidade de concentrar urina (hipostenúria). É importante salientar que esse tipo de complicação não é exclusivo para pacientes homozigotos, mas também em pacientes heterozigotos para hemoglobina S (traço falciforme, AS).^{2,38}

Devido a hiperfiltração, as alterações de ureia e creatinina são observadas em estágios tardios de insuficiência renal crônica. Dessa forma assim como nos pacientes diabéticos devemos monitorizar a perda proteica renal nos pacientes com anemia falciforme.

4. Diagnóstico

O diagnóstico da anemia falciforme baseia-se na separação eletroforética da hemoglobina S, sendo em geral, estabelecido durante a infância, seguindo as normas do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituída através da portaria nº 822/01, do Ministério da Saúde.^{8,9} Os métodos utilizados identificam, além da doença falciforme, outras hemoglobinopatias, bem como as crianças heterozigotas (portadoras de traço para hemoglobinopatia), devendo ser sensíveis e apresentar boa relação custo-benefício.⁸

O recém-nascido (RN) portador de anemia falciforme é, comumente, assintomático no primeiro semestre de vida, devido a presença de uma maior concentração de hemoglobina fetal (HbF) quando comparados a pacientes adultos, representando cerca de 80% do total de hemoglobina. A maior contração de HbF tem um efeito protetor, levando a uma menor produção de HbS seja produzida esse período, por este motivo os testes de falcização (pesquisa de drepanócitos) e os testes de solubilidade não se aplicam durante os primeiros meses de vida.^{8,10}

Atualmente, a maioria dos programas de triagem neonatal realizam como método a eletroforese por focalização isoeletrica (*isoelectric focusing electrophoresis*, IEF) ou a cromatografia líquida de alta resolução (*high performance liquid chromatography*, HPLC), constituindo métodos de elevada precisão, devendo ser repetido todo resultado positivo em mesma amostra coletada para confirmação. Entretanto, caso o HPLC seja a metodologia escolhida para triagem, o PNTN orienta que os casos alterados nesta metodologia, sejam confirmados por IEF e igualmente reportados no laudo com os resultados.^{8,11}

Para realização do teste de TN utiliza-se amostras de sangue seco em papel-filtro, coletadas do calcanhar do RN, sendo idealmente colhidas entre 48 horas e sete dias após o nascimento, sendo aceitável até o 30º dia.^{8,10} Os pacientes com resultado positivo devem ser devidamente encaminhados a centros especializados, de referência para o tratamento de hemoglobinopatias, com avaliações clínicas periódicas e internações em situação de risco.¹⁰

5. Tratamento

O tratamento dos pacientes com anemia falciforme é fundamentado em medidas gerais e preventivas, objetivando diminuir as consequências da anemia crônica, crises de falcização e susceptibilidade às infecções, assim, melhorando a sobrevida e a qualidade de vidas desses pacientes. A assistência médica continuada deve ser iniciada desde os primeiros meses de vida, possibilitando não só avaliações periódicas dos diversos órgãos e sistemas, com o objetivo de detectar alterações precocemente, mas também de promover a familiarização do paciente e dos seus familiares sobre os padrões de sintomas da doença, proporcionando uma diminuição no uso exacerbado do pronto-socorro, de internações e dependência de narcóticos.^{4, 12}

As medidas gerais no acompanhamento do paciente falcêmicos incluem: orientações nutricionais, prevenindo a carência ou excesso de nutrientes; hidratação, devido a maior susceptibilidade a desidratação à custa da incapacidade de concentrar a urina, levando uma excessiva perda de água e hemoconcentração, podendo precipitar crises vaso-oclusivas; imunização adequada, devendo ser realizada como em qualquer outra criança, entretanto com particular ênfase na cobertura vacinal contra Pneumococo, *H. influenzae* e Hepatite B, sendo o pneumococo o principal agente causador de sepse em crianças falcêmicas; profilaxia contra infecções com o uso de penicilina, devendo ser iniciado aos 3 meses de idade; prática de exercícios regulares, moderadas e com progressão lenta do esforço, com uso de roupas adequadas, evitando variações de temperatura, visto que o frio é um fator desencadeante de crises de falcização; suplementação com ácido fólico, com uso de 1 a 2 mg de folato ao dia; e realização de exames periódicos para detectar precocemente alterações.^{4,12,14}

Exames de rotina como, urina I, protoparasitológico, radiografia de tórax, eletrocardiograma e se possível ecocardiograma, creatinina e clearance, eletrólitos, ultrassonografia de abdome, proteinúria, provas de função hepática e visita ao oftalmologista com pesquisa de retinopatia devem ser realizados anualmente e repetidos sempre que necessário. O hemograma deve ser realizado pelo menos duas vezes ao ano, pois redução nos níveis basais de hemoglobina podem indicar insuficiência renal crônica ou crise aplástica.¹⁴

5.1 Terapia Transfusional

Na década de 1930, foi reconhecido o papel das transfusões sanguíneas no tratamento das crises de dor e manejo dos fenômenos vaso-oclusivos. Devido aos benefícios imediatos como o aumento da capacidade de carregamento de oxigênio e diminuição a hipóxia tecidual, programas de transfusão crônica tem se tornado cada vez mais comum em nosso meio.²⁵

A maioria dos pacientes com hemoglobinopatias apresentam anemia, com valores baixos de hemoglobina, todavia, a anemia, por si só, não é indicativa de transfusão de sangue, visto que esses pacientes toleram baixos níveis de hemoglobina. As indicações específicas de transfusões no tratamento das complicações severas da AF são: crise aplástica; crise hiperhemolítica; sequestração esplênica; acidente vascular cerebral; priapismo; síndrome torácica aguda; manuseio pré-operatório e doença pulmonar hipóxica progressiva.²⁶

Apesar dos benefícios, transfusões recorrentes podem aumentar os riscos de infecções por agentes virais e bacterianos, a sobrecarga de ferro e a aloimunização eritrocitária, cuja frequência pode variar de 2,5 a 76% em certos centros. As principais manifestações de sobrecarga de ferro avançada são as disfunções de órgãos como fígado, coração e órgãos endócrinos, sendo indicado o uso de quelantes de ferro, devendo-se seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro, do Ministério da Saúde.^{20,24,25} O uso de concentrado de hemácias filtradas ou lavadas, na ausência do filtro de leucócitos, auxilia na redução de reações transfusionais não hemolíticas.²⁶

