



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**



Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME
EM USO DE HIDROXIUREIA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM
SALVADOR-BAHIA**

IVANA PAULA RIBEIRO LEITE

Salvador- Bahia

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana

**EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME
EM USO DE HIDROXIUREIA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM
SALVADOR-BAHIA**

IVANA PAULA RIBEIRO LEITE

Orientadora: Dra. Marilda de Souza Gonçalves
Co-Orientadora: Dra. Isa Menezes Lyra

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana como pré-requisito obrigatório para obtenção do grau de Mestre.

Salvador– Bahia

2019

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

L533e Leite, Ivana Paula Ribeiro.
Evolução clínica de pacientes pediátricos com anemia falciforme em uso de hidroxuréia em um ambulatório de referência em Salvador-Bahia. / Ivana Paula Ribeiro Leite. - 2019.
70 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Marilda de Souza Gonçalves, Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional.

Dissertação (Mestrado em Patologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia. Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, 2019.

1. Doença Falciforme. 2. Anemia falciforme. 3. Hidroxuréia.
4. Crianças. I. Título.

CDU 616.155.194

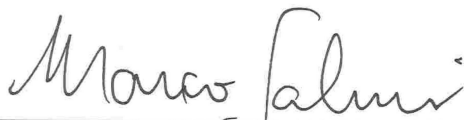
“EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME EM USO DE HIDROXIUREIA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR - BAHIA”.

Ivana Paula Ribeiro Leite

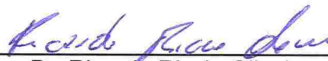
FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 17 de julho de 2019.

COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Marco Aurélio Salvino de Araújo
Professor
UFBA



Dr. Ricardo Riccio Oliveira
Pesquisador
IGM/FIOCRUZ



Dra. Marilda de Souza Gonçalves
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”

FAPESB
IGM-FIOCRUZ-BA

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e saúde;

Aos meus pais, por todo amor e formação;

Aos meus amores, Marcelo meu marido, companheiro, incentivador, melhor amigo e amor; meus filhos Daniel e Clarissa meus tesouros e razão da minha vida;

A toda minha família, por todo amor a mim dispensado e por estarem sempre presentes em minha vida;

A minha orientadora e amiga Marilda de Souza Gonçalves, exemplo de profissional e ser humano, por toda paciência, tranquilidade, confiança, alegria, amizade e carinho;

A minha co-orientadora, colega e amiga Isa Lyra, profissional de excelência na hematologia pediátrica, pelo companheirismo, amizade, carinho e cumplicidade;

Aos colegas e amigos da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-BA), muito orgulho deste período fazendo parte do mestrado desta instituição;

A todos os colegas e amigos do Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT) /FIOCRUZ-BA e do PGPAT;

A todas as secretárias do PGPAT Ana, Carol e Noélia;

Ao pessoal da Biblioteca de Ciências Biomédicas Eurydice Pires de Sant'Anna do IGM/Fiocruz-BA.

A Corynne, agradecimento especial por toda ajuda, paciência e disponibilidade;

Aos colegas do Mestrado, Lorena, Kelvin, Selma, Marcela, Yuri (os netos e netas) com eles muito de aprendizado e bons momentos de amizade;

Aos meus colegas e amigos de trabalho do Complexo HUPES-UFBA, HC-OSID (Obras Sociais Irmã Dulce) e UNIFAL (Camaçari), muito obrigado pelo apoio e compreensão;

Aos pacientes e familiares que vivem com a doença falciforme, em especial aqueles que participaram desse estudo, este trabalho é dedicado a vocês!

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	18
2.2	HEMOGLOBINA FETAL	21
2.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	22
2.4	DIAGNÓSTICO E MANEJO.....	29
2.5	A HIDROXIURÉIA.....	31
3	JUSTIFICATIVA	35
4	OBJETIVOS	36
4.1	OBJETIVO GERAL	36
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
5	METODOLOGIA	36
5.1	DESENHO DO ESTUDO	37
5.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	37
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37
5.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
5.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	38
5.6	INSTRUMENTOS DE COLHEITA E ANÁLISE DE DADOS	39
5.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
5.8	ASPECTOS ÉTICOS	40
6	RESULTADOS	41
7	DISCUSSÃO	51
8	CONCLUSÕES	60
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICES	65
	APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	65
	APÊNDICE II - TERMO DE ASSENTIMENTO	67
	APÊNDICE III - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	70
	APÊNDICE IV - QUESTIONÁRIO.....	72

LEITE Ivana Paula Ribeiro. Evolução clínica de pacientes pediátricos com anemia falciforme em uso de hidroxiuréia em um ambulatório de referência em Salvador-Bahia. 2019. 70 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal da Bahia. Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2019.

RESUMO

INTRODUÇÃO: a doença falciforme (DF) possui herança autossômica recessiva e prevalência mundial elevada, sendo considerada um problema de saúde pública e social. A hidroxiuréia (HU) tem sido utilizada como terapia farmacológica para a anemia falciforme (AF), forma mais grave da DF, sendo que nos últimos trinta anos tornou-se a modalidade primária de tratamento modificador da doença, com redução na incidência de episódios dolorosos agudos, hospitalizações, síndrome torácica aguda, transfusões e potencial redução da mortalidade. A HU tem sido descrita como bem tolerada e por ter toxicidade baixa. O uso da HU no Brasil foi normatizado em 2010, e existe um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o seu uso. Entretanto, a realização de investigações referentes à evolução clínica do paciente com DF em uso de HU são necessárias para que se tenha dados referentes ao acompanhamento clínico desse grupo de indivíduos de forma prolongada. **OBJETIVO:** o objetivo desse estudo foi avaliar a evolução clínica e laboratorial de pacientes com AF em uso de HU em um ambulatório de referência, antes e após o uso da terapia. **MÉTODOS:** a população foi composta por pacientes com AF acompanhados no ambulatório de hematologia pediátrica do ambulatório do Complexo do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (HUPES-UFBA), em uso de HU há pelo menos seis meses. Foram avaliados dados demográficos, clínicos e laboratoriais relativos ao uso da HU. **RESULTADOS:** a casuística foi constituída por 58 pacientes com AF de 5 a 19 anos, com média de idade de 12,81 anos ($DP \pm 3,82$), 55,2% do sexo feminino, com início de uso da HU em média aos 8,8 anos de idade e média de tempo de uso da HU em torno de 50,5 meses. Com o tratamento houve melhora das variáveis clínicas avaliadas (número de internações, transfusões, episódios dolorosos agudos, síndrome torácica aguda e infecções), diminuição geral da velocidade do doppler transcraniano e melhora laboratorial com aumento significativo dos parâmetros hematológicos de hemoglobina fetal, hemoglobina e volume corpuscular médio e diminuição significativa nas contagens de plaquetas, leucócitos, neutrófilos, monócitos e linfócitos. **CONCLUSÃO:** o estudo mostrou melhora clínica e laboratorial em pacientes com AF após o uso da HU, sem efeitos adversos graves, com diminuição de hospitalizações e transfusões; porém, o uso requer acompanhamento regular com especialista e monitorização frequente, devido a possíveis causas de toxicidade a droga. O uso da HU reduziu a velocidade do doppler transcraniano tanto em crianças com velocidade condicional quanto em crianças com velocidade normal. De acordo com os resultados obtidos, acredita-se que a HU poderia ser prescrita de forma mais precoce e frequente na AF, tendo como base os benefícios alcançados.

Palavras-chave: Doença Falciforme; Anemia falciforme; Hidroxiuréia; Crianças. Salvador.

LEITE Ivana Paula Ribeiro. Clinical evolution of pediatric patients with sickle cell anemia in use of hydroxyurea in a reference ambulatory in Salvador-BA. 2019. 70 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal da Bahia. Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2019.

ABSTRACT

INTRODUCTION: sickle cell disease (SCD) has an autosomal recessive inheritance and high global prevalence, being considered a public and social health problem. Hydroxyurea (HU) has been used as a pharmacological therapy for sickle cell anemia (SCA), most severe form of SCD, and in the last thirty years it has become the primary modality of treatment modifying the disease, with a reduction in the incidence of acute pain episodes, hospitalizations, chest syndrome transfusion and potential reduction in mortality. HU has been described as well tolerated and with low toxicity. The use of HU in Brazil was standardized in 2010, and there is a clinical protocol and therapeutic guidelines for its use. However, the investigation of the clinical evolution of patients with SCD using HU is necessary to have data regarding the clinical follow-up of this group of individuals on a prolonged basis. **OBJECTIVE:** the objective of this study was to evaluate the clinical and laboratory evolution of patients with SCA using HU in a reference outpatient clinic, before and after the use of the therapy. **METHODS:** the population was composed of SCA patients followed at the pediatric hematology outpatient clinic of the University Hospital Complex Professor Edgard Santos of the Federal University of Bahia (HUPES-UFBA), using HU for at least six months. Demographic, clinical, and laboratory data on the use of HU were evaluated. **RESULTS:** the sample consisted of 58 patients with SCA ranging from 5 to 19 years of age, with a mean age of 12.81 years ($SD \pm 3.82$), 55.2% female, with 8.8 years of age and mean time of use of HU around 50.5 months. The treatment improved the clinical variables (number of hospitalizations, transfusions, acute pain episodes, acute chest syndrome and infections), general reduction of transcranial Doppler velocity and laboratory improvement with a significant increase in the hematological parameters of fetal hemoglobin, hemoglobin and mean corpuscular volume and significant reduction in platelets, leukocytes, neutrophils, monocytes and lymphocytes counts. **CONCLUSION:** the study showed clinical and laboratory improvement in patients with SCA after the use of HU, without serious adverse effects, with a decrease in hospitalizations and transfusions; however, use requires regular follow-up with specialist and frequent monitoring, due to possible causes of drug toxicity. The use of HU reduced the speed of the transcranial Doppler in both children with conditional and normal speed. According to the results obtained, it is believed that HU could be prescribed more precociously and frequently in SCA, based on the benefits achieved.

Keys word: Sickle cell disease; Sickle cell anemia; Hydroxyurea; Children; Salvador.

LISTA DE ABREVIATURAS

ARAB	Árabe-Indiano, do subcontinente indiano e da península arábica oriental
AVE	Acidente vascular encefálico
BABY HUG	<i>The Pediatric Hydroxyurea Phase 3 Clinical Trial</i>
BEN	Benin, África centro-oeste
CAM	Camarões, ao longo da costa oeste da África
CAR	Bantu originado na África central-sul e leste
Complexo HUPES – UFBA	Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos- Universidade Federal da Bahia
DF	Doença falciforme
DMT	Dose Máxima Tolerada
DTC	Doppler transcraniano
EDA	Episódio doloroso agudo
ESL-1	<i>E-selectin ligand-1</i>
FS	Fosfatidilserina
GMCSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
Hb	Hemoglobina
Hb AS	Traço falciforme ou heterozigoto AS
HbA	Hemoglobina A
HBB	Gene da globina beta
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina variante S
HbS β^0	Hemoglobina S beta talassemia
HbSC	Hemoglobina SC
HbSD	Hemoglobina SD
HDL-C	Lipoproteína de alta densidade do colesterol
HLA	Sistema antígeno leucocitário humano
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
HU	Hidroxiuréia
IEF	Focalização isoelétrica

IL-1	Interleucina 1
LDH	Desidrogenase láctica
LDL-C	Pró inflamatórias da lipoproteína de baixa densidade do colesterol
MS	Ministério da Saúde
MSH	<i>Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NO	Óxido nítrico
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RR	Ribonucleotídeo redutase
SE	Sequestro esplênico
SEN	Senegal, África atlântica oeste
SNPs	Single nucleotide polymorphisms
STA	Síndrome torácica aguda
STOP	<i>Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia</i>
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
Thal-alfa	Talassemia alfa
TNF alfa	Fator de Necrose Tumoral alfa
TWITCH	<i>TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea</i>
VCM	Volume corpuscular médio
VFSC	Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral.

LISTA ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Distribuição geográfica do alelo beta S nas diferentes regiões do Brasil....	15
Figura 2. O eritrócito falcizado.	18
Figura 3. Modelo da sobreposição dos subfenótipos da doença falciforme.....	21
Figura 4. Trajetória da experiência de dor na doença falciforme, da infância até a vida adulta em indivíduos com doença falciforme.....	27
Figura 5. Mecanismos de ação da HU na AF.	33
Figura 6. Representação esquemática do delineamento do estudo.	38
Figura 7. Distribuição da frequência relativa aos pacientes com anemia falciforme que foram internados e que fizeram uso de transfusão antes e após o uso da HU.....	44
Figura 8 Distribuição da frequência relativa aos pacientes com anemia falciforme que apresentaram episódios dolorosos e que tiveram eventos de síndrome torácica aguda antes e após o uso de HU..	45
Figura 9 Distribuição da frequência relativa aos pacientes com anemia falciforme acometidos por infecções e que apresentaram episódios de sequestro esplênico antes e após o uso de HU.	46
Figura 10. Distribuição da frequência relativa aos pacientes com anemia falciforme que apresentaram colelitíase e acidente vascular encefálico (AVE).....	44
Figura 11. Representação gráfica das velocidades máximas cerebrais (VMMAX) após a realização do doppler transcraniano em pacientes com anemia falciforme antes e após o uso de HU.....	47

LISTA TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Dados gerais e demográficos dos pacientes pediátricos com anemia falciforme em atendimento no Complexo-Hupes/UFBA.....	41
Tabela 2. Informações sobre o uso da Hidroxiuréia entre os pacientes com anemia falciforme avaliados no estudo.....	43
Tabela 3. Associação dos marcadores hematológicos e uso de HU em pacientes com anemia falciforme.....	48
Tabela 4. Associação dos marcadores bioquímicos e uso de HU em pacientes com anemia falciforme.....	49
Tabela 5. Associação entre os parâmetros laboratoriais em pacientes com AF em uso de HU e ocorrência de episódios de AVE.....	50
Quadro 1. Distribuição por faixa etária das principais manifestações clínicas presentes em crianças com AF.....	23
Quadro 2. Recomendações de periodicidade para a realização do doppler transcraniano na doença falciforme.....	26
Quadro 3. Medidas gerais necessárias para o acompanhamento dos pacientes com DF.....	30

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) foi descrita inicialmente em 1910 por James Herrick, em Chicago, Illinois, que identificou hemácias alongadas em forma de foice em um paciente com anemia grave (HERRICK, 1910; SAVITT e GOLDBERG, 1989). Em 1945, Linus Pauling sugeriu que o defeito seria na molécula de hemoglobina, sendo que a descoberta da base molecular da doença foi um marco importante na medicina molecular (YAWN *et al.*, 2014; FRENETTE; ATWEH, 2007; PAULING *et al.*, 1949). A herança genética da doença foi descrita por Jessé Accioly e James Neel em 1947 (AZEVEDO, 1973).

As hemoglobinopatias, incluindo a DF, estão entre as doenças de herança autossômica recessiva mais comuns no mundo e estima-se que ocorra, anualmente, o nascimento de 300.000 indivíduos com DF, e que 80% deles sejam originários da África Subsaariana (PIEL; STEINBERG; REES, 2017). Nesta região, a frequência do traço falciforme ou heterozigotos AS (HbAS) chega a 40%, uma vez que indivíduos com este padrão de hemoglobina apresentam resistência a malária provocada pelo *Plasmodium falciparum*, o que confere vantagem para sobrevivência à infecção (BILLO *et al.*, 2012; INUSA *et al.*, 2018). No Brasil, em 2001, foi incluída a triagem para hemoglobinopatias (DF e talassemias) no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), portaria nº 822/01, fato que permitiu reconhecer a DF como problema de saúde pública. A DF é mais frequente nas regiões onde a proporção de descendentes africanos é maior (estados da região nordeste do país, Rio de Janeiro, Minas Gerais e em São Paulo). Estima-se que nasçam aproximadamente 2500 crianças com DF por ano no Brasil (Figura 1) (CANÇADO; JESUS, 2007; LERVOLINO *et al.*, 2011a). Na Bahia, a incidência de nascidos vivos diagnosticados com DF é de 1:650, com frequência para o traço falciforme (Hb AS) de 1:17, o que comparado com outros estados é a maior do país (BRASIL, MINISTERIO DA SAÚDE, 2013).

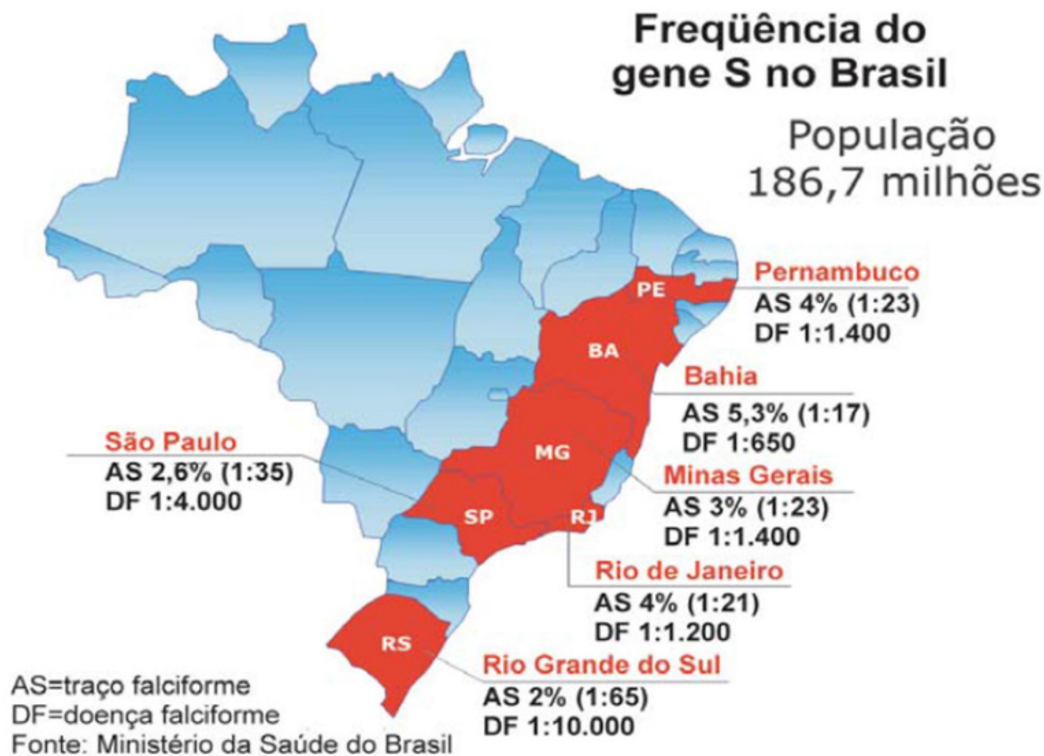


Figura 1. Distribuição geográfica do alelo beta S nas diferentes regiões do Brasil (CANÇADO & JESUS, 2007).

A doença falciforme ocorre devido a mutação de ponto $GAT \rightarrow GTC$, no gene da globina beta (*HBB*) da hemoglobina, com a substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia beta, produzindo a hemoglobina variante S (HbS), que é menos solúvel e possui tendência maior para polimerização que as hemoglobinas fetal (HbF) e adulta (HbA) normais (LERVOLINO et al., 2011; SERJEANT, 2013a). A HbS polimeriza em condições de oxigenação diminuída (ex. estresse, hipóxia, acidose), resultando em hemácias deformadas e frágeis que têm a aparência característica de foice, com meia vida reduzida (de 120 para 10-20 dias). Essas hemácias ocluem a circulação da microvasculatura, levando a isquemia tecidual, infarto e anemia hemolítica crônica, que aumenta a produção de hemoglobina livre. Esse processo fisiopatológico resulta em inflamação, ativação plaquetária, aumento da adesão das hemácias ao endotélio vascular e metabolismo anormal do óxido nítrico (NO). A ativação plaquetária leva a liberação de marcadores inflamatórios como P-selectina, que aumentam a adesão das hemácias e plaquetas ao endotélio vascular. Os neutrófilos também irão interagir com o endotélio mediado pelo ligante-1 da E-selectina (ESL-1; *E-selectin ligand-1*), que exacerba o dano tecidual. Essas anormalidades produzem uma situação de desordem multissistêmica, com inflamação crônica, dano aos vasos sanguíneos e anemia (KANTER e KRUSE-JARRES, 2013).

