

OLINDA MARIA RODRIGUES DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL, USO DE
HIDROXIUREIA NOS EVENTOS AGUDOS, INTERNAÇÕES,
MORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA EM PESSOAS COM DOENÇA
FALCIFORME EM MATO GROSSO DO SUL**

CAMPO GRANDE

2013

OLINDA MARIA RODRIGUES DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL, USO DE
HIDROXIUREIA NOS EVENTOS AGUDOS, INTERNAÇÕES,
MORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA EM PESSOAS COM DOENÇA
FALCIFORME EM MATO GROSSO DO SUL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Linha de pesquisa: Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas na Região Centro-Oeste: aspectos sócios e culturais, ecoambientais e clínicos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Ivo

CAMPO GRANDE

2013

FOLHA DE APROVAÇÃO

OLINDA MARIA RODRIGUES DE ARAUJO

AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL, USO DE HIDROXIUREIA NOS EVENTOS AGUDOS, INTERNAÇÕES, MORTALIDADE E SOBREVIDA EM PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME EM MATO GROSSO DO SUL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Ivo- Presidente
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Dr^a. Ana Tereza Gomes Guerrero
Fundação Oswaldo Cruz/MS

Dr^a. Tatiana Mary Sakamoto
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/NHU

Prof. Dr. Marcos Antonio Ferreira Júnior
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

DEDICATÓRIA

Às minhas queridas filhas Priscila e Aline, por estarem ao meu lado me apoiando e incentivando nas horas necessárias em que passei me dedicando a este trabalho. O apoio, compreensão e carinho dessas “Jóias Raras” foram essenciais para esta conquista.

Ao meu querido e saudoso esposo Edson, que sempre me incentivou e apoiou para o meu crescimento profissional. Sua presença não é mais física, mas suas lembranças sempre estarão vivas em minha vida. Agradeço a Deus por um dia tê-lo colocado em meu caminho.

AGRADECIMENTOS

- A **Deus**, por ter me acompanhado em mais uma etapa de minha vida, por me guiar e dar persistência e sabedoria nos momentos que muitas vezes pareciam impossíveis. Sua companhia foi fundamental para realização desta pesquisa.
- À minha orientadora, **Professora Doutora Maria Lúcia Ivo**, um agradecimento especial, pela sua dedicação, estímulo e, sobretudo pelo companheirismo e presteza com que me orientou nesta trajetória. Seu exemplo de profissionalismo, determinação e caráter estarão sempre presentes em minha vida pessoal e profissional.
- Ao **Professor Doutor Ricardo Dutra Aydos**, pela condução do Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, que tem contribuído na formação multidisciplinar de mestres e doutores na área da saúde no Estado.
- Ao Programa de Pós- graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, por meio de todos os professores, funcionários técnico-administrativos e colaboradores, em especial a secretária **Vera Nascimento da Silva**, por desempenhar suas atividades administrativas com competência e responsabilidade.
- Às docentes e colegas do Curso de Enfermagem, em especial à **Iara Cristina, Cristina Brandt e Maria de Fátima Cheade**, pelo apoio recebido e contribuição ao meu crescimento pessoal e profissional.
- Aos enfermeiros **Olcinei de Oliveira e Cyntia Moreira**, colegas de disciplinas do curso de enfermagem, que sempre me apoiaram nesta nova etapa. Pela contribuição na realização deste curso, meu eterno reconhecimento e gratidão.

- Aos colegas do grupo de pesquisa em Hematologia e doença falciforme, **Ieda Bispo, Rozilda Salles, Éveny de Oliveira e Luíz Bernardino da Silva**, pela amizade e incentivos recebidos.

- Às minhas amigas, **Ana Paula Sales, Angelita Druzian e Eliny Salazar**, pela amizade e pelo constante apoio nos momentos mais difíceis desta trajetória.

- À amiga **Sandra Freitas**, pela amizade e convívio de três décadas, pela disponibilidade e apoio recebido na finalização deste estudo.

- Ao meu genro, **Bruno Lorente**, pelas orientações recebidas para organização do banco de dados da pesquisa, que contribuíram efetivamente para a análise estatística do trabalho.

- Às **equipes de profissionais** da Seção de Arquivo Médico e Internação do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, por disponibilizarem os prontuários e dados dos pacientes com doença falciforme para realização desta pesquisa.

- Aos profissionais do Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico- IPED-APAE, em especial ao funcionário **Renato**, pela contribuição no fornecimento de dados da Triagem Neonatal de Mato Grosso do Sul, para a concretização deste estudo.

- À Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul- **FUNDECT**, pelo apoio financeiro recebido por meio da bolsa de pesquisa.

- Aos Doutores, membros da banca do exame de qualificação e defesa, em especial ao Dr. **Albert Schiaveto de Souza** e Dr^a. **Ana Tereza Gomes Guerrero** pelas valiosas sugestões no aprimoramento deste estudo.

“Na trajetória de crescimento humano, ter coragem significa possuir a disposição de se lançar em situações desconhecidas ou não dominadas, dispondo-se a riscos de insucessos!”.

(João Carlos Estevão de Andrade)

RESUMO

ARAUJO OMR. **Avaliação do programa de triagem neonatal, uso de hidroxiureia nos eventos agudos, internações, mortalidade e sobrevida em pessoas com doença falciforme em Mato Grosso do Sul.** Campo Grande; 2013. [Tese – Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

O presente estudo teve como objetivo avaliar o programa de triagem neonatal, uso de hidroxiureia nos eventos agudos, internações, mortalidade e sobrevida em pessoas com doença falciforme em Mato Grosso do Sul. Em um primeiro momento foi realizado um estudo seccional, com os resultados do teste do pezinho para hemoglobinopatias do IPED/APAE, envolvendo os 78 municípios de Mato Grosso do Sul no período de 2006 a 2010. Posteriormente foram realizados dois estudos de coorte com coleta de dados em prontuários em dois hospitais públicos de Campo Grande/ MS, no período de 1980 a 2010. O primeiro com pacientes internados com anemia falciforme em uso de hidroxiureia, estimando a ocorrência de eventos agudos, antes e após o uso de hidroxiureia (n=32). O segundo com todos os pacientes com doença falciforme cadastradas no serviço, incluindo os que se encontravam em tratamento, os óbitos e os abandonos, estimando a sobrevida acumulada, a mortalidade e suas causas. A pesquisa foi aprovada pelo protocolo 1.822/2010/UFMS. Na avaliação do Programa de Triagem Neonatal, a média do índice de cobertura foi de 91,77%. A prevalência de traço falciforme foi de 1,65% e de anemia falciforme, de 0,011%. A coleta do exame em 43,48% das crianças ocorreu do segundo ao sétimo dia de vida. A idade da criança no momento do diagnóstico foi de 28 dias em 87,80% dos triados. A primeira consulta e o tempo decorrido entre o diagnóstico e esta apontaram o ano de 2010 com médias menores. Em relação à ocorrência de eventos agudos nos 32 pacientes Hb SS internados, a média de idade no momento da instituição da hidroxiureia foi de $19,0 \pm 11,0$ anos, com dosagem média inicial de $17,00 \pm 5,3$ mg/kg/dia e final de $22,10 \pm 5,3$ mg/kg/dia. Após o uso da hidroxiureia, a Hb F variou de $8,41 \pm 0,95$ a $14,44 \pm 1,37$ ($p < 0,001$) e o número de leucócitos, eventos agudos, infecções totais, internações em geral e transfusões sanguíneas reduziram significativamente. A curva de sobrevida foi maior nos usuários ($p = 0,014$). Ocorreram 10 óbitos, idade média de 28,1 anos. A abrangência do Programa de Triagem Neonatal em hemoglobinopatias demonstra bom desempenho. Na eficiência, duas etapas (tempo de coleta das amostras detectado em precocidade e a idade no momento do diagnóstico acima de 28 dias) necessitam de adequação. Os efeitos da exposição de hidroxiureia induzem a um aumento significativo no nível de Hb F, diminuem leucócitos, neutrófilos absolutos, eventos agudos, infecções totais e reduzem a média de transfusões e internações de maneira geral. Dentre os 10 óbitos, oito em mulheres (cinco em uso) e dois em homens (um em uso), sete são Hb SS na faixa etária entre 17 e 28 anos. A Insuficiência Respiratória Aguda a causa principal.

Palavras-chave: Hemoglobina falciforme; Mortalidade; Sobrevida; Hidroxiureia.

ABSTRACT

ARAUJO OMR. **Evaluation of Newborn Screening Program, the use of hydroxyurea in acute events, hospitalizations, mortality and survival in people with sickle cell disease in Mato Grosso do Sul**, Campo Grande; 2013. [Tese – Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

The present study aimed to evaluate the Newborn Screening Program (NSP), the use of hydroxyurea in acute events, hospitalizations, mortality and survival rate in people with sickle cell disease in Mato Grosso do Sul. At first a sectional study was conducted with the results of the heel prick test for hemoglobinopathies of IPED/APAE, involving the 78 municipalities of Mato Grosso do Sul in the period 2006-2010. Subsequently two cohort studies with data collection from medical records were performed at two public hospitals of Campo Grande / MS in the period 1980-2010. The first one with hospitalized patients with sickle cell anemia using hydroxyurea, estimating the occurrence of acute events before and after the drug use (n=32). The second one involving all patients with sickle cell disease enrolled in the service, including those in treatment, deaths and dropouts, estimating the cumulative survival rate, mortality and its causes. The research was approved under protocol 1.822/2010/UFMS. According to the NSP, the average coverage ratio was 91.77%. The prevalence of sickle cell trait was 1.65% and sickle cell anemia, 0.011%. The sample collection in 43.48% of children occurred from the second to the seventh day of life. The child's age at diagnosis was 28 days in 87.80%. The first consultation and the time elapsed between diagnosis and that pointed to the year 2010 as that with the lowest averages. Regarding the occurrence of acute events in 32 hospitalized Hb SS patients, the median age at the time of institution of hydroxyurea was 19.0±11.0 years, with a mean initial dose of 17.00±5.3 mg/kg/day and final of 22.10±5.3 mg/kg/day. After the use of the drug, Hb F ranged from 8.41±0.95 to 14.44±1.37 (p< 0.001) and the number of leukocytes, acute events, total infections, hospitalizations and blood transfusions in general lowered significantly. The survival rate was higher among the users (p=0.014). Ten deaths occurred, with mean age of 28.1 years. The scope of the NSP in hemoglobinopathies demonstrates good performance. As to efficiency, two stages (time of collection of samples detected at early age and age at diagnosis over 28 days) require adaptation. The effects of hydroxyurea exposure induce a significant increase in the level of Hb F, lower leukocyte absolute neutrophils, acute events, overall infections, and reduce the average of transfusions and hospitalizations in general. Of the 10 deaths, eight women (five in use) and two men (one case), seven were Hb SS aged between 17 and 28 years. Acute Respiratory Insufficiency was the main cause.

Keywords: Sickle hemoglobin; Mortality; Survival; Hydroxyurea.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 16 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 19 |
| 2.1 Eritropoiese | 19 |
| 2.2 Considerações gerais sobre hemoglobinas | 20 |
| 2.3 Defeitos hereditários da síntese de hemoglobina | 23 |
| 2.4 Doença falciforme | 24 |
| 2.4.1 Manifestações clínicas da doença falciforme | 26 |
| 2.4.2 Diagnóstico laboratorial da doença falciforme | 36 |
| 2.4.3 Programa de Triagem Neonatal no diagnóstico precoce da doença falciforme | 37 |
| 2.4.4 Tratamento e profilaxia na doença falciforme | 40 |
| 2.4.5 Sobrevida em doença falciforme | 45 |
| 2.4.6 Epidemiologia da doença falciforme | 47 |
| 3 OBJETIVOS | 50 |
| 3.1 Geral | 50 |
| 3.2 Específicos | 50 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 51 |
| 4.1 Tipo de estudo | 51 |
| 4.2 Local do estudo | 51 |
| 4.3 População e amostra | 51 |
| 4.4 Procedimentos para a coleta de dados | 52 |
| 4.5 Análise dos dados | 54 |
| 4.6 Aspectos éticos | 55 |
| 5 RESULTADOS | 56 |
| 5.1 ARTIGO 1 | 57 |

| | |
|---|-----|
| Abrangência e eficiência do Programa de Triagem Neonatal na identificação da hemoglobina S..... | 57 |
| 5.2 ARTIGO 2 | 70 |
| Ocorrência de eventos agudos em pacientes internados com anemia falciforme antes e após o uso de hidroxiureia | 70 |
| 5.3 ARTIGO 3 | 84 |
| Sobrevida e mortalidade em usuários e não-usuários de hidroxiureia com doença falciforme | 84 |
| 6 CONCLUSÕES | 98 |
| 7 REFERÊNCIAS..... | 100 |
| APÊNDICE | 109 |
| ANEXOS | 115 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------|--|
| AINE | Anti-inflamatório não esteróide |
| AF | Anemia Falciforme |
| AVE | Acidente Vascular Encefálico |
| CID | Classificação Internacional das Doenças |
| CEP/UFMS | Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal de Mato Grosso do Sul |
| CSSCD | Cooperative Study of Sickle Cell Disease |
| DATASUS/MS | Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde de Mato Grosso do Sul |
| DF | Doença Falciforme |
| DMT | Dose Máxima Tolerada |
| DNA | Ácido desoxirribonucléico |
| FAS | Traço Falciforme |
| FS | Anemia Falciforme |
| FSC | Hemoglobinopatia SC |
| FSD | Hemoglobinopatia SD |
| Hb | Hemoglobina |
| Hb A | Hemoglobina Normal |
| Hb E | Hemoglobina E |
| Hb F | Hemoglobina Fetal |
| Hb AS | Traço Falciforme |
| Hb S | Hemoglobina S |
| Hb SC | Hemoglobinopatia SC |
| Hb SD | Hemoglobinopatia SD |
| Hb SS | Anemia Falciforme |
| HLA | Antígenos Leucocitários Humanos |
| HPLC | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência |
| HU | Hidroxiureia |
| ICC | Insuficiência Cardíaca Congestiva |
| IEF | Focalização Isoelétrica |
| IPED/APAE | Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnóstico da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais |

| | |
|--------|---|
| IrpA | Insuficiência Respiratória Aguda |
| MSH | Multicenter Study of Hydroxyurea |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PHHF | Persistência Hereditária de Hemoglobina Fetal |
| PMN | Polimorfonucleares |
| PNTN | Programa Nacional de Triagem Neonatal |
| RNA | Ácido Ribonucleico |
| SAME | Serviço de Arquivo Médico |
| SEA | Sequestro Esplênico Agudo |
| SINASC | Sistema de Informações de Nascidos Vivos |
| SRTN | Serviço de Referência de Triagem Neonatal |
| SS-RBC | Eritrócitos Falciformes |
| STA | Síndrome Torácica Aguda |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCTH | Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas |
| TMO | Transplante de Medula Óssea |
| TN | Triagem Neonatal |
| VCM | Volume Corpuscular Médio |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REVISÃO DE LITERATURA

- Figura 1** - Estrutura tridimensional e tetramérica da molécula de hemoglobina 21
- Quadro 1** - Principais infecções bacterianas em pacientes falciformes segundo etiologia e idade de maior acometimento 35

ARTIGO 2

- Figura 1-** Gráfico ilustrando o percentual de hemoglobina fetal (HbF), em pacientes com anemia falciforme, nos momentos antes e após o uso de hidroxiureia. 75

ARTIGO 3

- Figura 1-** Curva de probabilidade estimada de sobrevida, segundo o gênero, entre 1980 a 2010. 89
- Figura 2** - Curva de probabilidade estimada de sobrevida comparativa, segundo uso ou não de hidroxiureia, entre 1980 a 2010. 90
- Figura 3** - Causas de morte em pacientes com doença falciforme, entre 1980 a 2010 (n=10).

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DE LITERATURA

| | | |
|-------------------|---|----|
| Tabela 1 - | Relação entre os diferentes tipos de hemoglobinas, composições estruturais e concentrações, com as fases de desenvolvimento ontogênico..... | 22 |
| Tabela 2 - | Principais genótipos β , padrão e nível de Hb apresentados | 26 |
| Tabela 3 - | Medicamentos usados no manejo da dor na doença falciforme | 29 |

ARTIGO 1

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tabela 1 - | Total de triagens e índice de cobertura em crianças triadas no IPED-APAE, segundo nascidos vivos, Mato Grosso do Sul, 2006 a 2010 | 62 |
| Tabela 2 - | Prevalências de hemoglobinopatias estimadas por ponto e por intervalo de confiança de 95% em crianças triadas no IPED-APAE, Mato Grosso do Sul, 2006 a 2010 | 62 |
| Tabela 3 - | Ocorrência de casos de traço e doença falciforme, segundo idade em dias, no momento da coleta do teste de triagem neonatal, IPED-APAE- Mato Grosso do Sul, 2006 a 2010 | 63 |
| Tabela 4 - | Idade da criança, em dias, por ocasião da primeira consulta, segundo diagnóstico, a partir do resultado de triagem neonatal no IPED-APAE, Mato Grosso do Sul, 2006 a 2010 (n=29) | 64 |
| Tabela 5 - | Tempo entre a data do diagnóstico e a primeira consulta, segundo | |

| | |
|---|----|
| resultado de triagem neonatal no IPED-APAE, Mato Grosso do Sul 2006 a 2010 (n=29)..... | 64 |
|---|----|

ARTIGO 2

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Parâmetros hematológicos, em pacientes com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia (n=32) | 75 |
| Tabela 2 - Média do número de internações e eventos agudos (normalizado para um período de 10 anos) observados em pacientes com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia (n=32). | 76 |

ARTIGO 3

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Probabilidade acumulada de sobrevida global dos pacientes com doença falciforme, segundo gênero, entre 1980 a 2010 (n= 63) ... | 88 |
| Tabela 2 - Probabilidade acumulada de sobrevida dos pacientes com doença falciforme; comparação entre os que fazem (n=39) e os que não fazem uso de hidroxiureia (n=24), entre 1980 a 2010 | 90 |

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme é um termo genérico atribuído a um grupo de afecção hereditária, com predomínio da hemoglobina S (Hb S). A Hb S pode ser encontrada no estado heterozigoto (traço falciforme), considerado assintomático, sem doença; no estado homozigoto (hemoglobinopatia SS, ou anemia falciforme); ou, ainda, em associações com outras alterações da hemoglobina S, S β Talassemia, hemoglobinopatia SC, SD e outras. Nesse grupo, a forma mais grave da doença é a anemia falciforme, podendo ocasionar complicações clínicas evidentes que acarretam elevado grau de morbimortalidade ^(1,2,3).

Todo o processo fisiopatológico em decorrência da vaso-oclusão, principalmente em pequenos vasos, determina os eventos agudos e crônicos apresentados pelo paciente, podendo alterar expressivamente sua qualidade de vida, com redução da capacidade laboral e da sobrevida, constituindo a principal causa de morte da doença falciforme ⁽¹⁾.

Os eventos clínicos ocorrem com maior frequência a partir dos seis meses de idade, período em que há redução nos níveis de hemoglobina fetal, estendendo-se por toda a vida do indivíduo com doença falciforme ⁽²⁾. A precocidade do diagnóstico e o início imediato do tratamento constituem medidas de impacto na assistência de qualidade nessa doença, diminuindo suas sequelas e atenuando suas complicações ⁽⁴⁾.

Ao enfatizar o diagnóstico precoce, destaca-se a atuação do Ministério da Saúde, que vem trabalhando, desde 1996, no delineamento de ações e iniciativas das políticas públicas voltadas à pessoa com doença falciforme ⁽⁵⁾. Entre essas ações encontra-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), que tem permitido melhor conhecimento sobre a prevalência da doença e, especialmente, oferecido orientação, acompanhamento e tratamento precoce, com reflexos positivos na morbimortalidade da doença, aumentando, portanto, a sobrevida e a qualidade de vida desses indivíduos ⁽⁶⁾.