A aloimunização eritrocitária é uma reação imunológica relativamente comum às transfusões de hemácias, podendo aumentar consideravelmente as comorbidades da doença, podendo causar o óbito do paciente. Caracterizada pela presença de aloanticorpos, a aloimunização ocorre em torno de 5% a 25% dos pacientes portadores de anemia falciforme em esquema de transfusão crônica. A realização de fenotipagem eritrocitária nos pacientes falciformes pode diminuir sensivelmente o número de reações transfusionais hemolíticas, sendo uma alternativa para a prevenção a aloimunização.⁴⁴

1.2 Hidroxiuréia

A hidroxiureia (HU) foi sintetizada, pela primeira vez, na Alemanha, por Dressler e Stein em 1869. A partir de fevereiro de 1998, a HU passou a fazer parte do arsenal terapêutico para pacientes com doença falciforme (DF) e se tornou, nos anos subsequentes, o primeiro medicamento que comprovadamente previne complicações clínicas, melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida de pacientes com DF.¹⁶

Esse fármaco tem efeito direto no mecanismo fisiopatológico da doença, atuando na inibição da enzima ribonucleotídeo redutase, levando ao aumento da síntese da Hb F, da hidratação do glóbulo vermelho e da taxa hemoglobínica, além de diminuição da hemólise, maior produção de óxido nítrico, como também promovendo diminuição no número dos neutrófilos e da expressão das moléculas de adesão dos eritrócitos.^{15,20} Acredita-se que essas

atividades (e possivelmente outras) ajam em conjunto para diminuir as crises relacionadas a oclusões vasculares tanto em crianças quanto em adultos.⁵

Steinberg et al., através de um estudo observacional durante 9 anos, concluiu que pacientes adultos com episódios frequentes de crise álgica, após o uso da hidroxureia, pareciam apresentar uma redução de 40% na mortalidade. No entanto, a hidroxiureia deve ser tomada indefinidamente por esse grupo de pacientes para ser eficaz.¹⁸ Além disso, reduz em cerca de 50% as necessidades transfusionais e o número de episódios de síndrome torácica aguda.²⁰

De acordo com a portaria conjunta nº 5, de 19 de fevereiro de 2018, que aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a doença falciforme, estabeleceu critérios para que o paciente diagnosticado com DF e com idade maior ou igual a 2 anos faça uso da HU, devendo o ter beta-HCG negativo, no caso de mulheres em idade reprodutiva, e apresentar pelo menos uma das complicações preconizadas pela portaria nos últimos 12 meses, como: três ou mais episódios de crise vaso-oclusiva com necessidade de atendimento médico; um episódio de priapismo grave ou recorrente; insuficiência renal; necrose isquêmica óssea; dois episódios de síndrome torácica aguda; proteinúria 24 h maior ou igual a 1 g; desidrogenase láctica (DHL) elevada duas (crianças e adolescentes) ou três (adultos) vezes acima do limite superior; retinopatia proliferativa; anemia grave e persistente; alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 cm/s ou qualquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgãos.²⁰

O Ministério da Saúde, através da portaria nº5 de 2018, recomenda que o tratamento com HU seja instituído em uma dose inicial de 15 mg/kg/dia, por via oral, em dose única (usar o peso real ou o ideal, aquele que for menor), com aumento em 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas até atingir a dose máxima de 35 mg/kg/dia ou a ocorrência de toxicidade hematológica ou outros efeitos adversos graves.²⁰

No Brasil só há disponível para comercialização a apresentação em cápsulas de 500 mg, tornando difícil a administração dose proporcional para crianças, assim, recomenda-se dissolver a cápsula de 500 mg em 10 mL de água destilada ou filtrada, obtendo a concentração de 50 mg/mL, o que facilita a administração da dose correta por peso, utilizando uma seringa descartável.²⁰ Todavia, a manipulação do fármaco em domicílio pode trazer alguns inconvenientes, como: desperdício do restante da dose do remédio, possibilidade de erros na dose administrada, em razão da não compreensão dos métodos de diluição.¹⁹ Dessa forma, é recomendado que a manipulação da solução ocorra em farmácias de manipulação, seguindo práticas de manipulação de preparação magistrais e oficiais.²⁰

Com o crescimento das evidências acerca da segurança e eficácia do tratamento com hidroxuréia, o seu uso vem aumentando tanto pacientes adultos com nos pediátricos, todavia, ainda continua sendo subutilizado.¹³ A administração de hidroxiuréia em crianças com doença falciforme tem sido extremamente útil, visto que a terapia transfusional por longo prazo pode trazer riscos de sobrecarga de ferro, aloimunizações e transmissão de infecções virais. Contudo, deve-se considerar o potencial carcinogênico e teratogênico do fármaco, assim como o risco de toxicidade hematológica, fazendo-se necessário a monitorização rigorosa das contagens de células sanguíneas.²⁰

5.3 Transplante de células-tronco hematopoéticas

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) pode proporcionar a cura definitiva do paciente com DF, sendo o único tratamento curativo conhecido.⁴ O primeiro relato curando um paciente com anemia falciforme foi em 1984, era um paciente com leucemia mielóide aguda que foi submetido a TCTH com um doador Antígeno Leucocitário Humano (HLA) compatível, sendo curado de ambas as doenças, fornecendo provas de que a TCTH poderia levar a resolução da doença.²¹

O TCTH consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição da hematopoese. O transplante pode ser autogênico, quando a medula ou as células precursoras provêm do próprio indivíduo transplantado (receptor), ou alogênico, quando as células provem de outro indivíduo. O transplante pode ser realizado a partir de células precursoras de medula óssea obtidas a partir do sangue circulante do doador, do sangue do cordão umbilical ou da própria medula óssea, por meio de punção aspirativa.²²

No Brasil, desde 2015, segundo a portaria nº 30, o TCTH passou a integrar o grupo de procedimentos indicados como opção terapêutica nos casos de doença falciforme. Conforme recomendação da CONITEC, o Ministério da Saúde estabeleceu a indicação do TCTH alogênico aparentado mieloablativo de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea o para tratamento da doença falciforme, estabelecendo critérios de inclusão e exclusão para transplante.^{20, 22}

