



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

JOÃO VICTOR PASSOS DOS SANTOS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME
ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HU-UFS
(2015-2021)**

ARACAJU – SE
2023

JOÃO VICTOR PASSOS DOS SANTOS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME
ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HU-UFS
(2015-2021)**

Monografia apresentada ao Departamento de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para obtenção do grau de
bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti.

ARACAJU – SE

2023

JOÃO VICTOR PASSOS DOS SANTOS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME
ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HU-UFS
(2015-2021)**

Monografia apresentada ao Departamento de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para obtenção do grau de
bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti.

João Victor Passos dos Santos
(AUTOR)

Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti
(ORIENTADORA)

JOÃO VICTOR PASSOS DOS SANTOS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME
ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HU-UFS
(2015-2021)**

Monografia apresentada ao Colegiado do Curso
de Medicina da Universidade Federal de
Sergipe, como requisito parcial para obtenção
do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

(1º EXAMINADOR) _____NOTA _____

(2º EXAMINADOR) _____NOTA _____

(3º EXAMINADOR) _____NOTA _____

AGRADECIMENTOS

Toda jornada tem seu fim. E agora, em meio ao fim de um ciclo e início de uma nova fase da minha vida, venho reconhecer a contribuição de muitos que foram fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço, primeiramente, à minha família. Apesar de imperfeita, fazem parte de quem eu sou. Obrigado por me ensinarem a navegar pela vida.

A Yane, minha mais fiel confidente e parceira. Que me acolheu nos momentos de maior dificuldade na vida, me apoiou até mesmo quando não acreditava em mim e não me deixou desistir em nenhum momento. Obrigado.

À Universidade Federal de Sergipe, pela oportunidade de aprendizado e todos grandes mestres que pude encontrar na minha jornada.

Às professoras Rosana e Simone que, além de todo conhecimento transmitido, tornaram possível, em meio a tantas dificuldades, a minha chegada a este momento. Minha eterna gratidão.

Ao professor Fabrício, por ter me dado oportunidade de conhecer esplendidamente um dos caminhos que cogito para minha vida. E a Felipe e José, por terem sido meus tutores nesse processo.

À Roberta e Jorge, meus mais sinceros amigos que o internato presenteou. Tem sido uma honra partilhar desse momento com vocês.

A Cidson, que me encontrou no início do meu caminho e cuja contribuição para meu aprendizado, não só como médico, mas como pessoa, é imensurável. Obrigado.

A todos os meus amigos, que permaneceram ou ficaram pelo caminho, obrigado por me construírem ao lado de todos os processos da vida.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGHU	Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CDC	Centers For Disease Control and Prevention
COVID-19	Doença causada pelo Coronavírus
HbS	Hemoglobina S
HbSC	Hemoglobinopatia SC
HbF	Hemoglobina Fetal
HU-UFS	Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe
IMC	Índice de Massa Corpórea
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
NSO	Newborn Screening Ontario
SRTN-HU	Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Hospital Universitário

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Perfil epidemiológico de crianças com anemia falciforme acompanhadas em um serviço público de hematologia pediátrica entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, Aracaju, Sergipe, Brasil.....52
- Tabela 2.** Intercorrências clínicas em crianças com anemia falciforme acompanhadas em um serviço público de hematologia pediátrica em relação ao uso de hidroxiureia entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, Aracaju, Sergipe, Brasil.....53
- Tabela 3.** Intercorrências clínicas em crianças com anemia falciforme em relação à idade da primeira consulta especializada acompanhadas em um serviço público de hematologia pediátrica entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, Aracaju, Sergipe, Brasil.....54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Proporção de intercorrências entre usuários e não usuários de hidroxiureia em um serviço público de hematologia pediátrica entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, Aracaju, Sergipe, Brasil.....	54
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 TRIAGEM NEONATAL	11
2.1.1 Triagem neonatal no mundo	11
2.1.2 A triagem neonatal brasileira e o teste do pézinho	13
2.1.3 A triagem neonatal no contexto da pandemia de COVID-19	14
2.2 ANEMIA FALCIFORME	15
2.2.1 Complicações da anemia falciforme	16
2.2.1.1 Crises Álgicas	16
2.2.1.2 Infecções.....	17
2.2.1.3 Sequestro esplênico	17
2.2.1.4 Falência múltipla de órgãos.....	18
2.2.1.5 Anemia crônica	18
2.2.1.6 Eventos cerebrovasculares	18
2.2.1.7 Síndrome torácica aguda	19
2.4 TRATAMENTO PROFILÁTICO	19
2.5 FLUXO DE TRIAGEM DO PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME.....	20
3. REFERÊNCIAS	21
4. NORMAS DE PUBLICAÇÃO	25
5. ARTIGO ORIGINAL	47
ABSTRACT	47
RESUMO	48
INTRODUÇÃO	49
MATERIAIS E MÉTODOS.....	50
RESULTADOS	51
DISCUSSÃO	55
CONCLUSÃO.....	58
FINANCIAMENTO	59
CONFLITOS DE INTERESSE.....	59
REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

A hemoglobina é uma proteína resultante da combinação de 4 subunidades. Estas, chamadas de globinas, se polimerizam e são responsáveis, em conjunto com o grupamento heme, pela capacidade dos eritrócitos de transportar oxigênio. A doença falciforme é caracterizada pela alteração estrutural de parte dessas moléculas, resultando em uma hemoglobina anômala chamada de HbS (KATO et al., 2018).

Apesar de frequente na África, foi só em 1910 que Herrick (2001) descreveu na literatura ocidental um relato de caso sobre a anemia que possuía hemácias em forma de foice. Subsequentemente, Ingram (1957) registrou a relação existente entre a hemoglobina do tipo S e a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina na cadeia de beta-globina o que sugeria o caráter genético da doença. Ainda que bastante tempo tenha decorrido desde que a exploração científica da anemia falciforme se iniciou, a evolução dos tratamentos amplamente difundidos foi lenta, pois ainda possuímos como principais opções o uso de hidroxiureia e hemotransfusão (WILLIAMS e THEIN, 2018).

Inicialmente, as principais complicações relacionadas à anemia falciforme eram agudas. Devido à baixa expectativa de vida dos indivíduos na época em que não havia perspectivas de tratamento eficaz, inexistiam conhecimentos mais aprofundados sobre complicações crônicas. Entretanto, com a inclusão do uso de hidroxiureia e hemotransfusões como tratamento em alguns países, houve aumento da expectativa de vida desses pacientes e as adversidades que acompanham as lesões crônicas causadas pela fisiopatologia da anemia falciforme começaram a ser descritas (WILLIAMS e THEIN, 2018).

Devido ao aumento da incidência de lesões de caráter crônico, o perfil dos pacientes falciformes mudou. Hoje, além de investir no estudo de complicações agudas como a crise álgica, são estudadas as complicações crônicas como hipertensão pulmonar, lesão hepática, lesão renal, retinopatias, lesões cardíacas e outras (ONIMOE e ROTZ, 2020).

O conhecimento pormenorizado sobre a anemia falciforme permitiu descrevê-la como uma doença genética autossômica. Consequentemente, essa informação levou à formação de programas de triagem que tornaram possível diagnosticar e tratar precocemente esses pacientes. Dessa forma, esperou-se diminuir morbimortalidade associada aos portadores de anemia falciforme (KATO et al., 2018).

No Brasil, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Este tinha por objetivo realizar o diagnóstico precoce de doenças congênitas com tratamento inicial relevante.

A parte biológica do programa foi denominada de Teste do Pézinho e destinava-se ao diagnóstico inicialmente da fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito (BRASIL, 2002). Foi somente em 2013, durante a segunda etapa de implantação nacional, que as hemoglobinopatias, incluindo a doença falciforme foram adicionadas à triagem (GOV.BR, [s. d.]).

Diante do exposto, essa pesquisa se propõe a levantar dados sobre a evolução dos pacientes falciformes triados pelo programa de triagem neonatal e em seguimento clínico no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) durante o período proposto. Coletando informações sobre as principais complicações que esses pacientes apresentaram, estado clínico e tratamentos utilizados, fornecendo assim o substrato que poderá auxiliar os gestores responsáveis e permitir ações direcionadas à melhoria e continuidade do cuidado à saúde desses pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TRIAGEM NEONATAL

Segundo o Dicionário Online de Português, define-se “triagem” como “separação; processo através do qual os pacientes são separados por ordem de acordo com a gravidade de sua condição: triagem médica” (TRIAGEM, 2023). Para J. M. G. Wilson e G. Jungner (1968) em documento oficial publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o teste de triagem neonatal deve ser capaz de obedecer aos seguintes critérios: a história natural da doença bem conhecida, diagnóstico possível antes da apresentação clínica, tratamento precoce deve trazer benefícios, teste diagnóstico existente e possível, incidência elevada da doença, bom custo-benefício de aplicação do teste e a população deve ser receptiva ao método de triagem. Por sua vez, a triagem empregada no período neonatal é uma estratégia que objetiva a seleção precoce de pacientes com altas chances de serem portadores de doenças congênitas prevalentes e com tratamento que pode alterar o desfecho deles (BRASIL, 2012).

2.1.1 Triagem neonatal no mundo

Nas políticas de saúde pública mundiais, a triagem neonatal é feita até os 28 dias de vida completos da criança, sendo importante janela de tempo para estabelecer diagnósticos e tratamentos adequados que podem impactar fortemente na morbimortalidade desses pacientes (MALLMANN et al., 2020).

Inicialmente, todas as crianças eram submetidas a testes laboratoriais simples ao redor do mundo. No entanto, novas tecnologias associadas a testagem surgiram e hoje é possível detectar rapidamente a suspeita de pelo menos 50 doenças diferentes no período neonatal (THERRELL et al., 2015).