Segundo o PNTN (dados do Ministério da Saúde de 2009), nascem no Brasil cerca de 3.500 crianças/ano com doença falciforme e 200.000 com traço falciforme ⁽³⁾. Com base nesses dados, estima-se que 20 a 30 mil brasileiros são acometidos

pela doença ⁽⁷⁾. O homocigoto (Hb SS) é a forma mais prevalente no grupo da doença falciforme, geralmente apresentando maior gravidade clínica e hematológica ^(8,9).

Com a implantação do PNTN em Mato Grosso do Sul em 2000, o Estado vem contribuindo com informações relevantes acerca da incidência e prevalência da doença falciforme no país. Nesse sentido, destacam-se as pesquisas em doença falciforme ^(10,11) que, ao investigarem a ocorrência de hemoglobina S no período de 2000 a 2010, obtiveram como resultados 36 casos de Hb SS, 14 de Hb SC, um de Hb SD e 5.613 de traços falciformes (Hb AS) em 372.782 recém-nascidos triados. A contribuição científica desses estudos de triagem neonatal mostra que o PNTN vem se solidificando no Estado com confirmação de diagnóstico precoce para alterações na doença falciforme.

Em relação ao tratamento para a doença falciforme, medidas gerais e preventivas são fundamentais para minimizar as crises de falcização e as infecções ⁽¹²⁾. Assim, a rotina de manutenção da saúde do paciente deve ser iniciada precocemente, por meio da profilaxia de infecções, imunizações e tratamento das complicações ⁽¹³⁾. Na anemia falciforme é indicada a instituição terapêutica com hidroxiureia (HU), medicamento que promove o aumento da hemoglobina fetal e reduz complicações clínicas ^(14,15). Essa terapêutica, portanto, está regularizada e padronizada em nosso País por protocolo clínico de utilização ⁽¹⁶⁾.

A introdução da HU no tratamento dos pacientes com doença falciforme teve impacto na sobrevivência destes, reduzindo o número de crises vaso-oclusivas, o número de hospitalização, o tempo de internação e também a necessidade de transfusão de hemácias ⁽¹⁷⁾. Com isso, eleva-se a longevidade das pessoas, o que constitui o objetivo da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme ⁽³⁾.

Considerando os aspectos mencionados e a morbimortalidade da doença falciforme com predominância de óbitos em uma faixa etária muito jovem, todos os esforços devem ser feitos para que ações estejam disponíveis em nosso Estado. Para tanto, o presente estudo propôs avaliar o fluxo de etapas do PNTN, uso de hidroxiureia nos eventos agudos, internações, mortalidade e sobrevivência em pessoas com doença falciforme em Mato Grosso do Sul.

O fio condutor na organização deste estudo considerou inicialmente, a introdução do leitor à situação da doença falciforme com relação a cobertura (abrangência) e a eficiência de etapas do fluxo do PNTN no Mato Grosso do Sul. Este enfoque foi pesquisado com o objetivo de conhecer a dinâmica da doença quanto à incidência e prevalência nos cinco anos pesquisados.

Após conhecer esta realidade, o próximo enfoque conduz o leitor a verificar como se encontra o atendimento a esta clientela. Este aspecto foi estabelecido para descrever a situação clínica (internações por eventos agudos, terapêutica utilizada com hidroxiureia e evolução) oferecida a estes pacientes, nas instituições pesquisadas.

De posse desses dados, o último enfoque apresentado neste estudo, leva o leitor a conhecer a sobrevida nas pessoas acometidas pela doença. Este aspecto foi elaborado para mostrar a influência da terapêutica com hidroxiureia na sobrevida desses indivíduos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Eritropoiese

O termo eritropoiese é denominado ao fenômeno pelo qual as hemácias são formadas e essa formação pode ser analisada em duas fases distintas: intrauterina e pós-nascimento. A fase intrauterina inicia-se em ilhotas sanguíneas no saco vitelino, após a segunda semana da fecundação. Com o desenvolvimento embrionário, o transporte de oxigênio ocorre por meio de hemoglobinas específicas contidas nos megalócitos nucleados, que são eritrócitos primitivos e nucleados. Essas hemoglobinas são classificadas eletroforicamente em Hb Gower-1, Gower-2 e Hb Portland, e possuem baixa afinidade pelo oxigênio. Posteriormente, na fase fetal, em torno do terceiro mês de gestação, o fígado do feto, passa ser o principal órgão da hematopoese. Nessa fase é sintetizada a Hb fetal (Hb F) em substituição às hemoglobinas embrionárias, com elevada afinidade pelo oxigênio ⁽¹⁾, constituída por duas cadeias *alfa* (α) e duas *gama* (γ) ⁽¹⁸⁾.

Ao nascimento, a medula óssea passa a ser o principal órgão hematopoiético, cessando gradualmente até o sexto mês de vida a síntese de Hb F, sendo esta substituída pela Hb A. Nos primeiros quatro anos de vida, cavidades medulares possuem tecido hematopoiético, configurando uma textura vermelha, conhecida como medula vermelha, fase em que o fígado se apresenta como órgão de reserva hematopoiética. Com o crescimento da criança, ocorre o alongamento ósseo e o espaço medular é preenchido por tecido adiposo ⁽¹⁾.

O processo de maturação eritróide constitui uma variedade de células em diversos estágios de maturação. Na medula óssea, os eritroblastos são formados a partir da proliferação e diferenciação dos eritroides imaturos, não identificados morfológicamente, mas *in vitro* formam a colônia de eritroblastos. Técnicas de cultura de precursores hematopoiéticos reconheceram dois precursores eritroides: unidade formadora do crescimento rápido-eritróide (BFU-E) e a unidade de formadora de colônia-eritróide (CFU-E). A BFU-E envolve a fase da eritropoiese eritropoetina-independente, dando origem à CFE-E, que concebe o próximo estágio da maturação ⁽¹⁹⁾. A eritropoetina estimula a eritropoiese, levando à diferenciação da

célula mieloide em proeritroblastos, seguido de eritroblastos basófilos, eritroblastos policromatófilos e eritroblastos ortocromáticos ⁽¹⁾.

Neste processo, as hemácias assumem a forma final anucleada, após o eritroblasto ortocromático, com núcleo já degenerado, sofre o fenômeno de enucleação. A célula originada contém grande quantidade de ácido ribonucleico (RNA) em seu citoplasma, mantendo a capacidade de síntese proteica, sendo denominada de reticulócito, que provem da medula óssea e é liberada para a corrente sanguínea. Quando esta célula é completamente amadurecida, perde seu conteúdo de RNA, transformando em uma hemácia madura ⁽¹⁹⁾.

Na medula óssea, a eritropoiese ocorre em um período de oito a nove dias, e a hemácia após ser liberada na circulação sanguínea, possui um período médio de vida de 120 dias ⁽¹⁾. Constitui o maior número de células sanguíneas e participa do transporte de gases pelo sangue, particularmente oxigênio e dióxido de carbono. A hemoglobina consiste em 95% das proteínas das hemácias, e é responsável por esta atividade ^(20,19).

2.2 Considerações gerais sobre hemoglobinas

A hemoglobina normal é uma proteína presente no interior dos eritrócitos que tem como principal função promover a absorção, o transporte e a liberação de oxigênio para as células de todo organismo. A sua estrutura é globular, tetramérica e, composta por uma porção protéica constituída por cadeias de globina e por uma fração não protéica, o grupo heme ^(20,1).

A porção protéica é formada por quatro cadeias polipeptídicas, sendo um par com uma sequência de 141 aminoácidos cada e denominadas de cadeias tipo alfa (alfa e zeta). O outro contendo uma sequência de 146 aminoácidos cada, conhecidas como cadeias tipo não-alfa (beta, delta, gama e épsilon). A ordem destes aminoácidos na cadeia é determinada pelo código genético no ácido desoxirribonucléico (DNA) no gene da globina correspondente ^(21,22).

A fração não protéica denominada grupo heme é formada pela condensação de quatro núcleos pirrólicos, contendo em seu centro um átomo de ferro que se combina reversivelmente a uma molécula de oxigênio. Cada cadeia globínica se fixa a um grupo heme. O local de fixação é delimitado por aminoácidos hidrófobos que

impedem a entrada de água, protegendo o ferro contra a oxidação. O heme forma várias ligações não covalentes com estes aminoácidos e o átomo de ferro fixa-se, por uma ligação covalente, com uma histidina. A sexta ligação de coordenação do átomo de ferro de cada heme está livre para se ligar à molécula de O_2 durante a oxigenação. Essa estrutura mantém o ferro em estado ferroso (Fe^{++}) e atribui a cor vermelha da hemoglobina ^(22,23). A **Figura 1** representa a estrutura tetramérica da molécula de hemoglobina ⁽²⁴⁾.

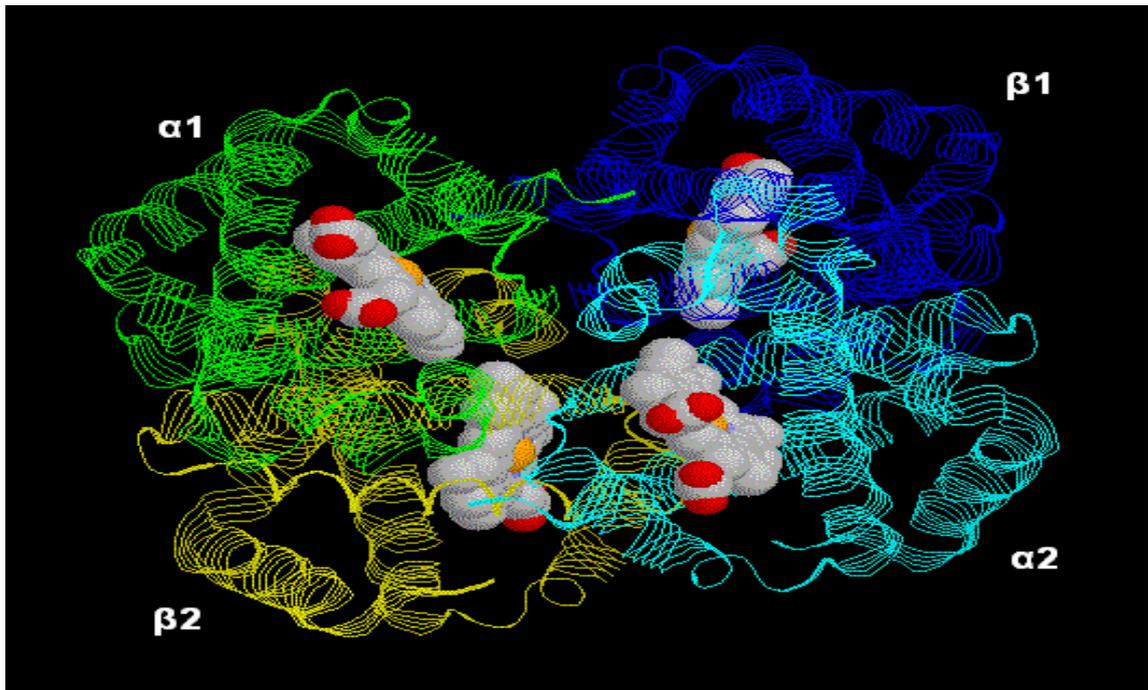


Figura 1 - Estrutura tridimensional e tetramérica da molécula de hemoglobina. Disponível em: <<http://globin.cse.psu.edu/>>. Acesso em 18 de março de 2013.

A genética das hemoglobinas é mediada por grupos de genes localizados nos cromossomos 11 e 16. Cada cromossomo é considerado uma estrutura composta por milhões de elementos básicos, constituídos especialmente por quatro bases nitrogenadas (adenina, citosina, guanina e timina), açúcares e fosfatos, que se ligam formando uma dupla hélice, cuja estrutura química é chamada DNA. No braço curto do cromossomo 11 estão os genes do tipo beta: épsilon (ϵ), gama (γA , γG), delta (δ) e beta (β) e no cromossomo 16 está o grupamento dos genes do tipo alfa (zeta 2, alfa 2 e alfa 1 ($\zeta 2$, $\alpha 2$, $\alpha 1$)). Todos os seres humanos são diploides e possuem dois cromossomos 11 e dois cromossomos 16, cada um dos genes herdados dos genitores ⁽²³⁾.

O agrupamento de genes de globinas do tipo alfa possui sequência menor de bases nitrogenadas que o agrupamento de genes de globinas do tipo beta. A leitura das bases se faz no sentido 5' →3', possibilitando a observação de um sentido lógico relacionando o desenvolvimento morfológico do indivíduo, com sínteses específicas de globinas nas fases embrionária, fetal e pós-nascimento. A combinação entre as diversas cadeias de proteínas dão origem às diferentes hemoglobinas presentes nas hemácias, produzidas no decorrer das distintas etapas do desenvolvimento humano, que servem para preencher as diferentes necessidades de oxigênio destas diversas fases (fases da ontogênese) Estas fases estão apresentadas na **Tabela 1** ⁽¹⁾.

Tabela 1 - Relação entre os diferentes tipos de hemoglobinas, composições estruturais e concentrações, com as fases de desenvolvimento ontogênico.

| Fase da ontogênese | Hemoglobina | Estrutura | Concentração (%) |
|---------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| Embrionária | Gower-1 | $\zeta_2 \epsilon_2$ | 20-40 |
| | Portland | $\zeta_2 \gamma_2$ | 5-20 |
| | Gower-2 | $\alpha_2 \epsilon_2$ | 10-20 |
| Fetal (*) | Fetal | $\alpha_2 \gamma_2$ | 90-100 |
| Pós-nascimento | A | $\alpha_2 \beta_2$ | 96-98 |
| | A ₂ | $\alpha_2 \delta_2$ | 2-4 |
| | Fetal | $\alpha_2 \gamma_2$ | 0-1 |

*Na fase fetal acontece o início da síntese da Hb A, não extrapolando 10% de concentração

A Hb Gower 1, é sintetizada na fase embrionária inicial, constituída por pares de cadeias zeta e épsilon ($\zeta_2\epsilon_2$), prevalecendo nas quatro primeiras semanas de gestação. Aproximadamente, até a 12^a semana, aparecem as hemoglobinas embrionárias formadas por pares de cadeias zeta e gama ($\zeta_2\epsilon_2$) e, ainda, a alfa e épsilon ($\zeta_2\epsilon_2$), que correspondem a Hb Portland e Hb Gower 2, respectivamente. A partir da quarta semana, ocorre uma substituição gradativa das hemoglobinas embrionárias com início da síntese da hemoglobina fetal ($\alpha_2\gamma_2$), que alcança o grau máximo por volta do terceiro mês de gestação. A partir da 10^a semana, ocorre a síntese da hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$), conservando-se até o nascimento em níveis próximos a dez por cento. Na 25^a semana, inicia-se a síntese da Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$), em concentrações reduzidas. Após o nascimento, em média no sexto mês de vida, a hemoglobina fetal (Hb F) e A começam a se estabilizar, com concentrações aproximadas de 80% e 20 % respectivamente. No adulto predomina a Hb A (96 – 98%), Hb A₂ (2 a 3,5%) e Hb F (0 a 1 %) ⁽²³⁾.

2.3 Defeitos hereditários da síntese de hemoglobina

As alterações dos genes das globinas determinam os defeitos hereditários da síntese da hemoglobina. Essas alterações envolvem a síntese estrutural e quantitativa dos aminoácidos que compõem as diferentes cadeias de globinas, bem como as moléculas de enzimas que participam do grupo heme ⁽²³⁾. Como cada indivíduo normal possui um único par de genes β , o defeito de um desses genes causa alteração de aproximadamente metade da hemoglobina do adulto. Tal condição genética denomina-se heterozigoto, como os portadores de um gene da Hb S ou da Hb C ⁽²⁵⁾.

Os defeitos hereditários hemoglobínicos são classificados em: alterações estruturais das hemoglobinas; defeitos do ritmo de síntese das globinas ou talassemias (condição hereditária que há desequilíbrio da síntese de cadeias α -símile e β -símile, cuja classificação apresenta-se em α -talassemias ou β talassemias); persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF) (condição hereditária habitualmente assintomática em que persiste a síntese de quantidades consideráveis de Hb F na vida adulta) ^(21,25).

As mutações associadas às globinas estruturais anômalas, na maioria das vezes devem-se à substituição de um único par de bases, resultante da modificação da sequência de nucleotídeos. Estas alterações formam moléculas de hemoglobinas com características bioquímicas alteradas em relação às hemoglobinas normais, constituindo as hemoglobinas variantes, denominadas hemoglobinas anormais hereditárias. Estas quando associadas às manifestações clínicas e/ou hematológicas são classificadas de acordo com suas características funcionais em: “Hemoglobina sem alterações funcionais; hemoglobinas de agregação, como HbS e HbC; hemoglobinas instáveis; hemoglobinas com alterações funcionais e hemoglobinas variantes com fenótipo talassêmico ⁽²⁶⁾.

Dentre as hemoglobinas anormais hereditárias, encontra-se a Hb S, uma das mais frequentes na população brasileira, capaz de produzir doença falciforme em homozigose ⁽²³⁾.

2.4 Doença falciforme

A doença falciforme (DF) é um termo genérico atribuído a um grupo de alterações hereditárias, caracterizado pela presença de Hb S. A Hb S pode ser encontrada em homozigose (HbSS), condição conhecida como anemia falciforme e em heterozigose ou em associação com outras hemoglobinas (HbSC, HbSD) ou, ainda, em interação com as talassemias ^(1,27).

A anemia falciforme é uma condição herdada causada por uma mutação de ponto, ocorre no gene da globina beta, resultando na substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina (GAG->GTG) na posição 6 do gene da cadeia β globínica. Essa mutação resulta na Hb S ⁽²⁸⁾.

A alteração estrutural da Hb S permite que, em casos de desoxigenação, esta hemoglobina se organize em longos polímeros de filamentos duplos, formando feixes de “cristais” dentro das hemácias, alterando a morfologia da célula, dando à hemácia uma forma alongada conhecida como “hemácia em foice” ou “falcizada”, resultando em alterações da reologia dos glóbulos vermelhos e da membrana eritrocitária ^(29,30).

A alteração em “foice” diminui a vida média da hemácia, produzindo obstruções nos capilares, fenômeno denominado de vaso-oclusão, acompanhado de dor e lesões isquêmicas, que com o passar dos anos ocorre em todo o organismo ⁽³¹⁾.

Na anemia falciforme, em geral, os pais são portadores assintomáticos de um único gene afetado (heterozigotos), produzindo Hb A (hemoglobina normal) e Hb S (hemoglobina anormal), transmitindo cada um deles o gene alterado para a criança, que assim recebe o gene anormal em dose dupla (homozigoto SS) ⁽²⁸⁾. A Hb SS se caracteriza pela ausência total de produção de Hb A ⁽²¹⁾.

Na Hb SS, em consequência do fenômeno de falcização, ocorrem alterações moleculares no interior das células de forma heterogênea, que provocam um aumento da adesão dos eritrócitos falciformes ao endotélio, desencadeando fenômenos inflamatórios que influenciam também os granulócitos e plaquetas; enrijecem a membrana e toda a hemácia, encurtando sua sobrevida em circulação;

provocam lesões microvasculares; causam uma depleção de Óxido Nítrico que contribui para vasoconstrição e ativação da inflamação e coagulação ⁽²⁹⁾.