Na Europa e nos Estados Unidos foram realizados estudos clínicos com mais de 250 pacientes com DF submetidos a TCTH, com o objetivo de definir os riscos e benefícios da terapêutica e caracterizar a história natural após transplante. Após uma mediana de cinco anos de seguimento, a sobrevida global e a sobrevida livre da doença foram de aproximadamente

90-95% e 80-85% para pacientes com doador aparentado HLA compatível em todos os estudos. Todavia, 5% a 10% dos pacientes morreram de complicações relacionadas ao transplante, sendo a Doença do enxerto vs Hospedeiro (DECH) e o seu tratamento as principais causas de morte.²³

O transplante de medula óssea alogênico constitui-se na única opção curativa em pacientes com hemoglobinopatias, entretanto, não há estudos comparativos, que permitam aos médicos recomendar preferencialmente uma intervenção em relação à outra, como transfusões de células vermelhas ou tratamento com hidroxiuréia.^{20,23} Os pacientes em uso de HU com indicação de TCTH, devem ter a medicação suspensa quatro semanas antes do início do condicionamento para transplante e apenas reintroduzida caso não ocorra a pega do transplante.²⁰

II. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme : atenção e cuidado: a experiência brasileira : 2005-2010.** 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 80 p.: il. ISBN 978-85-334-2068-7
- ² MARTINS, M.A., et. al. **Clínica médica, volume 3: doenças hematológicas, oncologia, doenças renais - 2. ed** - Barueri, SP: Manole, 2016
- ³ MARTINS, P.R.J., SOUZA, H.M., SILVEIRA, T.B. Morbidity-mortality in sickle cell disease. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2010;32(5):378-383
- ⁴ LONGO, D.L. et. al. **Hematologia e Oncologia de Harrison.** 2. ed. - Dados eletrônicos - Porto Alegre: AMGH, 2015. Conteúdo derivado do Medicina Interna de Harrison, 18. ed., organizado por Dan L. Longo ... [et al.].ISBN 978-85-8055-456-4
- ⁵ KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – **Patologia – Bases Patológicas das Doenças.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010
- ⁶ SOUZA, J.M.; ROSA, P.E.L.; SOUZA, R.L.; CASTRO, G.F.P. **Fisiopatologia da anemia falciforme.** Revista transformar, 8. Ed., 2016, p.162-179

- 7 ZAGO, M.A.; PINTO, A.C.S. **Fisiopatologia das doenças falciformes:** da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2007;**29**(3):207-214.
- 8 MARIA HELENA, C. F.; MITIKO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida Laboratorial diagnosis of sickle cell disease in the neonate and after the sixth month of life. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 218-222, 2007. ISSN 1516-8484 1806-0870.
- 9 SILVA, PH; et al. **Hematologia laboratorial: teoria e procedimentos.** Porto Alegre: Artmed, 2016.
- 10 MENDONÇA, A.C.; GARCIA, J.L.; ALMEIDA, C.M.; MEGID, T.B.C.; FABRON JR, A. **Muito além do "Teste do Pezinho"** Far beyond "neonatal screening". **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.31 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2009 Epub Apr 10, 2009
- 11 BRASIL. **Ministério da Saúde.** Portaria nº 822, 2001
- 12 BRAGA, J.A.P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. bras. hematol. hemoter:** 2017;**39**(3):233-238.
- 13 PIEL, F.B. et. al. Sickel Cell Disease. **The New England Journal of Medicine.** 376;16 nejm.org April 20, 2017
- 14 Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. 1 ed. Brasília: ANVISA, 2002 ISBN 85-88233-04-5
- 15 BRASIL. Ministério da Saúde. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. Brasília : **Ministério da Saúde**, 2012. ISBN 978-85-334-1932-2
- 16 CANÇADO, R.D. et. al. Clinical protocol and therapeutic guidelines for the use of hydroxyurea in sickle cell disease. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2009
- 17 BANDEIRA, F. M. G. C. et al. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 26, n. 3, p.189-194, 2004.

- 18 STEINBERG, M.H., et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **JAMA**. 2003;289(13):1645-51.
- 19 CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme**. Brasília: Ministério da Saúde - Brasil 2016
- 20 MINISTERIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme**. Brasília: Portaria conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018
- 21 ABRAHAM, A.; JACOBSON, D.A.; BOLLARD, C.M. – **Cellular therapy for sickle cell disease**. **International Society for Cellular Therapy** v.18 p.1360-1369 2016
- 22 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme**. Relatório de Recomendação 2016
- 23 SIMÕES, B.P. et. al. Transplante de medula óssea nas hemoglobinopatias. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea 2012. **Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea**. p.35-46 2012
- 24 BOURDBON F, L.A. et. al. **Sobrecarga de ferro transfusional em portadores de anemia falciforme: comparação entre ressonância magnética e ferritina sérica**. **Radiol Bras** vol.44 no.3 São Paulo May/June 2011
- 25 HELMAN. R., CANÇADO, R.D., OLIVATO, C. **Incidência de aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme: experiência de um centro em São Paulo**. **einstein**. 2011; 9(2 Pt 1):160-4
- 26 MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Departamento de Atenção Especializada. **Doença Falciforme: condutas básicas para tratamento**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
- 27 SILVA, R.A., MENDES, S.I., MEDEIROS, M.O., ALVES, S.M. **Population Genetic Assessment of sickle cell disease from blood donors in Rondonópolis, Mato Grosso, Brasil**. **Biodiversidade** - V.15, N3, 2016 - pág. 111
- 28 PIMENTEL, F.S. **Identificação de Hemoglobinas com Corrida Eletroforética Semelhante à da Hemoglobina S no Programa Estadual de Triagem Neonatal de**

Minas Gerais (PETN-MG). Mestrado em Ciências da Saúde – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, 2010.