O termo DF define as hemoglobinopatias nas quais uma das hemoglobinas mutantes é a HbS que é co-herdada com uma mutação estrutural ou de síntese nos genes da globina. As DFs mais frequentes são a anemia falciforme (AF) ou Hb SS, forma mais grave da DF, a S beta talassemia e as heterozigoses duplas, como a doença SC e SD (Hb SC; Hb SD), sendo também essa ordem decrescente de gravidade (BRASIL, MINISTERIO DA SAÚDE, 2013; PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

A presença de HbF, durante a vida fetal e pós-natal, limita os efeitos da HbS nos indivíduos com AF. Entretanto, após esses períodos, as hemácias adquirem quantidades crescentes de HbS e decrescentes de HbF, o que resulta no aparecimento da falcização e, em torno de 6 meses, os níveis de HbF já se aproximam daqueles encontrados no indivíduo adulto (LERVOLINO et al., 2011)

A DF apresenta heterogeneidade fenotípica, em decorrência de fatores genéticos e ambientais. Os pacientes apresentam uma gama de sintomas e complicações que se intensificam com a idade. A dor (aguda ou crônica) é um evento importante na doença, que pode ser idiopática ou resultar da oclusão de pequenos vasos e, subsequentemente, infarto tecidual e lesão de órgãos. Os episódios vasoclusivos dolorosos são caracterizados por dores agudas, graves e sistêmicas, que podem acometer ossos, músculos, mesentério e outros órgãos. A dor crônica é menos compreendida, pode ser debilitante, e decorrente de úlceras de perna, necrose avascular, e/ou complicações neuropáticas. Outras comorbidades podem ser encontradas na DF e incluem o sequestro esplênico (SE), aplasia, hemólise, síndrome torácica aguda (STA) e outras lesões específicas em órgãos, como o infarto do miocárdio. Pacientes com DF também apresentam suscetibilidade aumentada para infecções, como sepse, embolia, hipertensão pulmonar, cardiomiopatia, doença hepática e acidente vascular encefálico (AVE). Os pacientes com DF têm a sobrevida e a qualidade de vida diminuídas, podendo apresentar transtornos de comportamento como ansiedade e até depressão significativas (KANTER; KRUSE-JARRES, 2013).

Até a década de oitenta, o tratamento utilizado na AF era o uso de medicações para controle da dor, antibioticoterapia quando necessário e a transfusão intermitente de concentrados de hemácias, reservada principalmente para complicações agudas, com ameaça a vida. Nos anos noventa, a hidroxuréia (HU) emergiu como terapia farmacológica promissora para a AF, principalmente devido a sua capacidade de induzir a HbF, sendo que nos últimos trinta anos tornou-se a modalidade primária de

tratamento modificador da doença (WARE et al., 2017). A eficácia clínica e laboratorial está bem estabelecida para crianças e adultos. Através da indução de HbF e outros mecanismos de ação, a HU inibe a polimerização intracelular da HbS e reduz os riscos de complicações vasclusivas (WARE et al., 2016). Com isso, ocorre redução na incidência de episódios dolorosos, assim como de hospitalizações, STA, transfusões e mortalidade entre os indivíduos com DF. A HU também está associada ao aumento da hemoglobina (Hb) e do volume corpuscular médio (VCM), diminuição dos leucócitos, plaquetas e reticulócitos, além da redução na expressão de moléculas de adesão e liberação de NO. Porém, a resposta induzida pela HU pode ser diferente entre pacientes, o que pode ser atribuído a vários fatores, entre eles aqueles fisiológicos, sócio econômicos e ambientais. Entretanto, os fatores genéticos têm sido considerados como os mais importantes determinantes de variações na resposta e tolerância a terapia (YAHOUÉDÉHOU et al., 2018).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

2.1.1 O fenômeno da falcização

A anemia falciforme foi a primeira doença genética descrita na qual uma alteração proteica esteve associada a ocorrência de sintomatologia clínica. A anormalidade consiste na substituição de um único nucleotídeo (GAG→GTG) e, conseqüentemente, de um aminoácido (Glu→Val), na sexta posição da globina ($\beta^{6\text{Glu-Val}}$), o que resulta na hemoglobina variante, a HbS ($\alpha_2\beta_2^S$). Esse processo altera as propriedades físico-químicas da hemoglobina que, quando exposta a concentrações baixas de oxigênio, forma longos polímeros (falcização), leva a uma menor sobrevivência da hemácia, obstrução da microvasculatura, lesão isquêmica tecidual, disfunção endotelial, inflamação, hipercoagulabilidade, stress oxidativo, lesão de reperfusão e hipoxemia. Os danos a órgãos específicos resultam em complicações agudas e crônicas da doença (REES e GIBSON, 2012; GUARDA et al., 2017).

As hemácias, na AF, apresentam anormalidades reológicas e na expressão de moléculas de adesão, resultando em anemia hemolítica e propensão de obstrução de pequenos vasos, favorecendo o fenômeno vasclusivo (FRENETTE; ATWEH, 2007; PIEL; STEINBERG; REES, 2017) (Figura 2).

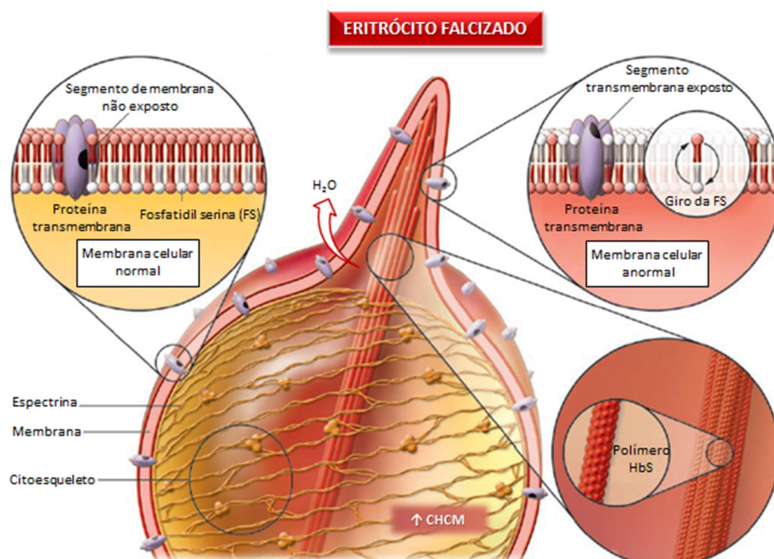


Figura 2. O eritrócito falcizado. A substituição do ácido glutâmico pela valina leva a síntese da cadeia β mutante, que se liga a um sítio hidrofóbico, levando a formação de polímeros de Hb (acima no destaque). O polímero de Hb rompe o citoesqueleto da hemácia e forma protrusões, dando a aparência de foice. Ocorre também exposição de epítomos de proteínas transmembrana e troca de lipídios, principalmente a fosfatidilserina (FS), entre o interior e exterior da hemácia. A exposição de glicolipídios carregados negativamente contribui para o estado pró inflamatório e pró trombótico que ocorre em indivíduos com a anemia falciforme (Adaptado de FRENETTE; ATWEH, 2007).

Alguns fatores facilitam ou dificultam a falcização das hemácias. Entretanto, para que as moléculas de Hb S se agreguem, estas precisam estar em concentração elevada, além de desoxigenadas, levando a um retardo na circulação. O fenômeno da falcização não ocorre de fato na maioria das hemácias em cada ciclo de passagem pelos capilares, mas em apenas uma pequena porcentagem, das quais, ao serem reoxigenadas, assumem aspecto falcizado (ZAGO; PINTO, 2007).

2.1.2 Endotélio vascular e inflamação

Múltiplos mecanismos contribuem para a fisiopatologia da AF, incluindo aqueles primários, relacionados diretamente com a polimerização da Hb S, e os secundários que estão *downstream* dos efeitos do polímero da Hb S, ou seja aqueles decorrentes da formação do polímero (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007). Apesar da polimerização da Hb S, a vasclusão e a anemia hemolítica serem características centrais relacionadas a fisiopatologia da DF, esses fatores precipitam a cascata de eventos patológicos que levam a ampla variedade de complicações clínicas crônicas e agudas presentes na doença. Esses processos incluem a disfunção endotelial, deficiência de óxido nítrico (NO), inflamação, estresse oxidativo e lesão de reperfusão, hipercoagulabilidade, aumento da aderência de leucócitos e células endoteliais e ativação plaquetária (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

O endotélio vascular representa o regulador hemostático central do organismo humano, com interações entre os sistemas inflamatórios e da coagulação. Em condições fisiológicas normais as células endoteliais mantêm o estado fibrinolítico e vasodilatador, no qual a coagulação, a adesão plaquetária e inflamação estão suprimidas. Na AF, o estímulo inflamatório é originado de vários fatores: citocinas, mediadores lipídicos, hemácias irreversivelmente falcizadas, plaquetas e do grupamento heme e hemoglobina livre, que são liberados em decorrência dos eventos hemolíticos; a inflamação também contribui para a alteração na expressão de moléculas de adesão em leucócitos, plaquetas e células endoteliais, bem como de outros fatores quimiotáticos (OWUSU-ANSAH et al., 2016; GUARDA et al., 2017).

Os pacientes com DF apresentam ambiente microvascular cronicamente inflamado, que contribui para o aparecimento dos sinais e sintomas clínicos associados à doença, como hipertensão pulmonar, úlceras de membros inferiores e priapismo, entre outros. Esse estado crônico pró inflamatório é exacerbado pelo aumento de citocinas, como interleucina (IL) -1, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α), endotelina-1 e Fator

Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GMCSF) (GUARDA et al., 2017).

A hemólise, na DF, conduz a liberação de níveis aumentados de hemoglobina livre no plasma, que se liga e inativa o NO. Adicionalmente, os níveis plasmáticos de arginina, principal precursor do NO, são reduzidos devido a liberação de arginase a partir das hemácias lisadas. Essa deficiência de NO pode ser o principal fator que causa a vasculopatia e disfunção endotelial da DF. Na hemólise intravascular, a Hb livre também permite a liberação de moléculas de heme que podem ser danosas devido sua habilidade em catalisar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que resultam em lesão e disfunção celular. Todos esses eventos que culminam com produção de ROS levam a vasoconstricção na AF. Quando quantidades elevadas de heme livre se acumulam, os sistemas de detoxificação ficam sobrecarregados, proporcionando o aumento do estresse oxidativo e dos efeitos deletérios da molécula. Cada tipo de tecido do corpo responde de forma diferente a hemólise, a depender das propriedades específicas do tecido, como o endotélio vascular. A sobrecarga de ferro e infecções também podem contribuir para a biologia da inflamação na AF (GUARDA et al., 2017).

2.1.3 Subfenótipos da doença falciforme

Existem vários subfenótipos clínicos associados a AF, que possuem como base a fisiopatogenia da doença, que vem sendo alvo amplo de discussão. Dados publicados sugerem que pacientes com AF e concentrações mais elevadas de Hb possuem maior ocorrência de complicações vasclusivas, que estão relacionadas a polimerização da Hb S, que resulta em falcização das hemácias e aumento na expressão de moléculas de adesão (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007) (REF). Essas complicações incluem episódios dolorosos agudos (EDA), STA e osteonecrose (subfenótipo vasclusivo). Em contraste, complicações em pacientes com AF que envolvem hemólise e disfunção endotelial, com vasculopatia e desregulação da função vasomotora, incluindo úlceras de membros inferiores, priapismo, hipertensão pulmonar e AVE não hemorrágico, estão associadas a concentrações diminuídas de Hb e a elevação de marcadores de hemólise, como a contagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (LDH), Hb livre no plasma e arginase, prejudicando a biodisponibilidade do NO (subfenótipo hemolítico). A presença de talassemia alfa (tal α) contribui para a redução da hemólise e elevação das concentrações de Hb, com redução da disfunção endotelial e aumento de crises

vasocclusivas. O efeito da HbF e transfusões crônicas é mais complexo, pois eleva a concentração de Hb, com redução da falcização e da hemólise (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007) (Figura 3).

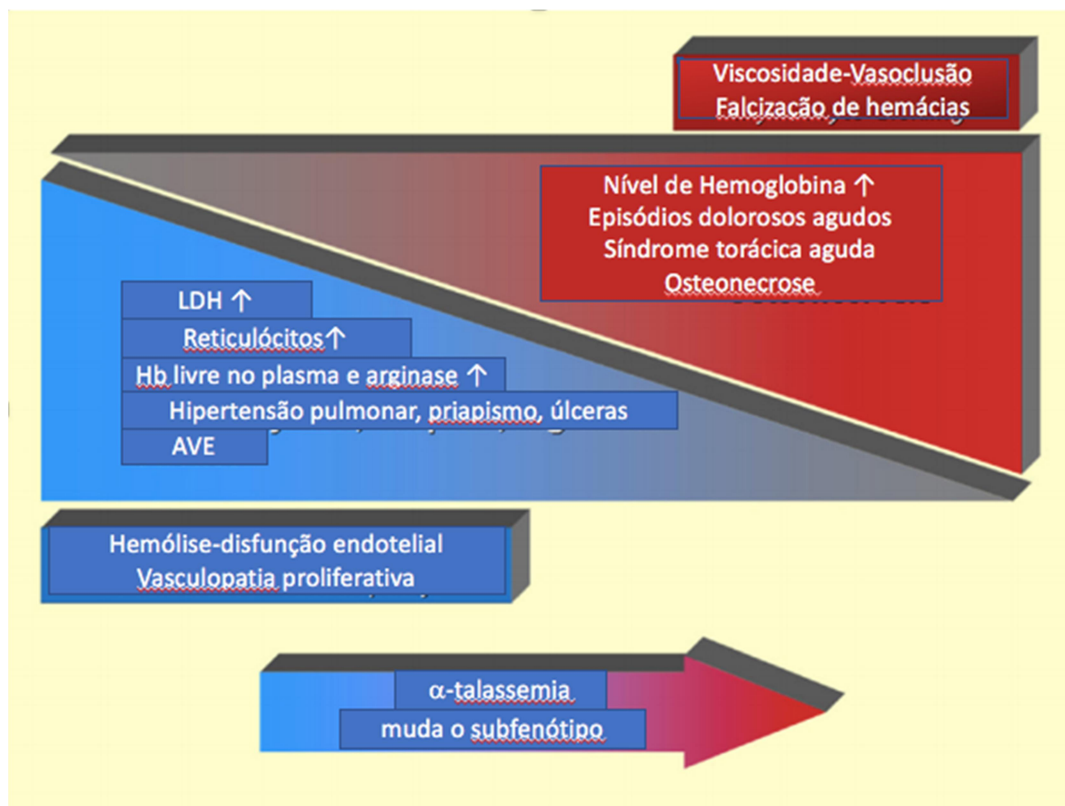


Figura 3. Modelo da sobreposição dos subfenótipos da doença falciforme. No subfenótipo vasoclusivo (em vermelho), pacientes com Hb mais elevada apresentam complicações relacionadas ao aumento da viscosidade. No subfenótipo hemolítico (em azul), caracterizado pelo aumento de hemólise e disfunção endotelial, os pacientes apresentam aumento de marcadores de hemólise. O espectro e prevalência da gravidade de cada fenótipo se sobrepõe. A presença de alfa talassemia pode mudar o subfenótipo (Adaptado de KATO, 2007).

Existe também referência a um terceiro subfenótipo, o dislipidêmico, onde foi descrito o papel dos lipídeos na resposta inflamatória, devido a propriedades anti-inflamatórias da lipoproteína de alta densidade do colesterol (HDL-C) e pró inflamatórias da lipoproteína de baixa densidade do colesterol (LDL-C). Esses subfenótipos podem se sobrepor e são identificados pela avaliação laboratorial, herança de tal α e história clínica dos pacientes (SEIXAS et al., 2010; ALELUIA et al., 2017).

2.2. HEMOGLOBINA FETAL

Existem fatores conhecidos que afetam a gravidade e variabilidade da DF, como a concentração de Hb total, fatores ambientais, e fatores genéticos, como a presença

concomitante de talassemia alfa e dos haplótipos ligados ao grupo de genes da globina beta (β), que podem estar associados a síntese de HbF e a gravidade da AF. O gene *HBB**S está em desequilíbrio de ligação com os cinco haplótipos principais, que são definidos pela presença de sítios associados ao polimorfismo de um único nucleotídeo (*Single nucleotide polymorphisms*, SNPs) presentes no grupo de genes da globina β . Esses haplótipos são nomeados de acordo com sua origem étnica e geográfica: Bantu (CAR, originado na África central-sul e leste), Benin (BEN, África centro-oeste), Senegal (SEN, África atlântica oeste), Camarões (CAM, ao longo da costa oeste da África) e Árabe-Indiano (ARAB, do subcontinente indiano e da península arábica oriental). Com base na distribuição dos haplótipos ficou demonstrado que a mutação que dá origem a HbS surgiu pelo menos cinco vezes na história da humanidade (LINDENAU et al., 2016). O haplótipo Senegal, raro no Brasil, está associado a concentrações mais elevadas de HbF; o Árabe-Indiano, que possui frequência diminuída no Brasil, apresenta concentrações mais elevadas de HbF, e corresponde à forma mais benigna da AF (ZAGO; PINTO, 2007). No Brasil, o principal haplótipo ligado ao grupo de genes da globina beta é o CAR seguido do BEN. O haplótipo CAR está associado a concentrações reduzidas de HbF e, conseqüentemente, a uma clínica mais grave (VATHIPADIEKAL et al., 2015).

A Hb F consiste de duas cadeias alfa (α) e duas cadeias gama (γ) ($\alpha_2\gamma_2$), sendo a Hb predominante no feto e no recém-nascido. Ocorre mudança programada da síntese de Hb F na vida adulta, que resulta em concentrações menores de Hb F, geralmente em torno de 5% aos seis meses de vida e < 1% aos dois anos de idade. A Hb F varia de 0 ou 1% a 30% nos pacientes com AF, com média de 8%, sendo que este valor permanece estável na maioria dos pacientes (PACK-MABIEN; IMRAN, 2013).

A concentração elevada de HbF interfere na polimerização da Hb S e previne a falcização das hemácias pela diluição da concentração de HbS, estando associada a redução na morbidade e mortalidade, das complicações clínicas, dos episódios dolorosos, úlceras de membros inferiores e STA, e redução de lesões aos mais diversos órgãos, e influência no crescimento e persistência de função esplênica (PACK-MABIEN; IMRAN, 2013; SERJEANT, 2013a).

2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas na AF são fenotipicamente variáveis dentro do mesmo genótipo e em diferentes faixas etárias. A idade do paciente é um determinante de características clínicas, na infância e na vida adulta (SERJEANT, 2013a).

As principais manifestações clínicas presentes na AF, nas diferentes faixas etárias, são mostradas no Quadro 1.

Quadro 1. Distribuição por faixa etária das principais manifestações clínicas presentes em crianças com AF, adaptado de (ZAGO; PINTO, 2007).

Manifestações clínicas	Idade 0-5 anos	Idade 5-15 anos	Idade >15 anos
Asplenia funcional	+++	+/-	0
Auto-esplenectomia	+/-	++	+++
Infecções	+++	++	+/-
Sequestro esplênico	+++	++	+/-
Dactilite	+++	+/-	0
Síndrome torácica aguda	+++	++	+
AVE isquêmico	++	+	+/-
Dor	++	++	+++

AVE- acidente vascular encefálico; 0- ausente ou raro; ± pouco frequente; ++ - frequente; +++- frequência máxima.

As complicações clínicas precoces que acometem, principalmente, os primeiros cinco anos de vida dos indivíduos com AF, incluem a dactilite, infecções, sequestro esplênico e STA, que estão associadas a morbiletalidade da doença e reforçam a importância da triagem neonatal para implementação da educação aos familiares e medidas profiláticas, que incluem a vacina pneumocócica e a penicilina profilática (SERJEANT, 2013a).