No Reino Unido, existem 4 programas para triagem neonatal (GOV.UK, c1988). O exame físico do recém-nascido é feito como método de triagem nas primeiras 72 horas de nascimento e repetido com até 8 semanas de vida, com a finalidade de detectar sinais de doenças como displasia de quadril, alterações cardíacas congênitas, catarata congênita e criptorquidia (GOV.UK, 2013a). A triagem para anemia falciforme e outras hemoglobinopatias envolve questionários para estimar o risco de carregar genes para hemoglobinopatias ofertados aos genitores em áreas de alta prevalência dessas doenças, testagem do sangue materno e paterno

em busca de traços genéticos para hemoglobinopatias e o teste de todos os recém-nascidos até 5 dias de vida (GOV.UK, 2013b). As crianças são testadas através do teste da picada do calcanhar de Heel ou teste da mancha de sangue, onde será analisada inicialmente para as doenças: anemia falciforme, hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, fibrose cística, deficiência de acetil-CoA desidrogenase de cadeia média, doença da urina de xarope de bordo, acidemia isovalérica, acidúria glutárica tipo 1 e homocistinúria (GOV.UK, 2013c). Ademais, as crianças são triadas para patologias auditivas. Essa triagem é realizada até 3 meses de vida e busca deficiências auditivas parciais ou totais. Os testes realizados para tanto são as emissões otoacústicas e o potencial evocado auditivo do tronco encefálico e, caso detectada alteração, o recém-nascido deve ser referenciado para testes complementares em até 4 semanas (GOV.UK, 2013d).

Na Austrália, a triagem neonatal foi estabelecida na maior parte de seus estados a partir da década de 60. Inicialmente, usava apenas o teste da mancha de sangue e tinha o diagnóstico de fenilcetonúria como foco principal. Na década de 70, foi incluída a triagem para o hipotireoidismo congênito. Eventualmente, novas doenças foram adicionadas à triagem realizada, boa parte por iniciativa individual dos estados e, subsequentemente, incorporadas pelo governo nacional. Atualmente, todas as crianças nascidas em território australiano são submetidas à triagem para hipotireoidismo congênito, fibrose cística, fenilcetonúria e outras desordens metabólicas, acidemias orgânicas, galactosemia (exceto o estado da Virgínia) e distúrbios da oxidação de ácidos graxos (THE ROYAL AUSTRALASIAN COLLEGE OF PHYSICIANS, 2015).

Nos Estados Unidos, a Secretaria de Saúde e Serviços Humanos definiu o Painel Recomendado de Triagem Uniformizada que objetivou a padronização de doenças básicas que deveriam ser triadas no território norte-americano (SONTAG et al., 2020). Parte das 29 doenças sugeridas no painel são hipotireoidismo congênito, hiperplasia adrenal congênita, hemoglobinopatias, alterações cardíacas congênitas, fibrose cística, galactosemia, deficiências auditivas, imunodeficiências, fenilcetonúrias, entre outras. Ademais, o Programa de Garantia de Qualidade da Triagem Neonatal foi implementado pelo Centers For Disease Control and Prevention (CDC) como método para assegurar qualidade e fornecer suporte aos centros que realizam os testes laboratoriais da triagem neonatal. Idealmente, os recém-nascidos são submetidos ao teste da mancha de sangue através da punção do calcanhar de Heel, triagem auditiva e cardíaca, antes mesmo de serem liberados da maternidade. Aos que nasceram em ambiente extra-hospitalar, a triagem é ofertada tão logo seja realizada a primeira consulta com

o pediatra. No caso de testes positivos, a recomendação é a referência a um centro especializado que possa confirmar ou afastar o diagnóstico o mais rápido possível, além de comunicar e acolher os genitores durante o processo (KEMPER, 2021).

No Canadá, a triagem neonatal começou no ano de 1965. Foi introduzida pela instituição Public Health Ontario e tinha como objetivo o diagnóstico da fenilcetonúria. Em 1978, adicionou-se a triagem de hipotireoidismo congênito. Em 2009, a coordenação do projeto foi movida para o programa Newborn Screening Ontario (NSO) e a triagem para deficiência de de Acetil-CoA desidrogenase de cadeia média foi adicionada. Nos anos de 2006 a 2017, foram adicionadas mais 18 doenças metabólicas ao painel, hemoglobinopatias, deficiência de biotinidase, galactosemia, hiperplasia adrenal congênita, fibrose cística, entre outras. Atualmente, o programa NSO é um dos principais a coordenar a triagem neonatal. Localizado em Ottawa, tem como sede o Hospital Infantil da Ontario Oriental. As doenças incluídas no repertório de triagem são doenças congênitas endócrino-metabólicas, anemia falciforme, fibrose cística, imunodeficiência combinada severa, atrofia muscular espinal e doenças cardíacas congênitas (NEWBORN SCREENING ONTARIO, 2014).

2.1.2 A triagem neonatal brasileira e o teste do pézinho

Com a importância do desenvolvimento e aplicação da triagem neonatal sob os holofotes globais, a triagem neonatal brasileira foi inaugurada em 1992 através da Portaria GM/MS n.º 22. Nesta época, contava apenas com o teste do pézinho e detectava as doenças fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito. Em 2001, o Ministério da Saúde (MS) reavaliou o desempenho do processo no Brasil e criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Este, tinha por objetivo ampliar a cobertura do primeiro modelo, estabelecer a busca ativa de resultados positivos, garantir seguimento do tratamento e aumentar o repertório de doenças triadas inicialmente (BRASIL, 2002).

O Teste do Pézinho, triagem biológica do PNTN, definiu etapas de implantação para maior eficiência no controle de qualidade do serviço. A primeira triou o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria com universalização em 2006. A segunda, adicionou as hemoglobinopatias com objetivo de abrangência nacional em 2013. A próxima fase, começou a diagnosticar precocemente neonatos portadores de fibrose cística. A quarta fase objetivou a inclusão da deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita com intuito de universalizar a triagem em 2014. Por fim, a quinta etapa propõe-se a triagem da atrofia muscular

espinhal. Estima-se que entre os anos de 2012 e 2013 cerca de 974 profissionais foram capacitados e habilitados para realizar a triagem neonatal (GOV.BR, [s. d.]). O teste do pezinho tem sido realizado, como previamente mencionado, para diagnóstico precoce de doenças de alta prevalência e cujo tratamento inicial oferece benefícios importantes aos pacientes.

De acordo com os dados levantados na efetividade desta tática, a triagem biológica tem mostrado resultados interessantes. Ocorreu, segundo dados recentes publicados online pelo Ministério da Saúde (2021), aumento de mais de 5000 pontos de coleta do teste do pezinho em território brasileiro, 21 461 em 2016 para 28 993 em 2020. Além disso, a coleta oportuna do teste do pezinho, entre o terceiro e quinto dia de vida, passou de 55,03 % em 2016 para 59,93% em 2019, com leve queda para 58,06% em 2020 do total de recém-nascidos elegíveis para a coleta (GOV.BR, 2021a).

O teste do pezinho é idealmente feito no estado de Sergipe entre o 3º e o 5º dia de vida do recém-nascido. Esta amostra é encaminhada ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal no Hospital Universitário (SRTN-HU) por meio dos correios onde será analisada. Os resultados são contra referenciados aos locais de coleta dentre os 75 municípios participantes. Aqueles pacientes que tiverem alterações detectadas serão convocados para receberem seguimento clínico adequado através do serviço social do SRTN-HU (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SERGIPE, 2018).

2.1.3 A triagem neonatal no contexto da pandemia de COVID-19

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre casos de infecções respiratórias em Wuhei, província de Hubei da China. Esses casos foram associados com uma nova cepa de coronavírus, denominada posteriormente de SARS-CoV-2. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou a Doença causada pelo Coronavírus (COVID-19) como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional. Apenas 5 vezes na história do mundo esse estado de emergência tinha sido declarado previamente: na pandemia de H1N1; poliovírus, epidemia de ebola na África; Zika vírus e incidência de complicações associadas e o surto de Ebola no Congo (OPAS/OMS, [s. d.]).

Uma pandemia é caracterizada pela ocorrência de casos de uma doença com distribuição geográfica mundial, sendo um contexto com maior demanda de recursos das instituições de saúde. Em 30 de março de 2020, a COVID-19 foi considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma pandemia (OPAS/OMS, [s. d.]).

A pandemia de COVID-19 mostrou impacto importante na triagem neonatal (MLINARIC et al., 2023). Koracin et al. (2022) sugere uma série de dificuldades impostas pela pandemia aos centros de triagem neonatal, dentre elas estão: atrasos no envio e possível comprometimento de amostras; cancelamento de voos que transportam amostras para realização dos testes de triagem; redução do número de profissionais trabalhando na triagem (devido remanejamento a outros setores ou situações de quarentena/infecção); restrições ao uso de transportes públicos. Um estudo realizado na região Sul do Brasil revelou uma queda no número de solicitações de testes e no número de diagnósticos associados a distúrbios congênitos do metabolismo (SEBASTIÃO et al., 2022). Ademais, houve registros de aumento no número de nascimentos domiciliares e relutância familiar em comparecer a centros de saúde para a triagem neonatal (MLINARIC et al., 2023). Em um estudo de Singh et al. (2022) foi sugerido que alguns profissionais não relacionados a triagem neonatal precisaram trabalhar nessa área devido à diminuição do corpo profissional, necessitando serem capacitados para tal, o que levou à diminuição na qualidade de coletas do teste da mancha de sangue.