O traço falciforme é a forma heterozigota para o gene da Hb S. Consiste em uma condição relativamente comum e clinicamente benigna em que o indivíduo herda de um dos pais o gene para Hb A e do outro o gene para a Hb S ⁽³²⁾. O grau de desoxigenação resultante da passagem do sangue através da microcirculação não leva à falcização significativa ⁽²¹⁾. Desta forma, as complicações clínicas são extremamente raras devido à concentração de Hb S ser inferior a 50%, tornando as hemácias resistentes à falcização. Sendo assim, os indivíduos portadores de traço falciforme têm expectativa de vida igual ao do restante da população, e apresenta índices hematimétricos e valores hematológicos do hemograma normais ⁽²⁾.

A literatura cita possíveis condições de risco para o traço falciforme, a respeito das quais não há consenso ou evidências conclusivas, incluindo grandes cirurgias, infartos esplênicos em situação de hipóxia e morte súbita após exercícios exaustivos ⁽²⁾. No Brasil, a frequência do traço falciforme varia de 2% a 10%, conforme a intensidade da população negra em cada região ⁽³³⁾.

A interação de um gene para Hb S com o gene de outras hemoglobinas, como a Hb C e Hb D, resulta em dupla heterozigoses (Hb SC e Hb SD), distúrbios falciformes menos prevalentes na população, quando comparados com a forma em homozigose (Hb SS) ⁽²¹⁾.

A dupla heterozigose (Hb SC) ou doença Hb SC, resultante da interação da Hb S com a Hb C, é a forma de DF que produz um quadro clínico de gravidade moderada a intensa, semelhante à anemia falciforme, porém mais branda ⁽²⁾. As hemácias na Hb SC contêm quantidades aproximadamente iguais de Hb S e Hb C e, devido a essa particularidade, são mais propensas a se tornarem falciformes ⁽²¹⁾.

A dupla heterozigose (Hb SD) ou doença Hb SD, resulta da associação com um gene para a Hb S com a hemoglobina variante Hb D. Casos dessa heterozigose são menos prevalentes entre as doenças falciformes, no entanto, pode desenvolver em seu quadro clínico, anemia hemolítica de gravidade discreta a moderada ⁽³⁴⁾.

A interação de um gene para Hb S com a talassemia β , produz uma variante de DF denominada HbS/ β -talassemia, que resulta em dois tipos de associação: S β^0 talassemia e S β^+ talassemia ^(25, 35). A forma S β^0 talassemia, se caracteriza-se pela

ausência total de produção de Hb A e a S β^+ talassemia pelo predomínio de Hb S e de quantidades reduzidas de Hb A. Devido à essas peculiaridades, clinicamente, os pacientes com S β^0 talassemia possuem evolução mais grave semelhante a HbSS, enquanto que os com S β^+ talassemia podem apresentar evolução clínica moderada e/ou branda ^(2, 35). Os principais genótipos para DF encontrados na população estão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Principais genótipos β para doença falciforme, padrão e nível de Hb apresentados

| Diagnóstico | Genótipo β | Padrão de Hb | Nível de Hb (g/dl) |
|-----------------------|---------------------|----------------|--------------------|
| Traço falciforme | $\beta^A \beta^S$ | Hb A >Hb S | >12 |
| Anemia Falciforme | $\beta^S \beta^S$ | Hb S, sem Hb A | 6 a 12 |
| Doença SC | $\beta^S \beta^C$ | Hb S= Hb C | 10 a 12 |
| Talassemia-Falciforme | $\beta^S \beta^0 *$ | Hb S, sem Hb A | 7 a 10 |
| | $\beta^S \beta^+ *$ | Hb S >Hb A | 9 a 11 |

* β^0 indica que um gene talassêmico bloqueia completamente a síntese da cadeia β ; β^+ indica que o gene talassêmico limita, mas não bloqueia totalmente a síntese da cadeia β ⁽²¹⁾.

2.4.1 Manifestações clínicas da doença falciforme

As manifestações clínicas na DF são extremamente variáveis, sendo provenientes primariamente da vaso-oclusão e, em menor grau, da anemia ⁽²⁾. Todos os órgãos podem ser afetados pela vaso-oclusão e progressivamente a evolução clínica da doença é marcada por um amplo espectro de lesões e complicações que variam em relação ao grau de anemia, frequência de crises, extensão da lesão ao órgão e duração da sobrevivência ⁽³⁵⁾.

Manifestações clínicas significativas, raramente são apresentadas pelos recém-nascidos. Isso ocorre por predominar nessa fase, níveis elevados de Hb F. No entanto, com a redução gradual de Hb F em geral após os seis meses de idade, aparecem os primeiros sinais e sintomas da doença ⁽²⁾.

A vaso-oclusão é um fenômeno que se inicia e se mantém por associação entre as células falcizadas, células endoteliais e componentes do plasma. Devido a

esta interação, ocorre um desequilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, favorecendo a vasoconstrição. A adesão das hemácias falcizadas sobre as células endoteliais diminui o fluxo sanguíneo, de modo que ocorrem sucessivos processos de polimerização da hemoglobina S, falcização e vaso-occlusão, antes que a passagem do sangue por meio dos microvasos seja completada. A interação dos granulócitos com as células falcizadas e as células endoteliais, estimulam a liberação de citocinas. As plaquetas ativadas liberam trombospondina, que promove a adesão das células falciformes às células endoteliais. Os reticulócitos que são precocemente liberados da medula óssea nas doenças hemolíticas apresentam moléculas de adesão que facilitam associações entre as células falciformes e as células endoteliais ⁽³⁶⁾.

Todo processo vaso-oclusivo determina manifestações clínicas apresentadas pelo paciente. No entanto, este apresenta períodos sem manifestações denominados “fase estável” da doença. Esta fase pode ser cessada por episódios agudos que se manifestam pela ocorrência de crises álgicas, aplásticas, hemolíticas e de sequestro esplênico; complicações pulmonares, neurológicas e hepatobiliares; e infecções ⁽²⁾.

2.4.1.1 Crises álgicas

A dor é resultante da obstrução dos capilares sanguíneos devido ao afoiçamento das hemácias. A redução do fluxo sanguíneo causa hipóxia regional e acidose, que podem exacerbar o processo de falcização aumentando o dano isquêmico, o que por sua vez, provoca uma resposta inflamatória aguda ⁽³⁷⁾. Ela se manifesta de forma subjetiva, representando um fator complicante para seu tratamento, pois já há comprovação da correlação entre a dor persistente e o maior risco de morte súbita ⁽³⁸⁾.

As crises álgicas são as manifestações mais frequentes do fenômeno de vaso-occlusão. Geralmente são de início agudo e duram normalmente de quatro a seis dias, podendo às vezes, persistir por semanas. Hipóxia, infecção, febre, acidose, desidratação e exposição ao frio extremo podem desencadear os episódios de dor. A dor atinge mais frequentemente os ossos e articulações, podendo atingir também o tórax (vértebras), o abdômen e a região dorsal ^(39,37). Os ossos mais

acometidos são úmero, tíbia e fêmur, porém, o infarto ósseo pode ocorrer em qualquer parte do organismo, inclusive nos ossos da face que poderá manifestar a oftalmoplegia e ptose palpebral. A dactilite ou síndrome mão-pé é a primeira manifestação de dor nas crianças que caracteriza-se por dor e edema nas extremidades ⁽³⁸⁾.

A abordagem farmacológica da crise dolorosa é influenciada pela história de cada paciente. Os analgésicos são a base do tratamento das crises, porém a resposta do paciente é individual e a escolha da analgesia deve seguir o nível da escala analógica de avaliação da dor em que o paciente se encontra ⁽⁴⁰⁾. Sendo assim, apesar da necessidade de utilização de protocolos no manejo da dor, sugere-se que alguns pacientes sejam tratados com abordagens individualizadas ⁽³⁸⁾.

Alguns episódios podem ter tratamento domiciliar, com analgesia oral e aumento da ingestão de líquidos. Se a dor persistir, após essa abordagem inicial, o paciente deve ser internado para intensificação do tratamento ^(38,41) e este deve ser monitorado regularmente quanto à eficácia da analgesia e suas possíveis complicações ⁽⁴⁰⁾.

A crise de dor aguda deve ser inicialmente controlada, com analgésicos não opioides, acetaminofen ou anti-inflamatório não esteroide (AINE), com posologia adequada e por via oral. Não havendo melhora e ocorrendo intensificação da dor, deve se usar os analgésicos opioides na forma intravenosa, intramuscular ou subcutânea, com ou sem a associação de AINE ⁽⁴²⁾. O uso frequente de analgésicos opioides e AINES em pacientes falciformes tende a responder às crises álgicas e promover analgesia esperada ⁽³⁸⁾. Medicamentos adjuvantes como sedativos e ansiolíticos podem ser utilizados em pacientes agitados, não substituindo, no entanto, a analgesia adequada ⁽⁴⁰⁾.

Em relação aos aspectos terapêuticos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a utilização de analgésicos por meio de uma escada de três degraus:

1º Degrau – Analgésico não opioide/AINES ± Adjuvante

2º Degrau – Opioide fraco ± Analgésico não opioide/AINES ± Adjuvante

3º Degrau – Opioide potente ± Analgésico não opioide/AINES ± Adjuvante. A passagem ao degrau seguinte irá depender da resposta à analgesia adequada ⁽³⁸⁾.

A **tabela 3** apresenta, por grupo farmacológico, os principais tipos de medicamentos usados no manejo da dor ⁽³⁸⁾.

Tabela 3 - Medicamentos usados no manejo da dor na doença falciforme

| Analgésico não opioide | AINES | Opioide fraco | Opioide potente | Adjuvante |
|-------------------------------|--------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| Dipirona | Diclofenaco | Codeína | Morfina | Anticonvulsivante |
| Acetaminofen | Indometacina | Cloridrato de Tramadol | Fentanila | Antidepressivo |
| AAS | Ibuprofen | | Petidina | Neuroléptico |
| Paracetamol | AAS | | Buprenorfina | Benzodiazepínico |
| | | | Nalbufina | Anticolinérgico |
| | | | Metadona | |
| | | | Oxicodona | |

A frequência e a gravidade das crises álgicas variam consideravelmente de paciente para paciente e em um mesmo paciente, podem-se modificar em relação à frequência e gravidade em diferentes períodos da vida. Uma crise dolorosa grave é definida como aquela que exige tratamento hospitalar com analgésico parenteral por mais de quatro horas. A ocorrência de mais de três episódios graves de dor em um mesmo ano caracteriza DF com evolução clínica grave ⁽²⁾.

2.4.1.2 Crises aplásticas

As crises aplásticas são transitórias e geralmente ocorrem após processos infecciosos, mesmo em infecções relativamente insignificantes. As crises aplásticas severas estão geralmente relacionadas com infecção pelo *Parvovírus B19*, que acomete principalmente crianças na faixa etária de quatro a 10 anos, devido ao tropismo do vírus pelas células precursoras eritropoiéticas ^(43,41).

O quadro clínico inclui febre variável, palidez e fraqueza, podendo evoluir para falência cardíaca devido à acentuação da anemia. Observa-se ainda, queda importante dos níveis de hemoglobina, acompanhada de níveis de reticulócitos extremamente reduzidos ^(41,2). Em situações mais graves, podem estar presentes

sinais de choque hipovolêmico. Tais crises são autolimitadas com duração de sete a 10 dias e raramente se observa recorrência no mesmo indivíduo ^(35,37).

O tratamento é sintomático e transfusões de concentrado de hemácias são administradas se necessário. A monitorização do estado hemodinâmico é que possibilitará a indicação precisa de hemotransfusão ⁽³⁷⁾. Geralmente, a hemotransfusão é indicada, quando há comprometimento da função cardíaca ou níveis de Hb inferiores a 4g/dl com reticulocitopenia. Neste caso deve-se proceder à infusão de 1ml de hemácias/kg/h acompanhado de diuréticos para prevenir falência cardíaca. Pode-se utilizar também exsanguíneo-transfusão em pacientes clinicamente instáveis a fim de evitar alterações no volume sanguíneo ⁽⁴⁴⁾.

2.4.1.3 Crise de sequestro esplênico agudo (SEA)

O doente falciforme pode apresentar repentinamente em seu quadro clínico, um acúmulo intraesplênico de grandes volumes de sangue, que é denominado de “crise de sequestração esplênica” ⁽³⁷⁾. Este evento agudo é caracterizado pelo aumento rápido do baço acompanhado de uma diminuição nos níveis de hemoglobina de 2g/dL ou mais (em relação ao nível basal do indivíduo) e com evidências de resposta medular compensatória ⁽²⁾.

Ocorre em crianças a partir dos cinco meses de vida e raramente após os seis anos de idade, sendo a segunda causa mais frequente de óbito nestes pacientes, por poder levar ao quadro de choque hipovolêmico. No entanto, indivíduos falciformes, portadores de esplenomegalia na vida adulta, podem também apresentar súbito acúmulo de sangue no baço, independente da faixa etária ⁽⁴⁵⁾.

Em seu quadro clínico, os sinais e sintomas manifestados são: palidez mucocutânea de instalação súbita, acompanhada de distensão e dor abdominal pela esplenomegalia. Os episódios variam de intensidade, podendo ser graves e fatais se não tratados em caráter de urgência ⁽¹⁾. O tratamento deve ser imediato, com reposição e expansão da volemia, e transfusões de glóbulos vermelhos até nível entre 9 e 10 g/dl de hemoglobina. Assim que o choque é revertido e o sangue sequestrado mobilizado, diminui drasticamente o tamanho do baço e aumentam os níveis de hemoglobina ⁽⁴⁶⁾.

Crises de sequestro esplênico recorrentes ocorrem em 50% dos pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio, sendo a mortalidade nestes pacientes de 20%. Não existe nenhum dado hematológico para prever se ocorrerá ou não recorrência. Em crianças menores de quatro anos, procede-se à terapia transfusional no sentido de evitar novos episódios. Após esta idade está indicada a esplenectomia que deve ser programada após duas crises de SEA ou após um primeiro episódio grave ⁽⁴⁵⁾.

2.4.1.4 Síndrome torácica aguda (STA)

As complicações pulmonares na DF são geradas pelo fenômeno de vaso-oclusão e infecções. Frequentemente, ambas as manifestações clínicas acontecem de forma simultânea ⁽²⁾.

Os episódios agudos são denominados STA, em que ocorre o acometimento pulmonar agudo, acompanhado de tosse, febre, hipóxia, dispnéia e dor torácica, com alterações radiológicas apresentando condensações lobulares. É uma complicação grave, uma das mais causas mais comuns de morte em pacientes falciformes e seu quadro clínico se assemelha a pneumonia, podendo estar associado a esta e a embolia pulmonar ^(47,31).

Em mais de 50% dos casos, ocorrem crises álgicas, uma ou duas semanas antecedendo o episódio de STA. Os níveis de Hb normalmente podem estar reduzidos em 1g/dl e os leucócitos significativamente aumentados em relação aos valores basais. Cerca de 20% dos pacientes apresentam PaO₂ inferior a 60mmHg. Se o quadro evoluir para síndrome de angústia respiratória do adulto, a hipoxemia se agrava e o paciente necessita de transfusões de urgência ⁽⁴⁸⁾.

O tratamento deve ser agressivo com instituição imediata de antibioticoterapia empírica (para *Chlamydia* ou *Mycoplasma*), oxigenoterapia, reposição adequada de fluidos, evitando-se sobrecarga hídrica e edema pulmonar. Para prevenção de atelectasias e controle da dor a fisioterapia respiratória deve ser instituída. A redução da concentração de Hb S é feita por meio de hemotransfusão e/ou exsanguíneo-transfusão ⁽⁴⁷⁾. Analgésicos opioides devem ser usados com cautela, devido o risco de depressão respiratória, nestes pacientes ⁽⁴¹⁾.

2.4.1.5 Acidente vascular encefálico (AVE)

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma das complicações mais graves da DF, ocorrendo por obstrução de grandes vasos como: carótidas e artéria cerebral média. A incidência de acidente cerebrovascular isquêmico é maior em crianças e pacientes adultos, enquanto que o acidente vascular hemorrágico é mais incidente em adultos entre 20 a 29 anos ⁽⁴⁹⁾.

As manifestações neurológicas são geralmente focais e podem incluir hemiparesia, hemiplegia, déficit no campo visual, afasia e paralisia de nervos cranianos. Sinais generalizados como coma e convulsões podem ocorrer. A recuperação pode ser completa em alguns casos, no entanto, são frequentes o dano intelectual, sequelas neurológicas graves e morte ⁽⁴³⁾.

Recidivas dos episódios de AVE ocorrem em cerca de 67% dos pacientes entre um e dois anos após o primeiro episódio e 80% dos AVEs recorrentes ocorrem nos três primeiros anos, quando não transfundidos cronicamente. Transfusões crônicas reduzem em até 90% a recorrência destes episódios. A recidiva do AVE provoca danos maiores e aumenta a mortalidade ⁽⁴⁵⁾.

No tratamento do episódio agudo deve se realizar uma avaliação neurológica imediata com monitoramento cuidadoso do processo e desenvolvimento dos sintomas neurológicos. Considerar para esta avaliação, um perfil ou padrão neurológico (nível de consciência/orientação/respostas) relacionadas aos pares de nervos cranianos, avaliação sensorial, motora, reflexos e sinais vitais ⁽²⁷⁾. O tratamento tem a finalidade de interromper a evolução da doença, por meio da redução da Hb S para menos de 30%. Iniciar a exsanguíneo-transfusão e estabelecer o regime de transfusão nos pacientes com hemorragia subaracnóidea. A solicitação da tomografia computadorizada do crânio e ressonância magnética se disponível, é imprescindível ⁽⁴⁷⁾.

2.4.1.6 Priapismo

O priapismo é a ereção persistente e dolorosa do pênis que acomete os homens com DF na faixa etária de 10 a 62 anos, sendo que, 42% relatam pelo

menos uma crise de priapismo. Em 46% desses pacientes ocorre disfunção sexual ⁽³⁷⁾.

Esta ereção peniana involuntária de etiologia desconhecida se apresenta em três formas clínicas ⁽³¹⁾:

- Ereção dolorosa curta, reversível, repetitiva, com intumescimento que ocorre no espaço de horas. Não prejudica a função sexual, desde que os episódios sejam resolvidos.
- Ereção dolorosa prolongada, que não desintumescer no espaço de horas. Duração de dias ou semanas e poderá trazer impotência parcial ou completa.
- Ereção persistente, indolor do pênis, com endurecimento que pode persistir por semana a anos. Ocorre após um ataque demorado sendo associado à impotência parcial ou completa.

O tratamento tem como objetivo reverter as ereções indesejáveis, aliviar a dor e preservar a função sexual. No priapismo repetitivo, são recomendados banhos mornos, hidratação abundante, esvaziamento da bexiga e analgesia. Se com essas medidas não houver melhora em poucas horas, a hospitalização estará indicada para hidratação e analgesia venosas ⁽⁴¹⁾.

No priapismo agudo e prolongado, o tratamento inclui hidratação endovenosa rigorosa, uso de analgésicos potentes e se necessário, realizar sondagem vesical para promover o esvaziamento da bexiga. Reduzir Hb S para menos de 30%, por meio de exsanguíneo-transfusão, enquanto mantém o hematócrito abaixo de 45%, por meio de transfusão após seis horas do início do evento ⁽³¹⁾. Em algumas situações, fazem-se necessárias medidas anestésico-cirúrgicas como punção dos corpos cavernosos, esvaziamento cirúrgico e derivações. Esses procedimentos são de alta morbidade podendo levar a deformidades penianas e impotência definitiva ⁽³⁸⁾.