A dactilite é causada por necrose avascular da medula óssea nos pequenos ossos da mão e dos pés e aparece em 50% das crianças com AF até os dois anos de idade, sendo rara após os cinco anos. Em geral, para o tratamento, é necessário apenas analgesia simples, porém pode ocorrer fusão prematura e encurtamento permanente dos pequenos ossos afetados. A história de dactilite prediz o curso clínico mais grave da doença (SERJEANT, 2013a), uma vez que a ocorrência em qualquer idade está associada ao óbito precoce e pode ser indicativa de alterações vasculares que refletem uma patologia mais grave (SERJEANT, 2013a). No Brasil, o protocolo do MS (portaria

19/02/18) coloca a presença de dactilite no primeiro ano de vida como caso especial para uso de HU antes dos dois anos de vida.

O SE agudo é caracterizado pela queda aguda nas concentrações de Hb, cujo mecanismo fisiopatogênico ainda não está bem esclarecido. Sabe-se que há represamento de sangue no baço, situação semelhante a do choque hemorrágico. O SE pode ocorrer precocemente em pacientes com AF, aos três meses de vida, e 2/3 dos casos ocorrem antes dos dois anos de idade, sendo raro após os seis anos. O SE ocorre em torno de 30% na DF, e os mais afetados são os recém-nascidos com AF ou $S\beta^0$ talassemia, ou indivíduos adultos com DF e alguma função residual esplênica, como os pacientes com doença SC (Hb SC). A infecção por eritrovírus (parvovírus) B19 está associada a crise aplástica e pode ser considerada fator de risco para a doença, com mortalidade em torno de 10 a 15%. A recorrência do evento pode chegar a 50% e a esplenectomia deve ser indicada (SERJEANT, 2013a).

Viana e cols. (2015) descreveram a mortalidade de pacientes com DF na triagem neonatal do estado brasileiro de Minas Gerais, no período de 1998 a 2012; na avaliação, 56,5% das mortes ocorreram até os dois anos de vida, sendo a infecção (sepses, pneumonia/STA, gastroenterite) a causa principal, diagnosticada em 45% dos casos; o SE foi considerado a terceira causa de óbito, com 14% dos casos (SABARENSE et al., 2015).

A susceptibilidade para infecções bacterianas em pacientes com AF é resultado, principalmente, de hipofunção esplênica desde os primeiros meses de vida; porém, outros fatores, como defeitos na ativação do complemento, deficiência de micronutrientes, isquemia tecidual e inflamação também contribuem para a sua ocorrência. O *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, e espécies de *Salmonella* não typhi são bactérias identificadas como causadoras de infecções graves nos pacientes com DF. Outras bactérias incluem *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, que causam pneumonia e STA. Vale a pena ressaltar que houve melhora no prognóstico dos pacientes com AF após a introdução da profilaxia com penicilina e vacinação para o *S. pneumoniae* e *H. influenzae* tipo B, com queda acentuada de doença invasiva. Na era pré penicilina, as crianças com AF apresentavam 400 vezes risco maior de sepse por *S. pneumoniae* e duas a quatro vezes risco maior de sepse por *H. influenzae* quando comparadas a crianças sem a doença (SOBOTA et al., 2015).

É importante a identificação do microrganismo e o início precoce do tratamento das infecções bacterianas na DF pela morbiletalidade elevada. Um dos sinais que é fortemente indicador da suspeita de quadro infeccioso é febre $> 38,5^{\circ}\text{C}$, que deve ser

avaliada imediatamente, em todas as faixas etárias, principalmente nos menores de cinco anos (BRASIL, MINISTERIO DA SAÚDE, 2013; YAWN et al., 2014).

A STA ocorre em cerca de 50% dos pacientes com DF e é uma das principais causas de hospitalização e de mortalidade pela doença, ¼ das mortes relacionadas à DF são devido a STA (VICHINSKY, 2018). A denominação STA é usada para descrever a presença de infiltrado novo no Raio X, quando este está associado a sintomas respiratórios em indivíduos com DF. A etiologia é multifatorial, mas em crianças a STA é mais associada a infecção, podendo haver inflamação, embolia gordurosa e infarto; desta forma, não há sentido em se tentar diferenciar pneumonia de STA no paciente com DF. Os dois patógenos mais comuns na STA são *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, e em crianças ambos estão associados ao curso clínico grave; o *Streptococcus pneumoniae* ocorre em 1-3% dos casos, a redução está associada ao uso da vacina pneumocócica e profilaxia com penicilina, sendo similar a incidência de *Staphylococcus aureus*. Metade dos casos de STA ocorrem em pacientes hospitalizados por outras causas, principalmente devido a episódios dolorosos agudos (MILLER, 2011).

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma patologia grave que pode ocorrer em cerca de até 11% dos indivíduos com AF antes dos 20 anos de idade, que pode levar a sequelas motoras e cognitivas com efeito importante na qualidade de vida das crianças acometidas. Em pacientes pediátricos a mediana de idade para o aparecimento desse evento é de seis anos, sendo o AVE isquêmico o mais comum em decorrência de um quadro de vasculopatia cerebral (estenose de vasos cerebrais maiores – artérias carótidas internas e artérias cerebrais médias) (OHENE-FREMPONG et al., 1998; SERJEANT, 2013b; VIEIRA et al., 2017).

Os infartos silenciosos cerebrais são também complicações neurológicas da AF, os achados foram descritos inicialmente em exames de ressonância magnética em crianças com exames neurológicos normais. É a lesão cerebral é frequente, acometendo 11% até os quatro anos e 22% aos 14 anos das crianças com AF. Esses infartos na verdade não são silenciosos, pois são associados a déficits neurocognitivos e risco aumentado de AVE, cujas lesões não podem ser atribuídas a eventos agudos neurológicos. (ANGULO, 2007; BALLAS et al., 2010).

Após o primeiro AVE, o risco de progressão e recorrência é bastante elevado, sendo em torno de 17,5% para novo evento e 27,5% para a ocorrência de infarto cerebral silencioso, mesmo com terapia de transfusão crônica, indicada nestes casos para prevenção da recorrência (WARE et al., 2016). O estudo realizado em 1998, o *STOP (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia)*, identificou crianças com AF de

dois a dezesseis anos, com risco aumentado de infarto cerebral, e demonstrou que com o regime de transfusão regular crônica a ocorrência de AVE foi reduzida de 10% ao ano para menos de 1% (ADAMS et al., 1998; BRANDOW; DEBAUN, 2018). O doppler transcraniano (DTC) é atualmente, o único instrumento validado para identificar indivíduos com risco alto de AVE, e foi o maior avanço para a sua prevenção em pacientes com AF (AMLIE-LEFOND et al., 2018). No Brasil, o protocolo do MS (portaria de 19/02/18) orienta que o DTC deve ser utilizado para prevenção primária de AVE em pessoas com DF, com idade entre dois e dezesseis anos, com base no estudo *STOP*. Conforme o resultado do DTC (Quadro 2), o esquema transfusional crônico poderá ser indicado. Entretanto, em pacientes com DF portadores de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral condicional alta está indicado o uso de HU.

Quadro 2. Recomendações de periodicidade para a realização do doppler transcraniano na doença falciforme.

Doppler transcraniano (DTC)	VFSC (cm/s)	Periodicidade do Exame
Ausência de janela	---	Utilizar outro recurso de imagem para analisar o evento cerebrovascular.
Dificuldade técnica por falta de cooperação	---	Repetir a cada 3 meses. Recomenda-se avaliação por outro examinador.
Baixa VFSC	< 70	Repetir após 1 mês.
Normal	< 170	Repetir uma vez por ano.
Condicional baixo*	170-184	Repetir a cada 3 meses. No caso de resultados subsequentes normais, deve-se adotar a conduta do grupo normal.
Condicional alto*	185-199	Repetir após 1 mês. Em casos de exames inalterados, recomenda-se repetir a cada 3 meses. Em casos de dois exames alterados, recomenda-se discutir risco de AVE e considerar regime transfusional crônico.
Anormal	Maior ou igual a 200 – 219	Repetir após 1 mês. Caso o valor se mantenha ³ >= 200, recomenda-se discutir o risco de AVE e considerar regime transfusional crônico. Caso o resultado diminua para 170-199, recomenda-se repetição em 1 mês, se condicional alto (entre 185 e 199); ou em 6 meses, se condicional baixo (entre 170 e 184). Caso o resultado se normalize (< 170), recomenda-se repetição em 1 ano.

VFSC (cm/s): Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral. Adaptado de [http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/22/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-Falciforme.\(MINISTÉRIO DA SAUDE, 2018\) fev.2018.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/22/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-Falciforme.(MINISTÉRIO DA SAUDE, 2018) fev.2018.pdf) consultado em 04/08/2018.

Os episódios dolorosos agudos (EDAs) são comuns na DF e responsáveis pela morbidade significativa da doença. A dor pode ocorrer de forma isolada ou em associação com outro evento (ex. STA, abdômen cirúrgico). Os EDAs podem começar precocemente, a partir dos seis meses de idade, e sofrer aumento progressivo com o avanço da idade. Os EDAs podem contribuir para o desenvolvimento de dor crônica (síndrome da dor crônica) e o início súbito ocorre mais comumente na região do dorso, extremidades, tórax e abdômen. Pode ou não haver fatores desencadeantes associados, como infecções agudas, desidratação, asma, temperaturas frias e menstruação. Conforme discutido na sessão de fisiopatologia, o EDA é causado por vasoclusão recorrente de hemácias falcizadas, acompanhado por isquemia e lesão por reperfusão. A figura 4 mostra a trajetória da dor no paciente com DF (BRANDOW; DEBAUN, 2018).

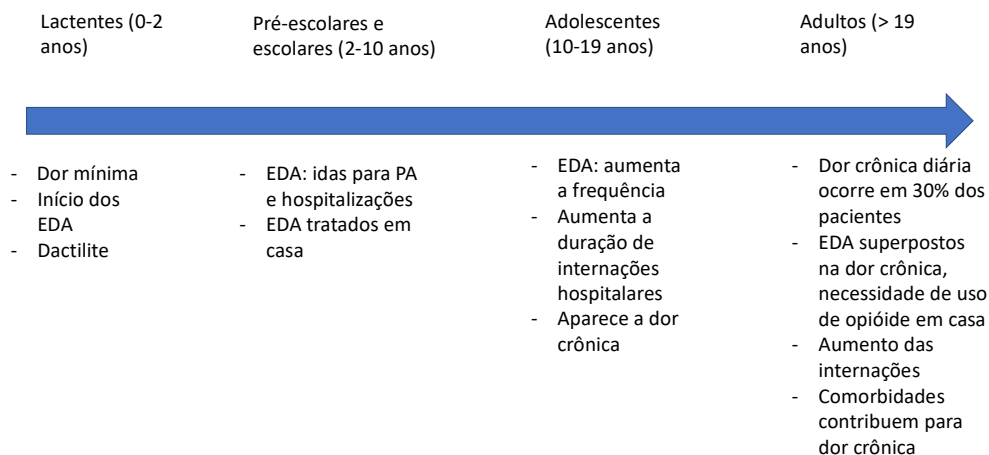


Figura 4. Trajetória da experiência de dor na doença falciforme, da infância até a idade adulta em indivíduos com doença falciforme. EDA: episódio doloroso agudo. Adaptado de (BRANDOW; DEBAUN, 2018).

O padrão ouro para manejo da dor no indivíduo com AF é o relato do paciente, não existindo combinação de exame clínico e laboratório que possa confirmar se o paciente tem dor ou não. O EDA deve, inicialmente, ser tratado em casa, mediante uma boa orientação médica; a maioria dos pacientes só recorre ao pronto atendimento quando não há controle domiciliar adequado (VICHINSKY 2018).

Existem vários desafios no manejo da dor na DF, como a dificuldade de quantificar o nível da dor, a identificação de qual seria o melhor instrumento de avaliação, a prescrição de analgesia adequada e o medo de tornar o paciente dependente de opióides. Atualmente, há a recomendação do uso de escalas de dor para guiar e

monitorizar o tratamento e predizer a necessidade de hospitalização (BRAGA et al., 2016; SERJEANT, 2013b). Em relação a melhor analgesia para o EDA, esta deve ser feita de acordo com a intensidade da dor, sendo que a morfina oral ou intravenosa deve ser usada em casos de dor intensa. Para crianças, de acordo com a idade e se estas são maior ou menor que 12 anos com EDA existe a diretriz brasileira de orientação de analgesia (BRAGA et al., 2016).

Os EDA aumentam em frequência e em tempo de permanência no hospital para tratamento do episódio durante a adolescência e início da vida adulta; porém, apesar de ser a causa de 90% das admissões hospitalares, o EDA não é intrinsecamente grave e não causa, geralmente, a morte do paciente (SERJEANT, 2013a).

A enurese noturna em geral recebe pouca atenção, por não ser ameaça à vida, mas tem efeito profundo no comportamento e performance social do indivíduo. Em uma coorte de crianças Jamaicanas 45% apresentavam enurese noturna duas ou mais vezes por semana aos oito anos (SERJEANT, 2013a)

Na adolescência, muitos outros sintomas podem aparecer, como necrose avascular da cabeça femoral, úlceras de membros inferiores, priapismo, déficit de crescimento e desenvolvimento, comorbidades na gravidez e necessidades de contracepção (SERJEANT, 2013a)

A colelitíase é mais frequente na AF (58%), sendo decorrente da excreção elevada constante de bilirrubina que resulta em formação de cálculos biliares quando comparado com a Hb SC e Hb S β talassemia (17%), com o aumento da prevalência com o avanço da idade. A coledocolitíase tem sido descrita em 18% dos pacientes submetidos à colecistectomia, que deve ser realizada após a ocorrência de uma crise de cólica biliar, mas não no episódio agudo de dor (SAAD, 2007; SERJEANT, 2013b; TRAINA; YAWN et al., 2014).

A DF causa retinopatia devido a oclusão e isquemia da artéria retiniana, que se associa a retinopatia proliferativa, hemorragia no vítreo e descolamento de retina. Essas alterações podem ser observadas em crianças mais velhas e adolescentes, e tendem a progredir na idade adulta. Diferente de outras complicações, a retinopatia é mais frequente em indivíduos Hb SC (VICHINSKY 2018).

Os pacientes adultos com AF apresentam, além dos episódios dolorosos, complicações crônicas advindas do fenótipo clínico. As úlceras de perna geralmente ocorrem nos pacientes com AF após os dez anos de idade e são mais comuns em indivíduos do sexo masculino. O mecanismo de formação da úlcera não é totalmente compreendido, mas o fluxo sanguíneo comprometido, a disfunção endotelial, trombose, inflamação e retardo de cicatrização contribuem para o seu aparecimento. A úlcera

pode ocorrer espontaneamente ou ser secundária a trauma; os locais típicos são os maléolos medial e lateral, sendo que o envolvimento bilateral é comum. As lesões podem demorar muito tempo para cicatrizar e com frequência reaparecem. O desenvolvimento de úlceras de perna tem correlação com o grau de anemia e hemólise (fenótipo hemolítico), e afeta mais indivíduos em regiões tropicais. (VICHINSKY 2018).

Um segundo pico de AVE, ocorre em adultos em torno dos 25 anos de idade, predominantemente hemorrágico. A STA continua sendo um problema clínico e o aumento da fibrose pulmonar pode estar associado a hipertensão pulmonar, tornando a insuficiência cardíaca congestiva mais comum. A Hb normalmente diminui após os 40 anos, comprometendo mais a função cardíaca. A deterioração da função renal também contribui para a morbidade depois dos 40 anos de idade (SERJEANT, 2013a).

2.4. DIAGNÓSTICO E MANEJO

O diagnóstico precoce da AF é realizado através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pelo Ministério da Saúde, pela Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. Neste programa, as técnicas de laboratório utilizadas para identificar a Hb é a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e a focalização isoelétrica (IEF), que quantificam pequenas quantidades de Hb, sendo que ao nascimento, a Hb predominante é a HbF, que em seguida pode ser substituída por outras hemoglobinas, principalmente em caso de alguma hemoglobinopatia. Desta forma, no Brasil, os resultados mais comuns de hemoglobinopatias são a Hb FAS, Hb FS, Hb FSA, Hb FSC, Hb FSD e Hb FSA+Hb Bart's (BRAGA et al., 2016). O diagnóstico precoce no PNTN, com a rede organizada de atenção básica, promove grande impacto na morbimortalidade, produzindo mudanças positivas na história natural da DF. Historicamente, os hemocentros, assim como os hospitais especializados em hematologia, são referência para o tratamento das doenças do sangue, que inclui pessoas como a DF (MS 2013).

As crianças e adolescentes com DF necessitam seguimento com o hematologista pediatra e com a equipe multidisciplinar, onde medidas educativas deverão ser desenvolvidas. O acompanhamento ambulatorial adequado promove segurança aos familiares e ao paciente, além de contribuir para a qualidade de vida de ambos. As principais orientações envolvem detecção precoce das alterações orgânicas decorrentes dos fenômenos vasoclusivos e hemólise crônica, assim como profilaxia contra infecções, orientação para manuseio do episódio doloroso agudo, uso de hidroxiuréia e transfusões sanguíneas quando indicadas (RBaiana Ped 2011). A

identificação de pacientes candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), único tratamento curativo da DF, deve ser realizada precocemente, sendo que a melhor estratégia é ter um bom seguimento ambulatorial com identificação de riscos individuais para cada paciente. As indicações para o TCTH estão na Portaria de 19/02/2018 do Ministério da Saúde (BRASIL, MINISTERIO DA SAÚDE, 2018).

As transfusões no paciente com DF podem ser episódicas (devido a um evento agudo como STA, ou profilática, em uma cirurgia) ou crônicas, como na prevenção do AVE. As transfusões repetidas levam a sobrecarga de ferro que pode causar disfunção orgânica e necessidade de terapia quelante para a sua remoção (YAWN et al., 2014). As orientações para o acompanhamento dos pacientes com DF estão resumidas no quadro 3 e devem ser reforçadas a cada avaliação clínica (REVISTA BAIANA DE PEDIATRIA -, 2011).

Quadro 3. Medidas gerais necessárias para o acompanhamento dos pacientes com DF.

MEDIDAS GERAIS NA DOENÇA FALCIFORME
Educação geral dos familiares e do paciente sobre os principais aspectos da doença
Orientação sobre hidratação, uso de roupas adequadas à temperatura, exercícios
Orientação sobre a importância do acompanhamento regular
Imunização adequada
Orientação para início e manutenção da profilaxia antibiótica
Ensino da palpação do baço e aferição da temperatura
Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento
Suplementação do ácido fólico
Orientação nutricional
Realização de exames periódicos para detecção precoce de alterações
Aconselhamento genético e detecção de outros portadores na família
Orientação para manuseio do episódio doloroso agudo e da febre
Tratamento com hidroxiuréia e realização de transfusões sanguíneas quando indicadas
Possibilidade de encaminhamento para transplante de células tronco hematopoiéticas

(Adaptado de REVISTA BAIANA DE PEDIATRIA ,2011).

2.5. A HIDROXIURÉIA

A hidroxiuréia (HU) ou hidroxycarbamida é um análogo do hidroxilado da uréia; foi sintetizada em 1869 por Dresler e Stein e testada em 1928 num modelo experimental por Rosenthal. A HU inicialmente foi utilizada para tratar síndromes mieloproliferativas, como leucemia mielóide crônica, policitemia vera e psoríase (YAHOUÉDÉHOU et al., 2018). A primeira aprovação da HU no FDA foi em 1967 como agente antineoplásico. Na década de 1980, a única terapia disponível para a DF, que alterava a evolução clínica, era a transfusão intermitente de hemácias, que era utilizada, geralmente, para complicações agudas mais graves. Nesta época, em estudo sobre o uso de HU em primatas anêmicos, foi detectado o aumento da HbF, o que levou a primeira tentativa de uso de HU na AF (MCGANN; WARE, 2015). Outros estudos em seguida evidenciaram que a HU aumentava a HbF em adultos com AF, sem causar toxicidade medular excessiva, o que levou ao desenvolvimento do *Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (MSH)*, um estudo de fase III, duplo-cego, randomizado para adultos com AF. O *MSH* foi interrompido antes do prazo, pelo *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)*, devido a significativa redução em episódios dolorosos no grupo de indivíduos tratados com a HU. Houve também redução na frequência de STA, no número de transfusões e hospitalizações (MCGANN e WARE, 2015).