Os cenários supracitados mostram que a pandemia de SARS-CoV-2 teve importante impacto na qualidade e efetividade da triagem neonatal ao redor do mundo, sendo razoável supor que houve diminuição dos diagnósticos oportunos das doenças triadas e possíveis consequências deletérias à população pediátrica.

2.2 ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é uma patologia genética caracterizada por uma alteração no 17º nucleotídeo do gene que codifica a hemoglobina. Essa mudança, substitui o ácido glutâmico pela valina na 6ª posição de aminoácidos da cadeia de beta-globina, sendo formada a hemoglobina S (HbS). Por ter estrutura anômala, essa molécula reage de forma anormal ao processo de oxigenação e desoxigenação da hemoglobina. Como resultado, há polimerização das cadeias de beta-hemoglobina que altera a estrutura do eritrócito conferindo ao mesmo a forma de uma foice. Essa conformação atípica prejudica a flexibilidade e hidratação da célula, causando também a oxidação celular (REES et al., 2010).

Apesar de associada ao gene que codifica a Hb S, existe relativa variedade entre as apresentações dessa doença. Os alelos que permitem a formação da Hb S podem estar presentes em homozigose (Hb SS), caracterizando a clássica anemia falciforme, ou podem se apresentar em heterozigose. Dentre as apresentações heterozigóticas do espectro da doença falciforme,

existem algumas mais conhecidas como a Hb SC (hemoglobinopatia SC) e a Hb S / Beta-talassemia (WILLIAMS e THEIN, 2018). Tanto a hemoglobinopatia SC quanto a Hb S associada a Beta-Talassemia tendem a apresentar formas clínicas menos graves quando comparadas a anemia falciforme (homozigose Hb SS). Além dessas, existe a apresentação Hb AS, hemoglobina normal associada à hemoglobina S, que não cursa com complicações clínicas importantes ao paciente, tendo em vista o padrão autossômico recessivo de herança dessa doença (KOTILA, 2016).

Para ser considerado portador de anemia falciforme, o paciente precisa ser homozigótico SS. O principal prejuízo dessa variação, como já citado, é a "falcização", o eritrócito adota formato de foice em detrimento do bicôncavo convencional, tornando a passagem em vasos de pequeno calibre mais difícil e causando lise celular. Essa fisiopatologia cursa com oclusão da microvascularização em diversos tecidos do corpo e hemólise importante. Lesões em baço, cérebro, ossos e rins, bem como infecções por germes encapsulados, são prevalentes e potencialmente atenuadas/evitadas com o tratamento profilático precoce, justificando a importância da triagem desta enfermidade em nossa população (GOV.BR, 2021b).

2.2.1 Complicações da anemia falciforme

As manifestações clínicas da doença falciforme são bastante variadas. Isso ocorre pois o gene que codifica a cadeia de beta-globina pode ser homozigótico para a formação da Hb S ou não. Consequentemente, genótipos diferentes podem cursar com alterações que variam em espectro e gravidade (REES et al., 2010).

2.2.1.1 Crises Álgicas

Os eritrócitos dos portadores de anemia falciforme são menos flexíveis e ativam cascatas inflamatórias. Essa alteração culmina na oclusão da microcirculação sanguínea. O principal sintoma clínico que demonstra esse processo é o aparecimento de dor (PLATT et al., 1991). Já sinalizado por um estudo anterior conduzido por Brozovic et al. (1987), constitui um dos principais sintomas responsáveis pela admissão hospitalar desses pacientes. Outro estudo conduzido por Smith et al. (2008) demonstrou uma alta prevalência dos episódios álgicos, com ou sem crise associada, em pacientes falciformes, parte deles manejados em domicílio e outra

parcela em regime hospitalar, além disso, levantou a hipótese de que a prevalência desses eventos estaria sendo subestimada e os pacientes subtratados. Segundo Bainbridge et al. (1985), até 90 % dos pacientes portadores de anemia falciforme experimentam episódio de dor até completarem 6 anos de idade. Para Ballas (2020), além da analgesia para o tratamento de eventos agudos, algumas medicações, com destaque para a Hidroxiureia, desempenham papel fundamental na diminuição do número de eventos álgicos. A queixa clínica de dor no paciente falciforme pode se tornar um sinal de alerta.

2.2.1.2 Infecções

Outra grande preocupação no manejo de pacientes falciformes é a prevalência de infecções nessa população. A fisiopatologia da anemia falciforme cursa com vaso oclusão dos sinusoides esplênicos e perda gradual da função do órgão. Dessa forma, os pacientes com anemia falciforme tendem a ser mais suscetíveis às infecções por microrganismos encapsulados (ROGERS et al., 2011). Na tentativa de diminuir a morbimortalidade causada por infecções nesses indivíduos, a introdução precoce da vacina conjugada contra o pneumococo e do tratamento profilático com penicilina causou importante redução nas taxas de infecção (MCCAVIT et al., 2011).

2.2.1.3 Sequestro esplênico

Nem todos os pacientes com anemia falciforme cursam com fibrose total do baço e asplenia. Alguns permanecem com o baço parcialmente ativo, no entanto possuem maior risco de desenvolver sequestro esplênico, aprisionamento agudo de grande número de hemácias na rede vascular esplênica. Essa síndrome cursa com queda abrupta dos níveis de hemoglobina que põe em risco a vida do paciente (AIREDE, 1992). Além da queda dos níveis de Hb, também é possível verificar esplenomegalia de rápida instalação e reticulocitose. Ademais, a elevada taxa de mortalidade associada a essas situações clínicas pode ser diminuída pelo reconhecimento e tratamento precoces. Outra grande problemática é a recorrência de sequestro esplênico após o primeiro evento que pode ocorrer em até metade dos sobreviventes. Para resolver essa situação, a esplenectomia cirúrgica é geralmente indicada após o primeiro sequestro esplênico vivenciado (EMOND et al., 1985).

2.2.1.4 Falência múltipla de órgãos

Episódios álgicos também podem preceder a síndrome de falência múltipla de órgãos. A crise álgica pode sinalizar isquemia orgânica extensa por fenômenos vaso-oclusivos (comprometimento de ao menos 2 dos seguintes: pulmão, fígado e rins) e colocar em risco a vida do paciente, sendo frequente a necessidade de transfusões para resolução do quadro (HASSELL et al., 1994).

2.2.1.5 Anemia crônica

Os pacientes acometidos por essa patologia tipicamente possuem níveis baixos de hemoglobina. A anemia crônica é causada pela hemólise e encurtamento do ciclo celular do eritrócito que passa a ter uma vida média de 17 dias (STEWARTWEST, 1992). As manifestações clínicas de anemia tendem a ser mais brandas em alguns indivíduos, principalmente entre aqueles que estão em uso de Hidroxiureia, possuem maior quantidade de hemoglobina fetal (HbF), são politransfundidos ou que também são portadores de alfa-talassemia (SARAF et al., 2014).

2.2.1.6 Eventos cerebrovasculares

Acidentes vasculares encefálicos também são potenciais complicações dessa doença. Estima-se que até 25% dos pacientes com anemia falciforme podem ter AVE's até os 45 anos de idade (OHENE-FREMPONG et al., 1998). O tipo mais frequente na faixa etária pediátrica é o isquêmico e pode estar relacionado com o desenvolvimento de sequelas como déficits cognitivos e comportamentais (VERLHAC et al., 2022). Existem evidências que algumas crianças se beneficiem do tratamento com transfusões recorrentes e apresentem menos eventos cerebrovasculares (ADAMS et al., 1998).

2.2.1.7 Síndrome torácica aguda

Pacientes com anemia falciforme podem desenvolver a síndrome torácica aguda. Manifesta-se clinicamente como dor torácica acompanhada por febre, hipoxemia, tosse, desconforto respiratório, opacidades novas em radiografia de tórax e leucocitose. Trata-se de uma síndrome com grande potencial de morbimortalidade para esses pacientes. Seu tratamento, assim como outras síndromes já descritas, pode se beneficiar do uso de hemotransfusões em pacientes selecionados e sua incidência pode estar relacionada com os níveis de hemoglobina fetal no paciente bem como com a coexistência de alfa-talassemia (KLINGS e STEINBERG, 2022). Ademais, os pacientes se beneficiam do uso de antibióticos, como a cefuroxima, hidratação e oxigenioterapia, além de outras medidas de suporte (BRASIL, 2012).

As complicações supra descritas possuem manejo clínico e são potencialmente atenuadas pelo tratamento profilático sugerido pelo ministério da saúde. Isso demonstra a necessidade do diagnóstico e tratamento precoces desses pacientes com o objetivo de reduzir morbimortalidade nessa população (BRASIL, 2018).

2.4 TRATAMENTO PROFILÁTICO

O tratamento profilático recomendado pelo Ministério da Saúde compreende a prevenção de infecções, suplementação com ácido fólico e o uso, quando indicado, de hidroxiureia (BRASIL, 2018).

A prevenção de infecções é feita pelo uso da penicilina profilática associada a vacinação contra o pneumococo e influenza. A penicilina é instituída dos 4 meses aos 5 anos de idade, podendo ser a benzatina ou a penicilina V oral. O esquema mais costumeiramente utilizado é o da penicilina V oral 125 mg duas vezes ao dia até o paciente completar 2 anos de idade, e, então, alterado para 250 mg duas vezes ao dia. Essa prevenção tem demonstrado importante redução na incidência e mortalidade causadas por infecções por germes encapsulados nessa população (BRASIL, 2012).