2.4.1.7 Colecistite aguda

Alterações hepatobiliares são frequentes em doentes falciformes, ocorrendo predominantemente em pacientes homocigotos SS e em menor frequência em

indivíduos com hemoglobinopatia SC ou S β talassemia. Essas alterações podem ser agudas e crônicas, sendo que as agudas exigem tratamento e suporte imediato ⁽⁵⁰⁾.

Entre as complicações agudas destaca-se a colecistite, que apresenta em seu quadro clínico, dor aguda no quadrante superior D do abdome, náuseas, vômitos, piora da icterícia e febre ⁽⁴¹⁾. A excreção contínua e elevada de bilirrubinas provenientes das hemácias hemolisadas, tem como resultado o desenvolvimento de cálculos biliares ^(2,51).

A litíase biliar ocorre em 14% das crianças menores de 10 anos, em 30% dos adolescentes e em 75% dos adultos com anemia falciforme. Os cálculos biliares são múltiplos e em 60% dos casos são radiopacos ⁽⁴³⁾. O paciente deve ser orientado a ingerir dieta hipogordurosa. Episódios de colecistite aguda devem ser tratados com antibióticos, manutenção do balanço hidroeletrolítico e cuidados gerais até que a crise regrida. A colecistectomia quando indicada, deverá então ser programada após a fase aguda do episódio ⁽³⁷⁾.

2.4.1.8 Infecções

O baço tem um papel primordial no aumento da susceptibilidade do paciente falciforme às infecções bacterianas. Sua função de filtro fagocitário, por meio de um fluxo lento, facilita aos macrófagos esplênicos a remoção dos glóbulos vermelhos e das bactérias, principalmente aquelas que sofreram processo de opsonização ⁽⁵²⁾, pelo qual, substâncias denominadas opsoninas cobrem o microrganismo, para torná-lo um alvo à fagocitose. Essas substâncias são constituídas por anticorpos, proteínas do complemento e lectinas ⁽⁵³⁾.

Diante disso, as Infecções nos pacientes falciformes são frequentes e geralmente graves. Constituem causa importante de morbimortalidade, principalmente na infância ⁽⁴¹⁾.

Estes pacientes possuem risco aumentado de infecções por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, *Escherichia coli*, *Meningococcus* e *Salmonellas*, entre outros, devido ao funcionamento deficiente do baço (hipo ou asplenia funcional), defeitos de complemento e de opsonização. O **Quadro 1** apresenta as principais infecções bacterianas em pacientes falciformes segundo à etiologia e idade de maior acometimento.

| Patógeno | Tipo de infecção | Idade preferencial |
|---------------------------------|---|---------------------------------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Pneumonia Meningite | < 5 anos |
| <i>Haemophilus influenzae b</i> | Pneumonia Meningite | < 5 anos |
| <i>Escherichia coli</i> | Infecção urinária | > 10 anos principalmente > 20 anos |
| <i>Salmonella spp</i> | Osteomielite Pneumonia Abscesso esplênico | Incidência aumenta com a idade |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Pneumonia | Acomete todas as idades |
| <i>Klebsiella spp</i> | Infecção urinária | > 10 anos principalmente > 20 anos |

Quadro 1 – Principais infecções bacterianas em pacientes falciformes segundo etiologia e idade de maior acometimento ^(40,47).

No adulto, em caso de febre persistente acima de 38⁰C, não se deve pensar somente em crise vaso-oclusiva, pois as infecções mais comuns são aquelas provocadas por outros patógenos encontrados na população em geral. As infecções afetam órgãos já acometidos, tais como, pulmões, rins e ossos ⁽³¹⁾.

A internação está indicada principalmente nos casos graves, ausência de localização de foco infeccioso e/ou pneumonias para antibioticoterapia venosa. Pacientes de qualquer idade com alteração do estado geral e febre devem receber a mesma abordagem. Todo e qualquer tipo de pneumonia requer hospitalização para antibioticoterapia venosa, suporte clínico e ventilatório ⁽⁴¹⁾. Antibióticos de amplo espectro devem ser utilizados em pacientes com febre ou outras razões suspeitas de infecção. A escolha depende das padronizações locais determinadas pelos serviços de Infecção hospitalar, no entanto, devem prever cobertura para os patógenos mais prováveis ⁽⁴⁷⁾.

Os pacientes acometidos de infecções não graves devem ser tratados com antibioticoterapia, porém, o tratamento pode ser ambulatorial com reavaliação em 48 horas. Se não houver melhora do quadro clínico, a internação será indicada ⁽⁴¹⁾.

Atualmente, os avanços na prevenção de infecções têm proporcionado uma maior sobrevida aos pacientes com DF. Como medidas preventivas de tratamento destacam-se o uso de penicilina profilática e a imunização precoce concomitante aos programas habituais de imunizações. Essas medidas reduzem o risco de

septicemias por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, quando iniciadas precocemente, idealmente antes dos quatro meses de idade ^(44,54).

2.4.2 Diagnóstico laboratorial da doença falciforme

O diagnóstico laboratorial para detecção efetiva da DF depende da comprovação da existência da Hb S. As técnicas mais utilizadas são a eletroforese de hemoglobina em pH alcalino e ácidos. A detecção da Hb S pode também ser feita com base em Cromatografia Líquida em Alta Pressão (HPLC). Pode-se identificar alteração molecular do gene β S por reação em cadeia de polimerase (PCR) seguida de sequenciamento de DNA ⁽⁵⁵⁾.

Os programas de triagem neonatal são muito utilizados em estudos populacionais na detecção de doenças genéticas, entre estas, a DF ⁽⁶⁾. As metodologias mais utilizadas são: por focalização isoeletrica (IEF), precisa com diagnóstico seguro para detecção de hemoglobinas variantes e a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) que fornece dados quantitativos de quase todas as hemoglobinas variantes ^(54,26).

Essas técnicas podem ser usadas isoladamente, pela elevada sensibilidade. Recomenda-se que todo resultado positivo deva ser repetido, em mesma amostra, para confirmação. Outros exames complementares podem ser necessários para o diagnóstico diferencial das diferentes formas da doença tais como a dosagem de Hb A2 e Hb F como também a realização do estudo familiar e as técnicas moleculares ⁽³⁰⁾.

Na DF as principais probabilidades genóticas ao nascimento são: Hb FS, Hb FSC e Hb FSD-Punjab, permitindo também a detecção do traço falciforme (Hb FSA). Qualquer que seja o genótipo encontrado para a doença, o neonato deverá ser encaminhado à consulta médica e reavaliado laboratorialmente após o sexto mês de vida para confirmação do perfil hemoglobínico ^(30,55).

A identificação precoce de hemoglobinas anormais, em neonatos, evita ou diminui as complicações clínicas da doença, principalmente as infecções que constituem a principal causa de morte nesses pacientes ⁽⁵⁶⁾. Além disso, o

aconselhamento genético, em um contexto educativo, pode contribuir para reduzir a incidência dessas alterações. Daí a importância do diagnóstico neonatal ⁽⁵⁷⁾.

2.4.3 Programa de Triagem Neonatal no diagnóstico precoce da doença falciforme

Devido a complexidade clínica e mortalidade em todo mundo, as hemoglobinopatias, especificamente a DF, contribuíram para implantação de programas comunitários de investigação e controle, sobretudo nos países mais desenvolvidos do Hemisfério Norte ⁽⁵⁸⁾.

Desde a década de 60, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza a importância dos programas populacionais de triagem neonatal para a prevenção de deficiência mental e agravos à saúde do recém-nascido (RN) e recomenda ainda sua implementação ⁽⁵⁹⁾. Neste sentido, vários programas de triagem neonatal (TN) foram implantados mundialmente, tornando-se parte fundamental dos Programas de Saúde Pública ⁽⁶⁰⁾.

No Brasil, em 2001, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria n. 822/01, incluiu a pesquisa de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) em 12 estados brasileiros, sendo caracterizado por três fases de Implantação de acordo com a estrutura e a capacidade de atendimento da rede assistencial, da cobertura de recém-nascidos submetidos à triagem e de especificidades regionais da população ⁽⁶¹⁾.

Na Fase I, estão as unidades da federação que realizam testes de triagem neonatal para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; na Fase II, os estados que realizam triagem para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e hemoglobinopatias; na Fase III, os estados que realizam os testes previstos nas fases anteriores acrescidos da triagem para identificação de neonatos com fibrose cística ⁽⁶⁾.

Recentemente, a Portaria n. 2.829/2012 incluiu a Fase IV do PNTN nos estados brasileiros que realizavam os testes previstos nas Fases I, II e III. A Fase IV de habilitação compreende a realização de procedimentos em TN para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase ⁽⁶²⁾.

A Portaria Ministerial n.822/01, além de ampliar as doenças triadas, destaca-se ainda dentre seus principais objetivos, a busca da cobertura de 100% dos nascidos vivos (abrangência) e a eficiência do PNTN. A eficiência envolve várias etapas do fluxo de triagem: realização do exame laboratorial; recomendações para execução da coleta; busca ativa dos casos suspeitos; confirmação diagnóstica; o tratamento e o acompanhamento multidisciplinar especializado dos pacientes. Dessa forma, o PNTN cria estratégias para que seja alcançada a meta principal, que é a prevenção e redução da morbimortalidade geradas pelas doenças congênitas triadas ⁽⁶⁾.

Para padronizar as atividades que compõem o sistema de TN em nosso País, o PNTN criou suas normas e diretrizes em conformidade com os critérios estabelecidos no Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal em todas as etapas do fluxo, desde a coleta do sangue até à confirmação diagnóstica com acompanhamento e tratamento das doenças detectadas. Essas etapas serão descritas a seguir conforme preconizado pelo Ministério da Saúde ⁽⁶³⁾:

- **Coleta do material:** a coleta do sangue para o teste é feita por punção do calcanhar do RN em papel-filtro devidamente identificado, fornecido pelo laboratório que irá proceder à realização das análises, uma vez que o laboratório controla cada lote de remessa de papel do fabricante.

O procedimento é realizado nas Unidades de Saúde, Estratégia da Saúde da Família, maternidades e hospitais, geralmente por membro da equipe de enfermagem ou por técnico treinado para esta finalidade. São necessários treinamentos regulares específicos para estes profissionais, para que as coletas sejam feitas no período preconizado e de forma adequada.

Como o teste inclui o diagnóstico de doenças metabólicas, sua coleta deve ser feita com prazo suficiente para que ocorra acúmulo do metabólico analisado no sangue (fenilalanina), com tempo mínimo de 48 horas de alimentação, sendo, portanto, realizado preferencialmente entre o 2º ao 7º dia de vida.

Terminada a coleta, o papel filtro deve ser adequadamente seco em temperatura ambiente antes do envio para o laboratório. A secagem adequada do material facilitará o transporte das amostras de sangue para o laboratório de

triagem, mesmo que este seja distante. O PNTN recomenda que o material coletado seja enviado ao laboratório de referência no prazo nunca superior a cinco dias úteis.

- **Recepção das amostras no laboratório de triagem:** o laboratório de referência de TN, deve ter o cuidado adequado na verificação das amostras recebidas. Se uma amostra é coletada de forma inadequada ou os procedimentos pós-coletas não seguem os critérios corretos de aprovação, a precisão dos resultados dos testes realizados fica comprometida. Nesses casos as amostras inadequadas (círculos do papel filtro sem sangue, sangue insuficiente, em excesso, círculo úmido, coagulado, amostra diluída ou contaminada e amostra com anéis de soro) implicam na necessidade de rejeição sem serem analisadas e reconvocação dos neonatos para nova coleta.

Apenas as amostras consideradas satisfatórias serão aceitas pelo laboratório para que os resultados possam ser seguros e confiáveis.

- **Resultados normais:** O laboratório de triagem deve disponibilizar todos os resultados (normais e suspeitos), no máximo em cinco dias úteis após o recebimento da amostra, remetendo-os à rede de coleta de forma segura. Os resultados normais deverão ser entregues às famílias, o mais breve possível, assim que o posto de coleta os receba do laboratório especializado para triagem. Como o momento da entrega normalmente gera ansiedade para a família, a informação deve ser clara que os resultados estão normais.

- **Busca ativa dos casos suspeitos:** Os resultados alterados nos testes de TN indicam suspeita da existência de doença, porém, isto não significa que todos sejam casos positivos. Esta suspeita requer confirmação diagnóstica e, para isso, é necessário um esquema de busca ativa ágil, onde as crianças reconvocadas deverão ser localizadas com urgência para serem tomadas as providências solicitadas pelo laboratório de triagem ao qual o posto de coleta esteja vinculado.

- **Confirmação diagnóstica:** As crianças localizadas por meio da busca ativa são submetidas a uma nova coleta de sangue. O procedimento pode ser feito no posto de coleta ou no próprio laboratório de TN. O laboratório deve estar capacitado a realizar todos os testes para dosagem de marcadores específicos para a doença suspeita. Os casos com confirmação diagnóstica serão encaminhados para tratamento.

-Tratamento: Os casos confirmados com DF e outras hemoglobinopatias terão o primeiro acompanhamento com abordagem multidisciplinar que envolverá profissionais da saúde como: médico pediatra, psicólogo, enfermeiro, geneticista, assistente social, entre outros. As famílias receberão orientações sobre o diagnóstico, terapêutica e aconselhamento genético quanto ao risco de recorrência. A continuidade do atendimento seguirá o protocolo e diretrizes terapêuticas para tratamento das doenças falciformes e outras hemoglobinopatias, no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) ou em outro serviço de saúde.

A TN tem demonstrado a importância do diagnóstico precoce na DF, no qual, possibilita a inclusão em tempo oportuno dos pacientes em programas de assistência especializada. O diagnóstico e o tratamento precoces contribuem expressivamente na redução da morbimortalidade. Além disso, a partir da implantação do PNTN, informações são disponíveis para a realização de estudos epidemiológicos e avaliações periódicas do desempenho do programa, visando à melhoria na qualidade de atendimento ou estabelecimento de novas estratégias em TN ⁽⁵⁹⁾.

2.4.4 Tratamento e profilaxia na doença falciforme

No tratamento para DF, medidas gerais e preventivas são fundamentais para minimizar as consequências da anemia crônica, crises de falcização e as infecções. Essas medidas constituem-se em triagem neonatal precoce para o diagnóstico, treinamento dos cuidadores e do paciente, para o enfrentamento da doença e acompanhamento regular multidisciplinar com protocolos padronizados de atendimento ⁽⁶⁴⁾.

A terapêutica recomendada é a suplementação com ácido fólico (5mg/dia), profilaxia com penicilina para infecções, principalmente em crianças até cinco anos; manutenção de boa alimentação e hidratação; tratamento das crises dolorosas vaso-oclusivas e dos demais eventos agudos ^(44,2).

Na abordagem terapêutica do paciente falciforme, em casos indicados podem ser instituídas ainda, três formas de terapia: transfusão crônica, hidroxiureia (HU) e transplante de medula óssea (TMO) ^(2,15).

A transfusão de concentrados de hemácias é instituída pela presença da anemia hemolítica crônica, uma peculiaridade da doença falciforme. O objetivo é aumentar a capacidade de oxigenação do sangue, melhorar a perfusão tecidual e reduzir a quantidade de Hb S. Embora a transfusão seja uma terapia recomendada, ocorrem complicações relacionadas a múltiplas transfusões como, infecções transmitidas pelo sangue, aloimunização, sobrecarga de ferro, hiperviscosidade sanguínea, dentre outras ⁽⁴⁴⁾.

A HU e o TMO são até o momento, as formas terapêuticas mais eficazes disponíveis para tratamento da doença falciforme, em pacientes selecionados ^(65,66,15). No entanto, a experiência com o uso da HU é muito maior do que com o TMO. Embora, o TMO seja a medida curativa, quando dispõe de um doador compatível é considerada uma terapia de alto risco por apresentar grande índice de complicações e mortalidades. Já os resultados do tratamento com o fármaco são muito mais promissores tanto em adultos quanto em crianças ^(15,44,67).

Atualmente, vários estudos têm demonstrado que a HU por meio da sua ação, apresenta resultados altamente benéficos, os quais entre eles destacam-se, diminuição dos eventos agudos, do número de transfusões sanguíneas e de hospitalizações, trazendo, portanto, melhora da gravidade clínica e dos parâmetros hematológicos, além da redução das taxas de mortalidade da doença, com aumento da sobrevida ^(67,68,69,70).

Como perspectivas futuras, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) com doador HLA compatível, constitui-se na opção curativa em pacientes com DF. Porém, na literatura, principalmente em nosso País, há registro de poucos casos de transplantados ⁽⁷¹⁾. Apesar do número limitado de casos, fica evidente o potencial desta modalidade terapêutica, uma vez que, a cura está presente na maioria dos pacientes falciformes. Além disso, o procedimento do TCTH tem mostrado que os benefícios ultrapassam os riscos para pacientes selecionados, tendo em vista que a sobrevida desses é reduzida pelas complicações da própria doença ^(7,71).

2.4.4.1 Hidroxiureia: Uma abordagem no tratamento da doença falciforme

A hidroxiureia (HU), agente quimioterápico, utilizado no tratamento de doenças neoplásicas, vem sendo administrada como forma alternativa ao tratamento da DF. A utilização deste fármaco antineoplásico em pacientes falciformes é justificada por induzir o aumento de Hb F e diminuir a gravidade da doença. Sua ação decorre por inibir a ribonucleotídeo-reductase, uma enzima que converte os ribonucleotídeos para desoxiribonucleotídeos que são necessários para a síntese de DNA ^(65,15,9). Ao inibir a ribonucleotídeo-reductase, ocorre o bloqueio da síntese de DNA, retendo as células na fase S e interrompe o ciclo celular nas fases S e G2 ⁽⁷²⁾.

As concentrações elevadas de Hb F em decorrência da ação da HU, tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocitária, dentre os quais, destaca-se o aumento dos valores de hemoglobina, do volume corpuscular médio (VCM) e redução no número de reticulócitos, leucócitos e plaquetas, diminuindo potencialmente seus papéis na lesão vascular ^(73,74,18).

A biotransformação do fármaco induz ainda à produção de óxido nítrico. Este leva à estimulação da guanilato ciclase solúvel, enzima que contém ferro heme, causando vasodilatação e resultando na produção de Hb F. A produção de óxido nítrico pode também compensar a perda de óxido nítrico endógeno, cuja concentração encontra-se diminuída por sua ligação à Hb livre, resultante da hemólise intravascular ^(18,75).

Outro resultado favorável deste agente terapêutico tem sido a diminuição da expressão de moléculas de adesão da superfície eritrocitária e plaquetária, bem como, a redução das proteínas receptoras localizadas em células endoteliais, contribuindo desse modo para a diminuição das crises vaso-oclusivas ⁽⁷³⁾.

A HU está disponível em cápsulas de gel sólido contendo 500mg do princípio ativo. A posologia deve ser baseada no peso real ou ideal do paciente, aquele que for menor. No esquema de administração, a dose inicial é de 15mg/kg/dia, dose única, sendo aumentada progressivamente até a dose máxima tolerada (DMT) que não deve ser superior a 35mg/kg/dia. A DMT é definida como a maior dose capaz de promover a melhora no curso clínico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica ⁽¹⁶⁾.

A HU é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, após administração oral. Picos de níveis plasmáticos são alcançados em 1 a 4 horas após uma dose e não há dados sobre a interação fármaco-alimento. Sua distribuição é realizada de maneira rápida e extensamente no corpo, com um volume de distribuição estimado de aproximadamente a água corporal total ^(76,77). Tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e 50% da dose oral sofre conversão através de vias metabólicas que não estão totalmente caracterizadas. Sua excreção é um processo não linear ocorrendo através de duas vias: uma saturável, provavelmente do metabolismo hepático; outra, a excreção renal de primeira ordem ⁽⁷⁷⁾.