A HU foi aprovada, em 1998, para tratamento de adultos com a forma grave de AF. Estudos de *follow-up* também demonstraram benefícios nos parâmetros laboratoriais, aumento nas concentrações de Hb, VCM e HbF, junto com a redução na contagem de leucócitos (principalmente neutrófilos), reticulócitos e medidores de hemólise (MCGANN e WARE, 2015). Esses resultados levaram a estudos em crianças que também demonstraram os mesmos resultados de melhora clínica e laboratorial sem toxicidade significativa. Em 2011, foram publicados os resultados do *BABY HUG*, estudo fase III, duplo-cego, randomizado, no qual era iniciada a HU ou placebo, para crianças com idade entre nove e 17 meses, independente da gravidade clínica, na dose de 20 mg/kg. A HU não preveniu a redução na função esplênica e avaliações quanto a função renal e sistema nervoso central não foram conclusivas na época, mas o *BABY HUG* mostrou resultados positivos, com diminuição dos episódios de dactilite e EDA, redução no número de transfusões e hospitalizações (WANG et al., 2011). Em 2016, o estudo *TWITCH (TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea)*, realizado em crianças de quatro a 16 anos com DTC alterado (velocidades ≥ 200 cm/s) e em uso de transfusões para prevenção primária do AVE, demonstrou que a HU pode ser o

tratamento substituto, em crianças que receberam transfusões por pelo menos um ano (WARE et al., 2016)

Os benefícios clínicos e laboratoriais da HU são bem documentados em pesquisas, porém, o mecanismo exato através do qual a HU aumenta a HbF e atua na fisiopatologia da DF não são completamente entendidos (WARE 2015). O benefício primário da HU consiste em aumentar a HbF, que inibe a polimerização intracelular da HbS e previne a falcização das hemácias. Porém, há outros benefícios da HU, além da indução de HbF. O mecanismo de ação mais bem entendido “in vivo” é a inibição reversível da ribonucleotídeo redutase (RR), uma enzima que converte ribonucleosídeos em desoxiribonucleosídeos, que são requeridos para síntese e reparo de DNA. A inibição potente da RR leva a diminuição intracelular de pools de trifosfatos de desoxiribonucleosídeos, o que impede a progressão da divisão celular da fase S, em decorrência de uma parada temporária da hematopoese, que leva a alteração da cinética do setor eritróide. Essa “eritropoiese de stress” leva ao recrutamento de progenitores eritróides que mantêm a capacidade de produzir HbF. Esses eritrócitos com maiores concentrações de HbF são maiores (maior VCM), e são mais deformáveis. A mielopoiese também é afetada, levando a neutropenia reversível, dose dependente. Outros benefícios incluem a redução na expressão de moléculas de superfície que aderem ao endotélio; diminuição do grau de inflamação crônica, evidenciado pela redução do número de leucócitos e plaquetas; aumento do nível de NO e nucleotídeos cíclicos, que facilitam a vasodilatação e também induzem a produção de HbF, com efeito benéfico direto no endotélio vascular (MCGANN; WARE, 2015).

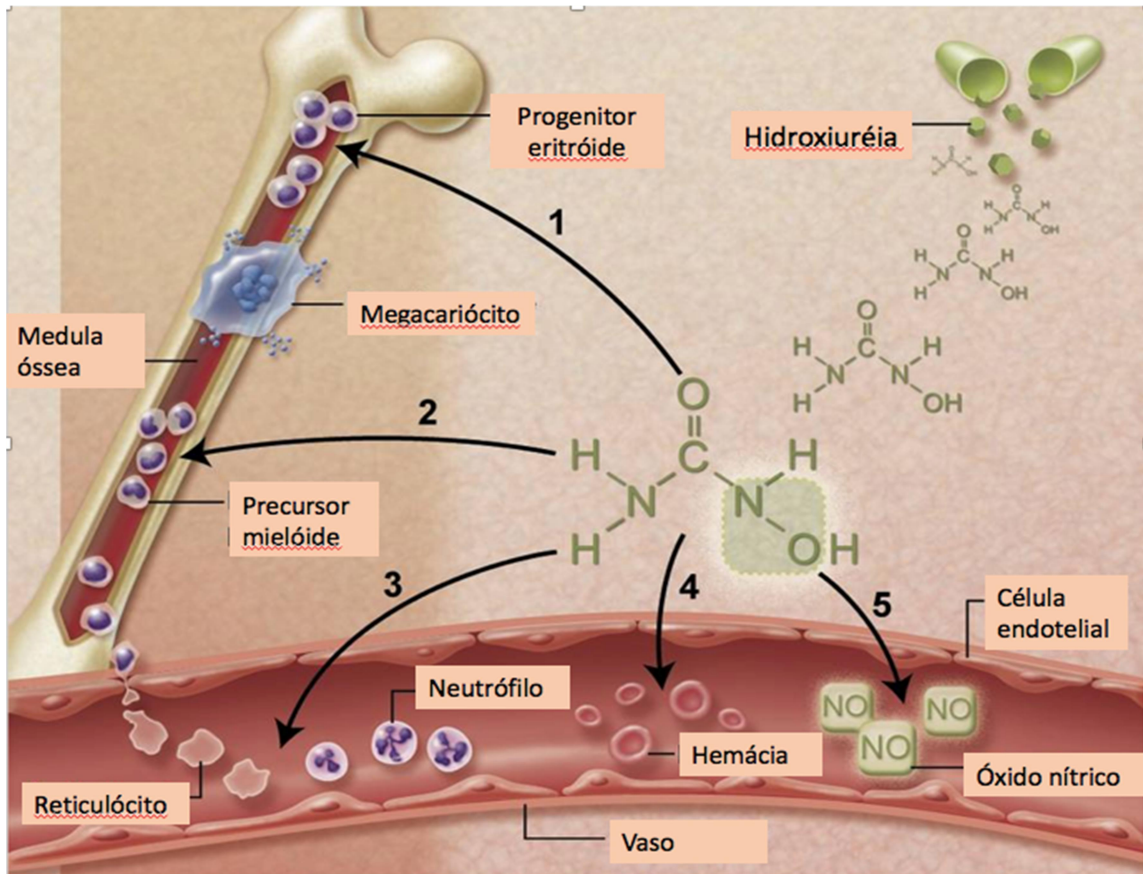


Figura 5. Mecanismos de ação da HU na AF. 1) Indução de HbF através da ativação da guanilato ciclase solúvel e alteração da cinética do setor eritróide; 2) Redução da contagem de neutrófilos e reticulócitos devido a inibição da ribonucleotídeo redutase e citotoxicidade medular; 3) Diminuição da aderência e melhor reologia dos neutrófilos e reticulócitos circulantes; 4) Redução da hemólise através da melhor hidratação das hemácias, macrocitose e menor falcização intracelular; 5) Liberação de óxido nítrico com vasodilatação local e melhor resposta vascular (Adaptado de MCGANN; WARE, 2015).

Os efeitos da HU são dose dependente, e os benefícios clínicos e laboratoriais do tratamento são otimizados quando é utilizado o escalonamento até a dose máxima tolerada (DMT). A DMT é a dose estável e tolerada (em mg/kg/dia) que mantém a supressão medular moderada, determinada em geral pela contagem absoluta de neutrófilos e reticulócitos. Na DMT quase todos os pacientes têm aumento de Hb e VCM, mas o benefício laboratorial é em geral avaliado pelo aumento de HbF; entretanto, há variabilidade interpacientes, tanto em relação a DMT quanto ao aumento de HbF (MCGANN; WARE, 2015). A DMT varia de 14,2 a 35,5 mg/kg/dia em crianças com AF (DONG et al., 2016). Essas diferenças na resposta podem ser atribuídas a vários fatores, fisiológicos, sócio econômicos e ambientais; porém, os fatores genéticos são considerados os mais importantes na determinação da resposta e tolerância a droga. Estudos farmacocinéticos, com avaliação do metabolismo enzimático da HU e farmacogenômicos com avaliação de variações dentro e fora do gene da globina β (*HBB*) associam essas variáveis ao aumento ocasionado na HbF (YAHOUÉDÉHOU et al., 2018).

O regime da DMT é o recomendado pelo NHLBI; porém, outros regimes são utilizados, como o do *BABY-HUG* (dose fixa de 20 mg/kg/dia), e em países em desenvolvimento, como a Índia (10 mg/kg/dia). Em um estudo realizado com hematologistas da Europa e África, em 2017, 60% não usaram o regime DMT, sendo que desses, 30% basearam o tratamento na dose mínima efetiva (INUSA et al., 2018).

A HU é uma medicação bem tolerada e com pouca toxicidade. A toxicidade do tratamento com HU pode ser agrupada em efeitos a curto, médio e longo prazo. A curto prazo as toxicidades são predominantemente hematológicas, como as citopenias, que são reversíveis com a suspensão da droga, e que podem levar a pancitopenia (neutropenia moderada não associada a aumento de risco de infecção, plaquetopenia e reticulocitopenia). Deve ser realizada monitorização da função renal e hepática, mas não há evidência de que a HU altere essas funções. Os efeitos adversos mais comumente descritos são as queixas gastrointestinais leves, hiperpigmentação de pele e unhas, e queda de cabelo. A médio prazo pode ocorrer oligospermia e azoospermia que podem ser transitórias; porém, deve-se lembrar que em pacientes masculinos com DF, 91% têm anormalidades basais na avaliação do esperma. A longo prazo, preocupações com neoplasias secundárias não foram comprovadas e não houve risco aumentado de câncer; muitos pacientes vem usando HU por mais de 10-20 anos sem evidência de aumento do risco de aparecimento de neoplasias malignas. Esses pacientes apresentam os mesmos riscos de malignidades da população geral, e com o aumento da sobrevida devido a terapia com HU inevitavelmente alguns irão desenvolver leucemias ou outros tipos de neoplasias, que não devem ser automaticamente atribuídas à terapia com HU (INUSA et al., 2018; MCGANN; WARE, 2015).

No Brasil, o uso da HU foi normatizado pelo Ministério da Saúde, pela Portaria nº 55, de 29 de janeiro de 2010 (PCDT 2010), e a última atualização foi a Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença falciforme (BRASIL, MINISTERIO DA SAÚDE, 2018). Assim, de acordo com protocolo, o uso de HU pode ser indicado para os pacientes com DF que preencherem os cinco critérios a seguir:

- 1) diagnóstico de DF, com eletroforese de hemoglobina compatível com HbSS, SC, SD, S beta talassemia;
- 2) o paciente tiver idade maior ou igual 2 anos de idade (ou a partir de 9 meses, são casos especiais);
- 3) possibilidade de comparecer às reavaliações periódicas;
- 4) beta-HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva;

5) ter apresentado pelo menos uma das complicações abaixo nos últimos 12 meses:

- três ou mais EDA com necessidade de atendimento médico;
- dois episódios de STA;
- um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente;
- necrose isquêmica óssea;
- insuficiência renal;
- proteinúria de 24 horas maior ou igual a 1 g;
- anemia grave persistente (Hb menor que 6 g/dl em três dosagens no período de 3 meses);
- desidrogenase láctica (LDH) elevada (duas vezes acima do limite superior em crianças ou adolescentes, e três vezes acima em adultos);
- alterações no DTC acima de 160 a 200 cm/s;
- retinopatia proliferativa.

Ou: quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgãos.

A HU foi um grande avanço no seguimento clínico do paciente com DF e, no Brasil, é a droga indicada para o seu tratamento.

Atualmente muitas novas drogas, incluindo inibidores de selectina, de agentes vasoclusivos, agentes antifalcação e inibidores de adesão estão em estudo para o uso na DF. A L-glutamina, um aminoácido essencial, foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*), para uso nos Estados Unidos em 2017 e o crizanlizumab, anticorpo dirigido a molécula de adesão P-selectina, está em fase 2 de estudos (RILEY et al., 2018)

3. JUSTIFICATIVA

Os benefícios alcançados no tratamento da DF pelo uso da HU justificam a utilização em larga escala; assim, o tratamento deveria ser ofertado à maioria dos pacientes, se não a todos, mediante o acompanhamento regular, visando otimizar o tratamento individualizado. A HU é a única droga com registro no SUS no Brasil para o tratamento da DF. Outra opção de tratamento no nosso país, este curativo, seria o TCTH alogênico aparentado, de doador HLA idêntico, que é possível em uma minoria dos casos, e seria indicado para algumas condições, mas mesmo nesses casos o paciente já deve estar em uso de HU (BRASIL, MINISTERIO DA SAÚDE, 2018).

Investigações referentes a evolução clínica do paciente com DF em uso de HU são necessárias para que se tenha um melhor entendimento sobre esse grupo, em especial

no estado da Bahia, que possui a maior prevalência e incidência da doença no Brasil, onde é observada uma diversidade fenotípica elevada. A realização deste estudo ajuda a fornecer informações sistematizadas que servirão para planejar intervenções futuras para o acompanhamento dos pacientes, além de trazer evidências relativas ao uso de HU na DF.

Dessa forma, com base no descrito, o presente trabalho visa caracterizar o perfil de evolução clínica e laboratorial dos pacientes com AF, antes e após o início do uso de HU, em uma instituição de referência para o tratamento da doença, localizada em Salvador-Bahia.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a evolução clínica e laboratorial antes e após o tratamento com HU de pacientes com anemia falciforme, acompanhados no ambulatório de uma instituição de referência para o tratamento da doença.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Identificar as principais indicações de uso da hidroxiuréia, doses inicial e de manutenção, idade de início, tempo de uso;
- 2) Avaliar toxicidade no uso da HU, segundo os critérios do PCDT 2018;
- 3) Avaliar a frequência das principais complicações clínicas nestes pacientes, antes e após o uso da HU (número de internações, episódios dolorosos agudos, STA, infecções, AVE, sequestro esplênico, litíase biliar);
- 4) Verificar as velocidades identificadas ao DTC antes e após o uso da HU;
- 5) Avaliar as modificações nos principais parâmetros laboratoriais, principalmente na concentração de Hb F.

5. METODOLOGIA

O ambulatório de hematologia pediátrica do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES – UFBA) é um dos centros de atendimento, em Salvador, para o tratamento da doença e é responsável pelo atendimento de cerca de 180 crianças e adolescentes com a DF em seguimento há 10 anos. Nesse período

temos registro de óbito de dois pacientes, um paciente aos 20 anos por STA (HbSC), que não estava em uso de HU e outro paciente por sepse e osteonecrose de cabeça femoral, que se encontrava em uso de HU. O ambulatório funciona com apoio de uma enfermeira de referência que trabalha em conjunto com equipe médica. O protocolo utilizado para indicação da HU está em conformidade com os parâmetros de admissão requeridos pelo PCDT e utiliza a dose mínima efetiva e eficaz para cada paciente. Uma visão individualizada para cada perfil de evolução clínica é o principal pilar do seguimento clínico. Existe uma ficha padrão específica para atendimento aos portadores de hemoglobinopatias de forma a evitar perda de dados, posto que se trata de um ambulatório ligado ao ensino. A autora faz parte da equipe clínica pediátrica.

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo descritivo comparativo, envolvendo a revisão de dados secundários dos prontuários clínicos.

5.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população inicial do estudo foi composta por todos os pacientes com AF, diagnosticados pela eletroforese de hemoglobina, com anemia falciforme, que estavam sendo atendidos, nos últimos dez anos, no ambulatório de hematologia pediátrica do complexo HUPES-UFBA. No banco de dados criado, constava o cadastro de 180 pacientes com DF, de onde foram coletadas as informações relativas a identificação, procedência, idade de diagnóstico e idade de início de seguimento ambulatorial.

5.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no presente estudo apenas os pacientes com AF (HbSS), que estavam em uso regular de HU há mais de seis meses e que se encontravam em acompanhamento clínico, com comparecimento para consulta no período de 12 meses anteriores ao início do estudo (início da coleta de dados do prontuário).

5.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes com outros tipos de DF, como a doença SC e a Sbeta talassemia e pacientes com AF que apresentaram comorbidades graves

associadas: dois pacientes com hepatite autoimune que necessitaram suspensão da HU, e outro com retocolite ulcerativa, que apesar de usar a HU, não absorvia adequadamente a medicação. Posteriormente, foi necessário excluir um paciente por perda de informação.

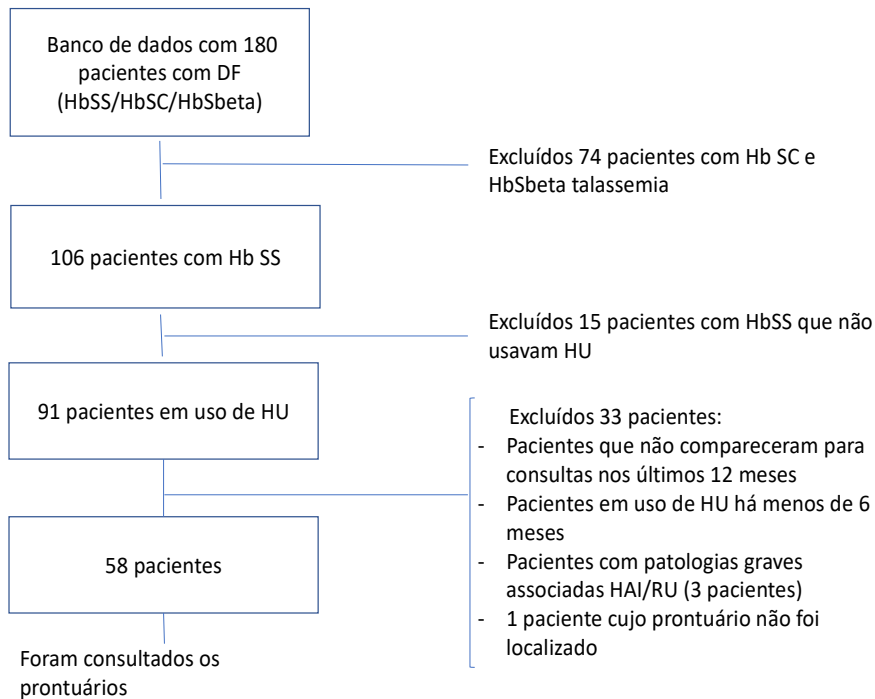


Figura 6. Representação esquemática do delineamento do estudo. Fonte: elaborado pela autora.

5.5. VARIÁVEIS DO ESTUDO

As principais variáveis foram de caráter clínico, visando traçar o perfil dos pacientes antes e após o uso de hidroxiuréia. Foram incluídos também dados dos pacientes quanto à idade do diagnóstico, idade de início do seguimento ambulatorial, indicação de uso da HU, dose inicial e de manutenção, tempo de uso da HU, idade de início da HU, ocorrência de interrupção no uso da HU e o motivo e a presença de toxicidade (segundo critérios estabelecidos pelo PCDT, 2018).

Variáveis clínicas: número de internações, transfusões, episódios dolorosos agudos, síndrome torácica aguda (STA), crises de sequestro esplênico, AVE, litíase biliar e infecções. Nas variáveis associadas ao número de internações, transfusões, EDA, STA e infecções, os pacientes foram categorizados em relação ao número absoluto de episódios de cada variável (exemplo, número de internações), em faixas: 0 – ausência de episódios;

- 1 – 1 a 3 episódios;
- 2 – 4 a 7 episódios;
- 3 – 8 a 10 episódios;
- 4 – > 10 episódios.

As definições das variáveis clínicas estão de acordo com o artigo “*Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease*” do Jornal Americano de Hematologia (BALLAS et al., 2010), que são utilizadas para padronizar eventos e adotadas pela equipe de hematopediatria do Complexo Hupes.

Episódio doloroso agudo (EDA): aparecimento de dor que dura mais de quatro horas e para a qual não há outra explicação que não seja a vasclusão, e que requer tratamento com analgésicos parenterais em ambiente hospitalar.

Síndrome torácica aguda (STA): doença aguda caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios, acompanhada por um novo infiltrado na radiografia de tórax.

Sequestro esplênico (SE): rápido aumento do baço com aprisionamento de eritrócitos falcizados e outros elementos do sangue, que causa queda do nível da Hb e geralmente associada com plaquetopenia e hipovolemia.