Desde 1995 a hidroxiureia tem mostrado potencial para redução das complicações dos pacientes falciformes. Essa medicação age aumentando a hemoglobina fetal circulante e diminuindo neutrófilos e moléculas de adesão na superfície das hemácias. Essa medicação mostrou aumentar a sobrevida, reduzir crises vaso-oclusivas, diminuir internações, síndromes torácicas agudas e a necessidade de hemocomponentes (BRASIL, 2012). Seu uso está indicado

em casos específicos. Os critérios para inclusão do uso dessa medicação compreendem idade superior a 2 anos, eletroforese do tipo SS, SC, SD ou S / Beta-talassemia; disponibilidade para reconsultas; possibilidade de gestação atual afastada; ter apresentado complicações típicas da doença (listadas no protocolo do Ministério da Saúde) nos últimos 12 meses. A interrupção do uso está associada à toxicidade medicamentosa ou desejo de gestar. A dose é iniciada aos 15 mg/kg/dia e escalonada em 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas, até atingir a dose máxima de 35 mg/kg/dia ou o paciente demonstrar algum sinal de toxicidade (BRASIL, 2018).

2.5 FLUXO DE TRIAGEM DO PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME

É esperado que o paciente com triagem positiva para anemia falciforme seja devidamente encaminhado e atendido por serviço especializado em até 4 meses de vida. Estima-se que no Brasil, em 2016, a mediana de idade que os pacientes receberam seu primeiro atendimento especializado foi de 59,5 dias. Este número aumentou em 2017, quando atingiu 62 dias de vida. Desde então, sofreu declínio progressivo até 43 dias em 2019, em contrapartida voltou a aumentar em 2020 para 54 dias de idade (GOV.BR, 2021a). Mesmo com um bom tempo de início de atendimento, segundo preconizado pelo Ministério da Saúde, ainda é necessário realizar a reavaliação desses pacientes que foram submetidos precocemente aos tratamentos para essa enfermidade.

O presente estudo tem por objetivo avaliar o seguimento desses indivíduos triados e encaminhados ao ambulatório de hemoglobinopatias pediátricas no Hospital Universitário de Sergipe. Ao levantar dados sobre a evolução clínica e o tratamento realizado por esses pacientes, essa pesquisa espera contribuir com os gestores de saúde responsáveis a fim de emponderá-los na realização de ações em saúde direcionadas a esse público de pacientes.

3. REFERÊNCIAS

ADAMS, R. J. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. **The New England journal of medicine**, v. 339, n. 1, p. 5–11, 2 jul. 1998. DOI: 10.1056/NEJM199807023390102.

AIREDE, A. I. Acute splenic sequestration in a five-week-old infant with sickle cell disease. **The Journal of Pediatrics**, v. 120, n. 1, p. 160, jan. 1992. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)80623-7.

BAINBRIDGE, R. et al. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. **The Journal of Pediatrics**, v. 106, n. 6, p. 881–885, jun. 1985. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80230-4.

BALLAS, S. The Evolving Pharmacotherapeutic Landscape For the Treatment of Sickle Cell Disease. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. e2020010, 1 jan. 2020. DOI: 10.4084/MJHID.2020.010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Doença Falciforme – Condutas Básicas para o Tratamento**. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Brasília, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme**. Brasília, 2018.

BROZOVIC, M.; DAVIES, S. C.; BROWNELL, A. I. Acute admissions of patients with sickle cell disease who live in Britain. **BMJ**, v. 294, n. 6581, p. 1206–1208, 9 maio 1987. DOI: 10.1136/bmj.294.6581.1206.

DADOS sobre o Programa de Triagem Neonatal. **GOV.BR**, [s. d.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/dados-do-programa>>. Acesso em 1 ago. 2022.

DOENÇAS Falciformes (DF) e outras Hemoglobinopatias. **GOV.BR**, 2021b. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal/doencas-falciformes-df-e-outras-hemoglobinopatias>>. Acesso em: 24 ago. 2022.

EMOND, A. M. et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: Natural history and management. **The Journal of Pediatrics**, v. 107, n. 2, p. 201–206, ago. 1985. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80125-6.

HASSELL, K. L.; ECKMAN, J. R.; LANE, P. A. Acute multiorgan failure syndrome: A potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. **The American Journal of Medicine**, v. 96, n. 2, p. 155–162, fev. 1994. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90136-8.

HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 74, n. 3, p. 179–84, 2001.

INDICADORES de Triagem Neonatal no Brasil. **GOV.BR**, 2021a. Disponível em <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

INGRAM, V. M. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. **Nature**, v. 180, n. 4581, p. 326–8, 17 ago. 1957. DOI: 10.1038/180326a0.

J. M. G. WILSON; G. JUNGNER. Principles and practice of screening for disease. **PUBLIC HEALTH PAPERS**, v. 34, 1968.

KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 18010, 15 mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>.

KEMPER, A. R. Newborn Screening. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/newborn-screening?search=neonatal%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 20 de jun. de 2023.

KLINGS, E. S.; STEINBERG, M. H. Acute chest syndrome of sickle cell disease: genetics, risk factors, prognosis, and management. **Expert Review of Hematology**, v. 15, n. 2, p. 117–125, 1 fev. 2022. DOI: 10.1080/17474086.2022.2041410.

KORACIN, Vanesa; LOEBER, J Gerard; MLINARIC, Matej; et al. Global impact of COVID-19 on newborn screening programmes. **BMJ Global Health**, v. 7, n. 3, p. e007780, 2022. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-007780.

KOTILA, T. R. Sickle Cell Trait: A Benign State? **Acta Haematologica**, v. 136, n. 3, p. 147–151, 2016. DOI: 10.1159/000446526.

MALLMANN, M. B.; TOMASI, Y. T.; BOING, A. F. Neonatal screening tests in Brazil: prevalence rates and regional and socioeconomic inequalities. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 4, p. 487–494, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.02.008>.

MCCAVID, T. L. et al. Increase in Invasive Streptococcus Pneumoniae Infections in Children with Sickle Cell Disease since Pneumococcal Conjugate Vaccine Licensure. **The Journal of Pediatrics**, v. 158, n. 3, p. 505–507, mar. 2011. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.11.025.

MLINARIC, Matej; BONHAM, James R.; KOŽICH, Viktor; et al. Newborn Screening in a Pandemic—Lessons Learned. **International Journal of Neonatal Screening**, v. 9, n. 2, p. 21, 2023. DOI: 10.3390/ijns9020021.

NEWBORN and infant physical examination (NIPE) screening: programme overview. **GOV.UK**, 2013a. Disponível em: <<https://www.gov.uk/guidance/newborn-and-infant-physical-examination-screening-programme-overview>>. Acesso em: 13 jan. 2023.

NEWBORN blood spot screening: programme overview. **GOV.UK**, 2013c. Disponível em: <<https://www.gov.uk/guidance/newborn-blood-spot-screening-programme-overview>>. Acesso em: 13 jan. 2023.

NEWBORN hearing screening: programme overview. **GOV.UK**, 2013d. Disponível em: <<https://www.gov.uk/guidance/newborn-hearing-screening-programme-overview>>. Acesso em: 13 jan. 2023.

NEWBORN SCREENING ONTARIO. Newborn Screening, c2014. Página inicial. Disponível em: <<https://www.newbornscreening.on.ca/en>>. Acesso em: 20 jun. 2023.

OHENE-FREMPONG, K. et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. **Blood**, v. 91, n. 1, p. 288–94, 1 jan. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V91.1.288>.

ONIMOE, G.; ROTZ, S. Sickle cell disease: A primary care update. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 87, n. 1, p. 19–27, jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.18051>.

Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS). Histórico da pandemia de COVID-19. **OPAS/OMS**, [s. d.]. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

PLATT, O. S. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. **The New England journal of medicine**, v. 325, n. 1, p. 11–6, 4 jul. 1991. DOI: [10.1056/NEJM199107043250103](https://doi.org/10.1056/NEJM199107043250103).

POPULATION screening programmes: detailed information. **GOV.UK**, c1988. Disponível em: <<https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes>>. Acesso em: 13 jan. 2023.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **The Lancet**, v. 376, n. 9757, p. 2018–2031, dez. 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61029-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61029-X).

ROGERS, Z. R. et al. Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. **Blood**, v. 117, n. 9, p. 2614–2617, 3 mar. 2011. DOI: [10.1182/blood-2010-04-278747](https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-278747).

SARAF, S. L. et al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 15, n. 1, p. 4–12, mar. 2014. DOI: [10.1016/j.prrv.2013.11.003](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2013.11.003).

SEBASTIÃO, Fernanda Medeiros; MICHELIN-TIRELLI, Kristiane; BENDER, Fernanda; et al. COVID-19 impact on the diagnosis of Inborn Errors of Metabolism: Data from a reference center in Brazil. **Genetics and Molecular Biology**, v. 45, n. 1, p. e20210253, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2021-0253>.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SERGIPE. **Programa Estadual de Triagem Neonatal**. Disponível em: <<https://saude.se.gov.br/programa-estadual-de-triagem-neonatal/>>. Acesso em: 11 ago. 2022.

SICKLE cell and thalassaemia (SCT) screening: programme overview. **GOV.UK**, 2013b. Disponível em: <<https://www.gov.uk/guidance/sickle-cell-and-thalassaemia-screening-programme-overview>>. Acesso em: 13 jan. 2023.

SINGH, Sikha; CAGGANA, Michele; JOHNSON, Carol; et al. COVID-19 Pandemic-Related Impacts on Newborn Screening Public Health Surveillance. **International Journal of Neonatal Screening**, v. 8, n. 2, p. 28, 2022. DOI:10.3390/ijns8020028.

SMITH, W. R. et al. Daily Assessment of Pain in Adults with Sickle Cell Disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 148, n. 2, p. 94, 15 jan. 2008. DOI: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00004.

SONTAG, Marci K. Infants with Congenital Disorders Identified Through Newborn Screening — United States, 2015–2017, **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6936a6>.