- 29 VICARI, P., FIGUEIREDO, M.S. Sick cell priapism. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.29 no.3 São José do Rio Preto July/Sept. 2007
- 30 BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença Falciforme. Úlceras: Prevenção e Tratamento.** Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília, DF. 2012.
- 31 PALADINO. S.F. Úlcera de membros inferiores na anemia falciforme. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2007;29(3):288-290
- 32 DALTRO, G. et al. Femoral head osteonecrosis in sickle cell disease. **Gaz. méd. Bahia** 2010;80:3(Ago-)Out.):29-32
- 33 DALTRO, G.C. et al. **Tratamento da Osteonecrose da Cabeça Femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme.** Acta ortop. bras. vol.16 no.1 São Paulo 2008. Print version ISSN 1413-7852 On-line version ISSN 1809-4406
- 34 BRUBIERA. P. Splenic sequestration crisis in sickle cell disease. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2007;29(3):259-261
- 35 REZENDE. P.V. et al. Sequestro esplênico agudo em coorte de crianças com anemia falciforme. **J. Pediatr.** (Rio J.) vol.85 no.2 Porto Alegre Mar./Apr. 2009
- 36 DI NUZZO, D.V.P., FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria** (Rio J) - Vol. 80, Nº5, 2004;80:347-54
- 37 GUMIERO, A.P.S. et al. Cholelithiasis in children with sickle cell disease. **Rev. paul. pediatr.** vol.25 no.4 São Paulo Dec. 2007
- 38 COSTA, F. F.; CONRAN, N.; FERTRIN, K. Y. Anemia falciforme. In: ZAGO, M. A. (Ed.). **Tratado de hematologia.** 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p.205-223.
- 39 RODRIGUES, D.O.W. et al. **Retionopatia proliferativa em pacientes com Anemia Falciforme: relato de caso.** HU Revista, Juiz de Fora, v. 41, n. 3 e 4, p. 129-135, jul./dez. 2015

- ⁴⁰ SOBRINHO, E.F.A. et al. Retinal sings in patients with sickle cell disease. **Rev Bras Oftalmol.** 2011; 70 (5): 284-9
- ⁴¹ BRUNETTA, D.M et al. **Management of acute complications of sickle cell disease.** Medicina (Ribeirão Preto) 2010;43(3): 231-7
- ⁴² MAAKARON, J.E. **Sickle cell anemia.** Medscape. 2016. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/205926-overview>
- ⁴³ FURTADO, A.N. et al. Profile of sickle cell disease patients treated at a Center for Hematologic Disorders (HEMOES), in Espírito Santo. **Rev. Bras. Pesq. Saúde,** Vitória, 16(4): 105-112, out-dez, 2014
- ⁴⁴ MELO, W.E.S et al. Aloimunização eritrocitária em pacientes com anemia falciforme atendidos no hemocentro de Caruaru, Pernambuco, Brasil. **Acta Biomedica Brasiliensia,** vol 9, nº 1/ Abril, 2018.

III. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

The **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors.

Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or in part, translated into other languages requires prior permission of the editors.

The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

General information

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- Conflict of interest: Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or equipment-producing companies cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned. Financial assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.
- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);
- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;
- Experimental studies involving animals should be conducted according to the Ethical Principles for Animal Experimentation recommended by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA, http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/363950/E_book_CONCEA.html), Brazilian Law No. 11.794/2008; or equivalent international guidelines. Authors should obtain previous approval from their local Institutional Committee for Ethics in Animal Experimentation or equivalent ethics committee. A statement of protocol approval from an Animal Ethics Committee (CEUA) or equivalent as well permit numbers must be included in the Methods section of the paper.

All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clintrialup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

Technical requirements

1. Article identification: a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d) Name, full address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).

2. Abstract and keywords: Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine available at: <http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided in the title, abstract, and keywords, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

3. Manuscript content: **a) Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references; **b) Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance; **c) Review Articles:** narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references; **d) Update in the Specialty:** on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles; **e) Case Report:** should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. Case reports are not published with abstracts or keywords. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references; **f) Letters to the Editor:** a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations; **g) Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, two images, three authors and three references; **h) Scientific comments:** will only be accepted by invitation of the editors.

4. Acknowledgements: Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

5. References: should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

Examples of references: Printed documents

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
 - **Books:** Chalmers J. Clinician’s manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997. 249 p.
 - **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. *Non-Hodgkin’s Lymphomas*. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
 - **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak Prevalência de testes sorológicos relacionados á hepatitis B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 190 Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 260 Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.
 - **Theses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.
- Electronic documents**
- **Articles in Periodicals:** Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfluss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/>

aop03010.pdf

- **Books:** Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>
- **Illustrations and photos:** Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.
- **Tables:** should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

SUBMISSION

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemoterapy) www.rbhh.org. Templates of copyright transfer, conflict of interest and animal rights forms are available on the site of the RBHH. All must be completed and uploaded to the submission site. Possible conflicts of interest of any author should be stated.

It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript.

The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership. **Correspondence address:**

Fernando Ferreira Costa
 Editor in Chief
 Rua Carlos Chagas, 480
 Campinas, SP, Brazil
 CEP: 13083-970

IV. ARTIGO CIENTÍFICO

**PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME
ACOMPANHADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO NORDESTE DO
BRASIL – UM ESTUDO COORTE**

**PROFILE OF SICKLE CELL DISEASE PATIENTS TREATED AT ONE
UNIVERSITY HOSPITAL OF THE NORTHEAST OF BRAZIL – A COHORT
STUDY**

Autores:

Márcio Medeiros Nogueira dos Santos

Osvaldo Alves de Menezes Neto

Autor responsável pela troca de correspondência:

Márcio Medeiros Nogueira dos Santos

Endereço: Rua Jasiel de Brito Cortes, 655, Jabotiana

Aracaju, Sergipe. CEP: 49095-780

Email: marciomedeirosn@live.com

Resumo:

Introdução: A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia de transmissão genética, de importância no meio médico, devido a sua frequência e morbidade. Conhecer o perfil dos pacientes com anemia falciforme do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) é importante para fornecer um acompanhamento de melhor qualidade.

Objetivo: Estudar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes portadores da anemia falciforme acompanhados no Serviço de Hematologia Pediátrica do HU-UFS. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte histórica, onde foram avaliados parâmetros sociodemográficos, dados clínicos, média dos cinco últimos exames laboratoriais e frequência de internações entre os anos de 2012-2016, através da análise de prontuários. **Resultados:** A média de idade encontrada foi de 13,7 anos, composta por 41,5% dos indivíduos do gênero masculino, 73% procedentes do interior. A média de internações/ano foi igual a 0,58/ano, 180 (66,7%) foram submetidos a transfusão sanguínea, e 33 (18,3%) realizam terapia de transfusão crônica. A colelitíase foi a complicação clínica de maior incidência com 51,6% do total de 134 pacientes. **Conclusão:** O estudo demonstrou um perfil sociodemográfico com predomínio de pessoas jovens, procedentes do interior, e do sexo masculino. O perfil clínico demonstrou prevalência de colecistopatia, hipertrofia ventricular e vasculopatia cerebral. Úlcera isquêmica, sequestro esplênico e disfunção sexual, foram as menos prevalentes.