Acidente vascular encefálico (AVE): evento agudo devido a oclusão de uma artéria ou hemorragia, com resultante isquemia e sinais e sintomas neurológicos.

Litíase biliar: evidenciada ao exame de ultrassonografia.

Infecções: presença de febre e quadro clínico de infecção de via aéreas superiores, inferiores, trato urinário, osteomielite, meningite ou outros sítios de etiologia viral ou bacteriana, necessitando em geral uso de antibioticoterapia.

Variáveis laboratoriais: hemograma, contagem de reticulócitos e concentrações de hemoglobina fetal, uréia, creatinina, transaminases, bilirrubinas, LDH, ferritina e ácido úrico. Os exames foram realizados por diferentes observadores, mas os métodos analíticos foram os habitualmente utilizados nas rotinas laboratoriais, e trazidos pelos pacientes nas consultas periódicas. Os valores de referencia estão descritos no ANEXO I.

5.6. INSTRUMENTOS DE COLHEITA E ANÁLISE DE DADOS

Um formulário estruturado foi aplicado para obtenção dos dados dos prontuários clínicos de acompanhamento dos pacientes, que foram selecionados a partir do banco de dados (APÊNDICE IV)

5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Depois da coleta, os dados foram digitados no programa Excel 2017 e, posteriormente, analisados pelo programa de estatística *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, IBM), versão 17.0 para Windows e o GraphPad Prism, versão 6.0. Para a análise dos dados foi utilizada estatística descritiva com medidas de frequência média e desvio padrão para variáveis quantitativas com distribuição normal e mediana e intervalo interquartil quando a variável não atendeu ao princípio da normalidade. As análises foram consideradas significativas para $p < 0,05$. A análise de normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk e, com base no padrão de distribuição, foram utilizados testes paramétricos ou não-paramétricos. Os testes paramétricos ANOVA e não paramétrico Kruskal Wallis foram utilizados para comparar a média ou mediana de três ou mais grupos dentro de uma mesma variável.

5.8. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), UFBA, sob o parecer número 2.761.965, de 09/07/2018 (APÊNDICE III). O presente estudo respeita os preceitos definidos no Código de Ética Médica para pesquisas envolvendo seres humanos, bem como a declaração de Helsinque e suas revisões e seguiu a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. De acordo com a recomendação do CEP do HUPES, como os participantes da pesquisa (ou parte deles) estavam em acompanhamento pela autora do estudo e podiam ser acessados, foram elaborados termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE I) e termos de assentimento para menores (APÊNDICE II), que foram assinados pelos responsáveis legais dos pacientes, pelos pacientes e pela autora da pesquisa. Os termos também autorizavam o acesso aos prontuários. Os dados dos prontuários só foram coletados após a anuência e autorização do CEP. O sigilo profissional foi mantido quanto à identidade dos indivíduos da pesquisa, sendo mantido o anonimato de todos os participantes.

6. RESULTADOS

Dados gerais

A população foi constituída por 58 pacientes com AF em uso de HU há mais de seis meses e acompanhados no ambulatório de hematologia pediátrica do Complexo HUPES/UFBA. Destes, 32/58 (55,2%) do sexo feminino e 26/58 (44,8%) do sexo masculino. A idade variou de cinco até 19 anos no momento de conclusão do estudo, com média de $12,81 \pm 3,82$ anos e mediana de 12 anos. A idade foi superior a 10 anos em 70,69% (41/58) dos pacientes. Dos 57 pacientes com a informação sobre a idade do diagnóstico, 63,16% (36/57) foram diagnosticados por triagem neonatal, e 36,84% (21/57) após este período. A média de idade de início de seguimento ambulatorial (dado obtido de 52 pacientes) foi 13,74 meses, sendo que 83,33% (45/52) estavam em acompanhamento antes dos 24 meses. Quanto à procedência, 43,1% (25/58) pacientes residiam em Salvador e 56,9% (33/58) em municípios do interior do estado (Tabela 1).

Tabela 1. Dados gerais e demográficos dos pacientes pediátricos com anemia falciforme em atendimento no Complexo-Hupes/UFBA.

	N	%	média \pm DP	mediana
Idade atual				
0-5anos	01	1,72	5 ± 0	5
5-10 anos	16	27,38	$8,44 \pm 1,21$	9
> 10 anos	41	70,69	$14,71 \pm 2,72$	14
Total	58	100	$12,81 \pm 3,82$	12
Gênero				
Masculino	26	44,89		
Feminino	32	55,17		
Total	58	100		
Procedência				
Salvador	25	41,1		
Outros municípios	33	56,9		
Total	58	100		
Diagnóstico por Triagem Neonatal (TN)				
Sim	36	63,16		
Não	21	36,84		

Total	57	100		
Idade início de seguimento				
< 24 meses	45	83,33	5,622 ± 4,95	5
Entre 24-60 meses	5	9,25	35,75 ± 9,81	35,5
Entre 60-120 meses	2	7,41	80,50 ± 17,46	83
Total	52			

Em relação ao tempo de uso da HU, a média de tempo na população estudada foi de 50,5 meses, variando de seis meses (tempo mínimo para inclusão no estudo) a 88 meses. A maioria dos pacientes, 62,07% (36/58), fazia uso de HU há mais de 48 meses e 25,86% (15/58) há mais de 12 meses. A média de idade de início do uso da HU foi 106,15 meses, o que equivale a 8,8 anos de idade, com mediana de 104 meses, variando de 18 a 210 meses. Um paciente (1,72%) iniciou HU antes dos dois anos, devido a gravidade clínica. Os demais pacientes, 17,24% (10/58), iniciaram o uso de HU entre os dois e cinco anos; 48,28% (28/58) entre os cinco e dez anos e 32,76% (19/58) com idade superior a dez anos. As principais indicações isoladas para uso da HU foram episódios dolorosos agudos repetidos, vasculopatia cerebral, doppler transcraniano condicional ou alterado em conjunto com transfusões, retinopatia e hipertensão pulmonar, nesta ordem (Tabela 2).

Em relação a dose de início da HU, os valores variaram de 11 a 24 mg/kg/dia com a média de 16,99 e a mediana de 16,70. Quanto a dose de manutenção da HU, a média foi de 19,19 mg/kg/dia e a mediana de 19,75, com as doses variando de 10 até 28,50 mg/kg/dia (Tabela 2). Ocorreu interrupção temporária do uso da HU em 36,2% (21/58) dos pacientes, devido a toxicidade em 33,3% (8/21), desabastecimento em 33,3% (8/21) e motivos sociais em 19,2% (5/21). A HU foi reintroduzida com êxito em todos os pacientes em tempo médio de um mês para os casos que apresentaram toxicidade e em três meses para o desabastecimento e motivos sociais (tempo médio de intervalo entre as consultas) (Tabela 2). As principais causas de toxicidade foram: hematológica (neutropenia), em 75% (6/8) e hepática em 25% (2/8) (Tabela 2).

Tabela 2. Informações sobre o uso da Hidroxiuréia entre os pacientes com anemia falciforme avaliados no estudo.

	N	%	Média DP	Mediana
Tempo de uso da HU em meses				
6-12 meses	7	12,07	9 ± 2,09	9
12-48 meses	15	25,86	32 ± 11,09	35
> 48 meses	36	62,07	64,82 ± 10,43	63
Total	58	100	50,53±23,54	54,5
Idade início da HU				
< 2 anos	1	1,72	1,5 ± 0	1,5
Entre 2 - 5 anos	10	17,24	3,59 ± 0,93	3,58
Entre 5 - 10 anos	28	48,27	7,77 ± 1,43	7,83
> 10 anos	19	32,76	13,52 ± 2,02	13,42
Total	58	100	8,85± 3,99	8,66
Indicação do uso de HU				
EDA (episódios dolorosos agudos de repetição)	19	32,76		
STA	9	15,51		
Vasculopatia cerebral	17	29,31		
DTC condicional	11	18,96		
Outras	2	3,44		
Total	58	100		
Dose inicial de HU (11-24) mg/kg			16,99 ± 2,92	16,70
Dose de manutenção (10-28.5) mg/kg			19,19 ± 3,27	19,75
Motivo da interrupção da HU				
Toxicidade	8	33,33		
Desabastecimento	8	33,33		
Motivo social	5	19,05		
Total	21			
Toxicidade				
Toxicidade hematológica (Neutropenia)	6	75		
Toxicidade hepática	2	25		
Total	8	100		

Variáveis clínicas

Em relação ao número de internações antes do uso da HU, apenas um paciente (1/58) nunca havia sido internado, sendo que após o uso da HU 39,65% (23/58) não necessitaram mais de internação. Sobre o número de transfusões, 12,07 (7/58) pacientes nunca haviam recebido transfusões de concentrado de hemácias antes do uso da HU; porém, a maioria havia recebido no mínimo uma (1) transfusão e 17,24% (10/58) encontravam-se em programa de transfusão crônica mensal para prevenção de

AVE. Após início da HU, 36,20% (21/58) pacientes não necessitaram de transfusão no período avaliado (Figura 7).

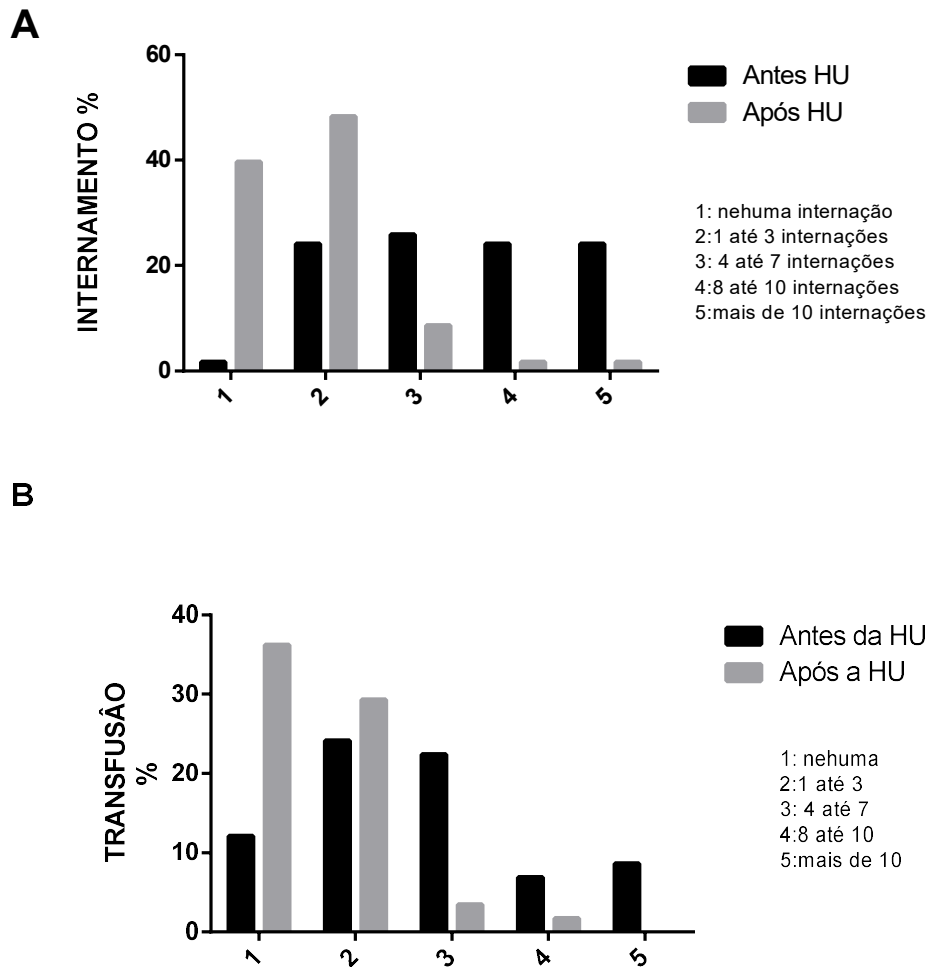


Figura 7. Distribuição da frequência relativa aos pacientes com anemia falciforme que foram internados e que fizeram uso de transfusão antes e após o uso da HU. Em (A) estão descritas as frequências relativas a ocorrência de internações. Em (B) estão descritas as frequências relativas ao uso de transfusões.

Quanto aos episódios dolorosos agudos (EDA), 3,44% (2/58) não havia relato de EDA, e 20,68% (12/58) apresentaram mais de 10 EDA. Após uso da HU, 34,48% (20/58) passaram a não apresentar mais nenhum relato de EDA e 48,27% (28/58) apresentaram de um a três EDA no total. Apenas um paciente (1,72%) relatou mais de 10 EDA em uso de HU.

Antes da HU mais da metade dos pacientes, 58,62% (34/58), tinham apresentado de um a três episódios de STA, e 6,89% (4/58) não apresentaram história de STA. Após o início da HU, mais da metade, 58,62% (34/58) dos pacientes, não apresentou novos eventos de STA (Figura 8).

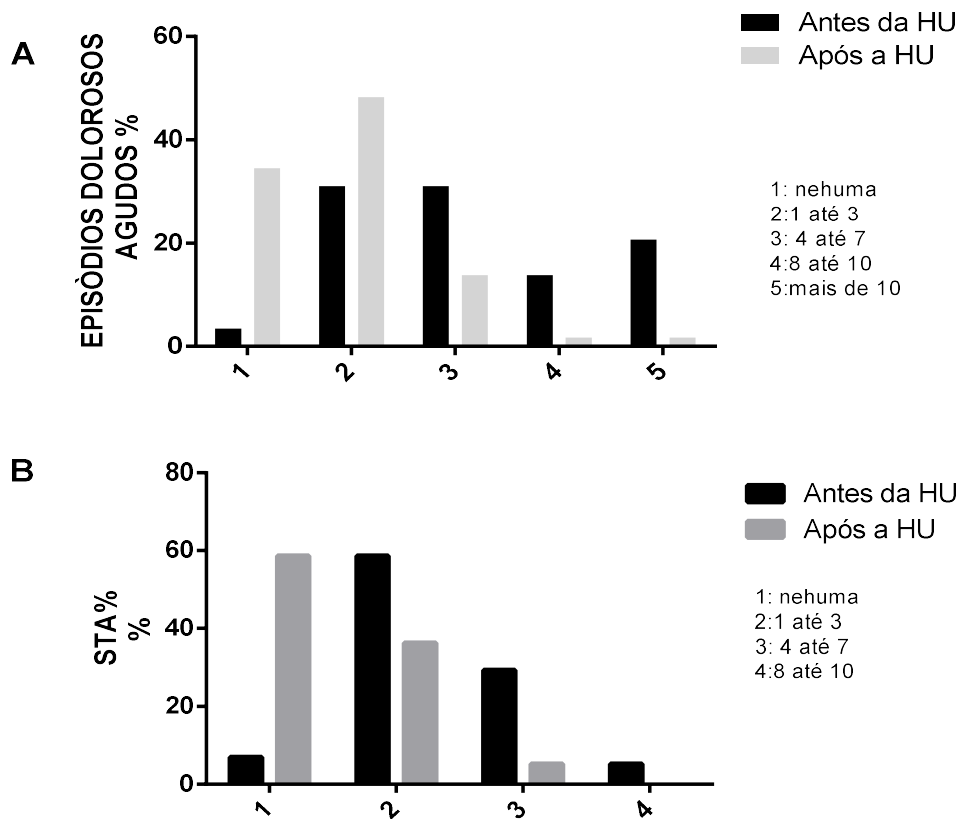


Figura 8. Distribuição da frequência relativa aos pacientes com anemia falciforme que apresentaram episódios dolorosos e que tiveram eventos de síndrome torácica aguda antes e após o uso de HU. Em (A) estão descritas as frequências relativas a ocorrência de episódios dolorosos agudos; em (B) as frequências relativas aos eventos de STA.

Todos os pacientes cursaram com eventos infecciosos, história de infecção antes do uso da HU, sendo que a maioria (43,1% - 25/58) havia experimentado de 1 a 3 episódios. Após o uso da HU, cerca de 44,82% (26/58) dos pacientes não apresentaram episódios infecciosos. O sequestro esplênico ocorreu em 24,1% (14/58) dos pacientes antes do uso da HU, e em apenas um paciente (1/58) após o início do tratamento. Desses pacientes, 22,4% (13/58) foram submetidos a esplenectomia (Figura 9).

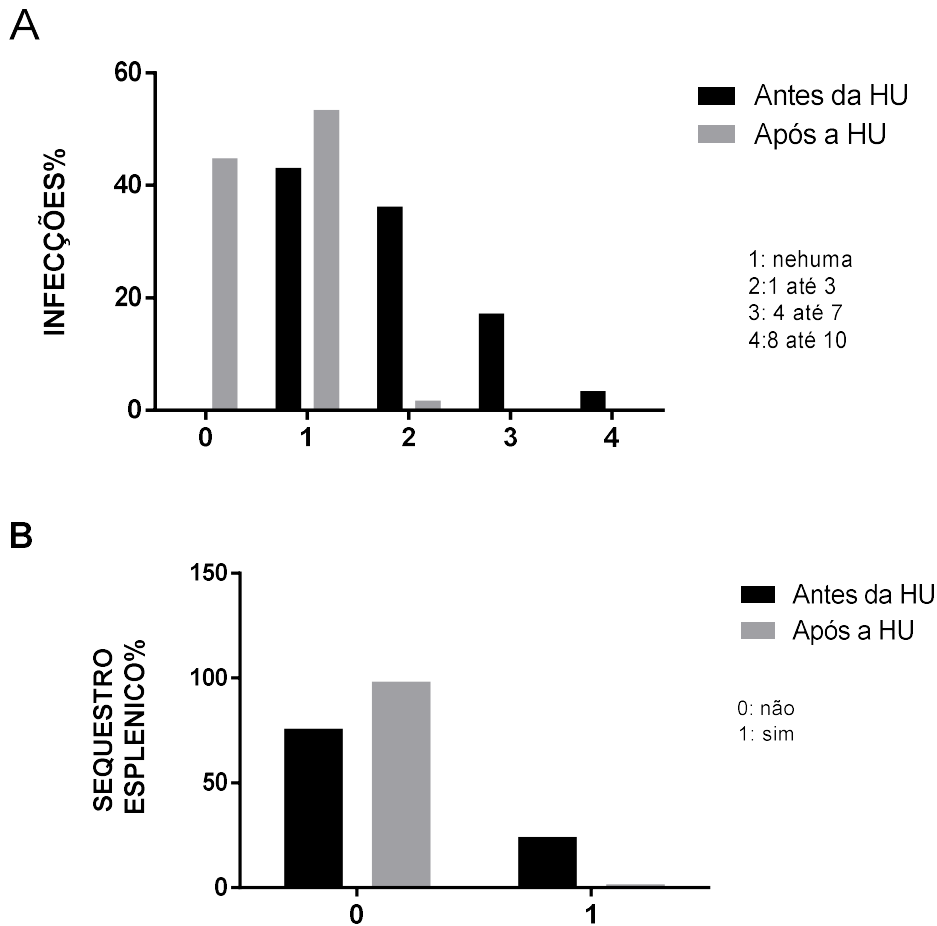
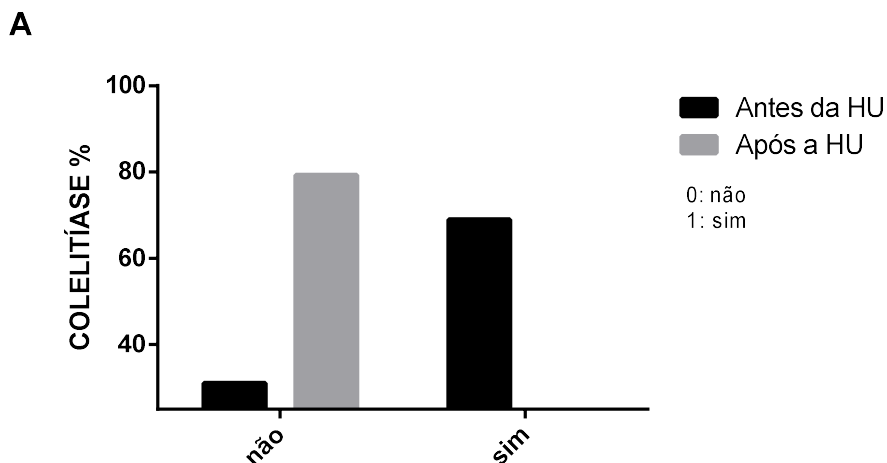


Figura 9. Distribuição da frequência relativa aos pacientes com anemia falciforme acometidos por infecções e que apresentaram episódios de sequestro esplênico antes e após o uso de HU. Em (A) estão descritas as frequências relativas aos episódios infecciosos; e em (B) as frequências relativas aos episódios de sequestro esplênico.