STEWARTWEST, M. Laboratory profile of sickle cell disease: A cross-sectional analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 45, n. 8, p. 893–909, ago. 1992. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90073-v.

THE ROYAL AUSTRALASIAN COLLEGE OF PHYSICIANS. **Newborn Screening in Australia - Position Statement**, 2015. Disponível em: <<https://www.racp.edu.au/docs/default-source/advocacy-library/newbornscreeninginaustraliapositionstatement.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

THERRELL, B. L. et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. **Seminars in perinatology**, v. 39, n. 3, p. 171–87, abr. 2015. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.03.002.

TRIAGEM. In: **DICIO, Dicionário Online de Português**. Porto: 7Graus, 2023. Disponível em: <<https://www.dicio.com.br/triagem/>>. Acesso em: 21/06/2023.

VERLHAC, S. et al. Evolution of Extracranial Internal Carotid Artery Disease in Children With Sickle Cell Anemia. **Stroke**, v. 53, n. 8, p. 2637–2646, ago. 2022. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037980.

WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. L. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 19, n. 1, p. 113–147, 31 ago. 2018. DOI: DOI: 10.1146/annurev-genom-083117-021320.

4. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY

AUTHOR INFORMATION PACK

6 Jun 2023

www.elsevier.com/locate/htct 4

GUIDE FOR AUTHORS



Introduction

Hematology, Transfusion and Cell Therapy, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 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 that of the authors.

Types of article

The journal publishes the following sections: 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.

- 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.
- Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance.
- 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.

•**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.

•**Case Report:** It 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.

•**Letters to the Editor:** Maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations.

•**Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, three authors and three references.

•**Scientific comments:** It will only be accepted by invitation of the editors.

Language

All papers must be submitted in good English.

Submission

checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you submit it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Keywords (when required)
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)

- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
 - Indicate clearly if color should be used for any figures in print
- Graphical Abstracts / Highlights files** (where applicable)
- Supplemental files** (where applicable)

- Further considerations
- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
 - All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
 - Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
 - A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
 - Journal policies detailed in this guide have been reviewed
 - Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).



Before You Begin

Ethics in publishing

Please see our information on [Ethics in publishing](#).

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; [Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals](#). Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and

associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. 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.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Declaration of conflicts of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert

testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Declaration of generative AI in scientific writing

The below guidance only refers to the writing process, and not to the use of AI tools to analyse and draw insights from data as part of the research process.

Where authors use generative artificial intelligence (AI) and AI-assisted technologies in the writing process, authors should only use these technologies to improve readability and language. Applying the technology should be done with human oversight and control, and authors should carefully review and edit the result, as AI can generate authoritative-sounding output that can be incorrect, incomplete or biased. AI and AI-assisted technologies should not be listed as an author or co-author, or be cited as an author. Authorship implies responsibilities and tasks that can only be attributed to and performed by humans, as outlined in Elsevier's [AI policy for authors](#).

Authors should disclose in their manuscript the use of AI and AI-assisted technologies in the writing process by following the instructions below. A statement will appear in the published work. Please note that authors are ultimately responsible and accountable for the contents of the work.

Disclosure

instructions

Authors must disclose the use of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process by adding a statement at the end of their manuscript in the core manuscript file, before the References list. The statement should be placed in a new section entitled 'Declaration of Generative AI and AI-assisted technologies in the writing process'.

Statement: During the preparation of this work the author(s) used [NAME TOOL / SERVICE] in order to [REASON]. After using this tool/service, the author(s) reviewed

and edited the content as needed and take(s) full responsibility for the content of the publication.

This declaration does not apply to the use of basic tools for checking grammar, spelling, references etc. If there is nothing to disclose, there is no need to add a statement.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify compliance, your article may be checked by [Crossref Similarity Check](#) and other originality or duplicate checking software.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and

"allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Reporting sex- and gender-based analyses

Reporting

guidance

For research involving or pertaining to humans, animals or eukaryotic cells, investigators should integrate sex and gender-based analyses (SGBA) into their research design according to funder/sponsor requirements and best practices within a field. Authors should address the sex and/or gender dimensions of their research in their article. In cases where they cannot, they should discuss this as a limitation to their research's generalizability. Importantly, authors should explicitly state what definitions of sex and/or gender they are applying to enhance the precision, rigor and reproducibility of their research and to avoid ambiguity or conflation of terms and the constructs to which they refer (see Definitions section below). Authors can refer to the [Sex and Gender Equity in Research \(SAGER\) guidelines](#) and the [SAGER guidelines checklist](#). These offer systematic approaches to the use and editorial review of sex and gender information in study design, data analysis, outcome reporting and research interpretation - however, please note there is no single, universally agreed-upon set of guidelines for defining sex and gender.

Definitions

Sex generally refers to a set of biological attributes that are associated with physical and physiological features (e.g., chromosomal genotype, hormonal levels, internal and external anatomy). A binary sex categorization (male/female) is usually designated at birth ("sex assigned at birth"), most often based solely on the visible external anatomy of a newborn. Gender generally refers to socially constructed roles, behaviors, and identities of women, men and gender-diverse people that occur in a historical and cultural context and may vary across societies and over time. Gender influences how people view themselves and each other, how they behave and interact and how power is distributed in society. Sex and gender are often incorrectly portrayed as binary (female/male or woman/man) and unchanging whereas these constructs actually exist along a spectrum and include additional sex categorizations and gender identities such as people who are intersex/have differences of sex development (DSD) or identify as non-binary. Moreover, the terms "sex" and "gender" can be ambiguous—thus it is important for authors to define the manner in which they are used. In addition to this definition

guidance and the SAGER guidelines, the [resources on this page](#) offer further insight around sex and gender in research studies.

Contributors

Each author is required to declare their individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes

to

authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical

trial

results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this) to assign to the Associação Brasileira de

Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Author

rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier

supports

responsible

sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role

of

the

funding

source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement, it is recommended to state this.

Open

access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

Elsevier

Researcher

Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/htct>.



Preparation

Double

anonymized

review

This journal uses double anonymized review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To

facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Anonymized manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most

formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential	title	page	information
• Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. • Author names and affiliations, including ORCID ID. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Université Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de São Paulo). The ORCID ID must be inserted in all authors' profile. To that Click 'Change Details' to update the 'My Information' page, Select 'Link to ORCID'. The ORCID website will open in a new window: Enter your ORCID username and password. If any of the authors does not have an ORCID ID, it can be registered at https://orcid.org/register. • Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author. • Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.			

Abstract

A concise and factual abstract of not more than 250 words is required. 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. 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. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s).

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 5 keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine. Please avoid general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Image

manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic

artwork

General**points**

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please**do****not:**

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;

- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color

artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version.

Figure

captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation

in

text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference

links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, Crossref and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web

references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data

references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Preprint

references

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word

preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

References in a special issue
Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference style
Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given. 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:

- **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; 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 B. Prevalência de testes sorológicos relacionados à 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.

Journal	abbreviations	source
---------	---------------	--------

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary

material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Data

linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).



After Acceptance

Online

proof

correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors. If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be

considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR

INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

5. ARTIGO ORIGINAL

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HU-UFS (2015-2021)

João Victor Passos dos Santos¹ | Jorge Gabriel Mendes¹ | Roberta Maria de Souza Shunk¹ |
Rosana Cipolotti¹ | Simone Santana Viana¹

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

Autor correspondente:

Rosana Cipolotti, Departamento de Medicina, Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Rua Cláudio Batista, nº 505, bairro Palestina, CEP 49060-025, Aracaju, Sergipe, Brasil.

E-mail: rosanaci@yahoo.com

Abreviações:

AGHU	Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
GM/MS	Gabinete do Ministro Ministério da Saúde
HbS	Hemoglobina S
HU-UFS	Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe
nº 22	Número 22
SUS	Sistema Único de Saúde
+EXAMES	Mais Exames

ABSTRACT

Background: Sickle cell anemia has a great potential for morbidity and mortality for affected patients. Neonatal screening allows early treatment and improves the outcome of children with this pathology. This research aims to draw an epidemiological profile of these patients.

Method: Cross-sectional analytical observational study without a control group with data recorded in the electronic medical records of children followed up at the hemoglobinopathies outpatient clinic of the HU-UFS from 2015 to 2021. **Main Results:** 66 patients were included; 39 (59.09%) male; 27 (40.90%) were female; the average age in 2021 was 3.37 years; 50 (75.75%) began specialized follow-up early (< 4 months); 62 (93.93%) used prophylactic penicillin; 14 (21.21%) used hydroxyurea; 39 (59.09%) were hospitalized, 26 (39.39%) of these due to an infectious cause; 38 (57.57%) had painful crises; 32 (48.48%) received transfusions; 3(4.54%) had splenic sequestration; 3(4.54%) had acute chest syndrome. There were no differences in intercurrents between the early and late screened groups. Patients who used hydroxyurea had more complications than non-users. No deaths were recorded. **Conclusion:** Most patients received specialized care up to the 4th month of life. A good part made adequate use of the proposed treatment. The major cause of hospitalizations was infectious. About half of the patients had some clinical complication. Users of hydroxyurea had a higher number of intercurrents, which may be associated with the indication for the use of the medication. There was no significant difference in intercurrents in the group that started follow-up after 4 months of age.

Keywords: Sick cell anemia; sorting; epidemiological profile.