O tratamento com HU deve ser de pelo menos 2 anos e mantido por tempo indeterminado de acordo com a resposta clínica e laboratorial do paciente ⁽¹⁶⁾. Depressão hematopoiética com aparecimento de leucopenia e eventualmente trombocitopenia são os maiores efeitos tóxicos em decorrência do uso da medicação. Outras reações adversas incluem alterações gastrointestinais, náuseas, vômitos, alopecia, erupção cutânea, potencial teratogênico e possível carcinogênese. Na ocorrência de toxicidade, a HU deve ser descontinuada até a recuperação hematológica, renal, hepática ou gastrointestinal ^(15,16).

Devido aos possíveis efeitos adversos do fármaco, a relação entre risco e o benefício deve ser cuidadosamente avaliada nos casos de: interações medicamentosas; sorologia positiva para hepatite B e C; insuficiência renal, entre outras. Pacientes com hipersensibilidade à HU, valores hematológicos não aceitáveis para o início do tratamento, mulheres gestantes, aleitamento materno e sorologia positiva para HIV, são situações que fazem parte do critério de exclusão do tratamento ⁽¹⁶⁾. Efeitos adversos deste agente terapêutico na espermatogênese também são motivos de preocupação, assim, o aconselhamento reprodutivo é uma responsabilidade contínua nessa terapêutica ⁽¹⁸⁾.

Embora haja riscos associados ao seu uso, desde a década de 90, vários estudos têm demonstrado a eficácia da HU no tratamento da DF, por determinar a melhora clínica e hematológica em consequência da diminuição de episódios vasculocclusivos, além da redução da mortalidade, com aumento da sobrevida ^(15,78).

Assim, do acúmulo de conhecimento já produzido sobre os avanços do uso da HU, estudos publicados reportam que a terapêutica foi aprovada em 1998 pelo

FDA (Food Drug Administration) para o uso em adultos clinicamente graves, com anemia falciforme ⁽⁷⁹⁾. Entre esses estudos, destaca-se o ensaio clínico randomizado conhecido como estudo multicêntrico de hidroxureia (MSH), onde foi estudado o efeito da HU na evolução da DF. Dos 299 pacientes adultos, na maioria Hb SS, 152 foram submetidos ao tratamento com o fármaco e 147 receberam placebo. Nos dois primeiros anos de seguimento, no grupo em uso de HU (doses que variaram entre 0 a 35mg/kg/dia) foram observados a redução de crises dolorosas, de episódios de STA e da necessidade de transfusão, além do aumento da Hb F quando comparado ao grupo controle. Não houve diferença na ocorrência de AVE, de óbitos e de sequestro hepático entre os dois grupos. Os efeitos adversos atribuíveis à medicação (febre, erupção cutânea, queda de cabelo e distúrbios gastrointestinais) ocorreram com frequência similar nos dois grupos, sem que nenhum efeito adverso grave tenha sido observado durante a realização do estudo ⁽⁸⁰⁾.

O acompanhamento de nove anos em pacientes participantes do MSH, com média de idade de 32 anos permitiu após o término do estudo, analisar o impacto da HU sobre a mortalidade. Os pesquisadores relataram uma redução de 40% na mortalidade ($p=0,04$) no grupo de pacientes tratados com o medicamento, em comparação com o grupo de não usuários. Pacientes em uso de HU (1,5 mortes por cada período de três meses) comparado com os que não utilizavam (2,6 mortes por cada período de três meses). Efeitos adversos decorrentes do uso do fármaco não foram observados ⁽⁶⁸⁾.

Em um estudo realizado com seis crianças, entre 5 e 17 anos, e 13 adultos com idade média de 28 anos, portadoras de Hb SS e Hb S β^0 talassemia, procurou investigar a eficácia e a tolerabilidade do uso de HU no Hemocentro de Pernambuco (HEMOPE), entre setembro de 1995 a maio de 2003. A dose inicial de HU, em crianças, foi de 10mg/kg/dia, sendo aumentada em 5mg/kg/dia, com intervalo de 8 semanas, até a dosagem de 25mg/kg/dia. Nos adultos, a dose inicial foi de 500mg/dia até o máximo de 1g/dia. A duração do tratamento foi de 50 a 259 semanas. Após o início da medicação, os pacientes eram submetidos à avaliação clínica e laboratorial a cada duas semanas com hemograma completo e contagem de reticulócitos, a cada quatro semanas com testes bioquímicos e a cada oito semanas com dosagem de Hb F. Obteve-se, nos resultados do grupo pediátrico, aumento do nível de Hb F e do Volume Corpuscular Médio (VCM), além da redução

do número de crises álgicas e de internações hospitalares. Nos adultos, houve melhora clínica com aumento do valor da Hb, redução de reticulócitos, leucócitos e plaquetas. Em ambos os grupos não foram registrados toxicidades ⁽⁸¹⁾.

Estudos de coorte com o uso de HU em longo prazo com pacientes falciformes possibilitaram evidenciar redução das taxas de morbimortalidade, quando comparado aos que não utilizaram a medicação ^(68,82). No entanto, a exposição crônica de HU pode levar ao desenvolvimento de neoplasias, especialmente leucemia aguda ⁽⁸³⁾.

Embora, o aparecimento de malignidade hematológica possa ocorrer após o uso do agente terapêutico, nos resultados publicados do acompanhamento de crianças belgas em uso de HU, entre 1993 e 2002, não foi relatado o aumento na incidência de neoplasias ⁽⁸⁴⁾. Sendo assim, a existência e magnitude de tal aumento de risco permanece objeto de debate, por dados não conclusivos, devido a falta de estudos em longo prazo ^(18, 83).

Considerando a elevada ocorrência de complicações clínicas e óbitos em uma faixa etária jovem na DF grave, como também os potenciais efeitos adversos atribuíveis à HU. Cabe ressaltar, porém, que o tratamento com este medicamento mesmo parecendo viável, eficaz e desprovido de qualquer toxicidade grave, requer atenção e investigação criteriosa quanto aos possíveis efeitos adversos ⁽¹⁵⁾. Neste sentido, a Portaria Ministerial nº 55/2010 teve como objetivo, aperfeiçoar as diretrizes nacionais com relação ao diagnóstico, tratamento e monitoramento dos indivíduos com DF, estabelecendo um protocolo de recomendações quanto ao uso da HU ⁽¹⁶⁾.

2.4.5 Sobrevida em doença falciforme

Estudos de sobrevida com pacientes falciformes demonstram que as taxas de mortalidade da doença, vêm diminuindo expressivamente ao longo das últimas décadas ^(85,86,87). Esse fato deve-se a implantação de programas para o diagnóstico precoce e consequente instituição e implementação de medidas profiláticas de tratamento, já a partir do período neonatal ^(86,88). Além disso, o desenvolvimento de centros especializados, com o pronto atendimento por equipes de saúde treinadas, vem contribuindo para uma melhor sobrevida desses pacientes ⁽⁸⁹⁾.

Em 1970, a média de sobrevida, para os indivíduos norte-americanos com a forma homozigótica (SS), era de 20 anos ⁽⁹⁰⁾. No entanto, após a implantação dos programas de diagnóstico neonatal, com acompanhamento efetivo e atenção integral ao paciente, a criança com genótipo SS passou a apresentar 85% de chance de sobrevida aos 20 anos ⁽⁹¹⁾. Sendo assim, com o avanço no tratamento, estudos de sobrevida demonstram que a expectativa de vida vem melhorando consideravelmente, como constatado na coorte CSSCD (The Cooperative Study of Sickle Cell Disease), em que paciente com genótipo SS, a média de óbito foi em torno de 42 anos para homens e de 48 anos para mulheres ⁽⁸⁵⁾.

Em outra coorte realizada na Jamaica, com 290 óbitos dentre 3.301 pacientes com genótipo SS, foi detectada sobrevida mediana de 58,5 anos nos pacientes do sexo feminino e 53 anos nos do sexo masculino ⁽⁹²⁾. Já no estudo epidemiológico de internações hospitalares por DF no Brasil, a mediana da idade dos óbitos foi de 26,5 anos na Bahia, 30 anos em São Paulo e de 31,5 anos no Rio de Janeiro, evidenciando baixa idade no momento do óbito e diferença entre as idades dos óbitos segundo o local de ocorrência no nosso País ⁽⁹³⁾.

Além da detecção precoce da DF, com instituição de medidas preventivas de tratamento, a introdução da HU parece também ter contribuído, igualmente, para a redução da mortalidade entre adultos. Estudos publicados mostram que a terapia com HU para os casos mais graves é uma medida que vem mudando a história atual da doença e a maior exposição ao fármaco parece ter melhorado a sobrevida ^(87,70,82).

Nesse sentido, um estudo com crianças e adultos jovens para avaliar a eficácia e toxicidade da HU em longo prazo demonstrou que, em pacientes com no mínimo cinco anos de acompanhamento, verificou-se uma diferença significativa na diminuição do número e dos dias de hospitalizações ao longo do tratamento quando comparados com período anterior ao uso da terapia com HU. A probabilidade de não sofrer qualquer evento ou crise vaso-oclusiva requerendo hospitalização durante os cinco anos de tratamento foi de 47% quando comparada com o período anterior ao tratamento (55%) ⁽⁶⁷⁾.

Recentemente, um estudo prospectivo realizado em Atenas, na Grécia, objetivou avaliar a eficácia da HU, em um período de seguimento médio de oito anos

para os usuários de HU e cinco para não-usuários. Resultados mostraram que a HU produziu uma redução na frequência de graves crises dolorosas, nas transfusões, nas internações hospitalares e na incidência de STA. A probabilidade de 10 anos de sobrevida foi de 86% e 65%, respectivamente, para os pacientes em uso e os não-usuários de HU ⁽⁷⁰⁾.

Embora, vários estudos mostram maior incidência de óbitos em uma faixa etária jovem e menor sobrevida entre pacientes com HbSS ^(91,94,95), observa-se hoje, face ao expressivo avanço no manejo da DF, a mudança da mortalidade em direção as fases mais tardias do desenvolvimento da doença. Ademais, as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias no âmbito do SUS, têm como objetivo proporcionar aumento da longevidade desta clientela ⁽⁹⁶⁾, o que tem sido um grande desafio. Nesse sentido, não se pode deixar de enfatizar que estudos de probabilidades de sobrevida permitem avaliar os métodos diagnósticos e terapêuticos, conhecer o comportamento da doença e seu prognóstico, possibilitando uma abordagem realista que proporcione maior qualidade de vida aos indivíduos acometidos pela doença ⁽⁹⁷⁾.

2.4.6 Epidemiologia da doença falciforme

As hemoglobinopatias são as doenças genéticas mais frequentes na população humana e segundo estimativas da OMS, sua incidência global é de aproximadamente 4,5% da população mundial ⁽¹⁷⁾. No passado, se distribuíam geograficamente apenas nas áreas tropicais e subtropicais, cuja explicação se fundamenta na vantagem genética seletiva conferida pelos estados heterozigotos falcêmicos e talassêmicos, contra as infecções endêmicas causadas pelos plasmódios da malária. No entanto, devido ao aumento dos movimentos migratórios ocorridos em diversas regiões, com conseqüente miscigenação, acabaram-se por difundir em áreas antes tida como não endêmicas, como no Continente Americano e no Norte da Europa ⁽⁹⁸⁾.

A DF (SS, SC e S/β talassemia) é uma hemoglobinopatia grave e tem elevada prevalência na população mundial. No Brasil, sua introdução ocorreu com maior intensidade entre os séculos XVI e XIX, motivada pelo comércio e tráfico de escravos africanos ⁽⁹⁾ constituindo, portanto, um dos mais importantes problemas se

saúde pública brasileira, em virtude das características epidemiológicas que apresenta. Segundo o PNTN, dados do Ministério da Saúde, 2009, nascem no Brasil cerca de 3.500 crianças/ano com DF e 200.000 portadoras do traço falciforme ⁽³⁾. Com base nesses dados epidemiológicos, estima-se que atualmente, 20 a 30 mil brasileiros possuem a doença ⁽⁷⁾.

Em alguns estados brasileiros, vários estudos populacionais têm sido realizados com o intuito de estabelecer a prevalência do gene da Hb S na população, uma vez que esta tem origens raciais diversas e é marcada por diferentes graus de miscigenação. Sendo assim, há uma distribuição variada entre os estados, com 6% a 10% de prevalência nas regiões Norte e Nordeste, seguido da região Sudeste com 2% a 3% e da região Centro-Oeste com 3,1% ⁽³³⁾.

Na região Centro-Oeste, especificamente em Mato Grosso do Sul, dados epidemiológicos relevantes, tem demonstrado a presença da Hb S na população. Em 2001, um estudo, com o objetivo de verificar a presença de hemoglobinopatias em comunidades afro-brasileiras no estado, verificou que entre 463 indivíduos analisados, a prevalência encontrada foi 3,85% de Hb AS, não sendo verificados casos de anemia falciforme ⁽⁹⁹⁾.

Um estudo que procurou avaliar o PNTN no município de Dourados/MS, entre 2000-2005, mostrou que a incidência de hemoglobinas anômalas foi de 1,75%. Dos três tipos de heterozigose detectados (Hb AS, Hb AC, Hb AD) o traço falciforme foi o mais incidente, ocorrendo em 1,37% dos 13.835 recém-nascidos triados, não revelando, portanto, a identificação de casos de DF ⁽¹⁰⁰⁾. Já os dados de TN realizada no IPED-APAE/MS no período de 2000 a 2010 mostraram em seus resultados, 36 casos de Hb SS, 14 de Hb SC, um de Hb SD e 5.613 de traços falciformes (Hb AS), dos 372.782 recém-nascidos triados no estado de Mato Grosso do Sul ^(10,11).

Em outro estudo realizado no Serviço Ambulatorial de Ginecologia do Hospital Universitário/ UFMS/MS, observou-se que 12% de 233 gestantes estudadas apresentaram alguma alteração genética referente à hemoglobinopatias, sendo Hb AS 3%, Hb AC 0,8% e 0,4% de talassemia β intermediária. Cabe ressaltar, porém, que houve 18 casos (7,8%) em que não foi possível chegar ao diagnóstico

conclusivo, por necessitar de exames complementares, mas que sugere Hb H que está relacionada à talassemia alfa ⁽¹⁰¹⁾.

Recentemente, outras pesquisas epidemiológicas envolvendo DF foram realizadas no estado, tais como, avaliação da sobrecarga e qualidade de vida de cuidadores de pacientes com anemia falciforme ⁽¹⁰²⁾; identificação dos haplótipos do gene β^S e aspectos hematológicos em pacientes com anemia falciforme de Campo Grande/MS ⁽¹⁰³⁾; complicações intercorrentes no período gestacional e o resultado perinatal de pacientes com hemoglobinopatias acompanhadas no Setor de Gestação de Alto Risco ⁽¹⁰⁴⁾ e avaliação dos parâmetros hematológicos e incidência de episódios decorrentes de vaso-oclusão na pessoa com anemia falciforme, antes e depois do tratamento com hidroxiureia ⁽¹⁰⁵⁾.

Dessa forma, além de Mato Grosso do Sul contribuir com informações relevantes acerca da incidência e prevalência da DF em nosso País, vem fornecendo subsídios para que ações de saúde nos diferentes níveis de atenção sejam incorporadas e praticadas pelos profissionais envolvidos na assistência, visando, portanto, a prevenção e promoção   saúde do paciente falciforme.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o programa de triagem neonatal, uso de hidroxiureia em relação aos eventos agudos, internações, mortalidade e sobrevida em pessoas com doença falciforme em Mato Grosso do Sul.

3.2 Específicos

- Avaliar a abrangência e a eficiência do fluxo de etapas do Programa de Triagem Neonatal na identificação da hemoglobina S, no período de 2006 a 2010;
- Estimar a ocorrência de eventos agudos em pacientes internados com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia;
- Estimar a probabilidade acumulada de sobrevida das pessoas com doença falciforme em uso ou não de hidroxiureia;
- Descrever a mortalidade em usuários ou não de hidroxiureia com doença falciforme.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

A pesquisa foi desenvolvida por meio de estudos observacionais analíticos com coleta retrospectiva. O primeiro foi do tipo seccional ou transversal, com resultados obtidos do programa de triagem neonatal (PNTN/MS) para hemoglobinopatias, entre os meses de Janeiro a março de 2011.

O segundo e o terceiro foram coortes, com coleta de dados secundários em prontuários de pacientes com doença falciforme, internados em duas instituições públicas, entre os meses de novembro de 2010 e outubro de 2011.

4.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido na cidade de Campo Grande/MS em três principais serviços de atendimento às pessoas com doença falciforme: IPED-APAE/MS (Instituto de Pesquisas, Estudo e Diagnósticos da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais), onde são realizados todos os exames de triagem neonatal para detecção de hemoglobinopatias no Estado de Mato Grosso do Sul; Hospital Maria Aparecida Pedrossian (Núcleo de Hospital Universitário da UFMS), um hospital com gestão municipal e esfera administrativa federal, que atende exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e possui 254 leitos; e o Hospital Regional do Mato Grosso do Sul-Rosa Pedrossian, hospital geral com gestão municipal, esfera administrativa estadual, capacidade para 312 leitos e com atendimento exclusivo pelo SUS ⁽¹⁰⁶⁾.

4.3 População e amostra

A população de estudo foi constituída por pessoas com “Doença Falciforme” D57.0 (anemia falciforme com crise), D57.2 (transtornos falciformes heterozigóticos duplos) e pessoas com “Traço Falciforme” (D57.3), de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID 10).

Foram excluídos indivíduos com outras hemoglobinopatias, e pacientes gestantes.

4.4 Procedimentos para a coleta de dados

Para atender o primeiro objetivo, foram selecionados os dados dos resultados de triagem neonatal para hemoglobinopatias do IPED-APAE em Mato Grosso do Sul no período de 2006 a 2010. Nesta etapa foram analisadas 181.973 triagens para hemoglobinopatias com informações referentes ao ano da triagem; municípios; data de nascimento; data da coleta do exame; idade no momento da coleta; data da emissão do resultado; diagnóstico e idade da criança no momento da primeira consulta.

No estudo, incluíram-se os resultados do teste do pezinho que apresentaram o diagnóstico de doença falciforme, assim descritos: anemia falciforme (FS), duplo heterozigoto-SC (FSC), duplo heterozigoto-SD (FSD) e traço falciforme (FAS), conforme registro no banco de dados do IPED-APAE. Foram excluídas as triagens que possuíam outras hemoglobinopatias não falciformes, como traço Hb C (FAC), traço Hb D (FAD), hemoglobinopatia C (FC) ou fichas com informações incompletas.

Para análise, utilizou como indicadores de avaliação a abrangência do PNTN e a eficiência do fluxo de etapas.

Para atendimento dos segundo, terceiro e quarto objetivos deste estudo, foram utilizados dados secundários por meio de consulta aos prontuários de pacientes com doença falciforme internados no NHU/UFMS e Hospital Regional Rosa Pedrossian no período de 1980 a 2010.

Os dados foram pesquisados no Serviço de Arquivo Médico (SAME) de cada um dos hospitais, onde a lista nominal era entregue previamente e os funcionários responsáveis desse serviço levantavam a existência do prontuário. Após a seleção, estes eram analisados e os dados eram transcritos para o instrumento, elaborado pela pesquisadora, no entanto, modificado de outro estudo com doença falciforme⁽¹⁰⁷⁾ (Apêndice), constituído pelo perfil sócio-demográfico, motivos e número de internações, uso ou não de hidroxíureia (HU) aspectos clínicos da doença e óbitos.