Dos 58 pacientes, 20,7 % (12/58) apresentaram colelitíase antes do início do uso de HU, sendo que em 20,7% (12/58) foi detectada colelitíase após o uso. No momento do estudo, 37,9% (22/58) dos pacientes já haviam sido submetidos a colecistectomia (Figura 10).



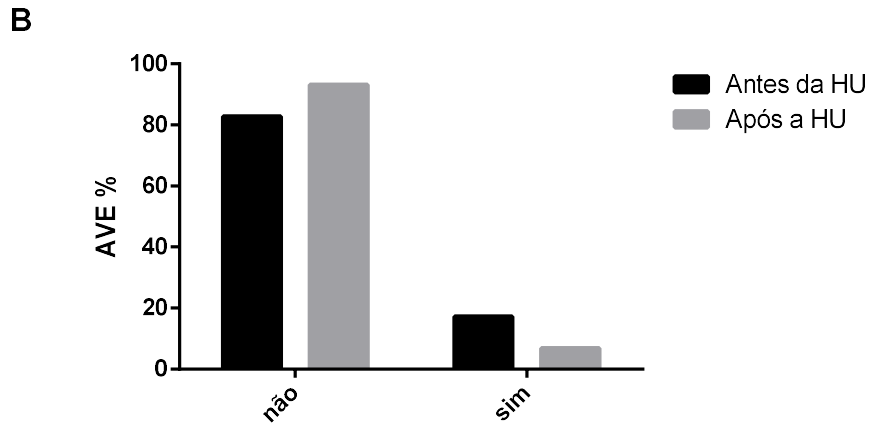


Figura 10. Distribuição da frequência relativa aos pacientes com anemia falciforme que apresentaram colelitíase e acidente vascular encefálico (AVE). Em (A) estão descritas as frequências relativas a ocorrência de colelitíase; em (B) as frequências relativas a ocorrência de AVE.

O regime de transfusão crônica estava sendo realizado em 17,2% (10/58) dos pacientes devido a doença cerebrovascular, sete já haviam apresentado um episódio de AVE e em três havia sido detectada a ocorrência de infarto silencioso antes do uso da HU. Após o uso da HU, 6,9% (4/58) dos pacientes apresentaram evento neurológico; destes, um apresentou AVE isquêmico, outro AVE hemorrágico e em dois pacientes foram identificados infartos silenciosos ao exame de imagem (ressonância magnética). A velocidade máxima média (VMMAX) cerebral, obtida através do doppler transcraniano, reduziu nos pacientes avaliados após o uso da HU, mesmo naqueles que não apresentavam velocidades elevadas (Figura 11).

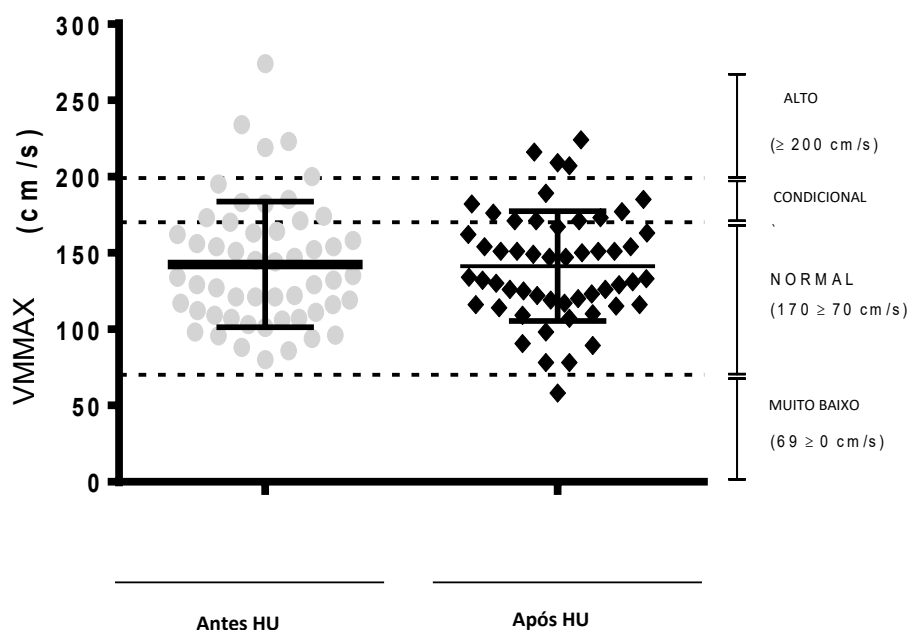


Figura 11. Representação gráfica das velocidades máximas cerebrais (VMMAX) após a realização do doppler transcraniano em pacientes com anemia falciforme antes e após o uso de HU.

Variáveis laboratoriais

A tabela 3 mostra os valores hematológicos apresentados pelos pacientes com AF antes e após os seis e doze meses de uso da HU, sendo que os dados mais relevantes foram atribuídos aos valores de HbF, VCM e hemoglobina. Os mesmos foram obtidos pela comparação dos grupos de pacientes assim denominados: (P1) valores antes e aos seis meses de uso da HU; (P2) antes e após os doze meses de uso da HU e (P3) obtidos após o uso de HU aos seis e 12 meses.

Tabela 3. Associação dos marcadores hematológicos e uso de HU em pacientes com anemia falciforme.

Marcadores	Antes HU N = 58 (média ± SD)	depois HU		Valor de p		
		depois 6 meses N = 58 média ± SD)	depois 12 meses N = 58 (média ± SD)	P ₁	P ₂	P ₃
HbF (%)	8.35 ± 5.00	14.24 ± 7.22	15.74 ± 7.21	< 0.0001	< 0.0001	0.72
Hemoglobina (g/dL)	8.14 ± 1.05	9.00 ± 1.07	8.96 ± 1.15	< 0.0001	< 0.0001	0.49
VCM (fL)	87.47 ± 6.21	97.03 ± 9.69	98.27 ± 10.04	< 0.0001	< 0.0001	0.25
Reticulócitos (%)	8.64 ± 5.38	7.81 ± 5.18	7.32 ± 4.00	0.19 [‡]	0.44 [‡]	0.95 [‡]
Plaquetas (x10 ⁶ /mL)	445,069.00 ± 145,770.00	405,857.00 ± 147,004.00	397,925.00 ± 179,240.00	0.01	0.03	0.43
leucocitos (x10 ⁶ /mL)	13,656.00 ± 4,473.00	12,641.00 ± 13,670.00	9,817.00 ± 3,173.00	< 0.0001 [‡]	< 0.0001 [‡]	0.12 [‡]
Neutrófilos (x10 ⁶ /mL)	6,571.00 ± 2,646.00	5,399.00 ± 2,604.00	4,780.00 ± 2,102.00	0.004 [‡]	< 0.0001 [‡]	0.09 [‡]
Monócitos (x10 ⁶ /mL)	1,037.00 ± 632.9	905.3 ± 514.2	788.5 ± 562.5	0.07 [‡]	0.005 [‡]	0.23 [‡]
Linfócitos (x10 ⁶ /mL)	4,954.00 ± 1,884.00	3,977.00 ± 1,559.00	3,741.00 ± 1,356.00	0.0001 [‡]	< 0.0001	0.49 [‡]

t teste pareado (distribuição paramétrica) ou teste de Wilcoxon ‡ (distribuição não paramétrica) são usados para comparar os efeitos da HU depois 6 e 12 meses. Valor de p < 0.05 (em negrito) são considerados significantes. P1: valor de p dos pacientes com AF antes do tratamento e depois de 6 meses de tratamento com HU. P2: valor de p dos pacientes com AF antes do tratamento e depois de 12 meses de tratamento com HU. P3: valor de p dos pacientes com AF depois de 6 meses de tratamento comparados com 12 meses de tratamento com HU.

A tabela 4 mostra a associação entre as determinações bioquímicas em pacientes com AF e o uso da terapia por HU entre os grupos (P1) antes e seis (6) meses após o uso da terapia, (P2) antes e 12 meses após o uso da terapia e (P3) entre os seis (6) e 12 meses após o uso da terapia.

Tabela 4. Associação dos marcadores bioquímicos e uso de HU em pacientes com anemia falciforme.

Marcadores	Antes HU	Após HU		p-value		
	N = 58 (media ± SD)	após 6 meses N = 58 (media ± SD)	após 12 meses N = 58 (Media ± SD)	P ₁	P ₂	P ₃
AST (U/L)	45.77 ± 15.50	43.08 ± 16.08	39.90 ± 14.68	0.2754 [‡]	0.005 [‡]	0.0657 [‡]
ALT (U/L)	24.49 ± 10.80	22.15 ± 8.73	22.69 ± 8.934	0.08 [‡]	0.17 [‡]	0.82 [‡]
Bilirubina Total (mg/dL)						
Bilirubina Direta (mg/dL)	0.60 ± 0.37	0.45 ± 0.28	0.46 ± 0.21	0.003 [‡]	0.01 [‡]	0.15 [‡]
Bilirubina Indireta (mg/dL)	2.32 ± 1.92	1.64 ± 1.22	1.70 ± 1.35	0.006 [‡]	0.01 [‡]	0.26 [‡]
Ferritina (ng/dL)	580.40 ± 448.30	535.10 ± 431.30	538.60 ± 487.80	0.43 [‡]	0.13 [‡]	0.46 [‡]
acido Urico (mg/dL)	3.84 ± 1.34	4.01 ± 1.38	4.172 ± 1.38	0.43	0.17	0.73
LDH (U/L)	1,065.00 ± 427.60	907.40 ± 394.00	778.60 ± 370.20	0.12 [‡]	0.11 [‡]	0.52 [‡]
Urea (mg/dL)	17.69 ± 5.59	17.59 ± 5.15	17.41 ± 5.07	0.93 [‡]	0.95 [‡]	0.83 [‡]
Creatinine (mg/dL)	0.39 ± 0.15	0.45 ± 0.15	0.43 ± 0.15	0.05 [‡]	0.19 [‡]	0.80 [‡]

AST: aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; LDH: desidrogenase láctica. † teste pareado (distribuição paramétrica) ou teste de Wilcoxon ‡ (distribuição não paramétrica) são usados para comparar os efeitos da HU depois 6 e 12 meses. Valor de p < 0.05 (em negrito) são considerados significantes. P1: valor de p dos pacientes com AF antes do tratamento e depois de 6 meses de tratamento com HU. P2: valor de p dos pacientes com AF antes do tratamento e depois de 12 meses de tratamento com HU. P3: valor de p dos pacientes com AF depois de 6 meses de tratamento comparados com 12 meses de tratamento com HU.

A tabela 5 mostra a associação entre os parâmetros laboratoriais dos pacientes com AF antes e após o uso de HU entre aqueles que experimentaram ou não episódios de AVE.

Tabela 5. Associação entre os parâmetros laboratoriais em pacientes com AF em uso de HU e ocorrência de episódios de AVE.										
	sem episódios de AVE					Com episódios de AVE				
	Antes HU		Após HU		Valor de P	Antes HU		Após HU		Valor de P
	6meses	12 meses	P1	P2		Antes HU	6 meses	12 meses	P3	
HbF (%)	8,86± 5,08	14,16± 7,41	15,53± 7,26	0,0008**	0,0002**	5,69±3,72	15,50± 0,52	19,50±6,93	0,01	-
Hemoglobina (g/dL)	8,18±1,09	9,05±1,06	9,02±1,15	< 0,0001	0,0003	7,93±0,83	7,95±0,31	8,10±0,61	0,20	0,87
VCM (fL)	87,03±6,21	97,15±9,78	98,57±10,20	< 0,0001	< 0,0001	89,61±6,05	95,48±9,62	94,60±7,93	0,43	0,24
Plaquetas (10 ⁹ /mL)	454417±146203	401077±150633	397327±183293	0,0003	0,03	400200±142292	468000±70014	405250±138762	0,39	0,81
Leucócitos (/mL)	13762±4636	10842±4003	9681±3234	< 0,0001	< 0,0001	12573±3814	11485±2658	11508±1721	0,67	0,57
Linfócitos típicos (/mL)	5123±1907	3959±1603	3706±1388	< 0,0001	< 0,0001	4148±1613	4216±887,7	4175±846,8	0,34	0,54
neutrófilos (/mL)	6570±2829	5388±2667	4737±2141	0,0091	< 0,0001	6576±1594	5547±1805	5320±1661	0,40	0,31
Monócitos (/mL)	992,7±600,1	1016±648,9	893,5±527,3	0,87	0,08	1250±771,8	1319±245,0	877,3±440,9	0,75	0,59
AST (U/L)	46,14±15,66	42,44±14,95	40,57±14,97	0,17	0,008	44,10±15,44	53,33±32,32	31,90±7,60	0,95	0,04
Bilirrubina indireta (mg/dL)	2,32±1,96	1,61±1,24	1,56±1,21	0,001	0,002	2,30±1,87	2,077±1,021	3,35±1,99	> 0,1	0,37
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,56±0,35	0,4528±0,2870	0,46±0,21	0,04	0,05	0,75±0,41	0,41±0,08	0,43±0,12	0,40	0,14
LDH (U/L)	1092±440,7	896,6±389,0	773,4±370,2	0,06	0,0009	932,9±345,7	1070±526,3	855,0±442,0	0,69	0,89
Ferritina (ng/dL)	482,5±288,3	535,1±431,3	551,3±491,8	0,74	0,34	944,1±727,9	-	184,0±0,0	-	-
ALT (U/L)	22,74±8,13	22,74±8,55	26,33±24,69	0,68	0,83	32,33±17,12	12,67±6,66	19,98±5,99	0,08	0,08
Ac Urico	3,90±1,40	4,02±1,40	4,22±1,41	0,08	0,06	3,80±1,32	3,43±0,57	-	0,56	-
Uréia (mg/dL)	17,97±5,87	20,30±18,30	17,30±5,07	0,36	0,63	16,40±4,01	15,00±4,58	18,15±6,46	0,73	0,60
Creatinina (mg/dL)	0,39±0,16	0,45±0,15	0,42±0,14	0,04	0,16	0,4±0,12	0,40±0,10	0,47±0,22	> 0,1	0,63

t teste pareado (distribuição paramétrica) ou teste de Wilcoxon † (distribuição não paramétrica) são usados para comparar os efeitos da HU depois 6 e 12 meses. Valor de p < 0.05 (em negrito) são considerados significantes. P1: valor de p dos pacientes com AF antes do tratamento e depois de 6 meses de tratamento com HU em pacientes sem episódios de AVE. P2 : valor de p dos pacientes com AF antes do tratamento e depois de 12 meses de tratamento com HU em pacientes sem episódios de AVE. P3: valor de p dos pacientes com AF antes do tratamento e depois de 6 meses de tratamento com HU em pacientes com episódios de AVE. P4: valor de p dos pacientes com AF antes do tratamento e depois de 12 meses de tratamento com HU em pacientes com episódios de AVE.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenvolvido em um grupo de pacientes pediátricos com AF, que realizam o seu atendimento ambulatorial em um centro de referência para a doença em Salvador. De acordo com os resultados obtidos, observou-se que o tratamento com a HU contribuiu para a melhoria clínica e laboratorial dos pacientes, quando foram comparados parâmetros pré e pós-tratamento, sendo compatíveis com estudos anteriores, desde o primeiro estudo MSH (CHARACHE et al., 1995) até os mais atuais, realizados na África Subsaariana e no Egito (YOUSSRY et al., 2017; TSHILOLO et al., 2019).

No Brasil ainda existem poucos dados sobre avaliação clínica de pacientes pediátricos com DF em uso de HU. Lobo e cols. (2010) avaliaram a mortalidade, frequência de eventos, dose e efeitos adversos em 224 crianças com DF em uso de HU e acompanhadas no período de 10 anos em um hemocentro de referência do Rio de Janeiro (LOBO et al., 2010).

As duas modalidades de tratamento disponíveis, as quais têm sido atribuídas mudanças no curso da DF, são a terapia por HU e as transfusões crônicas de hemocomponentes, que são consideradas subutilizadas (YAWN et al., 2014). Entretanto, no ambulatório de hematologia pediátrica do Complexo HUPES/UFBA, local de desenvolvimento do presente estudo, dos 106 pacientes com AF acompanhados, 96 estavam em uso de HU (ver figura 6), ou seja, 90,5% dos pacientes tiveram indicação de uso da única droga atualmente recomendada pelo MS para tratamento da DF no Brasil (BRASIL, MINISTERIO DA SAÚDE, 2018).

Dos 58 pacientes com AF que compuseram a nossa casuística, a maioria (70,69%) possuía idade superior a 10 anos no momento da coleta de dados. Este dado relativo a idade confirma o esperado, uma vez que a APAE é referência para o acompanhamento e tratamento de crianças com DF em idade entre zero e cinco anos no estado da Bahia.

A maioria dos pacientes (63,16%) com AF que foram incluídos no presente estudo foi diagnosticada pela triagem neonatal; porém, os demais pacientes tiveram o diagnóstico realizado após este período, o que pode significar que na época do nascimento destas crianças a cobertura do programa de triagem ainda não era ampla, apesar de no Brasil, desde 2001, o Ministério da Saúde ter incluído a pesquisa de hemoglobinopatias no programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), através do decreto N^o 822/01 (LERVOLINO et al., 2011). Isso poderia refletir na idade de início de seguimento ambulatorial; porém, 83,13% dos pacientes com AF que integraram o nosso estudo,

iniciaram o seguimento pelo menos antes dos 24 meses de vida. Quanto a procedência dos pacientes houve um leve predomínio de pacientes que residem em municípios do interior do estado, confirmando a diversidade dos atendimentos clínicos realizados no ambulatório de hematologia pediátrica do Complexo HUPES/UFBA.

O grupo de pacientes com AF avaliado no presente estudo apresentou a média de 50,5 meses para o uso da HU, sendo que a maioria estava em uso há mais de 48 meses. De acordo com o PCDT, o tratamento com HU deve ser mantido enquanto houver resposta clínica e laboratorial, e pode haver suspensão da terapia caso a resposta satisfatória não seja comprovada, condição que segundo o programa pode ocorrer em 25% dos pacientes. Dos 58 pacientes com AF que compuseram a casuística do presente estudo, todos faziam uso da HU há mais de seis meses e em nenhum houve indicação de suspensão por não haver resposta satisfatória, o que está de acordo com estudos desenvolvidos em crianças africanas (MCGANN; WARE, 2015; YOUSSEY et al., 2017; TSHILOLO et al., 2019), que referem que toda criança com boa adesão ao tratamento irá responder a HU, mas há variabilidade substancial interpacientes em relação a dose máxima tolerada e a percentagem de Hb F alcançada.

A média de idade dos pacientes com AF, no início da terapia com a HU, foi 106,2 meses (8,85 anos). Um paciente do estudo iniciou a HU antes dos dois anos de idade (aos 18 meses), devido a ocorrência de episódios dolorosos agudos recorrentes, STA grave e história de dactilite antes de um ano, o que segundo o PCDT é considerado um caso especial, no qual os possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos devem ser criteriosamente analisados. Esse paciente hoje está com 4,5 anos de tempo de uso de HU, com dose de 28,5 mg/kg/dia, após reajuste da dose sem eventos. Apesar desta recomendação, estudos como o Baby Hug (WANG et al., 2011), demonstraram que a HU é segura em lactentes de 9-18 meses, com a única toxicidade sendo neutropenia leve a moderada e sem efeitos prejudiciais no crescimento ou neurodesenvolvimento. A maioria dos pacientes da nossa população iniciou o tratamento com HU, entre os 5 e 10 anos de idade, todos seguindo as indicações do protocolo brasileiro; porém, nos dias atuais, a recomendação em alguns centros é iniciar a terapia pela HU entre os cinco e doze meses, uma vez que a resposta poderia ser mais robusta quando comparada àquelas obtidas no início do tratamento em crianças mais velhas (SCHUCHARD et al., 2019).