Palavras-chave: anemia falciforme; complicações

Abstract:

Background: Sickle cell disease is a hemoglobinopathy of genetic transmission, of importance in the medical environment, due to its frequency and morbidity. To study the sociodemographic and clinical profile of patients with sickle cell disease, accompanied at the Pediatric Hematology Service of the University Hospital of the Federal University of Sergipe, contributes to a better care of this population. **Objective:** To study the sociodemographic and clinical profile of patients with sickle cell anemia at the Pediatric Hematology Service of HU-UFS. **Methods:** This is a historical cohort study, where sociodemographic parameters, clinical data, average of the last five laboratory tests and hospitalization frequency between 2012 and 2016, through the analysis of medical records. **Results:** the mean age found was 13.7 years, composed of 41.5% of the males, 73% from the interior. The mean hospitalizations / year were 0.58 / year, 180 (66.7%) were submitted to blood transfusion, and 33 (18.3%) underwent chronic transfusion therapy. Cholelithiasis was the most frequent clinical complication with 51.6% of 134 patients. **Conclusion:** The study demonstrated a sociodemographic profile with a predominance of young people from the interior and male. The clinical profile showed a prevalence of cholecystitis, ventricular hypertrophy and cerebral vasculopathy. Ischemic ulcer, splenic sequestration and sexual dysfunction were the least prevalent.

Keywords: sickle cell disease; complications.

1. Introdução

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia de transmissão genética, de importância no meio médico, devido a sua frequência e morbidade. Originária da África, a AF resulta de uma mutação no gene que produz a hemoglobina A (HbA), levando a uma formação de outro tipo de hemoglobina, a hemoglobina S (HbS).^{4,15}

De acordo com publicações da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 270 milhões de pessoas no mundo possuam genes que determinam a presença de Hb anormais. Contudo, sua prevalência varia no mundo e nas diversas regiões do Brasil, com maior incidência nas regiões Norte e Nordeste do país, em especial nas populações afrodescendentes.²⁵

No estado de desoxigenação, as moléculas de HbS sofrem polimerização, ocasionando uma alteração no seu formato discoide, e adquirindo formato semelhante a uma foice ou lua crescente. As hemácias falcizadas aumentam a viscosidade do citosol e forma agregados de HbS, podendo sofrer hemólise de forma precoce ou ocasionar adesão dos eritrócitos falciformes ao endotélio, propiciando o processo de oclusão microvascular, hipóxia local, desencadeando fenômenos inflamatórios, que podem ser mais intensos caso ocorra necrose tecidual.^{12,27,29}

O diagnóstico da anemia falciforme baseia-se na separação eletroforética da hemoglobina S, sendo em geral, estabelecido durante a infância, seguindo as normas do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituída através da portaria nº 822/01, do Ministério da Saúde. No Estado de Sergipe – Brasil o diagnóstico de hemoglobinopatias pela triagem neonatal foi iniciado em outubro de 2011.^{14,24}

As manifestações clínicas que os pacientes falcêmicos apresentarão ao longo da vida devem-se a dois fenômenos principais: a oclusão vascular pelos eritrócitos seguida de infarto nos diversos tecidos e órgãos, e o da hemólise crônica e seus mecanismos compensadores. A associação desses eventos termina por lesar progressivamente os diversos tecidos e órgãos como: pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina, pele, e incluem-se ainda descrições sobre alteração no crescimento seguido de atraso puberal.³

O tratamento dos pacientes com anemia falciforme é fundamentado em medidas gerais e preventivas, objetivando diminuir as consequências da anemia crônica, crises de falcização e susceptibilidade às infecções, assim, melhorando a sobrevida e a qualidade de vidas desses pacientes.^{3,13}

A administração de hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme tem sido extremamente útil, visto que a terapia transfusional por longo prazo pode trazer riscos de sobrecarga de ferro, aloimunizações e transmissão de infecções virais, todavia é necessária uma monitorização rigorosa da contagem de células sanguíneas devido ao risco de toxicidade hematológica.¹⁸

O presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes portadores da AF acompanhados no Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário de Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS).

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de coorte histórica, com algumas variáveis avaliadas transversalmente. A amostra do estudo foi constituída por pacientes portadores da AF, acompanhados no Serviço de Hematologia Pediátrica do HU-UFS.

Os dados foram obtidos através de revisão dos prontuários dos pacientes, sendo considerada como variáveis de parâmetros sociodemográficos: idade, sexo (masculino/feminino) e procedência.

Para o estudo do perfil clínico, foram analisadas as seguintes manifestações: acidente vascular encefálico, priapismo, síndrome torácica aguda, osteonecrose, síndrome mão-pé, úlcera isquêmica, colelitíase, esplenectomia, retinopatia (fundo de olho), gestação, hipertrofia ventricular esquerda (através do ecocardiograma), vasculopatia cerebral (através do doppler transcraniano) e nefropatia (utilizando a dosagem de microalbuminúria).

Foram também obtidos e analisados as médias de internações entre os anos de 2012 e 2016, o uso de hidroxiureia, e o resultado dos últimos 5 exames de rotina dos pacientes: hemoglobina (Hb), VCM, reticulócitos, leucócitos, monócitos, plaquetas, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), bilirrubina indireta (BI) e LDH.

O banco de dados foi organizado e tabulado no programa Microsoft Office Excel 2016, e a análise estatística foi realizada no programa Epi info versão 7.2.2.2.

As variáveis numéricas foram expressas através de média, valores mínimos e máximos, e as comparações entre grupos foram feitas por meio de um teste de médias (teste “t” independente ou pareado, conforme for adequado). As variáveis categóricas foram expressas em valores proporcionais e absolutos, e as comparações entre grupos, pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. O nível de significância estatística foi $p < 0,05$

3. Resultado

A amostra foi composta por 270 pacientes atendidos no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário de Sergipe (UFS).