Neste levantamento, foram incluídos pacientes de todas as idades, com diagnóstico médico de doença falciforme de acordo com a 10^a revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID 10): D57.0 (anemia falciforme com crise) e D57.2 (transtornos falciformes heterozigóticos duplos), confirmado por eletroforese de hemoglobina e internação com permanência hospitalar mínima de 24 horas. Foram excluídos aqueles que apresentavam outras hemoglobinopatias, traço falciforme (D57.3) e anemia falciforme sem crise (D57.1).

Para estimar a ocorrência de eventos agudos em pacientes internados com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia, segundo objetivo específico deste estudo, foram incluídos, 32 pacientes com anemia falciforme, que se encontravam em tratamento nos serviços de hematologia; que faziam uso do fármaco pelo menos há dois anos e com internações devido à ocorrência de eventos agudos. Foram excluídos todos os casos que não utilizavam a HU; aqueles que tiveram o tratamento definitivamente interrompido; casos de óbitos, boletim de emergência e/ou atendimento ambulatorial, que não foram considerados como casos de internação e internações por outros motivos.

As variáveis hematológicas coletadas foram: hemoglobina fetal (Hb F); concentração de hemoglobina total; hematócrito; eritrócito ou hemácias; leucócitos, neutrófilos absolutos e plaquetas, entre os momentos antes e depois do uso de HU.

As variáveis clínicas foram: hidroxiureia (data de início, idade no momento da instituição do medicamento, dose inicial, dose final, tempo médio de exposição), eventos agudos decorrentes da vaso-oclusão e número de transfusões antes e depois do uso de HU.

Outras variáveis coletadas foram referentes às internações em geral e aquelas com analgésicos não opioides, analgésicos opioides e com antibióticos.

Para estimar a probabilidade acumulada de sobrevida e descrever mortalidade e causas de mortes em usuários ou não de hidroxiureia com doença falciforme, terceiro e quarto objetivos específicos do estudo, os resultados foram calculados a partir do total de pacientes (n=63) em uso ou não de hidroxiureia, dentre os quais 48 encontravam-se em tratamento no serviço, 10 foram a óbito e cinco abandonaram o tratamento na instituição.

As variáveis para caracterização da amostra foram: diagnóstico médico, gênero e idade. Para estimar a sobrevida as variáveis foram: data do diagnóstico; tempo de acompanhamento após admissão no serviço; desfechos; uso ou não de hidroxiureia (HU), dosagem inicial e final da HU, idade no momento da indicação do fármaco, níveis de Hb F antes e após o uso de HU. Para a mortalidade foram: gênero; idade; genótipo; número de óbitos e suas causas.

4.5 Análise dos dados

Para a construção do banco de dados foi utilizado o programa Microsoft Excel- Windows 95. Na análise estatística do primeiro objetivo, as medidas descritivas foram calculadas com o programa SAS para Windows versão 9.0. No cálculo da cobertura do PNTN, utilizou-se a fórmula: $\text{cobertura} = \frac{\text{número de rastreados}}{\text{número de nascidos vivos}} \times 100$. As prevalências foram estimadas por ponto e por intervalo de confiança (IC) de 95%.

No segundo objetivo, a análise dos resultados, em relação a comparação entre os momentos antes e depois do uso de hidroxiureia foi realizada por meio do teste de Wilcoxon, quando as amostras não passaram no teste de normalidade, ou por meio do teste t-student pareado, quando elas passaram no teste de normalidade. Os demais resultados das variáveis avaliadas no estudo foram apresentados, na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráfico. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SigmaStat, versão 3.5, considerando um nível de significância de 5% ⁽¹⁰⁸⁾.

Para determinação da probabilidade de sobrevida e mortalidade, terceiro e quarto objetivos específicos, foi utilizado o método de Kaplan-Meier ⁽⁹⁷⁾, considerado como marco inicial a data do diagnóstico médico confirmado e, como encerramento, o óbito ou abandono. Os cálculos de sobrevida foram realizados com uso do software SPSS (Statistic Package for Social Sciences) versão 10.0 e, para comparação entre as curvas de sobrevida, foi utilizado o método de Log Rank. O nível de significância considerado para o estudo foi de 0,05. Para cálculo da probabilidade de associação entre as características analisadas e o gênero foi utilizado o teste *Mann Whitney*.

4.6 Aspectos éticos

Precedendo a coleta de dados, o projeto foi encaminhado às instituições de saúde juntamente com pedido de autorização para desenvolvimento da pesquisa. Após o deferimento da solicitação, a proposta foi encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS) e aprovada com protocolo nº 1.822/2010/UFMS. A seguir foi entregue uma cópia da carta de aprovação do CEP/UFMS a cada instituição, permitindo o acesso aos dados.

5 RESULTADOS

De acordo com os objetivos propostos e metodologia utilizada, o estudo teve como produtos três artigos originais que serão apresentados a seguir na íntegra: 1) estudo seccional, envolvendo crianças rastreadas especificamente em hemoglobinopatias nos 78 municípios de Mato Grosso do Sul; 2) estudo de coorte retrospectiva onde se estimou a ocorrência de eventos agudos em pacientes internados com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia 3) estudo de coorte retrospectiva onde estimou-se por meio desse, a probabilidade acumulada de sobrevida e descreveu-se a mortalidade e causas de mortes em pacientes internados com doença falciforme.

5.1 ARTIGO 1

Abrangência e eficiência do Programa de Triagem Neonatal na identificação da hemoglobina S.

(Aprovado na Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2012)

RESUMO

Objetivo: Avaliar a abrangência e a eficiência do fluxo de etapas do programa de triagem na identificação da hemoglobina S.

Métodos: estudo seccional com resultados do teste do pezinho, pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência, no IPED-APAE/MS de 2006 a 2010. Variáveis pesquisadas: ano; número de crianças nascidas vivas; municípios; total de triagens; índice de cobertura; prevalência; tempo decorrido entre o nascimento da criança e a coleta do exame; idade no momento do diagnóstico; idade da criança no momento da primeira consulta; e tempo decorrido entre o diagnóstico e a primeira consulta.

Resultados: Ao longo dos cinco anos, a média do índice de cobertura foi de 91,77%. A prevalência de FAS (1,65%) e FS (0,011%). A coleta do exame, em 43,48% das crianças, ocorreu do segundo ao sétimo dia de vida. A idade da criança, no momento do diagnóstico, foi de 28 dias em 87,80% dos triados. A primeira consulta e o tempo decorrido entre o diagnóstico e a primeira consulta apontaram o ano de 2010 com médias menores que os demais anos (58,8 e 46,4 dias, respectivamente).

Conclusões: A abrangência do PNTN para as hemoglobinopatias no Estado evidencia bom desempenho, garantindo à população acesso ao diagnóstico de Hb S. Eficiência é um indicador apropriado para avaliação dessas etapas. Recomenda-se capacitação dos sujeitos envolvidos, pesquisas que avaliem assistência à criança acometida e aconselhamento genético às mães.

Descritores: Triagem neonatal; Hemoglobina falciforme; Hemoglobinopatias

Scope and efficiency of the Newborn Screening Program in identifying hemoglobin S

ABSTRACT

Objective: To evaluate the scope and efficiency of the phases of the screening program in identifying hemoglobin S.

Methods: A cross-sectional study developed with the results of the heel prick test, by the high performance liquid chromatography method, at IPED-APAE/MS, from 2006 to 2010. Variables: year; number of live births in the municipalities; total screening; coverage ratio; prevalence; time elapsed between child birth and blood collection; age at diagnosis; the child's age at the time of the first visit; and the time between diagnosis and first visit.

Results: Over the five years, the average of coverage ratio was 91.77%. The prevalence of FAS and FS was 1.65% and 0.011%, respectively. The blood collection in 43.48% of children occurred from the second and seventh day. The age at diagnosis was 28 days in 87.80% of the screened children. The first consultation and the time between diagnosis and the first visit pointed to the year 2010 as that with the lowest averages (58.8 and 46.4 days, respectively).

Conclusions: The scope of the program highlights the accessibility of a large number of people to the diagnosis. Efficiency is a suitable indicator to assess the phases. Three points are recommended: training of individuals involved, studies assessing the assistance to the child, and genetic counseling to the mothers.

Keywords: Neonatal screening; Hemoglobin S; Hemoglobinopathies

INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são doenças genéticas herdadas recessivamente, englobando a doença falciforme e as talassemias ⁽¹⁾. A presença da hemoglobina S (Hb S) predominante na doença falciforme consiste na alteração que a caracteriza como uma hemoglobinopatia estrutural, enquanto a talassemia é uma hemoglobinopatia de síntese. O grupo da Hb S vem predominando em triagens realizadas no Estado ^(2,3). Para explicar esses achados, há necessidade de

pesquisas futuras. No entanto este estudo corrobora com o desenvolvido em Dourados-MS em relação à utilização da técnica de biologia molecular para confirmar diagnóstico de algumas hemoglobinopatias ⁽⁴⁾.

A Hb S pode ser encontrada no estado heterozigoto (traço falciforme), considerado assintomático, sem doença; homozigoto (hemoglobinopatia SS, ou anemia falciforme); ou, ainda, em associações com outras alterações da hemoglobina S, S β Talassemia, hemoglobinopatia SC, SD e outras ^(5,6). Devido à complexidade clínica e mortalidade em todo o mundo, essas alterações genéticas, especificamente a doença falciforme, contribuíram para a implantação de programas comunitários ⁽⁷⁾.

No Brasil, em 2001, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria n. 822/01, incluiu a pesquisa de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) em 12 estados brasileiros, caracterizado por três fases de implantação ⁽⁸⁾. Em Mato Grosso do Sul, o programa encontra-se na fase II, sob responsabilidade do Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnóstico da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (IPED-APAE). Em relação à abrangência, o índice de cobertura vem se solidificando no Estado, como evidenciado em 2002, pelo percentual de 92,06% ⁽²⁾. A partir daí, não houve registro de cobertura inferior a 87,41% ⁽²⁾.

Para que o PNTN consiga atender as metas propostas ⁽⁸⁾, é fundamental estabelecer avaliações periódicas e divulgar os resultados às autoridades públicas competentes, a fim de aperfeiçoá-lo. A avaliação da abrangência e da eficiência do programa permite seu monitoramento, visando à melhoria do atendimento às necessidades da população ⁽⁹⁾.

Nesse sentido, a problemática a ser enfatizada neste estudo não é apenas avaliar a abrangência (cobertura), mas identificar quais as etapas do PNTN (eficiência) que necessitam de aprimoramento. Dessa maneira, elegeu-se, como indicador de avaliação, a eficiência do fluxo de etapas do PNTN.

O presente trabalho estabeleceu como objetivo avaliar a abrangência e a eficiência do fluxo de etapas do programa de triagem na identificação da hemoglobina S, em Mato Grosso do Sul, no período de 2006 a 2010.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo seccional, com resultados obtidos pelo PNTN-IPED-APAE, envolvendo 181.973 crianças rastreadas especificamente em hemoglobinopatias nos 78 municípios de Mato Grosso do Sul, com informações obtidas dos 923 postos de coleta cadastrados, no período de 2006 a 2010. As variáveis pesquisadas para avaliar a abrangência foram: ano, nascidos vivos ⁽¹⁰⁾, total de triagem, índice de cobertura e a prevalência para as hemoglobinopatias encontradas em Mato Grosso do Sul, exceto as talassemias.

As variáveis pesquisadas para analisar a eficiência foram: tempo decorrido entre o nascimento da criança e a coleta do exame, idade no momento do diagnóstico, idade da criança no momento da primeira consulta, e tempo decorrido entre o diagnóstico e a primeira consulta. Essas variáveis se referiram ao grupo de doença falciforme por ser mais frequente no Estado.

No agendamento do banco do IPED-APAE, obteve-se a data da primeira consulta. O tempo decorrido entre o diagnóstico e a primeira consulta foi calculado a partir da data de expedição do diagnóstico e da primeira consulta.

As etapas do fluxo de triagem, no IPED-APAE, são realizadas em conformidade com os critérios técnicos estabelecidos no Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal ⁽⁸⁾.

O fluxo inicia com a coleta do sangue para os testes, feita em papel-filtro (Schleicher & Schuell 903), por punção do calcanhar, nas Unidades de Saúde, Estratégia da Saúde da Família, maternidades e hospitais, por membro da equipe de enfermagem ou por técnico treinado para essa finalidade.

Após a coleta e secagem do material, a amostra é colocada em um envelope próprio para material biológico, com porte pago, e postado em qualquer unidade dos correios. Municípios com fluxo de ambulância para Campo Grande adotam o procedimento de encaminhar a amostra diretamente ao laboratório de triagem neonatal.

No laboratório, o material é classificado, observando-se a qualidade da amostra sanguínea, o preenchimento dos dados e a idade da criança no momento da coleta. Os critérios adotados para reprovação são: amostra inadequada (visual); amostra insuficiente (pouco material, o que impossibilita a realização de todas as

provas); amostra precoce (quando coletada com menos de 48 horas de vida). As amostras reprovadas de acordo com os critérios acima são encaminhadas ao setor de busca ativa para realização de nova coleta de sangue, sendo que somente constam deste estudo as amostras válidas.

A triagem de hemoglobinopatias é realizada pelo sistema VARIANT[®] Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), sendo essa triagem qualitativa, observando a presença de hemoglobinas normais F e A e anormal, hemoglobinas S, D, C e E, recolhidas no papel filtro em eluatos de discos de sangue colhidas do calcanhar dos recém-nascidos.

A metodologia adotada é reconhecida como padrão ouro pelo Ministério da Saúde, estando os laudos disponíveis em três formas: laudo web, para as unidades de saúde que possuem recursos de internet; laudo impresso e via correio para todas as unidades, independente do porte; laudo via e-mail para as unidades que, por essa forma, solicitam os resultados.

Os recém-nascidos com resultados suspeitos para hemoglobinopatias são agendados para a primeira consulta, no IPED-APAE, com o hematologista. Após a primeira consulta, é feito um acompanhamento até o primeiro ano de vida e, posteriormente, são encaminhados ao Hospital Regional de Campo Grande para confirmação do diagnóstico.

A pesquisa foi aprovada com protocolo nº 1.822/2010/UFMS. Na análise estatística, as medidas descritivas foram calculadas com o programa SAS para Windows versão 9.0. Para o cálculo da cobertura do programa, utilizou-se a fórmula: $\text{cobertura} = \frac{\text{número de rastreados}}{\text{número de nascidos vivos}} \times 100$. As prevalências foram estimadas por ponto e por intervalo de confiança (IC) de 95%.

RESULTADOS

Neste estudo, com base no número de nascidos vivos, o índice de cobertura variou durante o período de cinco anos, destacando o ano de 2006 com o maior índice (94,26 %) e o ano de 2010 com menor índice (89,69%) (**Tabela 1**).

Do total de 181.973 triagens submetidas ao PNTN para rastreamento de hemoglobinopatias, 3.040 foram diagnosticadas com a hemoglobina S (Hb S), em diferentes associações genotípicas; 20 casos tiveram diagnóstico de FS; oito

apresentaram resultado para FSC; um para FSD e 3.011 apresentaram FAS, a forma assintomática da doença.

Tabela 1- Total de triagens e índice de cobertura em crianças triadas no IPED-APAE, segundo nascidos vivos, Mato Grosso do Sul, 2006 a 2010.

| Ano | Nascidos Vivos | Total de Triagem | Índice de cobertura (%) |
|--------------|----------------|------------------|-------------------------|
| 2006 | 39.309 | 37.054 | 94,26 |
| 2007 | 38.378 | 34.824 | 90,74 |
| 2008 | 41.045 | 37.693 | 91,83 |
| 2009 | 39.979 | 36.898 | 92,29 |
| 2010 | 39.587 | 35.504 | 89,69 |
| Total | 198.298 | 181.973 | 91,77 |

Sistema de Informações de Nascidos Vivos do Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde de Mato Grosso do Sul (SINASC/DATASUS/MS)
 IPED/APAE: Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

Ao analisar a prevalência entre as 181.973 crianças triadas (**Tabela 2**), verifica-se que a Hb S é a hemoglobinopatia mais frequente, sendo que FAS foi a mais prevalente no ano de 2007. Quanto à anemia falciforme, forma homozigótica, o resultado foi de 0,011%, com prevalência de um caso para 9.098 crianças triadas.

Tabela 2- Prevalências de hemoglobinopatias estimadas por ponto e por intervalo de confiança de 95% em crianças triadas no IPED-APAE, Mato Grosso do Sul, 2006 a 2010.

| FAS | | | | |
|-------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| Ano | Crianças Triadas | Número de casos | Prevalência(%)* | IC(95%)** |
| 2006 | 37.054 | 625 | 1,686 | 1,655- 1,719 |
| 2007 | 34.824 | 652 | 1,872 | 1,830- 1,917 |
| 2008 | 37.693 | 598 | 1,586 | 1,550- 1,624 |
| 2009 | 36.898 | 508 | 1,376 | 1,343- 1,411 |
| 2010 | 35.504 | 628 | 1,768 | 1,724- 1,814 |
| Todo | 181.973 | 3011 | 1,654 | 1,637- 1,671 |
| FS | | | | |
| Ano | Crianças Triadas | Número de casos | Prevalência(%)* | IC(95%)** |
| Todo | 181.973 | 20 | 0,011 | 0,0096- 0,012 |
| FSC | | | | |
| Ano | Crianças Triadas | Número de casos | Prevalência(%)* | IC(95%)** |
| Todo | 181.973 | 8 | 0,0044 | 0,0035- 0,0056 |
| FSD | | | | |
| Ano | Crianças Triadas | Número de casos | Prevalência(%)* | IC(95%)** |
| Todo | 181.973 | 1 | 0,0005 | 0,0002- 0,0013 |

*Estimativa da prevalência por ponto; **estimativa da prevalência por intervalo de confiança de 95%.
 FAS: traço falciforme; FS, FSC e FSD: doenças falciformes.

Com relação aos intervalos de tempo decorridos entre o nascimento e a coleta do exame de triagem neonatal, observa-se, na **Tabela 3**, que, dentre as crianças triadas com Hb S, 161 (5,3%) foram submetidas ao teste antes das 48 horas de vida; 1.322 (43,48%) encontravam-se entre o segundo e sétimo; e 1.401 (46,1%) entre o oitavo e o trigésimo dia. Do total, 46 (1,5%) apresentaram resultados para FAS; no entanto não tinham registro da idade no momento da coleta.

Tabela 3- Ocorrência de casos de traço e doença falciforme, segundo idade em dias, no momento da coleta do teste de triagem neonatal, IPED-APAE-Mato Grosso do Sul, 2006 a 2010.

| Idade (dias) | FAS | FS | FSC | FSD | Total |
|---------------------|--------------|-----------|----------|----------|--------------|
| 00 --- 01 | 160 | 1 | 0 | 0 | 161 |
| 02 --- 07 | 1.307 | 9 | 5 | 1 | 1.322 |
| 08 --- 30 | 1.390 | 10 | 1 | 0 | 1.401 |
| 31 --- 60 | 91 | 0 | 1 | 0 | 92 |
| 61 --- 90 | 7 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| 91 --- 100 | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| 101 --- 200 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 201 --- 300 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| > 300 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Sem registro | 46 | 0 | 0 | 0 | 46 |
| Total | 3.011 | 20 | 8 | 1 | 3.040 |

FAS: traço falciforme; FS, FSC e FSD: doenças falciformes.

Os dados relativos à ocorrência de casos de traço e doença falciforme, segundo a idade em dias, no momento do diagnóstico, apontam que, dentre as crianças triadas, 2.669 eram neonatos (0 a 28 dias) e 371 tinham mais de 28 dias. Dentre os neonatos, 24 apresentaram genótipos de doença falciforme (18 com FS, cinco com FSC e um com FSD) e 2.645 genótipos de traço falciforme (FAS).