As principais indicações para uso da HU nos pacientes com AF incluídos no presente estudo foram EDA repetidos, vasculopatia cerebral, DTC condicional e STA. Estes

resultados, quando comparados aos obtidos em outro estudo brasileiro que avaliou o uso de HU em indivíduos adultos com AF (SILVA-PINTO et al., 2013), as indicações para o tratamento foram EDA, priapismo, hipertensão pulmonar e STA, sendo que não houve indicação quanto a presença de doença cerebrovascular; essa diferença, provavelmente, decorre da realização de rotina do DTC em crianças dos dois aos 16 anos de idade, com detecção dos pacientes que apresentam risco de AVE. Em outros centros que realizam o seguimento de crianças com AF, a indicação da HU não é clínica, uma vez que todos os pacientes, em acompanhamento e portadores de formas graves da DF (AF e Sbeta⁰ talassemia), são incluídos para a realização do tratamento (ADEKILE et al., 2019).

A dose inicial de HU variou entre 11-24 mg/kg/dia, com média 16,99 mg/kg/dia, de acordo com a recomendação do PCDT, que preconiza a dose inicial de 15 mg/kg/dia. Em alguns estudos, como no *Baby Hug*, a dose inicial e de manutenção eram fixas (20 mg/kg/dia). Em estudo realizado em crianças da África Sub-Saariana (TSHILOLO et al., 2019), a dose inicial recomendada foi de 15-20 mg/kg/dia, com média de 17,5 mg/kg/dia, semelhante a do presente estudo.

A dose de manutenção descrita no presente estudo variou de 10-28,5 mg/kg/dia, com média 19,19 mg/kg/dia. O PCDT recomenda o aumento de 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas, até atingir a dose máxima de 35 mg/kg/dia ou ocorrência de toxicidade hematológica ou outros efeitos adversos graves. Esse esquema está de acordo com o regime de dose máxima tolerada (DMT), recomendado pelo NHLBI, cujo racional é que a farmacocinética e a tolerância da medula óssea tem variação grande entre os indivíduos, e essa abordagem leva ao estabelecimento de dose personalizada. Porém, esse esquema pode levar ao aumento de efeitos adversos, bem como da necessidade de se realizar mais exames laboratoriais e de ajustes de dose (INUSA et al., 2018). Em estudo realizado em 253 pacientes adultos com AF sob terapia com a HU, Fitzhugh e cols. (2015) descreveram que apenas 66% dos indivíduos estavam usando a dose recomendada. Em pesquisa realizada entre hematologistas da Europa e Africa, 60% não usaram o regime DMT, e 30% basearam o tratamento na dose mínima efetiva (INUSA et al., 2018). Com base nestes dados, esta poderia ser uma explicação para que a máxima dose de manutenção encontrada entre os pacientes com AF participantes do presente estudo, tenha sido 28,5 mg/kg/dia. A desvantagem de se manter a dose mínima efetiva é que alguns pacientes podem não atingir os benefícios clínicos completos do tratamento (INUSA et al., 2018).

A toxicidade foi encontrada em oito dos 58 pacientes (13,75%) com AF incluídos no presente estudo, sendo seis com toxicidade hematológica (neutropenia; neutrófilos < 2.000 cel/mm³) e dois com toxicidade hepática. Houve necessidade de interrupção do tratamento, em conformidade com as orientações do protocolo, até a recuperação hematológica, que é caracterizada pela melhoria dos parâmetros hematológicos. Todos os oito pacientes retornaram ao tratamento com a HU. Como descrito na literatura (MCGANN; WARE, 2015), a neutropenia é reversível com a suspensão temporária da droga ou se neutropenia persistente com uma leve diminuição da dose. Em adultos (SILVA-PINTO et al., 2013), foi observada a frequência de 24,3% (9/37) de neutropenia (<2.000 cel/mm³) e em crianças africanas (TSHILOLO et al., 2019) foram descritos 5,1% de efeitos tóxicos hematológicos. Youssry e cols. relataram a necessidade de suspensão permanente da HU em 10% dos pacientes, tendo como causas a presença de toxicidade hematológica e hepática (YOUSSRY et al., 2017). Lobo e cols. (2010) realizaram o seguimento por 10 anos de crianças com DF em uso de HU no Brasil e não descreveram nenhum efeito adverso sério. No *Baby Hug*, a toxicidade mais frequentemente notificada foi a presença de neutropenia leve a moderada (neutrófilos entre 500-1249 mm³) que ocorreu cerca de 107 vezes em 45 dos 91 pacientes com DF que compuseram o grupo dos indivíduos sob uso de HU e 34 vezes em 18 dos 88 pacientes que compuseram o grupo placebo. No final deste estudo, a avaliação relativa a quebra de cromossomas e cromátides foi realizada nos dois grupos de pacientes, não sendo descritas diferenças com o basal. Apesar dos relatos de literatura, ainda não há evidência comprovada sobre a influencia da HU nas funções renal e hepática, mas há orientação de monitorização (MCGANN; WARE, 2015). Desta forma, poderemos sugerir que os dois pacientes com AF, que apresentaram alteração da função hepática, poderiam apresentar outra causa associada.

Os pacientes com AF, que integraram a casuística do presente estudo, foram comparados em relação ao número absoluto de eventos antes e após o uso da HU. Houve redução acentuada dos eventos clínicos após o tratamento com HU, o que repercutiu na diminuição do número de internações destes pacientes. Antes do uso da HU, apenas 1 dos 58 pacientes nunca havia sido internado e, após o uso da HU por no mínimo 6 meses, 23 pacientes (cerca de 40%) não foram mais internados. Em um estudo brasileiro em adultos (SILVA-PINTO et al., 2013), também foi observada a diminuição significativa de hospitalizações de $1,63 \pm 1,52/\text{ano}$ para $0,53 \pm 0,82/\text{ano}$ (P=0,0013). Lobo e cols. (2010) descreveram em crianças com DF em uso de HU, a redução de 67,9% no número de hospitalizações. A HU deve ser considerada como

uma terapia que previne a hospitalização. Como consequência da terapia com HU houve também redução no número de transfusões. Antes da terapia com HU sete pacientes (7/58) nunca haviam sido transfundidos. Após o início da terapia com HU, 21 pacientes (36,2%) não necessitaram de transfusão. Em adultos, Silva-Pinto e cols. (2013) observaram a redução de transfusões de $1,23 \pm 2,25$ /ano para $0,1 \pm 0,3$. Em crianças africanas, sob terapia com HU, Tshilolo e cols. observaram também a diminuição de 43,3 para 14,2 eventos e transfusão por 100 pacientes/ano (TSHILOLO et al., 2019). Lobo e cols. (2010) observaram a redução de 36,3% no número de transfusões em crianças com DF durante a terapia com HU.

Os episódios dolorosos agudos são a marca da DF, sendo causa frequente de hospitalizações. No estudo inicial MSH com pacientes adultos com DF (CHARACHE et al., 1995) houve a redução de 44,0% na incidência de EDA por ano, comparando o grupo em uso de HU e o grupo placebo, o que levou o estudo a ser encerrado antes do tempo esperado. No Brasil, o estudo de Silva Pinto e cols. descreveu a redução de 1,86 episódio/ano para 0,81. Em crianças da África, Tshilolo e cols. descreveram a redução significativa dos EDA, de 98,3 eventos/ano por 100 pacientes para 44,6. Em estudo realizado em 60 crianças e adultos jovens com DF do Egito, Youssry e cols. mostraram a redução dos EDA de $5,2 \pm 4,9$ para $1,5 \pm 2,7$ por ano (YOUSSRY et al., 2017; TSHILOLO et al., 2019). Os pacientes com AF participantes do presente estudo, também apresentaram redução acentuada dos EDA, sendo que apenas dois dos 58 pacientes nunca haviam apresentado EDA e, após o uso de HU, 34,48% dos pacientes não tiveram mais nenhum episódio de dor e 48,27% apresentaram no máximo de 1 a 3 EDA.

Os episódios de STA também diminuíram, como esperado, lembrando que a STA é uma das principais causas de hospitalização e de mortalidade pela doença (PIEL; STEINBERG; REES, 2017; VICHINSKY et al., 2018). Antes da HU, mais da metade dos pacientes (58,62%) que compuseram a casuística do presente estudo já haviam experimentado pelo menos 1 a 3 episódios de STA e, após o uso, mais da metade (58,62%) não apresentou episódio de STA. No estudo em adultos com DF (SILVA-PINTO et al., 2013), houve a redução de 5 vezes na ocorrência do segundo episódio de STA; no estudo MSH a incidência de STA diminuiu em 50%. Tshilolo e cols. (2019) descreveram a redução de 9 eventos de STA por 100 pacientes/ano para 5 eventos por 100 pacientes/ano.

Quanto ao número de infecções houve também redução, após a HU, sendo que 44,82% (26/58) não apresentaram mais nenhuma infecção. Em adultos tratados com

HU, Silva Pinto e cols. (2013) descreveram como surpreendente a redução significativa da frequência de episódios infecciosos ($1,03 \pm 1,13$ para $0,5 \pm 0,78$) (SILVA-PINTO et al., 2013). A HU deve ser considerada como adjuvante na diminuição das complicações infecciosas na DF, por ser um agente que diminui a incidência de STA, que às vezes é causada ou complicada por infecções. Além disso, alguns dados da literatura sugerem que a manutenção da HbF elevada com o uso da HU em crianças pode preservar a função esplênica, reduzindo a susceptibilidade a infecções por bactérias encapsuladas. Em estudo realizados em ratos, a HU diminuiu a progressão da doença pneumocócica através da *down-regulation* de E-selectina e redução da leucocitose e inflamação (SOBOTA et al., 2015).

Nos pacientes que apresentaram sequestro esplênico (SE) (14/58), este ocorreu predominantemente antes do uso da HU, apenas um paciente teve SE após o início da terapia, isso decorre do fato de que o SE é um evento que em geral aparece até os dois anos de idade, e a grande maioria iniciou o tratamento numa idade superior. Em relação a colelitíase, a prevalência aumenta com a idade, e é mais frequente na AF (ocorre em 58% dos indivíduos), quando comparado aos pacientes HbSC e Sbeta talassemia (TRAINA; SAAD, 2007). Dos 58 pacientes incluídos no presente estudo, 24 apresentaram colelitíase (41,37%), sendo 12 episódios detectados antes do uso da HU e 12 detectados após a terapia, lembrando que são pacientes jovens. Destes, 22 já haviam sido submetidos a colecistectomia no momento da coleta de dados.

Em relação à doença cerebrovascular, dos 58 pacientes participantes do estudo, dez já estavam em transfusão crônica por este motivo, sendo que sete já haviam apresentado um AVE evidente e em três havia sido detectado infarto silencioso através de RNM antes do uso da HU. Após o início da terapia, dois pacientes tiveram AVE evidente (um isquêmico e outro hemorrágico), sendo que em mais dois foram identificados infartos silenciosos no exame de imagem. Tshilolo e cols. estudaram crianças da África e descreveram a diminuição de 1,8 para 0,7 eventos/100 pacientes/ano de AVE com o uso da HU (TSHILOLO et al., 2019).

Antes do início do uso do DTC, 11% dos pacientes com AF teriam AVE antes dos 20 anos de idade, a maioria entre os dois e nove anos, com predomínio de AVE isquêmico e recorrência elevada pós o primeiro episódio (ADEGOKE et al., 2018). O estudo realizado em 1998, o *STOP (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia)* identificou, através do DTC, crianças com DF de dois a 16 anos com risco aumentado de infarto cerebral, e demonstrou que o regime de transfusão regular crônica reduziu a ocorrência de AVC para menos de 1% ao ano (ADAMS et al., 1998). O que observamos no presente estudo foi a queda significativa da velocidade máxima média do DTC, mesmo

em quem não apresentava velocidade condicional. A HU também reduz a velocidade do DTC em crianças com velocidade condicional (HANKINS et al., 2015).

A redução na ocorrência dos eventos clínicos implica na diminuição de custos, principalmente pelo sistema único de saúde (SUS), com diminuição de internações e transfusões. Ressaltamos que a grande maioria dos pacientes brasileiros com DF são usuários do sistema público de saúde e dependem da sua rede hospitalar e ambulatorial para o monitoramento da doença.

A melhoria nas variáveis clínicas nos pacientes com AF incluídos no estudo após a HU esteve associada ao aumento significativo nas concentrações de HbF, Hb, VCM, e diminuição significativa nas contagens de plaquetas, leucócitos, neutrófilos, monócitos e linfócitos, como descrito em estudos prévios (SILVA-PINTO et al., 2013; YOUSSEY et al., 2017; TSHILOLO et al., 2019). Ressaltamos que as alterações nos parâmetros hematológicos foram observadas aos seis meses de uso da HU e se mantiveram após a análise dos 12 meses. Houve também a diminuição na contagem de reticulócitos, apesar dos valores não terem sido estatisticamente significativos. Youssery e cols. descreveram que pacientes com concentrações basais de Hb e HbF mais elevadas, e contagem reduzida de leucócitos antes da terapia com HU teriam resposta associada ao aumento considerável da HbF; porém, essa resposta pode ser variável e complexa, sendo que mesmo aqueles pacientes com concentrações basais baixas de HbF podem desenvolver aumentos substanciais nos seus valores (YOUSSEY et al., 2017). Estep e cols. (2017) avaliaram 230 crianças em uso de HU e descreveram que pacientes com elevação de Hb F > 20% tiveram número menor de hospitalizações, devido, principalmente a EDA, STA e febre, sem toxicidade significativa, e sugere a estratégia desse valor (HbF >20%) como alvo da terapia (ESTEPP et al., 2017). No presente estudo foi avaliada, principalmente, a melhora clínica dos pacientes frente a terapia pela HU, devido a existência de variabilidade na resposta em relação a HbF, sendo que alguns pacientes podem atingir concentrações de HbF > 40%, enquanto outros não conseguem ultrapassar os 20% de HbF. Essas observações sugerem diferenças individuais importantes na farmacocinética, farmacodinâmica e farmacogenômica da droga, que levam a variabilidade fenotípica associada a dose e a resposta à terapia pela HU.

Quanto aos marcadores bioquímicos, houve redução significativa nos valores das bilirrubinas, tanto direta quanto indireta, provavelmente, devido a redução da hemólise, quando comparados aos valores basais. Aos 12 meses de uso de HU foi visto também

a diminuição significativa na TGP. Não há evidência de que a HU altere a função renal e hepática, mas há orientação de monitorização de todos os pacientes (MCGANN; WARE, 2015).

O presente estudo, também associou os parâmetros laboratoriais dos pacientes que tiveram AVE com os daqueles que não apresentaram AVE, sendo que a resposta a HU foi semelhante, com aumento de Hb, VCM e Hb F; porém, não em níveis significativos como nos pacientes sem transfusão, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com AVE.

É importante lembrar que a HU reduz, mas não elimina, os sintomas e a morbidade da DF (GREEN; BARRAL, 2014). Apesar de todos os benefícios descritos, nem a HU nem as transfusões crônicas são a cura da DF e, apesar de modificar a doença em crianças, os adultos têm mortalidade precoce, com média de sobrevida na AF de 42 anos para mulheres e de 38 anos para os homens, dados de 2005 (HULBERT; SHENOY, 2018). Estudo mais recente sugere que doses adequadas de HU, com uso do esquema de dose máxima tolerada, podem aumentar a sobrevida de pacientes com AF (FITZHUGH et al., 2015). Entretanto, o presente estudo não registrou perda de pacientes por morte, lembrando que são pacientes jovens, e que o papel do uso precoce da HU é justamente favorecer os indivíduos com AF chegarem a vida adulta saudáveis, com pouca lesão crônica a órgãos.

Vale registrar que no acompanhamento dos pacientes com AF, a possibilidade de encaminhamento para o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é factível, uma vez que é um tratamento curativo, e está contemplado no PCDT brasileiro, sendo a principal indicação na presença de doença cerebrovascular. Entretanto, é necessário um doador HLA irmão compatível, o que limita a chance de realização do procedimento. No grupo de pacientes analisados, nenhum deles foi ainda submetido ao TCTH; porém, tem sido solicitado, mais recentemente, a investigação do HLA dos pacientes e irmãos e, pelo menos dois deles foram encaminhados para o centro de referência em transplante de medula óssea, para orientações do pré-transplante.

Os achados deste estudo e a revisão da literatura sugerem que a HU deve ser prescrita mais frequentemente do que o descrito e, de forma mais precoce, de maneira a antecipar o surgimento de manifestações clínicas. Na primeira consulta do paciente com AF deveria ser oferecida orientação à família, descrevendo a possibilidade de se

usar a terapia pela HU aos seis meses de idade, período no qual ocorre rápido declínio da Hb F, com risco de aparecimento das manifestações agudas da doença, com manifestação de lesões a órgãos, como disfunção esplênica. Talvez o atraso de início do tratamento, como ocorre no protocolo atual, faça com que haja perda dessa “janela cronológica”, que permitiria a esses pacientes jovens manter a HbF elevada e evitar complicações agudas e crônicas da doença (WARE; MCGANN; QUINN, 2019).

7. CONCLUSÕES

O presente estudo mostrou melhora clínica e laboratorial significativa em pacientes com AF antes e após o uso de HU. Os resultados alcançados mostraram eficácia e segurança comprovadas, sem efeitos adversos graves; entretanto, o uso da HU na AF requer acompanhamento clínico regular com especialista, bem como monitorização laboratorial periódica. Esse acompanhamento regular propicia o uso de doses mais adequadas e toleradas da droga, para que o paciente alcance o benefício completo do tratamento. Desta forma, concluiu-se que:

- O uso de HU propiciou, no grupo de pacientes com AF investigados, a redução significativa nos eventos clínicos, com diminuição do número de hospitalizações e transfusões, sugerindo a provável redução nos custos por paciente pelo sistema público de saúde;
- O grupo de pacientes com AF investigados, compreendeu indivíduos entre 10 a 19 anos de idade, foi possível identificar que as doses iniciais utilizadas foram em média 16,9 mg/kg/dia, as doses de manutenção médias foram 19,2 mg/kg/dia, a idade média de início do tratamento foi 8,8 anos, e em média, o tempo de uso da HU foi 50,5 meses;
- Há melhora laboratorial significativa nos parâmetros hematológicos, com ênfase para a Hb, HbF e VCM, com seis meses de uso da HU e que se mantêm após os doze meses;
- Os pacientes com AF e doença cerebrovascular também apresentaram resposta laboratorial e clínica à terapia pela HU;
- O uso da HU reduziu a velocidade do DTC tanto em crianças com velocidade condicional no DTC, quanto naquelas que apresentaram velocidade normal no DTC, confirmando os benefícios da terapia neste tipo de evento clínico;
- Os achados apresentados neste estudo, bem como a revisão da literatura sugerem que a HU pode ser prescrita de forma mais precoce e frequente na AF, desde que sejam realizadas as revisões clínicas e periódicas necessárias a manutenção da segurança terapêutica dos pacientes.