RESUMO

Introdução: A anemia falciforme possui grande potencial de morbimortalidade para os pacientes afetados. A triagem neonatal permite o tratamento precoce e melhora o desfecho das crianças com essa patologia. Essa pesquisa objetiva traçar um perfil epidemiológico desses pacientes. **Métodos:** Estudo observacional analítico transversal sem grupo controle com dados registrados em prontuário eletrônico das crianças acompanhados no ambulatório de hemoglobinopatias do HU-UFS no período de 2015 a 2021. **Resultados:** Foram incluídos 66 pacientes; 39 (59,09%) do sexo masculino; 27 (40,90%) do feminino; a média de idade em 2021 foi de 3,37 anos; 50 (75,75%) iniciaram acompanhamento especializado precocemente (< 4 meses); 62 (93,93%) utilizaram penicilina profilática; 14 (21,21%) usaram hidroxiureia; 39 (59,09%) foram internados, 26 (39,39%) destes por causa infecciosa; 38 (57,57%) tiveram crises algícas; 32 (48,48%) receberam transfusões; 3(4,54%) tiveram sequestro esplênico; 3(4,54%) tiveram síndrome torácica aguda. Não houve diferenças de intercorrências entre grupo triado precocemente e o tardio. Os pacientes que usaram hidroxiureia tiveram mais

intercorrências que os não usuários. Não foram registrados óbitos. **Conclusão:** A maioria dos pacientes recebeu atendimento especializado até o 4º mês de vida. Boa parte fez uso adequado do tratamento proposto. A maior causa de internações foi infecciosa. Cerca de metade dos pacientes apresentou alguma intercorrência clínica. Os usuários de hidroxureia apresentaram maior número de intercorrências, o que pode estar associado à própria indicação do uso da medicação. Não houve diferença significativa de intercorrências no grupo que iniciou acompanhamento após 4 meses de idade.

Palavras-chave: Anemia falciforme; triagem; perfil epidemiológico.

INTRODUÇÃO

Apesar de prevalente no continente africano, somente em 1910 houve o primeiro registro na literatura ocidental sobre as hemácias em forma de foice. Foi relatada em um paciente que apresentava dispneia, fadiga, palpitações, infecções recorrentes, icterícia e anemia severa¹. Em 1957 foi descrita a hemoglobina S e sua relação com a substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia de beta-globina, sugerindo caráter genético da patologia². Hoje, sabe-se que essas alterações são a base da anemia falciforme, caracterizada pela formação anormal da hemoglobina que causa alterações estruturais na hemácia. Essa mudança leva ao prejuízo do transporte de oxigênio e ocasiona fenômenos vaso oclusivos³ que podem gerar crises álgicas, infecções recorrentes e outras complicações importantes aos pacientes⁴⁻⁸.

O melhor conhecimento da anemia falciforme permitiu seu diagnóstico precoce. Por ser uma doença genética foi possível criar sistemas para diagnosticá-la nos primeiros anos de vida³. A triagem neonatal brasileira foi inaugurada em 1992 através da Portaria GM/MS n.º 22. Em sua fase inicial era composta pelo teste do pezinho e voltada para o diagnóstico da fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito⁹. Apenas na segunda fase as hemoglobinopatias foram incluídas, dentre elas a anemia falciforme¹⁰. Com o diagnóstico inicial, a introdução de medicações como a penicilina e hidroxureia apresentaram impacto positivo na diminuição de complicações associados a esses pacientes^{5,11}.

Diante do exposto, o objetivo geral dessa pesquisa foi produzir um perfil epidemiológico a partir dos dados registrados em prontuário eletrônico dos pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme triados pelo teste do pezinho no período de janeiro/2015 à dezembro/2021 com seguimento no ambulatório de hemoglobinopatias em pediatria do Hospital Universitário de Sergipe (HU-UFS). Os objetivos específicos foram registrar dados acerca do sexo biológico,

idade dos pacientes, tempo do diagnóstico até o atendimento especializado, complicações, crises álgicas e tratamentos realizados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional analítico transversal sem grupo controle que levantou dados sobre a evolução clínica das crianças com anemia falciforme, triadas pelo teste do pezinho e acompanhadas no ambulatório de hemoglobinopatias do HU-UFS no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021. O HU-UFS é um hospital conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e relacionado com a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), localiza-se em Aracaju, capital do estado de Sergipe, na região nordeste do Brasil. Esse hospital é responsável pela busca ativa de casos suspeitos de anemia falciforme, sinalizados mediante alteração no teste do pezinho, nos 75 municípios do estado de Sergipe. Ademais, o HU-UFS também é responsável pela confirmação diagnóstica e promoção do seguimento multidisciplinar e longitudinal desses pacientes.

As crianças com alteração no teste do pezinho, são encaminhadas para acompanhamento no ambulatório de hemoglobinopatias, onde são atendidas, diagnosticadas e recebem o tratamento adequado. As informações clínicas pertinentes são registradas em prontuário institucional.

Durante a pandemia, a modalidade de prontuário eletrônico ganhou destaque nos atendimentos realizados no hospital, através dos sistemas Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) e Mais Exames (+EXAMES). Os dados de interesse foram coletados utilizando essa nova plataforma digital. Através dela, foi possível acessar o registro das reconsultas no ambulatório de hemoglobinopatias no ano de 2021. Com o número de prontuário dos pacientes consultados em 2021, foi realizado o levantamento de dados de consultas dos anos anteriores. Essa estratégia de coleta foi optada para apenas manter no estudo os pacientes que persistiram em seguimento clínico no serviço.

A amostra de pacientes foi por conveniência. Como havia prontuários ainda não digitalizados, o conhecimento do número total de crianças com anemia falciforme foi dificultado. Foram incluídos na amostra pacientes que foram encaminhados ao serviço pelo sistema de triagem neonatal do estado entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, diagnosticados com anemia falciforme (padrão de hemoglobina SS), tratados e com seguimento

até os dias atuais no serviço. Foram excluídos pacientes com perda do seguimento ambulatorial, sem prontuário digitalizado ou com informações inconclusivas.

O registro de dados coletados se deu por formulação numérica com o intuito de manter o anonimato, segurança do paciente e facilitar a análise. As variáveis coletadas foram: prontuário; sexo biológico; data de nascimento; primeira consulta com a hematologia; idade do diagnóstico; idade do início do acompanhamento no HU-UFS; tempo entre a alteração do teste do pezinho e primeiro atendimento médico; idade em 2021; uso de penicilina profilática e hidroxiureia, esta com idade de início, dose e tempo de uso; número de internações, transfusões, crises álgicas, internações por infecções, síndrome torácica aguda, eventos cerebrovasculares, sequestros esplênicos, esplenectomias cirúrgicas e óbitos.

Os dados obtidos foram tabulados utilizando o programa Excel e a análise estatística foi feita pelo programa Epi Info versão 7.2.5.0. Os resultados expressos através de frequências (absoluta e relativa), média, desvio-padrão e p-valor utilizando intervalo de confiança de 95%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, sob número de parecer 6.129.285. Por se tratar de um estudo com uso de dados secundários, já coletados normalmente pelo fluxo da instituição, sem contato direto com pacientes ou familiares destes e implicando em riscos mínimos à população estudada, foi solicitada e aprovada a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

Das 395 consultas no ambulatório de hemoglobinopatias registrados no sistema AGHU no ano de 2021, apenas 66 contemplaram pacientes que obedeciam aos critérios de inclusão e exclusão. Destes, 39 (59,09%) eram do sexo masculino e 27 (40,90%) do feminino, com média de idade em 2021 de 3,37 anos (desvio-padrão: 2,46). Um total de 50 (75,75%) obtiveram diagnóstico e seguimento no hospital universitário com idade inferior ou igual a 4 meses, sendo a média de idade do início do acompanhamento de 3,72 meses com desvio-padrão de 5,49 meses. O tempo médio entre o resultado alterado do teste do pezinho e o início do acompanhamento no Hospital Universitário foi de 1,38 mês com desvio-padrão de 2,54 meses. A mediana de idade com a qual os pacientes compareceram à primeira consulta no serviço especializado foi de 60 dias de vida.

Do total de pacientes, 39 (59,09%) foram internados com registro de 134 internações e a média de 2,03 internações para cada paciente e desvio-padrão de 2,78 internações. Dentre os internados, 26 (39,39%) foram por causas infecciosas com o total de 57 eventos, média de 0,86 internação por paciente e desvio-padrão de 1,39 internação por paciente. Quanto às crises álgicas, 38 (57,57%) pacientes tiveram episódios registrados que somaram 190 eventos, com média de 2,87 episódios por paciente e desvio-padrão de 4,45 episódios. Durante o período estudado, 32 (48,48%) crianças precisaram de transfusão sanguínea com a soma de 134 transfusões, média de 2,03 transfusões por paciente e desvio-padrão de 4,05 transfusões.

Em relação às outras intercorrências clínicas pesquisadas, 3 (4,54%) pacientes apresentaram um episódio cada de síndrome torácica aguda documentada e outros 3 (4,54%) pacientes tiveram episódio de sequestro esplênico evoluindo para esplenectomia cirúrgica com média de idade de 5,3 anos. Não foram encontrados registros de eventos cerebrovasculares. Não houve óbitos de pacientes registrados no período descrito. Os dados estão apresentados na Tabela 1.

Quanto ao uso de medicações, 14 (21,21%) pacientes fizeram uso de hidroxiuréia sob indicação médica em qualquer momento no período estudado e 62 (93,93%) utilizaram regularmente a penicilina prescrita de forma profilática.