Em relação às crianças acima de 28 dias no momento do diagnóstico, ocorreram cinco casos da doença (dois FS e três FSC) e 366 FAS.

Quanto à idade da criança no momento da primeira consulta, com diagnóstico de doença falciforme, o ano de 2009 destacou-se com a média de 112,3 dias (n=7; mediana=81 dias; faixa de variação: 50 a 217), enquanto que, em 2010, houve uma diminuição da idade da primeira consulta, com média de 58,8 dias (n=8; mediana=40,5 dias; faixa de variação: 31 a 148) (**Tabela 4**).

Tabela 4- Idade da criança, em dias, por ocasião da primeira consulta, segundo diagnóstico, a partir do resultado de triagem neonatal no IPED-APAE, Mato Grosso do Sul, 2006 a 2010 (n=29).

| Ano | N | Média | Mediana | Min | Max |
|------|---|-------|---------|------|-------|
| 2006 | 8 | 110,4 | 97,0 | 61,0 | 201,0 |
| 2007 | 5 | 68,6 | 46,0 | 23,0 | 146,0 |
| 2008 | 1 | 71,0 | 71,0 | 71,0 | 71,0 |
| 2009 | 7 | 112,3 | 81,0 | 50,0 | 217,0 |
| 2010 | 8 | 58,8 | 40,5 | 31,0 | 148,0 |

O tempo decorrido entre o diagnóstico para doença falciforme e a primeira consulta, demonstrado na **Tabela 5**, evidenciou o ano de 2006 com maior média de dias em relação aos demais anos, 86,8 dias (n=8; mediana=63,5 dias; faixa de variação: 50 a 154). Em 2010 a média de dias foi menor entre o diagnóstico e o início da primeira consulta, (46,4 dias), (n=8; mediana=28 dias; faixa de variação: 4 a 135).

Tabela 5- Tempo entre a data do diagnóstico e a primeira consulta, segundo resultado de triagem neonatal no IPED-APAE, Mato Grosso do Sul, 2006 a 2010 (n=29).

| Ano | N | Média | Mediana | Min | Max |
|------|---|-------|---------|------|-------|
| 2006 | 8 | 86,8 | 63,5 | 50,0 | 154,0 |
| 2007 | 5 | 55,4 | 38,0 | 4,0 | 130,0 |
| 2008 | 1 | 57,0 | 57,0 | 57,0 | 57,0 |
| 2009 | 7 | 83,9 | 70,0 | 43,0 | 131,0 |
| 2010 | 8 | 46,4 | 28,0 | 4,0 | 135,0 |

DISCUSSÃO

A cobertura média do PNTN, no presente estudo, foi de 91,77% entre 2006 e 2010, com maior índice em 2006 (94,26%). Em estudo realizado no Distrito Federal, a cobertura foi de 83,4%, em 2006 ⁽¹¹⁾; na Bahia, no período de 2007 a 2009, a média da cobertura foi de 88,9% ⁽¹²⁾. A meta nacional do PNTN é alcançar a cobertura de 100% ⁽⁸⁾.

As diferenças entre as regiões brasileiras podem ser justificadas pela estrutura e organização dos serviços. A captação dos nascidos vivos, número de postos de coleta, envio das amostras em tempo adequado e a articulação entre as

etapas do processo são fundamentais ao programa. Quanto à equidade do acesso, os serviços locais devem se atentar aos nichos populacionais devido ao risco de omissão da coleta, dada a heterogeneidade cultural, social e econômica no Mato Grosso do Sul, que faz fronteira com Bolívia e Paraguai e dispõe da segunda maior população indígena do País ⁽¹³⁾.

Em relação à prevalência das hemoglobinopatias neste estudo, os resultados mostraram que, das 181.973 crianças submetidas à triagem do PNTN, em 3.040 evidenciou-se a Hb S (FS) em diferentes associações genotípicas, alcançando 1,67% dos indivíduos triados.

Esse achado confirma os descritos na literatura, isto é, no Brasil a Hb S é a mais frequente das hemoglobinopatias, destacando-se pela alta prevalência e potencial de morbidade ⁽¹⁴⁾. Corrobora esses resultados a pesquisa epidemiológica desenvolvida em Mato Grosso do Sul, no período de 2000 a 2005, que obteve, dentre as crianças triadas, 2.624 (1,38%) com Hb S em diferentes associações genotípicas ⁽²⁾.

No presente estudo, a maior prevalência encontrada para FAS foi 1,87%, em 2007. Esses achados posicionam Mato Grosso do Sul, juntamente com Santa Catarina (0,9%) ⁽¹⁵⁾, entre os estados brasileiros com menores prevalências para a doença falciforme. Difere desses resultados a prevalência encontrada na Bahia, que foi de um caso para 650 crianças triadas em relação aos nascidos vivos (n=257 pacientes), confirmando, portanto, maior prevalência de doença falciforme naquele Estado ⁽¹⁶⁾.

Chamam a atenção, neste estudo, os resultados referentes aos intervalos de tempo decorridos entre o nascimento e a coleta de exame de triagem neonatal, que revelou 5,3% de coleta precoce. No Brasil, o Ministério da Saúde aponta que, em 2011, 62,11% dos testes foram realizados até o sétimo dia de vida, desconsiderando os resultados quando a coleta foi precoce ⁽¹⁷⁾.

Ao analisar a idade em dias no momento da coleta da triagem neonatal, constatou-se que 43,48% ocorreram do segundo ao sétimo dia, conforme recomendado pelo PNTN ⁽⁸⁾.

Mundialmente, os resultados de trabalhos em relação à classe de idade de coleta são apresentados de forma bastante diversificada. Pesquisa realizada na

Faixa de Gaza, em Territórios Palestinos, mostrou que 61% das coletas ocorreram entre o décimo primeiro e o décimo sétimo dia de vida ⁽¹⁸⁾. No Brasil, em Porto Alegre, a média foi de 11 dias ⁽¹⁹⁾; em Sergipe, 17 dias, sendo que 50% das coletas foram em crianças acima de 28 dias ⁽²⁰⁾; em Campina Grande, a média foi de 29,8 dias ⁽²¹⁾ e, em Marília/SP, 27 dias ⁽²²⁾.

Uma fragilidade observada neste estudo refere-se à ausência de registro da idade no momento da coleta em 46 crianças com resultados para FAS.

Quanto à idade em dias no momento do diagnóstico, 87,80% dos resultados foram entregues até 28 dias, com destaque para os neonatos. Ao discutir esse percentual, observou-se que a precocidade do diagnóstico favorece a intervenção, a fim de influenciar de forma positiva no desfecho da doença ⁽²³⁾.

Nos últimos anos, as expectativas relativas à morbidade e à mortalidade pela doença falciforme modificaram-se expressivamente, em parte devido à maior precisão e à precocidade no diagnóstico, e também ao crescente volume de novos conhecimentos sobre a doença. A outra parte deve-se ao aumento da sensibilidade das instituições de saúde pública em nosso País, motivada por movimentos sociais relacionados com a população negra e as associações de portadores do gene Hb S ⁽⁵⁾.

Com relação à idade da criança no momento da primeira consulta e o tempo decorrido entre o diagnóstico e a primeira consulta, obteve-se no ano de 2010, médias menores que os demais anos pesquisados, evidenciando, neste estudo, menor tempo para a realização do diagnóstico. Na literatura é mencionado que, quanto maior for a precocidade no diagnóstico e no tratamento da doença falciforme, menor será a probabilidade de complicações, aumentando, portanto, a sobrevida e a qualidade de vida desses indivíduos ⁽²⁴⁾.

A rotina de manutenção da saúde do paciente com doença falciforme deve ser iniciada nos dois primeiros meses de vida. Desde a primeira consulta, os pais ou responsáveis precisam ser orientados quanto à profilaxia de infecções, imunizações, e também para identificar as intercorrências da doença, reduzindo a morbimortalidade ⁽²⁵⁾.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal recomenda articulação com intervalos adequados entre as etapas, para permitir ao paciente diagnóstico precoce

e tratamentos oportunos. Portanto, o intervalo entre o nascimento e o início do tratamento deve ser curto para que o programa seja efetivo na prevenção de sequelas, inclusão social, além da redução do sofrimento ⁽²³⁾.

CONCLUSÕES

A abrangência do PNTN para as hemoglobinopatias no Estado evidencia bom desempenho, com média de 91,77%, garantindo à população o acesso ao diagnóstico de Hb S. A eficiência, indicador utilizado, identificou que duas etapas, tempo de coleta das amostras detectado em precocidade e a idade no momento do diagnóstico acima de 28 dias, necessitam de adequação. Assim, recomenda-se capacitação permanente dos sujeitos envolvidos, pesquisas que avaliem como se encontra a assistência à criança acometida, e aconselhamento genético às mães.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (IPED/APAE), Campo Grande-MS, pela disponibilidade dos dados, referentes à triagem neonatal dos municípios de Mato Grosso do Sul e Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (FUNDECT), pela bolsa de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, Bonini-Domingos CR. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2000; 22 (2): 111-21.
2. Holsbach DR, Ivo ML, Honer MR, Rigo L, Botelho CAO. Ocorrência de hemoglobina S no estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. J Bras Patol Med Lab, 2008, 44 (4): 277-282.
3. Sakamoto TM, Ivo ML, Brum MAR, Pontes ERJC, Bonini-Domingos CR, Ferreira Junior MA. Anemia e hemoglobinopatias em gestantes atendidas em hospital público. Rev Enferm UFPE on line. 2012; 6 (7): 1576-81.
4. Souza RAV, Pratesi R, Fonseca SF. Programa de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias em Dourados, MS – uma análise. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32 (2): 126-130.

5. Naoum PC, Naoum FA. Doença das células falciformes. São Paulo: Sarvier, 2004.
6. Ivo ML, Carvalho EC. Assistência de enfermagem a portadores de anemia falciforme, à Luz do Referencial de Roy. Rev Latino-am Enfermagem. 2003; 11(2): 192-8.
7. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, Ramalho AS. Programa Comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. Rev. Saúde Pública. 1996; 30(2): 187- 95.
8. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. Diário Oficial da União. Brasília, DF, p.33, col.2, 7 jun. 2001.
9. Cintra EAP, Lofrano-Porto A. Avaliação do programa de triagem neonatal em Cáceres, Mato Grosso, no período de 2006 a 2008. Brasília Med 2011; 48 (4): 353-359.
10. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Sistema de Informações sobre Nascidos vivos (SINASC). [acesso em: 03 outubro 2011]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvms.def>
11. Diniz D, Guedes C, Barbosa L, Tauil PL, Magalhães I. Prevalência do traço falciforme e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. Cad Saúde Pública. 2009; 25(1): 188-194.
12. Amorim T, Pimentel H, Fontes MIMM, Purificação A, Lessa P, et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia entre 2007 e 2009- As lições da doença falciforme. Gaz. méd. Bahia. 2010, 80 (3): 10-13.
13. Cazola LHO, Pícoli RP, Tamaki EM, Pontes ERJC, Ajalla ME. Atendimentos a brasileiros residentes na fronteira Brasil-Paraguai pelo Sistema Único de Saúde. Rev Panam Salud Publica. 2011; 29(3): 185-190.
14. Araújo MCPE, Serafim ESS, Castro Jr WAP, Medeiros TMD. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. Cad Saúde Pública. 2004; 20 (1): 123-8.
15. Backes CE, Mallmann FG, Dassi T, Bazzo ML, Santos-Silva MC. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. Rev Bras Hematol Hemoter. 2005; 27 (1): 43-47.
16. Almeida AM, Godinho TM, Teles MS, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG, et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2006, 6 (1): 85-91.
17. Teste do pezinho. Triagem Neonatal. Sistemas de Administração de Saúde (SAS). [acesso em: 08 Junho 2012]. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/5494/162/triagem-neonatal-alcanca-83-de-cobertura-nacional.html>
18. Shahla ANKA, Abed Y, Shahla NKA. Screening programme for phenylketonuria in the Gaza Strip: evaluation and recommendations. J Trop Pediatr. 2004; 50 (2): 101-105.

19. Daudt LE, Zechmaister D, Portal L, Camargo Neto E, Silla LMR, Giugliani R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2002; 18 (3): 833-841.
20. Ramalho RJR, Ramalho ARO, Oliveira CRP, Aguiar-Oliveira MH. Evolução do programa de triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Sergipe de 1995 a 2003. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48:890-6.
21. Ramos AJS, Rocha AM, Costa ADM, Benicio AVL, Ramos ALC, Silva CRA, et al. Avaliação do programa de rastreamento de doenças congênitas em Campina Grande - PB, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47(3): 280- 4.
22. Mendonça AC, Garcia JL, Almeida CM, Megid TBC, Fabron Junior A. Muito além do "Teste do Pezinho". *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009; 31 (2): 88-93.
23. Bloter J, Camacho LAB, Cruz MM. Análise de desempenho do Programa de Triagem Neonatal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil de 2005 a 2007. *Cad Saúde Pública*. 2011; 27(12): 2419- 2428.
24. Ramalho AS, Magna LA, Paiva-e-Silva. A Portaria MS nº 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002; 24 (4): 244-50.
25. Rodrigues DOW, Ferreira MCB, Pereira PM, Bustamante MTT, Campos EMS, Oliveira CM. Diagnóstico histórico da triagem neonatal para doença falciforme. *Rev APS, Juíz de Fora*. 2010; 13 (1): 34-45.

5.2 ARTIGO 2

Ocorrência de eventos agudos em pacientes internados com anemia falciforme antes e após o uso de hidroxiureia

RESUMO:

Objetivo: Estimar a ocorrência de eventos agudos em pacientes internados com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia. **Métodos:** Coorte, envolvendo 32 pacientes internados em dois hospitais públicos, no período de 1980 a 2010. Critério de inclusão: permanência hospitalar mínima de 24 horas; não limitação de idade; diagnóstico médico de anemia falciforme confirmado por eletroforese de hemoglobina; indicação médica para tratamento com hidroxiureia (HU). Variáveis hematológicas: hemoglobina fetal (Hb F); concentração de hemoglobina total; hematócrito; eritrócitos; leucócitos; neutrófilos absolutos e plaquetas antes e depois do uso de HU. Clínicas: HU (data de início, idade no momento da instituição, dose inicial, dose final, tempo médio de exposição) e eventos agudos decorrentes da vaso-oclusão, antes e depois do uso de HU. Outras variáveis referiram às internações em geral, aquelas com analgésicos não opioides, opioides e com antibióticos. **Resultados:** A média de idade dos 32 pacientes foi de $25,65 \pm 11,92$; o tempo médio de exposição ao fármaco, $6,0 \pm 2,8$ anos; a média de idade no momento da instituição da HU, $19,0 \pm 11,0$ anos; a dose média inicial, de $17,00 \pm 5,3$ mg/kg/dia e final de $22,10 \pm 5,3$ mg/kg/dia. Após o uso de HU, a Hb F variou de $8,41 \pm 0,95$ a $14,44 \pm 13,7\%$ ($p < 0,001$) e verificou-se redução da média de leucócitos, neutrófilos absolutos, eventos agudos, infecções totais, internações em geral e transfusões sanguíneas. **Conclusões:** Os efeitos à exposição de HU induzem ao aumento significativo no nível de Hb F, diminuem leucócitos, neutrófilos absolutos, eventos agudos, infecções totais e reduzem a média de transfusões e internações de maneira geral.

Descritores: Anemia falciforme; Hidroxiureia; Eventos agudos; Infecção.

Occurrence of acute events in inpatients with sickle cell anemia before and after hydroxyurea treatment

ABSTRACT:

Objective: To estimate the occurrence of acute events in inpatients with sickle cell anemia before and after the use of hydroxyurea. **Methods:** A cohort study involving 32 patients admitted to two public hospitals in 1980-2010. Inclusion criteria: minimum hospital stay of 24 hours, no age limitation, medical diagnosis of sickle cell anemia confirmed by hemoglobin electrophoresis; medical referral to treatment with hydroxyurea (HU). Hematological variables: fetal hemoglobin (Hb F), total hemoglobin concentration, hematocrit, erythrocytes, leukocytes, absolute neutrophil and platelet counts before and after use of HU. Clinical variables: HU (start date, age at time of medication, initial dose, final dose, mean exposure) and acute events resulting from vaso-occlusion, before and after HU. Other variables concerned hospitalization in general, use of antibiotics, non-opioid and opioid analgesics. **Results:** The patients' mean age was 25.65 ± 11.92 ; the average time of drug exposure, 6.0 ± 2.8 years; the mean age at the time of HU treatment, 19.0 ± 11.0 years; the average initial dose, 17.00 ± 5.3 mg/kg/day; and the final dose, 22.10 ± 5.3 mg/kg/day. After the use of HU, Hb F (ranging from 8.41 ± 0.95 to $14.44 \pm 1.37\%$, $p < 0.001$) lowered leukocyte and absolute neutrophils, acute events, total infections, hospitalizations and blood transfusions in general. **Conclusions:** The effects of HU exposure significantly increased Hb F level, reduced leukocyte, absolute neutrophil, acute events and total infections and decreased the average of transfusions and hospitalization in general

Descriptors: Sickle cell anemia; Hydroxyurea; Acute events; Infection.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma alteração genética, causada pela homozigose do gene β^s que codifica a hemoglobina S (Hb S). A Hb S, decorre da substituição de um aminoácido, ácido glutâmico (GAG) pela valina (GTG), na posição 6 da cadeia beta globina. Essa troca resulta em profundas alterações nas propriedades físico-químicas da molécula de hemoglobina (Hb) quando desoxigenada ⁽¹⁾. Essas

modificações alteram a morfologia da célula dando à hemácia uma forma alongada conhecida como “hemácia em foice” ou “falcizada”, alterando a reologia dos glóbulos vermelhos e da membrana eritrocitária, resultando no fenômeno de polimerização^(2,3). Tais alterações culminam em dois processos fisiopatológicos chaves da anemia falciforme: hemólise e vaso-occlusão⁽⁴⁾.

A ocorrência de episódios vaso-oclusivos, principalmente em pequenos vasos, representa o evento fisiopatológico decisivo na origem da maioria dos sinais e sintomas no quadro clínico dos pacientes com anemia falciforme⁽⁵⁾. Neste, destaca-se as manifestações ou eventos agudos evidenciados por crises álgicas, aplásticas, hemolíticas e de sequestro esplênico agudo; complicações pulmonares, neurológicas e hepatobiliares, e infecções⁽⁶⁾.

O fenômeno de polimerização é regulado pelo nível de Hb S, podendo diminuir com a presença de outras formas de hemoglobinas que não contenham formas mutantes da globina β . A principal abordagem terapêutica na anemia falciforme é tentar alterar a produção da hemoglobina de Hb S para Hb F. Isto resulta em menor grau de anemia hemolítica grave e menos sintomas⁽⁷⁾. Em casos indicados pode ser instituído o tratamento com hidroxureia (HU), no intuito de amenizar o quadro clínico da doença⁽⁸⁾.

A HU é o único fármaco aprovado para prevenir episódios dolorosos em adultos clinicamente graves com anemia falciforme desde 1998, nos Estados Unidos da América pela *Food and Drug Administration* (FDA)⁽⁹⁾. A Portaria brasileira nº 55/2010, preconiza a dose única de 15mgKg/dia inicial, ajustando a dose de maneira adequada, procurando não exceder a dosagem máxima tolerada(MTD)⁽¹⁰⁾. A Agência Européia de Medicamentos (EMA) aprovou em 2007 a terapia com HU para crianças e adultos com anemia falciforme⁽¹¹⁾.