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.
- ADEGOKE, S. A. *et al.* Changes in Transcranial Doppler Flow Velocities in Children with Sickle Cell Disease: The Impact of Hydroxyurea Therapy. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association**, v. 27, n. 2, p. 425–431, fev. 2018.
- ADEKILE, A. D. *et al.* The Sub-Phenotypes of Sickle Cell Disease in Kuwait. **Hemoglobin**, p. 1–5, 30 maio 2019.
- ALELUIA, M. M. *et al.* Association of classical markers and establishment of the dyslipidemic sub-phenotype of sickle cell anemia. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, p. 74, 11 abr. 2017.
- AMLIE-LEFOND, C. *et al.* The Genetic Landscape of Cerebral Steno-Occlusive Arteriopathy and Stroke in Sickle Cell Anemia. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 11, p. 2897–2904, nov. 2018.
- ANGULO, I. L. Acidente vascular cerebral e outras complicações do sistema nervoso central nas doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 262–267, set. 2007.
- AZEVEDO, E. Historical note on inheritance of sickle cell anemia. **American Journal of Human Genetics**, v. 25, n. 4, p. 457–458, jul. 1973.
- BALLAS, S. K. *et al.* Definitions of the Phenotypic Manifestations of Sickle Cell Disease. **American journal of hematology**, v. 85, n. 1, p. 6–13, jan. 2010.
- BILLO, M. A. *et al.* Sickle Cell Trait Protects Against Plasmodium falciparum Infection. **American Journal of Epidemiology**, v. 176, Suppl 7, p. S175–S185, 1 out. 2012.
- BRAGA, J. A. P. *et al.* Guidelines on neonatal screening and painful vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2016. **Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia**, v. 38, n. 2, p. 147–157, jun. 2016.
- BRANDOW, A. M.; DEBAUN, M. R. Key Components of Pain Management for Children and Adults with Sickle Cell Disease. **Hematology/Oncology Clinics**, v. 32, n. 3, p. 535–550, 1 jun. 2018.
- BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado**, p. 84, 2013.
- BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE. **PCDT Ministerio da Saúde**. p. 26, 2018.
- CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. Sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 204–206, set. 2007.
- CHARACHE, S. *et al.* Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell

- Anemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 20, p. 1317–1322, 18 maio 1995.
- DONG, M. *et al.* Development of a pharmacokinetic-guided dose individualization strategy for hydroxyurea treatment in children with sickle cell anaemia. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, n. 4, p. 742–752, abr. 2016.
- ESTEPP, J. H. *et al.* A clinically meaningful fetal hemoglobin threshold for children with sickle cell anemia during hydroxyurea therapy. **American Journal of Hematology**, v. 92, n. 12, p. 1333–1339, dez. 2017.
- FITZHUGH, C. D. *et al.* Hydroxyurea-Increased Fetal Hemoglobin Is Associated with Less Organ Damage and Longer Survival in Adults with Sickle Cell Anemia. **PLoS ONE**, v. 10, n. 11, 17 nov. 2015.
- FRENETTE, P. S.; ATWEH, G. F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 4, p. 850–858, 2 abr. 2007.
- GREEN, N. S.; BARRAL, S. Emerging science of hydroxyurea therapy for pediatric sickle cell disease. **Pediatric Research**, v. 75, n. 1–2, p. 196–204, jan. 2014.
- GUARDA, C. C. DA *et al.* Heme-mediated cell activation: the inflammatory puzzle of sickle cell anemia. **Expert Review of Hematology**, v. 10, n. 6, p. 533–541, 2017.
- HANKINS, J. S. *et al.* Prevention of conversion to abnormal tcd with hydroxyurea in sickle cell anemia: a phase iii international randomized clinical trial. **American Journal of Hematology**, v. 90, n. 12, p. 1099–1105, dez. 2015.
- HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Archives of Internal Medicine**, v. VI, n. 5, p. 517–521, 1 nov. 1910.
- HULBERT, M. L.; SHENOY, S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: Progress and challenges. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 65, n. 9, p. e27263, 2018.
- INUSA, B. P. D. *et al.* Low-dose hydroxycarbamide therapy may offer similar benefit as maximum tolerated dose for children and young adults with sickle cell disease in low-middle-income settings. **F1000Research**, v. 7, 4 set. 2018.
- KANTER, J.; KRUSE-JARRES, R. Management of sickle cell disease from childhood through adulthood. **Blood Reviews**, v. 27, n. 6, p. 279–287, nov. 2013.
- KATO, G. J.; GLADWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood reviews**, v. 21, n. 1, p. 37–47, jan. 2007.
- LERVOLINO, L. G. *et al.* Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 33, n. 1, p. 49–54, 2011.
- LINDENAU, J. D. *et al.* The effects of old and recent migration waves in the distribution of HBB*S globin gene haplotypes. **Genetics and Molecular Biology**, v. 39, n. 4, p. 515–523, dez. 2016.

- LOBO, C. *et al.* Hydroxyurea Therapy reduces mortality among children with sickle cell disease. **Blood**, v. 116, n. 21, p. 843–843, 19 nov. 2010.
- MCGANN, P. T.; WARE, R. E. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 14, n. 11, p. 1749–1758, 2015.
- MILLER, S. T. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. **Blood**, v. 117, n. 20, p. 5297–5305, 19 maio 2011.
- OHENE-FREMPONG, K. *et al.* Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. **Blood**, v. 91, n. 1, p. 288–294, 1 jan. 1998.
- OWUSU-ANSAH, A. *et al.* Inflammatory targets of therapy in sickle cell disease. **Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine**, v. 167, n. 1, p. 281–297, jan. 2016.
- PACK-MABIEN, A. V.; IMRAN, H. Benefits of delayed fetal hemoglobin (HbF) switching in sickle cell disease (SCD): a case report and review of the literature. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 35, n. 8, p. e347-349, nov. 2013.
- PAULING, L. *et al.* Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease. **Science**, v. 110, n. 2865, p. 543–548, 25 nov. 1949.
- PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 20 abr. 2017.
- REVISTA BAIANA DE PEDIATRIA - 2011. **Sociedade Baiana de Pediatria 2011**. Disponível em: <http://www.sobape.com.br/revistas/revista.php>. Acesso em: 11 nov. 2018.
- RILEY, T. R. *et al.* Review of Medication Therapy for the Prevention of Sickle Cell Crisis. **P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management**, v. 43, n. 7, p. 417–437, jul. 2018.
- SABARENSE, A. P. *et al.* Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 3, p. 242–247, jun. 2015.
- SAVITT, T. L.; GOLDBERG, M. F. Herrick's 1910 case report of sickle cell anemia: the rest of the story. **JAMA**, v. 261, n. 2, p. 266–271, 13 jan. 1989.
- SCHUCHARD, S. B. *et al.* Hydroxyurea use in young infants with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 66, n. 7, p. e27650, jul. 2019.
- SEIXAS, M. O. *et al.* Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children with steady-state sickle cell disease. **Lipids in Health and Disease**, v. 9, p. 91, 27 ago. 2010.
- SERJEANT, G. R. The Natural history of sickle cell disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 3, n. 10, out. 2013a.
- SERJEANT, G. R. The Natural history of sickle cell disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 3, n. 10, out. 2013b.

SILVA-PINTO, A. C. *et al.* Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 131, n. 4, p. 238–243, 2013.

SOBOTA, A. *et al.* How we prevent and manage infection in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 170, n. 6, p. 757–767, set. 2015.

TRAINA, F.; SAAD, S. T. O. Hepatic complications in sickle cell disease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 299–303, set. 2007.

TSHILOLO, L. *et al.* Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 2, p. 121–131, 10 jan. 2019.

VATHIPADIEKAL, V. *et al.* Polymorphisms Associated with the Arab-Indian Haplotype of Sickle Cell Anemia Are Candidate Fetal Hemoglobin Gene Modulators. **Blood**, v. 126, n. 23, p. 3388–3388, 3 dez. 2015.

VICHINSKY, E. *et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of nontransfusion-dependent thalassemia in the United States. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 65, n. 7, p. e27067, 2018.

VIEIRA, C. *et al.* Transcranial Doppler in hemoglobin SC disease. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 64, n. 5, p. n/a-n/a, 1 maio 2017.

WANG, W. C. *et al.* Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). **Lancet**, v. 377, n. 9778, p. 1663–1672, 14 maio 2011.

WARE, R. E. *et al.* TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, randomised controlled trial. **Lancet**, v. 387, n. 10019, p. 661–670, 13 fev. 2016.

WARE, R. E. *et al.* Sickle cell disease. **Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 311–323, 15 2017.

WARE, R. E.; MCGANN, P. T.; QUINN, C. T. Hydroxyurea for children with sickle cell anemia: Prescribe it early and often. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 66, n. 8, p. e27778, ago. 2019.

YAHOUÉDÉHO, S. C. M. A. *et al.* Sickle Cell Anemia Patients in Use of Hydroxyurea: Association between Polymorphisms in Genes Encoding Metabolizing Drug Enzymes and Laboratory Parameters. **Disease Markers**, v. 2018, 28 jan. 2018.

YAWN, B. P. *et al.* Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. **JAMA**, v. 312, n. 10, p. 1033–1048, 10 set. 2014.

YOUSSRY, I. *et al.* Enhancing Effect of Hydroxyurea on Hb F in Sickle Cell Disease: Ten-Year Egyptian Experience. **Hemoglobin**, v. 41, n. 4–6, p. 267–273, nov. 2017.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, set. 2007.

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA / Complexo -HUPES
Ambulatório Magalhães Neto – Terceiro Andar
Tel- (71)32838301/02/03

**EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME
EM USO DE HIDROXIUREIA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM
SALVADOR-BAHIA**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(menores de 18 anos)

O seu filho está sendo convidado para participar da pesquisa: “Evolução clínica dos pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme em uso de hidroxiuréia em um ambulatório referência em Salvador”. Por ser oficialmente seu representante legal você deverá consentir ou não na participação do seu filho. A permissão da participação do menor é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória e pode ser retirada a qualquer momento. A recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que seu filho é atendido no ambulatório.

Neste estudo vamos incluir os pacientes com anemia falciforme acompanhados no ambulatório de hematologia pediátrica do Complexo HUPES, em uso de hidroxiuréia, medicamento utilizado para melhorar e diminuir as crises que ocorrem na anemia falciforme. Vamos avaliar a evolução clínica, como número de episódios dolorosos, transfusões, infecções, internações e resultados de exames antes e depois do início do uso da hidroxiuréia. Isso será feito através das informações que já estão no prontuário, que é um documento onde constam todas as informações referentes a seu filho e a saúde dele, o que inclui resultados de exames que ele já tenha feito no Hospital das Clínicas de Salvador.

Com a participação de seu filho no estudo serão obtidas informações importantes sobre o acompanhamento dos pacientes com anemia falciforme e sobre o uso da hidroxiuréia. Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional.

Os possíveis riscos decorrentes da participação na pesquisa são quebra de sigilo das informações, mas os registros da participação do seu filho no estudo serão mantidos confidencialmente, sendo do conhecimento apenas da equipe participante do projeto e do médico que o acompanha. Os dados individuais dos exames e informações do

prontuário serão do conhecimento somente dos pesquisadores envolvidos na pesquisa. Desta forma, a identidade do seu filho será mantida em segredo e nenhum outro grupo terá acesso às informações coletadas.

Embora os riscos em participar sejam mínimos, seu filho tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados estarão à sua disposição quando a pesquisa estiver finalizada.

Os dados de cada paciente serão armazenados pelos pesquisadores, os quais terão total sigilo com relação a eles.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são Dr^a Isa Menezes Lyra (e-mail: isalyra@gmail.com) e Dr^a Ivana Paula Ribeiro Leite (e-mail: ivanaleite@terra.com.br) que poderão ser encontradas no ambulatório de hematologia pediátrica do Complexo HUPES, localizado no prédio de ambulatórios Magalhães Neto, 3º andar ou no telefone: (071) 3283-8301.

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar: Dr^a Isa Menezes Lyra, neste mesmo endereço de ambulatório, e o CEP/HUPES – Comitê de Ética em Pesquisa, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA, Salvador-BA, CEP: 4011060, Fone (71) 3283-8043/ E-mail: cep.hupes@gmail.com

Declaração de consentimento

Pesquisa: “Evolução clínica dos pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme em uso de hidroxiuréia em um ambulatório referência em Salvador”.

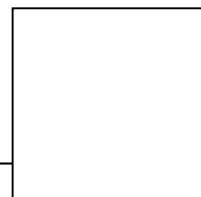
Declaro que fui esclarecido sobre a pesquisa especificada acima e que após ter sido convidado, permiti a participação do menor _____, uma vez que sou o seu representante legal. Sei que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento e que o menor não sofrerá qualquer tipo de pena ou censura se assim o fizer.

Eu receberei uma via desse documento assinado e rubricado em todas as páginas por mim e pelos responsáveis por esta pesquisa, para minha guarda.

Nome do participante da pesquisa:

Nome do representante legal:

Assinatura ou impressão dactiloscópica do representante legal:



Assinatura do pesquisador responsável

Salvador, ____ de _____ de _____.

Apêndice II

10.2 TERMO DE ASSENTIMENTO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA / Complexo -HUPES
Ambulatório Magalhães Neto – Terceiro Andar
Tel- (71)32838301/02/03

EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME EM USO DE HIDROXIUREIA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BAHIA

Termo de Assentimento

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Evolução clínica dos pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme em uso de hidroxiuréia em um ambulatório referência em Salvador”. Neste estudo pretendemos avaliar como você estava e como ficou depois do início do uso da hidroxiuréia.

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é saber mais sobre a anemia falciforme, e sobre o uso desse remédio que você usa, a hidroxiuréia.

Nós vamos coletar do seu prontuário, que é um documento onde constam informações, como resultados de exames, números de vezes que você internou, que teve crises de dor, que recebeu sangue.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não irá gastar nada, mas também não receberá qualquer valor em dinheiro. Iremos explicar qualquer dúvida que você tenha sobre participar do estudo e você estará livre para participar ou não. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. Você só participa se quiser e se não quiser participar não irá mudar a forma que é atendido(a) pelo seu médico.

Ninguém vai saber que as informações são suas. O risco que você corre em participar desse estudo é o mesmo risco existente em atividades normais que você sempre faz, como conversar, tomar banho, ler. Mesmo assim você tem direito a reparação ou indenização no caso de qualquer dano que por acaso a pesquisa cause a você.

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____, fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, ____ de _____ de _____ .

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador responsável

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar: Dr^a Isa Menezes Lyra (e-mail: isalyra@gmail.com) e Dr^a Ivana Paula Ribeiro Leite (e-mail: ivanaleite@terra.com.br), neste ambulatório de hematologia pediátrica do Complexo HUPES, localizado no prédio de ambulatórios Magalhães Neto, 3^o andar ou no telefone: (071) 3283-8301, e o CEP/HUPES – Comitê de Ética em Pesquisa, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA, Salvador-BA, CEP: 4011060, Fone (71) 3283-8043/ E-mail: cep.hupes@gmail.com.

Apêndice III

10.3 PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME EM USO DE HIDROXIUREIA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR

Pesquisador: Isa Menezes Lyra

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87371616.7.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.761.965

Apresentação do Projeto:

Vide Parecer: 2.655.539

Objetivo da Pesquisa:

Vide Parecer: 2.655.539

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide Parecer: 2.655.539

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide Parecer: 2.655.539

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide Parecer: 2.655.539

Recomendações:

Vide Parecer: 2.655.539

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise dos documentos apresentados temos a informar que:

A pesquisa solicitava dispensa de aplicação de TCLE afirmando que o estudo é retrospectivo e por não haver possibilidade de contato com os participantes, sendo os dados coletados a partir dos prontuários, no entanto algumas evidências contrariavam esta impossibilidade, logo a

pesquisadora reapresentou novo projeto, assim como, TCLE e TALE que foram analisados e atendem em sua íntegra o preconizado pela Resolução 466/2012. O Colegiado aprova o parecer do Relator, considerando que os preceitos éticos e as normas da Resolução CNS 466/2012 foram cumpridas.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, assinado pelo pesquisador principal e por ele, para sua guarda.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, durante e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_754808.pdf	31/05/2018 18:56:10		Aceito

Apêndice IV

10.4 QUESTIONÁRIO

1.Data matricula ___/___/___ 2.Registro _____ 3.Procedência: ()Interior[2] Qual?:

Nome: ----- ()SSA[1] Telefone: () _____

Idade: _____ Data de Nasc.: ___/___/___ Peso: _____ kg Altura: _____ cm

Gênero: () Masculino [1] ()Feminino [2] Data da consulta ___/___/___ Idade diagnostico(em Meses)___

Idade de início do seguimento ambulatorial (em meses) _____ Idade início da HU (meses) _____

Data do início do tratamento com HU: ___/___/___

Qual foi a indicação do HU ? () crises repetidas vaso oclusivas [1] ()STA grave [2] () vasculopatia cerebral/ doppler alterado[3] () indicações laboratorias [4]

() Outras [5] () quais indicações laboratorias ? ()LDH aumentado[0] () HbF baixa[1] ()Hb baixa[2]

Dose inicial da HU -----mg/kg Tempo de uso em meses: _____

Dose de manutenção da HU: -----mg/kg Teve interrupção do tratamento com HU? () não [0] () sim [1] Qual foi o motivo da interrupção do HU?

()toxicidade [0] ()Desabastecimento[1] () motivo sociais [2] () Outros [3] Quais ?-----

Qual toxicidade houve depois do uso de HU? ()Neutropenia[0] ()Alteração hepaticas[1] [2]outros----- Episódios dolorosos no último ano -----

Número de internações antes do uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] ()8 até 10 [3] ()mais de 10 [4]

Número de internações após uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] ()8 até 10 [3] ()Imais de 10 [4]

Número de transfusões antes do uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] ()8 até 10 [3] ()mais de 10 [4] ()Tx cronica pregressa[5] ()Tx cronica atual[6]

Número de transfusões após uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] ()8 até 10 [3] ()Imais de 10 [4] ()Tx cronica pregressa[5] ()Tx cronica atual[6]

Número de episódios dolorosos antes do uso de HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] () 8 até 10 [3] () mais de 10 [4]

Número de episódios dolorosos após do uso de HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] ()8 até 10 [3] ()mais de 10 [4]

Número de episódios de síndrome torácica aguda antes do uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] () 8 até 10 [3] () mais de 10 [4]

Número de episódios de síndrome torácica aguda após uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] ()8 até 10 [3] ()mais de 10 [4]

Número de episódios de sequestro esplênico antes do uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] () 8 até 10 [3] () mais de 10 [4]

Sequestro esplênico após uso da HU () Não () Sim Esplenectomizado? () Sim () Não

Número de episódios de AVE antes do uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] () 8 até 10 [3] () mais de 10 [4]

Episódios de AVE após uso da HU () Sim () Não

Litíase biliar antes do uso da HU () sim [0] () não [1] Colectomia Sim () () Não

Litíase biliar após uso da HU ()Sim Não () Colectomia Sim () Não ()

Número de episódios de infecção antes do uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] () 8 até 10 [3] () mais de 10 [4]

Número de episódios de infecção após uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] () 8 até 10 [3] () mais de 10 [4]

Oximetria antes do uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] () 8 até 10 [3] () mais de 10 [4]

Oximetria após uso da HU () nenhum [0] () 1 até 3 [1] () 4 até 7 [2] () 8 até 10 [3] () mais de 10 [4]

Valores do Doppler antes do uso da HU (Direita/esquerda) Valores do doppler após o uso da HU (Direita/ esquerda)

Parte laboratorial de seguimento do paciente				
		Antes do HU	Pós HU	
			6 meses	12meses
Eletroforese de hemoglobina		Valores da HbF____% (após 5 anos)	HbF____%	HbF____%
Perfil lipidico	GLI (mg/dL)			
	COLTOT(mg/dL)			
	COLHDL (mg/dL)			
	COLLDL (mg/dL)			
	COLVLDL (mg/dL)			
	TRIG (mg/dL)			
Perfil hematologico	HM (10 ⁶ /mL)			
	HEMOG (g/dL)			
	HT (%)			
	VCM (fL)			
	HCM (rg)			
	CHCM (%)			
	RDW (%)			
	LEUCO (/mL)			
	NEUT (/mL)			
	BAST (/mL)			
	SEG(/mL)			
	EOS(/mL)			
	BAS /mL)			
	LIT (/mL)			
	LIA (/mL)			
	MON (/mL)			
	PLA (10 ³ /mL)			
	VPM (fL)			
	RET(%)			
	RET (/mL)			
UREIA (mg/dL)				
CREA (mg/dL)				
FERRO (mcg/dL)				
AST (U/L)				
ALT (U/L)				
BT (mg/dL)				
BD (mg/dL)				
BI (mg/dL)				
PT (g/dL)				
ALBUM (g/dL)				
GLOB (g/dL)				
REL. A/G				
LDH (U/L)				
FERRIT (hg/mL)				
PCR (mg/L)				
Acido urico (mg/dL)				