TABELA 1 Perfil epidemiológico de crianças com anemia falciforme acompanhadas em um serviço público de hematologia pediátrica entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Variáveis	N (%)
Idade média em anos em 2021	3,37
Idade média do início do acompanhamento em meses	3,72
Sexo	
Masculino	39 (59,09%)
Feminino	27 (40,9%)
Pacientes com intercorrências clínicas	
Internações	39 (59,09%)
Internações por infecções	26 (39,39%)
Transfusões sanguíneas	32 (48,48%)
Crises álgicas	38 (57,57%)
Sequestros esplênicos	3 (4,54%)
Esplenectomia cirúrgica	3 (4,54%)
Síndrome torácica aguda	3 (4,54%)
Eventos cerebrovasculares	0

Óbito	
Sim	0 (0%)
Não	66 (100%)

A dose média de hidroxiureia usada pelos pacientes foi de 24 mg/kg/dia (desvio-padrão: 5,17). A média de idade em que os pacientes iniciaram seu uso foi aos 4,5 anos (desvio-padrão: 1,45) e o tempo médio de uso dessa medicação foi de 1,85 ano (desvio-padrão: 1,5).

Dos pacientes que usaram hidroxiureia, 39 (59,09%) foram internados, sendo 26 por causa infecciosa, 38 (57,57%) tiveram crises algicas e 32 receberam transfusões sanguíneas. Em números absolutos, esses pacientes passaram por 113 episódios de crises algicas com média de 8,07 ($p < 0,00001$), 79 internações com média de 5,64 ($p < 0,00001$), 88 transfusões com média de 6,28 ($p < 0,00001$) e 31 internações por infecções com média de 2,21 ($p = 0,00002$), como evidenciado na Tabela 2.

TABELA 2 Intercorrências clínicas em crianças com anemia falciforme acompanhadas em um serviço público de hematologia pediátrica em relação ao uso de hidroxiureia entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Variáveis	Uso de hidroxiureia		Valor de p
	Sim N = 14 (média)	Não N = 52 (média)	
Número de internações por infecção	31 (2,2143)	26 (0,5)	0,00002
Número de internações	79 (5,6429)	55 (1,0577)	< 0,00001
Número de transfusões sanguíneas	88 (6,2857)	46 (0,8856)	< 0,00001
Número de crises algicas	113 (8,0714)	77 (1,4808)	< 0,00001

Na Figura 1 observa-se a proporção entre as principais intercorrências clínicas diferenciando os grupos que fizeram uso e que não fizeram uso de hidroxiureia.

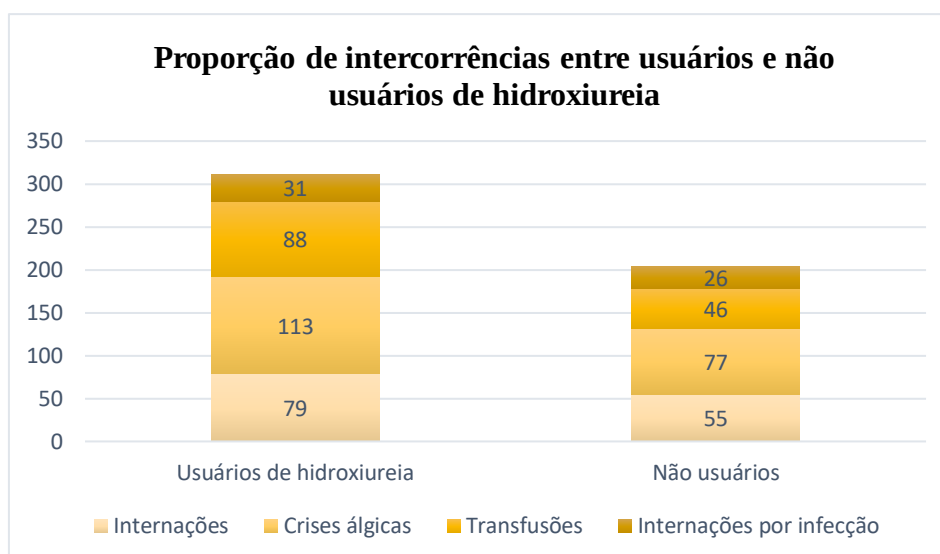


FIGURA 1 Proporção de intercorrências entre usuários e não usuários de hidroxiureia em um serviço público de hematologia pediátrica entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, Aracaju, Sergipe, Brasil.

No grupo dos pacientes triados e encaminhados ao serviço do Hospital Universitário até o 4º mês de vida, 28 (56%) pacientes foram internados por causas diversas, sendo 18 (36%) deles por etiologia infecciosa. Além disso, 27 (54%) crianças tiveram crises álgicas e 22 (44%) realizaram hemotransfusões. Em números absolutos, houve 94 internações com média de 1,88. Destas, 39 foram por causas infecciosas com a média de 0,78. Ademais, esses pacientes tiveram registros de um total de 104 transfusões com a média de 2,08 e 131 crises álgicas com a média de 2,62.

Entre os pacientes que foram triados e encaminhados ao serviço após 4 meses de idade, 11 (68,75%) passaram por internações, sendo que 8 (50%) dessas crianças foram internadas por causa infecciosa, 11 (68,75%) tiveram crises álgicas e 10 (62,5%) pacientes necessitaram de hemotransfusões. Ao todo, foram registradas 40 internações com a média de 2,5 ($p = 0,44607$), sendo 18 desses eventos relacionados a infecções ($p = 0,39578$). Foram realizadas 30 transfusões com a média de 1,87 ($p = 0,86283$) e registradas 59 crises álgicas com a média de 3,68 ($p = 0,41179$) como descrito na Tabela 3.

TABELA 3 Intercorrências clínicas em crianças com anemia falciforme em relação à idade da primeira consulta especializada acompanhadas em um serviço público de hematologia pediátrica entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Variáveis	Triagem até 4 meses de idade		Valor de p
	Sim N = 50 (média)	Não N = 16 (média)	
Número de internações por infecção	39 (0,78)	18 (1,125)	0,39578
Número de internações	94 (1,88)	40 (2,5)	0,44607
Número de transfusões sanguíneas	104 (2,08)	30 (1,8750)	0,86283
Número de crises álgicas	131 (2,62)	59 (3,6875)	0,41179

DISCUSSÃO

Os resultados relativos ao sexo biológico dos pacientes encontrado nesse estudo mostraram que o percentual de pacientes do sexo masculino foi ligeiramente superior ao feminino. Contudo, a literatura indica que a anemia falciforme é uma doença de herança autossômica recessiva e que sua prevalência pode estar associada à localização geográfica e à etnicidade do paciente³, não havendo registros encontrados que correlacionem essa doença à variação do sexo biológico. Dessa forma, não se pode afirmar uma diferença relevante entre a prevalência dessa patologia no sexo feminino e masculino.

A grande maioria dos pacientes com o diagnóstico de anemia falciforme iniciou o acompanhamento clínico precocemente. Mais de 70% dos pacientes avaliados foram diagnosticados e iniciaram acompanhamento médico especializado até completar 4 meses de idade. O Ministério da Saúde do Brasil preconiza que todos os pacientes com anemia falciforme devem ser, idealmente, diagnosticados antes de completar 4 meses de idade, sendo essa recomendação justificada pela diferença expressiva na morbimortalidade desses pacientes quando o tratamento profilático (antibioticoterapia, vacinação e suplementação com ácido fólico) é introduzido nessa idade³. É sugerido que a introdução, nessa faixa etária, da penicilina associada à educação familiar possa ter sido responsável pela diminuição da mortalidade dos pacientes falciformes ao redor do mundo de 25% para menos de 3%³, o que corrobora a ausência de óbitos encontrada na amostra, tendo em vista a alta taxa de uso regular da penicilina por parte dos pacientes.

A mediana de idade com a qual os pacientes falciformes receberam sua primeira consulta no serviço especializado constitui importante indicador de qualidade da triagem

neonatal com o teste do pezinho, sendo nesse estudo superior à mediana encontrada nacionalmente do período de 2016 a 2020 (54,3)¹². Com essas informações, é possível inferir que o sistema de triagem neonatal do serviço de saúde pública de Sergipe demonstrou menor desempenho no fluxo de atendimento de pacientes com o teste do pezinho alterado. É razoável supor que a pandemia do coronavírus tenha impactado na celeridade do fluxo assistencial a esses pacientes¹³.

Apesar do papel da triagem e tratamento precoces serem reconhecidos na bibliografia¹⁴, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o número de intercorrências clínicas apresentadas pelos pacientes que iniciaram acompanhamento até 4 meses de idade e os que foram acompanhados apenas posteriormente. Esse conflito de dados possivelmente está associado ao pequeno número de pacientes que foram acompanhados após o 4 mês de vida, sendo necessária uma maior amostra para verificar essa comparação.

Dentre as complicações mais frequentes nos pacientes estudados, as internações por todas as causas e internações por infecção foram bastante prevalentes. Esse dado encontra concordância na literatura mundial, que sugere as infecções como uma das principais complicações desses pacientes até os 6 anos de idade³.

As crises algícas registradas no estudo também demonstraram alta prevalência e valores absolutos. Cerca de 57% dos pacientes apresentaram algum episódio algíco registrado em prontuário. Valor esse discretamente menor do que os dados encontrados na literatura que referenciam a procura de atenção médica anualmente por aproximadamente 61,5% dos pacientes com anemia falciforme para avaliação da queixa de dor⁴.

Aproximadamente 48,5% das crianças necessitaram realizar transfusão sanguínea. Conforme já sinalizado em um estudo feito por Vizzoni e Moreira, é esperado que ao menos 50% dos portadores de anemia falciforme realizem transfusões ao longo da vida e que em 5 a 10% dos casos esses pacientes realizem esse procedimento cronicamente¹⁵, o que demonstra semelhança percentual entre os resultados encontrados e aqueles presentes na literatura.