A média de idade (I) foi de 13,7 anos (Imín 0, Imáx 37). A amostra que compôs o estudo foi constituída por 51,5% de indivíduos do sexo masculino e 48,5% do sexo feminino. A distribuição quanto à procedência demonstrou que 26,8% eram procedentes da capital (Aracaju) e 73,2% do interior do estado de Sergipe.

Do grupo de pacientes 69 (25,6%) foram diagnosticados através da triagem neonatal (TN). Os pacientes submetidos a transfusão sanguínea totalizaram 180 (66,7%), com 11 (4,1%) em terapia de transfusão crônica, sendo encontrado 33 (18,3%) pacientes

aloimunizados. A média dos exames de controle, do número de internações por ano e de transfusão sanguínea, foram avaliados e encontram-se descritos na **tabela 1**.

Dentre as complicações clínicas da amostra, transfusões sanguíneas, colelitíase e hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) foram as manifestações mais frequentes, e apenas três pacientes apresentaram retinopatia falciforme. A tabela 2 demonstra a porcentagens das manifestações clínicas dos pacientes acompanhados.

As complicações clínicas foram cruzadas com os exames de controle e os que apresentaram significância estatística encontram-se descritas na **tabela 3**.

Dos 270 pacientes estudados, 92 (36,3%) faziam uso da hidroxureia, e apresentam significância estatística com as seguintes complicações clínicas: aumento de acidente vascular cerebral (AVC) ($p = 0,0001$), de nefropatia ($p = 0,009$), osteonecrose ($p = 0,005$), síndrome torácica aguda (STA) ($p = 0,0002$), transfusão sanguínea ($p = 0,0001$) e aloimunização ($p = 0,05$).

Do total de pacientes estudados, 69 (25,6%) realizaram a triagem neonatal. As complicações clínicas que apresentaram significância estatística com a triagem neonatal (TN) foram: menor quantidade de pacientes com AVC, nefropatia, STA e úlceras isquêmicas.

Os números de óbitos não foram adicionados à base de dados do presente estudo, consequentemente não foram analisados dados de mortalidade.

4. Discussão

O presente estudo verificou o perfil clínico e sociodemográfico de pacientes atendidos em um ambulatório de hematologia pediátrica do HU-UFS.

A média de idade encontrada (13,9) foi menor do que os valores constatados em outros estudos.²⁰ A menor média de idade, quando comparado a outros estudos, possivelmente deve-se a faixa etária dos pacientes acompanhados, por ser um ambulatório de hematologia pediátrica. O diagnóstico pela triagem neonatal, associado ao encaminhamento desses pacientes para o serviço, pode ter importante papel na média de idade encontrada.

Neste estudo mais da metade dos pacientes do ambulatório eram procedentes do interior do estado de Sergipe, apesar do HU-UFS estar situado na capital sergipana. A prevalência de pacientes procedentes do interior do estado, pode ser reflexo de características territoriais do estado, o menor estado do Brasil em extensão territorial, o que favorece a uma adequada adesão ao tratamento e acompanhamento ambulatorial periódico.

A AF é uma doença genética hereditária não ligada aos cromossomos sexuais, não sendo esperado discrepância na incidência da doença entre os gêneros.⁸ A semelhança na incidência entre os gêneros encontrada neste estudo, reflete o que é referido na literatura.

O presente estudo apresentou significância estatística entre a hidroxiureia e a frequência de complicações clínicas. De acordo com a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a HU é considerada a terapia farmacológica mais eficaz para a DF.⁵ Segundo Oliveira, o tratamento com a HU induz a produção de hemoglobina fetal (HbF), levando a diminuição de quadros vaso-oclusivos.¹⁹ Consequentemente, ocorre menos oclusões a nível arterial, levando a uma diminuição dos episódios de isquemia tecidual aos órgãos alvos da AF, e redução na frequência de complicações clínicas. Estudos mostram redução em cerca de 50% das necessidades de transfusão sanguínea e o número de episódios de síndrome torácica aguda, e também diminuição dos casos de AVCs.^{5,10}

Em relação ao “teste do pezinho”, aproximadamente um quarto da amostra foram diagnosticados através da TN. A significância estatística entre a TN e as complicações clínicas encontrada neste estudo, pode ser reflexo da menor ocorrência de complicações clínicas durante os primeiros meses de vida. Segundo Pinheiro et al., durante a vida fetal e início da pós-natal, ocorre expressão reduzida do fenótipo HbSS e um aumento da produção de hemoglobina fetal (HbF) suficiente para limitar, por efeito diluidor, a falcização clinicamente importante.²¹

A média dos exames de bilirrubina indireta, LDH e TGO foram superiores aos encontrados nos valores de referência, esse resultado encontrado pode ser justificado pelo processo de hemólise crônica que ocorre nos pacientes com AF. A plaquetose e a leucocitose encontrada, pode decorrer de uma hiperfunção medular em resposta a anemia hemolítica.

A síndrome mão-pé, também conhecida como dactilite é uma das manifestações clínicas mais comuns da AF, sendo uma das principais causas de visita ao centro de emergência e hospitalização.²² Segundo Costa et al., a dactilite, ocorre com maior frequência em crianças entre seis meses e dois anos de idade, com diminuição da frequência após os sete anos de idade.²² O resultado encontrado nesse estudo foi menor, quando comparado a outros estudos prévios.^{8,22,23} A disparidade entre os resultados, pode ser decorrente de uma subnotificação clínica, haja vista que os atendimentos dos pacientes durante as crises são realizados em outros hospitais do estado de Sergipe.

Segundo Gumiero et al., estima-se que até 50% dos adultos jovens com AF apresentem complicações digestórias associadas a espessamento da bile e colelitíase, com aumento da incidência a partir dos 5 anos de idade.⁹ Cerca de metade dos pacientes avaliados

neste estudo foram diagnosticados com colelitíase, Martins et al., encontrou resultado semelhante em estudo realizado com pacientes atendidos em um Hemocentro Regional e Hospital de Clínicas da Universidade, em Minas Gerais.¹⁶ Entretanto, o número absoluto de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico (colecistectomia) deste estudo, foi menor do que o de pacientes com diagnóstico de colelitíase. A colecistectomia tem como objetivo prevenir possíveis intercorrências como perfuração da vesícula, peritonite biliar, coledocolitíase, pancreatite e sepse.^{16,22}

A síndrome torácica aguda (STA), é a segunda causa de admissão hospitalar e a mais comum causa de morte dos pacientes com AF.^{5,13} Menos de 10% dos pacientes deste estudo apresentaram STA, com incidência superior a encontrada em outros estudos realizados previamente.^{8,22} Aproximadamente metade dos pacientes apresentará STA durante a vida, porém, com uma frequência três vezes maior em crianças do que em adultos, porém com mortalidade maior em adultos.^{13,22}

Uma das grandes complicações da AF, o AVC teve incidência semelhante quando comparado a resultados de outros estudos.^{8,16} Segundo Martins, a AF é considerada a causa mais frequente de AVC na infância, com incidência de 5% a 10% até os 17 anos de idade.¹⁶

O priapismo é caracterizado pela ereção peniana prolongada e dolorosa não associada a desejo ou estímulo sexual. Segundo Vicari et al., dados de estudos retrospectivos referem que pelo menos 28% a 38% dos homens com AF, com idade média de acometimento aos 20 anos, entretanto, o primeiro episódio pode ocorrer ainda na primeira década de vida.²⁸ Em um estudo transversal observacional, realizado em um Centro de referência de Feira de Santa – Bahia, foram encontrados 22,22% pacientes portadores da AF com priapismo, com média de idade de 26,43 anos.¹ A incidência de priapismo neste estudo foi menor do que a referida nos estudos citados anteriormente. O resultado encontrado pode estar relacionado a menor média de idade dos pacientes acompanhados no ambulatório do HU-UFS.

A incidência de retinopatia falciforme encontrada neste estudo foi inferior à de outros estudos previamente publicados.^{7,6} O baixo número de pacientes do ambulatório submetidos a avaliação oftalmológica pode estar relacionada a disparidade da incidência entre os estudos. O diagnóstico precoce através do exame oftalmológico periódico é de extrema relevância, pois permite a instituição de tratamento apropriado em tempo hábil, evitando a progressão da doença e danos permanentes à visão.²⁶

O presente estudo encontrou significância estatística entre os exames de controle e as complicações clínicas, entretanto, não foram encontrados estudos anteriores correlacionando resultados de exames com as manifestações clínicas.

A média de internações durante os anos de 2012-2016 encontrada no estudo foi de 0,58/ano. É possível que a baixa frequência de internações dos pacientes acompanhados no HU-UFS esteja relacionada a subnotificação dos casos.

Mais da metade dos pacientes deste estudo foram submetidos a transfusão sanguínea, com uma média de 6,2 transfusões por ano, entre os anos de 2012-2016, com aproximadamente 4% em esquema de transfusão crônica. Transfusões recorrentes podem aumentar os riscos de infecções por agentes virais e bacterianos, a sobrecarga de ferro e a aloimunização eritrocitária, cuja frequência pode variar de 2,5 a 76% em certos centros.^{2,11,18} A incidência de aloimunização encontrada no estudo mostrou-se compatível com os dados de literatura. A aloimunização é uma reação imunológica, e pode ocorrer em torno de 5% a 25% dos pacientes portadores de anemia falciforme em esquema de transfusão crônica.¹⁷

5. Conclusão

O estudo demonstrou que um perfil sociodemográfico com predomínio de pessoas jovens, procedentes do interior, e do sexo masculino.

O perfil clínico mostrou prevalência de colecistopatia, hipertrofia ventricular esquerda, vasculopatia cerebral, retinopatia, esplenectomia, síndrome torácica aguda e AVC, em ordem decrescente. Nefropatia, priapismo, osteonecrose, úlcera isquêmica, sequestro esplênico e disfunção sexual, foram as complicações menos frequentes encontrada. Mais da metade dos pacientes da amostra foram submetidos a pelo menos uma transfusão sanguínea, com 4,1% dos pacientes em esquema de transfusão crônica.

Cabe ressaltar que apesar da colecistopatia ter se mostrado frequente nessa população, o um número absoluto colecistectomia foi inferior ao encontrado de colelitíase. Apesar da incidência de 15,3% de retinopatia em pacientes submetido a avaliação oftalmológica, apenas 19 tinha realizado avaliação.

Os resultados encontrados nesse estudo podem contribuir para um melhor conhecimento da população portadora de AF acompanhadas no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do HU-UFS, elevando a qualidade do atendimento realizado na instituição.

6. REFERÊNCIAS

1. ALVAIA, M.A.; BESSA JR. J.; MAIA, H.A.A.S. et al. **Priapismo e doença falciforme: prevalência, fatores de risco e complicações.** Disponível em: <periodicos.uefs.br/index.php/semic/article/view/2311>
2. BOURDBON F, L.A. et. al. Sobrecarga de ferro transfusional em portadores de anemia falciforme: comparação entre ressonância magnética e ferritina sérica. **Radiol Bras vol.44 no.3** São Paulo May/June 2011
3. BRAGA, J.A.P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. bras. hematol. hemoter**: 2017;39(3):233-238.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme : atenção e cuidado: a experiência brasileira : 2005-2010.** 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 80 p.: il. ISBN 978-85-334-2068-7
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme.** Relatório de Recomendação 2016.
6. COSTA, F. F.; CONRAN, N.; FERTRIN, K. Y. Anemia falciforme. In: ZAGO, M. A. (Ed.). **Tratado de hematologia.** 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p.205-223.
7. DAVID, R.C et al. Alterações oculares e eletrorretinográficas na doença falciforme. **Arq. Bras. Oftalmol. vol.74 no.3** São Paulo May/June 2011
8. FURTADO, A.N. et al. Profile of sickle cell disease patients treated at a Center for Hematologic Disorders (HEMOES), in Espírito Santo. **Rev. Bras. Pesq. Saúde,** Vitória, 16(4): 105-112, out-dez, 2014
9. GUMIERO, A.P.S. et al. Cholelithiasis in children with sickle cell disease. **Rev. paul. pediatr.** vol.25 no.4 São Paulo Dec. 2007
10. GUTERRES, I.J.L. **Novas Perspectivas No Tratamento Da Anemia Falciforme Com A Hidroxiuréia.** VITTALLE, Rio Grande, 17(1): 51-58, 2005.
11. HELMAN. R., CANÇADO, R.D., OLIVATO, C. **Incidência de aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme: experiência de um centro em São Paulo.** *einstein.* 2011; 9(2 Pt 1):160-4

12. KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – **Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010
13. LONGO, D.L. et. al. **Hematologia e Oncologia de Harrison**. 2. ed. - Dados eletrônicos - Porto Alegre: AMGH, 2015. Conteúdo derivado do Medicina Interna de Harrison, 18. ed., organizado por Dan L. Longo [et al.].ISBN 978-85-8055-456-4
14. MARIA HELENA, C. F.; MITIKO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida Laboratorial diagnosis of sickle cell disease in the neonate and after the sixth month of life. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 218-222, 2007. ISSN 1516-8484 1806-0870.
15. MARTINS, M.A., et. al. **Clínica médica, volume 3: doenças hematológicas, oncologia, doenças renais - 2. ed** - Barueri, SP: Manole, 2016
16. MARTINS, P.R.J et al. Morbimortalidade em doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.32 no.5 São Paulo 2010
17. MELO, W.E.S et al. Aloimunização eritrocitária em pacientes com anemia falciforme atendidos no hemocentro de Caruaru, Pernambuco, Brasil. **Acta Biomedica Brasiliensia**, vol 9, nº 1/ Abril, 2018.
18. MINISTERIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas da Doença Falciforme**. Brasília: Portaria conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018
19. OLIVERA, A.F.S. **Uso Da Hidroxiureia No Tratamento Da Anemia Falciforme**. Brasília, 2017.
20. PEREIRA, S.A.S; CARDOSO, C.S. et al. Doença falciforme e qualidade de vida: um estudo da percepção subjetiva dos pacientes da Fundação Hemominas, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2008;30(5):411-416
21. PINHEIRO, L.S; GONÇALVES, R.P. et al. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** vol.28 no.2 Rio de Janeiro Feb. 2006
22. SANTOS, P.N.A et al. **Anemia Falciforme: Caracterização dos Pacientes Atendidos em um Ambulatório De Referência***. Cogitare Enferm. 2014 Out/Dez; 19(4):785-93

23. SILVA FILHO, I.L. et al. Manifestações clínicas agudas na primeira e segunda infâncias e características moleculares da doença falciforme em um grupo de crianças do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.34 no.3 São Paulo, 2012.
24. SILVA, PH; et al. **Hematologia laboratorial: teoria e procedimentos.** Porto Alegre: Artmed, 2016.
25. SILVA, R.A., MENDES, S.I., MEDEIROS, M.O., ALVES, S.M. **Population Genetic Assessment of sickle cell disease from blood donors in Rondonópolis, Mato Grosso, Brasil.** Biodiversidade - V.15, N3, 2016 - pág. 111
26. SOBRINHO, E.F.A. et al. Retinal sings in patients with sickle cell disease. **Rev Bras Oftalmol.** 2011; 70 (5): 284-9
27. SOUZA, J.M.; ROSA, P.E.L.; SOUZA, R.L.; CASTRO, G.F.P. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista transformar**, 8. Ed., 2016, p.162-179
28. VICARI, P., FIGUEIREDO, M.S. Sickle cell priapism. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.29 no.3 São José do Rio Preto July/Sept. 2007
29. ZAGO, M.A.; PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2007;**29**(3):207-214.

ANEXOS

Tabela 1. Média dos exames de controle, internação por ano e transfusão sanguínea dos pacientes com anemia falciforme.

Variáveis	Média	Min	Max
Bilirrubina Ind. (mg/dl)	2,48	0,2	17,6
LDH (U/L)	864,3	139	2.210
Hemoglobina (g/dL)	8,3	5,2	13,2
VCM (fL)	92,3	62,2	126
Leucócitos (/mm ³)	12.434	3.763	28.825
Monócitos (/mm ³)	943	89	3.349
Plaquetas (µL)	401.468	114.000	829.000
Reticulócitos	7,7	0,1	27,2
TGO (U/L)	47,2	18	129
TGP (U/L)	27,8	9	122
Internação/ano (n/ano)	0,58	0	3,4
Hemotransfusão (n)	6,2	0	66

Legenda: LDH: lactato desidrogenase; TGO: transaminase glutâmico-pirúvica; TGP: transaminase glutâmico-oxalacética

Tabela 2. Manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes portadores de anemia falciforme do Ambulatório de Pediatria do HU-UFS.

Complicações	Total	Sim
--------------	-------	-----

	n° (%)	
AVC	270	25 (9,3%)
Colecistectomia	268	46 (17,2%)
Colelitíase	134	69 (51,6%)
Disfunção	138	2 (1,4%)
Esplenectomia	270	27 (10%)
Gestação	131	12 (9,2%)
HVE	154	47 (30,5%)
Síndrome Mão-Pé	238	20 (8,4%)
Osteonecrose	269	19 (7,1%)
PAI	172	33 (19,2%)
Retinopatia	19	3 (15,5%)
Sequestro Esplênico	258	6 (2,3%)
Nefropatia	269	22 (8,2%)
STA	269	25 (9,3%)
Transfusão Sanguínea	270	180 (66,7%)
Transfusão Crônica	269	11 (4,1%)
Úlcera	270	17 (6,3%)
Vasculopatia Cerebral	120	27 (22,5%)
Priapismo	138	11 (8%)

Legenda: HVE: Hipertrofia ventricular esquerda; STA: síndrome torácica aguda; AVC: acidente vascular cerebral; PAI: pesquisa de anticorpos irregulares.

Tabela 3. Correlação de exames laboratoriais e complicações clínicas dos pacientes com anemia falciforme do Ambulatório de Pediatria do HU-UFS.

Variáveis	Sim	Não	P
Hemoglobina			
Osteonecrose	8,8	8,2	0,01
Síndrome Mão-pé	7,8	8,4	0,01
Transfusão	8,1	8,7	0,00
Reticulócitos			
AVC	8,7	7,6	0,02
Síndrome Mão-pé	9,8	7,2	0,02
Transfusão	8,3	6,6	0,0027
Úlceras	10,2	7,5	0,02
Leucócitos			
Colelitíase	11.515	12.581	0,05
Síndrome Mão-pé	14.574	12.383	0,008
Bilirrubina Indireta			
Nefropatia	3,7	2,3	0,03
Priapismo	5,4	2,6	0,007
LDH			
AVC	705	879	0,01
Osteonecrose	687	882	0,02
Síndrome Mão-pé	1.006	828	0,01
Úlceras	1.092	846	0,04

Legenda: AVC: acidente vascular cerebral; LDH: lactato desidrogenase