Os episódios de sequestro esplênico aconteceram na média de idade de 5,3 anos e apresentaram frequência relativa de 4,54%. Para Cardoso et al., a frequência desses eventos é bastante variável na população, com a população jamaicana podendo chegar até 30% de incidência enquanto a americana possui valores em torno de 7,5%. Contudo, a faixa etária esperada de maior frequência é de 3 meses a 5 anos de idade, intervalo próximo ao encontrado nesse estudo¹⁶.

Uma parcela pequena dos pacientes apresentou diagnóstico de síndrome torácica aguda. Esse dado é conflitante com as taxas de prevalência encontradas em outros estudos. Espera-se que metade dos pacientes falciformes apresente essa síndrome ao decorrer da vida que pode estar relacionada a processos vaso oclusivos e infecciosos¹⁷. Essa discordância pode remeter às altas taxas de uso de penicilina profilática de modo adequado, acompanhamento precoce com o serviço de saúde especializado e a faixa etária dos pacientes da amostra.

Nenhum evento cerebrovascular foi encontrado nos registros dos pacientes estudados. Em um estudo da década de 90, conduzido por Ohene-Frempong et al., foi encontrada a incidência de 3,75% de eventos cerebrovasculares em crianças. Entretanto, a incidência desses episódios era cerca de 0,46 eventos cerebrovasculares a cada 100 pacientes por ano^{18,19}. Ademais, esse estudo encontrou uma distribuição de eventos cerebrovasculares que predominava entre os pacientes acima de 30 anos de idade^{18,19}. Em 2009 outro estudo mostrou que a maior prevalência desses eventos ocorria em faixa etária semelhante, predominando em adultos com idade mais avançada^{18,20}. Contudo, esse mesmo estudo mostrou uma taxa de acidentes cerebrovasculares em menores de 18 anos equivalente a 310 eventos para cada 100 000 pacientes a cada ano. Comparativamente, as taxas para as faixas etárias de 18 a 34 anos, de 35 a 64 anos e acima de 65 anos foram, respectivamente, 360 eventos a cada 100 000 pacientes por ano; 1 160 eventos a cada 100 000 pacientes por ano; 4 700 eventos a cada 100 000 pacientes por ano²⁰. Um estudo publicado por Bernaudin et al. em 2011 sugere que a prevalência dos acidentes cerebrovasculares diminuiu de 11% para 1,9% entre as crianças. Esse fato poderia estar associado à triagem neonatal e estabelecimento de esquemas transfusionais adequadamente indicados^{18,21}. Em contrapartida, foi publicado um artigo de revisão que sugeria outro pico de incidência desses eventos na idade entre 2 e 9 anos de idade²². O fato de não terem sido observados eventos cerebrovasculares na população do presente estudo que teve média de idade 3,37 anos com desvio-padrão de 2,46 anos, muito embora possa estar associado à falta de registros em prontuário eletrônico, faixa etária dos pacientes ou a internação desses pacientes em outras instituições com consequente perda de informações no seguimento ambulatorial, também poderia ser interpretado como um indicador da eficácia da triagem e tratamento precoces nesses indivíduos.

A idade média de início do uso de hidroxiureia foi de 4,5 anos com desvio-padrão de 1,45 ano. De acordo com o Ministério da Saúde, para iniciar o uso dessa medicação os pacientes devem obedecer a critérios obrigatórios, dentre eles a idade deve ser acima de 2 anos, exceto em casos especiais onde pode ser iniciada mais precocemente aos 9 meses de idade²³. Além da

idade apropriada, os pacientes precisam ter apresentado intercorrências clínicas frequentes, lesões de órgão-alvo, excluía possibilidade de gestação vigente e disponibilidade para comparecer a reavaliações periódicas²³. Considerando as recomendações supracitadas, todos os pacientes iniciaram uso da hidroxiureia em momento oportuno e, em sua maioria, apresentaram seguimento clínico adequado.

Os usuários de hidroxiureia apresentaram estatisticamente mais intercorrências clínicas que os não usuários. Esse fato pode estar associado ao próprio critério de inclusão para o uso da medicação, que antevê uma população mais sintomática e com maior número de lesões decorrentes da anemia falciforme²³. Os dados levantados por essa pesquisa, portanto, não são suficientes para estimar a eficácia do uso de hidroxiureia entre os participantes.

A dose média utilizada da hidroxiureia foi de 24 mg/kg/dia com desvio-padrão de 5,17 mg/kg/dia. De acordo com o Ministério da Saúde, a dose inicial desse medicamento deve ser 15 mg/kg/dia e, subsequentemente, titulada com aumentos de 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas até chegar em 35 mg/kg/dia conforme tolerância²³. Apesar de próxima, a dosagem encontrada no estudo diferiu da dose máxima estipulada pelo Ministério da Saúde, mas foi superior à dose mínima. É possível supor que esses pacientes não escalonaram o tratamento por quadros de toxicidade medicamentosa ou efeitos adversos que podem configurar cenários de recomendação para interrupção do tratamento, ou simplesmente por terem alcançado a estabilidade clínica²³.

Aproximadamente 21% dos pacientes estudados fizeram uso de hidroxiureia durante o período. Ainda que o protocolo divulgado pelo Ministério da Saúde estabeleça critérios de inclusão e exclusão que objetivam melhor selecionar os pacientes que irão receber tratamento com hidroxiureia²³, existem revisões na literatura estrangeira que já trazem como recomendação moderadamente forte o uso de hidroxiureia até em pacientes assintomáticos²⁴. Dessa forma, existe grande variabilidade no percentual de indivíduos com anemia falciforme que fazem uso dessa medicação, devido às diferentes recomendações adotadas em cada localidade.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a amostra foi bem distribuída entre sexos feminino e masculino, sendo a grande maioria dos pacientes triados e encaminhados ao seguimento clínico com 4 meses ou antes dessa idade. No entanto, a mediana de idade que os pacientes tiveram a primeira consulta no serviço especializado demonstrou maior atraso nesse fluxo em relação à média nacional dos

últimos anos. Ainda que a maioria dos pacientes tenha utilizado regularmente a profilaxia com penicilina, a maior parte das internações registradas foi por causa infecciosa. Em média, metade dos pacientes foram internados, tiveram crises álgicas ou necessitaram realizar hemotransfusão. Entretanto, dentre os usuários de hidroxiuréia, houve maior percentual de intercorrências clínicas. Muito embora os valores absolutos das médias de intercorrências tenham sido maiores na população com início do acompanhamento médico após os 4 meses de idade, não houve significância estatística ao comparar essa população com os pacientes triados e acompanhados até o 4º mês de vida.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med* 2001;74:179–84.
2. Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature* 1957;180:326–8.
<https://doi.org/10.1038/180326a0>.
3. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18010.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>.
4. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325:11–6.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199107043250103>.

5. McCavit TL, Quinn CT, Techasaensiri C, Rogers ZR. Increase in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children with sickle cell disease since pneumococcal conjugate vaccine licensure. *J Pediatr* 2011;158:505–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.025>.
6. Airede AI. Acute splenic sequestration in a five-week-old infant with sickle cell disease. *J Pediatr* 1992;120:160. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)80623-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80623-7).
7. West MS, Wethers D, Smith J, Steinberg M. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Clin Epidemiol* 1992;45:893–909. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90073-v](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90073-v).
8. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med* 1994;96:155–62. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90136-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90136-8).
9. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasil; 2002.
10. Ministério da Saúde. Dados sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal [Internet]. 2021 [citado 2022 Ago 1]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal/dados-sobre-o-programa-nacional-de-triagem-neonatal>
11. Williams TN, Thein SL. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2018;19:113–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021320>.
12. Ministério da Saúde. Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil [Internet]. 2021 [citado 2023 Jun 21]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/indicadores-da-triagem-neonatal>
13. Mlinaric M, Bonham JR, Kožich V, Kölker S, Majek O, Battelino T, et al. Newborn Screening in a Pandemic—Lessons Learned. *International Journal of Neonatal Screening* 2023;9:21. <https://doi.org/10.3390/ijns9020021>.
14. Bandeira FMGC, Bezerra MAC, Santos MNN, Gomes YM, Araújo AS, Abath FGC. Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000200017>.

15. Vizzoni AG, Moreira HMM. Prevalência de aloimunização eritrocitária em pacientes portadores de anemia falciforme. *ABCS Health Sciences* 2017;42. <https://doi.org/10.7322/abcs.hs.v42i1.950>.
16. Cardoso SC, Barbosa ACCDS, Pinheiro SNA, Martins LN. COMPLICAÇÕES DA SÍNDROME FALCIFORME. *REC* 2016;5. <https://doi.org/10.17267/2317-3378rec.v5i2.1030>.
17. Brunetta DM, Clé DV, Haes TM, Roriz-Filho JS, Moriguti JC. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010;43:231–7. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i3p231-237>.
18. Runge A, Brazel D, Pakbaz Z. Stroke in sickle cell disease and the promise of recent disease modifying agents. *J Neurol Sci* 2022;442:120412. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120412>.
19. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288–94. <https://doi.org/10.1182/blood.V91.1.288>.
20. Strouse JJ, Jordan LC, Lanzkron S, Casella JF. The excess burden of stroke in hospitalized adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2009;84:548–52. <https://doi.org/10.1002/ajh.21476>.
21. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011;117:1130–40; quiz 1436. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-293514>.
22. Angulo IL. Acidente vascular cerebral e outras complicações do sistema nervoso central nas doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300013>.
23. Ministério da Saúde, Portaria Conjunta nº 5 de 19 de Fevereiro de 2018. Art. 1º - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Falciforme - Hidroxiuréia. Secretários Francisco de Assis Figueiredo e Marco Antônio de Araújo Fireman. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/doenca-falciforme-pcdt.pdf>. Acesso em 20 de jun. de 2023.

24. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014;312:1033–48. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10517>.