A HU, por meio da sua ação, eleva a hemoglobina fetal, conseqüentemente diminui a vaso-occlusão e hemólise, reduzindo assim, a frequência de transfusões, eventos dolorosos, número e duração do tempo de hospitalização, bem como, melhora os parâmetros hematológicos e aumenta as concentrações de óxido nítrico, pelo papel inibitório da polimerização da Hb S⁽¹²⁾. A ação terapêutica efetiva foi demonstrada em estudo controle randomizado (RCT) com adultos graves, considerado de alta qualidade, sendo confirmada por estudos observacionais^(13,14).

Quanto aos benefícios do uso da HU verificou-se que a precocidade à exposição do paciente ao fármaco, traz uma maior probabilidade de prevenção de morbimortalidade ⁽¹⁵⁾. Neste sentido, considerando as evidências publicadas sobre os avanços da terapia com HU, pretende-se estimar a incidência de eventos agudos em pacientes internados com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia.

MÉTODOS

Trata-se de uma coorte, envolvendo 32 pacientes com diagnóstico de anemia falciforme (Hb SS) internados no Hospital Regional Rosa Pedrossian e Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), município de Campo Grande/MS, no período de 1980 a 2010.

A coleta de dados foi realizada nos Serviços de Arquivo Médico (SAME) dos referidos hospitais entre os meses de novembro de 2010 a outubro de 2011, por meio de consulta aos prontuários de pacientes com hemoglobinopatias atendidos nos Serviços de Hematologia. Foram incluídos pacientes internados no mínimo com 24 horas de permanência hospitalar, de todas as idades, com diagnóstico médico de anemia falciforme, confirmado por eletroforese de hemoglobina e que obtiveram indicação médica para tratamento com HU.

As variáveis hematológicas coletadas foram: hemoglobina fetal (Hb F); concentração de hemoglobina total; hematócrito; eritrócito ou hemácias; leucócitos, neutrófilos absolutos e plaquetas, entre os momentos antes e depois do uso de HU. A avaliação dos parâmetros laboratoriais neste estudo seguiu os valores preconizados ^(16,17).

O número absoluto de neutrófilos representa o valor total de neutrófilos em relação aos leucócitos ⁽¹⁷⁾, calculado por meio da fórmula: Número absoluto de neutrófilos= número de neutrófilos x número de leucócitos/100.

As variáveis clínicas foram: hidroxiureia (data de início, idade no momento da instituição, dose inicial, dose final, tempo médio de exposição) e eventos agudos decorrentes da vaso-oclusão antes e depois do uso de HU (crises de dor, pneumonias, síndrome torácica aguda/pneumonias (STA/pneumonias), infecções, sepses, priapismos, acidente vascular encefálico (AVE), colelitíases, sequestro esplênico agudo (SEA), crises aplásticas e número de transfusões sanguíneas).

Outras variáveis foram referentes às internações em geral e aquelas com uso de analgésicos não opioides, analgésicos opioides e com antibióticos.

Para obter a relação mg/kg individualizada da dosagem de HU, foram utilizados os dados relativos ao peso de cada paciente e a dose prescrita registrados no prontuário, tanto antes quanto depois do uso de HU.

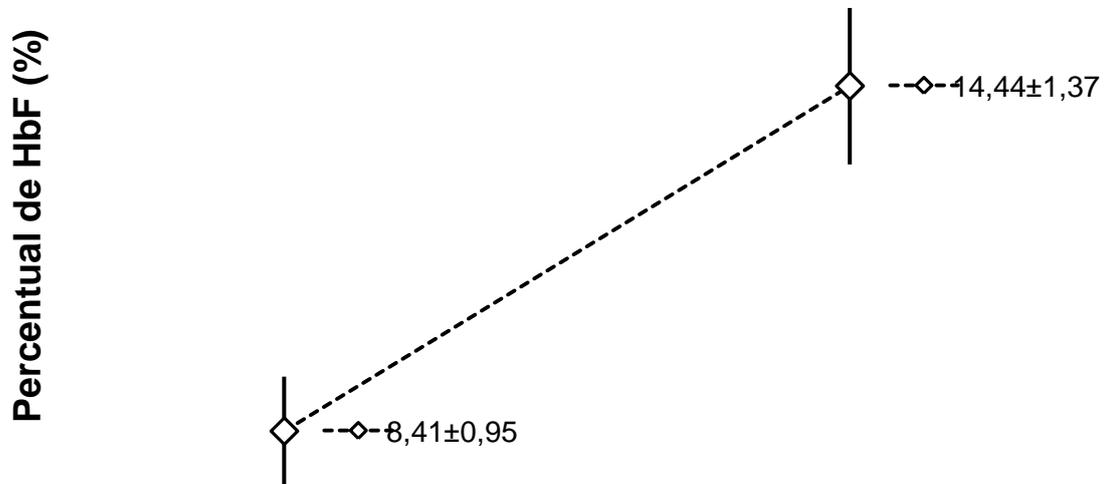
Na análise dos resultados, a comparação entre os momentos antes e depois do uso de hidroxiureia foi realizada por meio do teste de Wilcoxon, quando as amostras não passaram no teste de normalidade, ou por meio do teste t-student pareado, quando elas passaram no teste de normalidade. Os demais resultados das variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SigmaStat, versão 3.5, considerando significativo quando $p < 0,05$ ⁽¹⁸⁾.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob protocolo nº 1.822/2010.

RESULTADOS

Os 32 pacientes internados com anemia falciforme, incluídos nesta coorte, foram analisados em um intervalo de 30 anos, entre os momentos antes e depois do uso de HU. A média de idade foi de $25,65 \pm 11,92$, apontando que a maioria dos pacientes encontrava-se na terceira década de vida. O tempo médio de exposição ao fármaco foi de $6,0 \pm 2,8$ anos, a média de idade no momento da instituição da HU foi de $19,0 \pm 11,0$ anos, sendo a dose média inicial de $17,00 \pm 5,3$ mg/kg/dia e final de $22,10 \pm 5,3$ mg/kg/dia.

A **Figura 1** apresenta o percentual do nível de Hb F atingido nesta amostra, após o uso de HU. Este resultado demonstrou a efetividade do fármaco pelo aumento significativo da Hb F ($p < 0,001$).



Momento em relação ao uso de hidroxiureia

Figura 1- Gráfico ilustrando o percentual de hemoglobina fetal (Hb F), em pacientes com anemia falciforme, nos momentos antes e após o uso de hidroxiureia. Cada símbolo representa a média e a barra o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação ao momento antes do uso de hidroxiureia (teste t-student, $p < 0,001$)

Na **Tabela 1**, após o uso de HU, os leucócitos apresentaram redução significativa, enquanto os demais parâmetros hematológicos não apresentaram diferença significativa.

Tabela 1- Parâmetros hematológicos, em pacientes com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia (n=32).

| Variável | Momento em relação ao uso de hidroxiureia | | Valor de p |
|------------------------------------|---|---------------------|--------------|
| | Antes | Depois | |
| Hemoglobina (g/dL) | 8,08±0,22 | 8,04±0,22 | 0,973 |
| Hematócrito (%) | 25,30±0,64 | 24,55±0,66 | 0,465 |
| Eritrócitos ($10^6/\mu\text{L}$) | 2,7±78544,01 | 2,5±77034,80 | 0,119 |
| Leucócitos ($10^3/\mu\text{L}$) | 15,986±1044,72 | 13,984±947,32 | 0,042 |
| Neutrófilos absolutos (ml) | 11157,32±908,64 | 10070,20±742,32 | 0,185 |
| Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$) | 277,964,29±21087,34 | 320,160,00±20842,72 | 0,278 |

Os dados estão apresentados em média±erro padrão da média. * Valor de p no teste de t-student pareado. Valores de p em negrito indicam diferença significativa entre os momentos antes e depois do uso de hidroxiureia.

A **Tabela 2** mostra os resultados referentes às médias do número de internações e eventos agudos, normalizados para um período de 10 anos, em pacientes internados com anemia falciforme, antes e após o uso de HU. Houve uma redução significativa dos eventos agudos após o uso de HU, das internações em geral, das internações com analgésicos não opioides e das internações com antibióticos.

Quanto à ocorrência dos eventos agudos, houve uma redução significativa das infecções, das pneumonias, do sequestro esplênico agudo e transfusões sanguíneas.

Tabela 2 – Média do número de internações e eventos agudos (normalizado para um período de 10 anos) observados em pacientes com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia (n=32).

| Variável (média a cada 10 anos) | Momento em relação ao uso de hidroxiureia | | Valor de p |
|--|--|------------|---------------|
| | Antes | Depois | |
| Internações | 11,28±1,97 | 5,91±1,22 | 0,015 |
| Internações com analgésicos não opioides | 10,65±1,76 | 6,51±1,29 | 0,014 |
| Internações com analgésicos opioides | 7,34±1,27 | 5,27±1,03 | 0,127 |
| Internações com antibióticos | 7,72±1,52 | 3,66±0,83 | 0,002 |
| Eventos Agudos | 14,16±2,62 | 7,05±1,48 | 0,014 |
| Crises de dor | 8,20±1,47 | 5,32±1,17 | 0,264 |
| Sequestro esplênico agudo | 0,39±0,13 | 0,10±0,10 | 0,042 |
| Pneumonias | 2,80±0,79 | 0,79±0,36 | 0,012 |
| Síndrome Torácica Aguda /Pneumonia | 0,46±0,19 | 0,21±0,12 | 0,432 |
| Infecções | 1,58±0,52 | 0,35±0,17 | 0,005 |
| Sepses | 0,04±0,04 | 0,00±0,00 | 1,000 |
| Priapismos | 0,05±0,04 | 0,00±0,00 | 0,500 |
| Acidente Vascular Encefálico | 0,07±0,05 | 0,06±0,06 | 1,000 |
| Colelitíases | 0,43±0,18 | 0,22±0,12 | 0,542 |
| Crises aplásticas | 0,15±0,08 | 0,00±0,00 | 0,125 |
| Transfusões sanguíneas | 20,12±4,56 | 10,43±2,10 | 0,037 |

Os dados estão apresentados em média±erro padrão da média. * Valor de p no teste de Wilcoxon. Valores de p em negrito indicam diferença significativa entre os momentos antes e depois do uso de hidroxiureia

DISCUSSÃO

Os efeitos de seis anos de exposição à HU sobre os parâmetros hematológicos provocaram um aumento significativo no nível de Hb F, bem como, redução dos leucócitos, neutrófilos absolutos e de eventos agudos. Dentre os eventos, o sequestro esplênico agudo e as infecções totais (outras infecções e pneumonias), apresentaram redução significativa. Além desses efeitos, diminuiu a média de transfusões e internações de maneira geral, incluindo aquelas decorrentes ao uso de analgésicos não opioides e as com antibióticos.

Após o uso de HU houve um aumento significativo no nível de Hb F de $8,41 \pm 0,95$ para $14,44 \pm 1,37\%$, com uma dosagem da medicação inicial de 17 e final de 22,10mg/Kg/dia. Os resultados deste estudo demonstraram efetividade do fármaco para o tratamento de anemia falciforme, pois, assemelham-se aos encontrados em estudo observacional que avaliou a farmacocinética, toxicidade e produção de Hb F com amostra (n= 32) pacientes Hb SS, média de idade de $27,60 \pm 6,3$ anos embora com dosagem inicial de 10mg/Kg/dia variando até 35 mg/Kg/dia, e detectaram também aumento significativo da HbF (4 ± 2 para $15 \pm 6\%$ após o uso, $p < 0,001$)⁽¹⁴⁾.

As alterações originadas pelas trocas dos aminoácidos na anemia falciforme causam dois processos patológicos: vaso-oclusão e hemólise, que são responsáveis pelos eventos clínicos agudos da doença. O primeiro processo, os danos causados à superfície do eritrócito falciforme favorece a adesão de agregados heterocelulares (leucócitos e plaquetas) ao endotélio vascular aumentando a vaso-oclusão e isquemia tecidual (aguda e crônica). Este fenômeno resulta em episódios de dor aguda e outras complicações que se manifestam em todo o organismo com o passar dos anos. O segundo é resultante da forma em foice da hemácia, que pode tornar-se irreversivelmente falcizada, rígida, sendo facilmente destruída no sistema retículo-endotelial, pela fagocitose, causando hemólise, responsável pela anemia crônica. Os danos que ocorrem na membrana, além da hemólise, levam a depleção de óxido nítrico⁽⁴⁾.

Em adultos, genes da γ globina possuem uma sequência normal, mas permanecem quase inativos nessa fase. Entretanto, em condições excepcionais estes genes são ativados para produzir células vermelhas com Hb altamente

enriquecidas, constituídas por cadeias α e cadeias γ , denominadas Hb F. A HU age ativando os genes globina γ , tornando-os mais expressados. Este processo, a partir dos progenitores primitivos, força a produção de células F, causando alteração da cinética da proliferação eritroide. Além de produzir óxido nítrico que atua diretamente na produção da Hb F ⁽⁷⁾.

A utilização da HU em pacientes com anemia falciforme resultou de investigação realizada no final da década de 1970, em biologia celular e da previsão de que, a alteração em vivo da cinética da eritropoiese decorre do efeito da HU ao induzir a produção de hemoglobina fetal ⁽¹⁹⁾.

Curiosamente os eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, cujas médias já se encontravam reduzidas antes do uso de HU, não aumentaram após o uso. Difere desses resultados os observados em outro estudo cuja dosagem variou de 10mg/Kg/dia até 35 mg/Kg/dia realizados em pessoas com anemia falciforme ⁽¹⁴⁾.

A leucocitose apresentou uma redução significativa após o uso da HU neste estudo. Ao discutir esse achado observa-se que embora tenha ocorrido redução nos valores médios dos leucócitos, estes ainda permanecem em uma situação de leucocitose. Esses achados corroboram com estudo que evidenciou leucócitos com um papel essencial no processo de stress oxidativo e inflamatório. Nesse sentido, a leucocitose pode ser devido a níveis aumentados de citocinas mielóides proliferativas e ao retardo do processo apoptótico ⁽²⁰⁾. Nessa linha de pensamento, compartilha-se ainda com a hipótese de que os leucócitos, possuem um papel central para iniciar eventos vaso-oclusivos, pois a partir dessas células, ocorre a agregação de outras células sanguíneas (hemácias, plaquetas), favorecendo o estreitamento do lúmen do vaso. Esse fenômeno prejudica a circulação e leva à hipóxia. Em resposta, os leucócitos produzem citocinas que induzem a expressão de moléculas de adesão ao endotélio vascular ⁽²¹⁾.

Os neutrófilos absolutos apresentaram uma pequena redução em seus valores médios. Para discutir esses achados apoiou-se no MSH, que após dois anos de terapia com HU, metade dos pacientes apresentou aumentos triviais em Hb F, mas houve melhora da doença no grupo de tratamento. No entanto, pacientes com reticulócitos basais aumentados ($\geq 300 \times 10^9 \mu\text{l}$) ou neutrófilos ($\geq 7500 \mu\text{l}$) tiveram um aumento de HbF e redução de crises de dor ⁽¹²⁾.

Os eventos agudos apresentaram uma redução significativa das médias neste estudo, após o uso de HU. O efeito deste fármaco diminuiu a incidência da crise vaso-oclusiva supostamente pela elevação da Hb F, melhorando os sintomas dos pacientes, antes mesmo de ocorrer a elevação significativa dos níveis de Hb F ⁽²²⁾. Evidências sobre o efeito da HU, são mostrados com a explosão de células F jovens dentro de 72 hs após o uso da terapia ⁽²³⁾.

Ao discutir essa redução dos eventos agudos após o uso de HU, enfatiza-se a complexidade do processo vaso-oclusivo na anemia falciforme que não está completamente elucidada. Corrobora-se com a hipótese da participação dos neutrófilos como iniciador do evento vaso-oclusivo. Esta hipótese tenta explicar que os neutrófilos polimorfonucleares (PMN) tem sido ativados por meio de interação direta de eritrócitos falciformes (SS-RBC) com PMN, levando o PMN a desempenhar função crucial na cascata de eventos que precedem à crise. As intervenções terapêuticas pretendem reduzir SS-RBC- PMN ⁽²²⁾.

Quanto as médias dos eventos agudos, as crises de dor predominaram e reduziram após o uso da HU. Conjuntamente com este evento, observa-se redução significativa da média das transfusões e das internações em geral, neste estudo. Apóiam estes resultados o MSH desenvolvido com 299 pacientes que apresentou uma redução na taxa de crises, em pacientes tratados (média 2,5 vs.4,5 crises/ano, $P < 0,001$) em relação aos placebos, bem como, nas transfusões e internações ⁽²⁴⁾. Em estudo com HU em crianças AF, também foi encontrado redução de episódios de dor e internações em todas as idades ⁽²⁵⁾.

Com relação as internações com analgésicos não opioides e opioides, após o uso de HU, houve redução na média da frequência de prescrições desses analgésicos, mostrando redução significativa nos não opioides. Ao discutir esses achados, acredita-se que as internações ocorram por eventos agudos e nessas situações os opioides agonistas, como a morfina são os mais indicados. Corrobora-se com a abordagem terapêutica que entre os agonistas opioides mais utilizados na doença falciforme para o controle de dor é a morfina. A meperidina está contraindicada no caso de pacientes com doença falciforme, devido a dependência física ⁽²⁶⁾.

Os eventos de sequestro esplênico agudo (SEA) mostraram uma redução significativa em seus valores médios, após o uso da HU, neste estudo. Ao discutir essa redução, enfatiza-se a média de idade em que se encontra a amostra investigada ($25,65 \pm 11,92$). Sugere-se não atribuir esses achados à ação da HU, devido os eventos de SEA ocorrer com maior frequência de 6 meses a 3 anos de idade na anemia falciforme ⁽²⁷⁾. Nesta fase as funções do baço encontram-se alteradas devido aos frequentes episódios de afoçamento nas arteríolas e sinusoides vasculares, responsáveis pelos danos isquêmicos, resultando em atrofia do órgão incapaz de se regenerar. Assim, um estado progressivo de hipoesplenia vai sendo observado e culmina em autoesplenectomia ⁽²⁸⁾.

Em relação às infecções totais (outras infecções e pneumonias) e uso de antibióticos, tiveram uma redução significativa das médias neste estudo, após o uso de HU. Ao discutir esses achados, observa-se que a HU foi eficiente para esta amostra, levando a hipótese, de que a ação do fármaco pode ter melhorado as funções do baço. Apóiam essa hipótese estudos que reportam a reversibilidade da função do órgão no estado inicial de hipoesplenia, em resposta a alguns tratamentos como o de hidroxiureia ⁽²⁷⁾. Estudo realizado com 43 crianças com anemia falciforme (93% asplênicas ou quase asplênicas) mediu a função de filtração do baço antes e durante a terapia, com dosagem máxima tolerada de HU e média de uso de 2,6 anos. Deste total, seis pacientes (14%) apresentaram a função do baço completamente recuperado ⁽²⁹⁾.

Dentre as infecções a pneumonia foi o evento agudo com maior frequência neste estudo, reduzindo significativamente após o uso de HU. Esses achados assemelham-se aos encontrados no estudo retrospectivo, que apresentou uma incidência de 16% de infecções bacterianas graves, sendo a maior parte pneumonia sem registro de uso de HU ⁽³⁰⁾.

Finalizando a discussão, ressalta-se que as limitações desta coorte foram devido a coleta de dados ser retrospectiva. Durante o levantamento dos dados em prontuários, alguns parâmetros hematológicos, como os reticulócitos, não se encontravam sistematicamente registrados, o que impediu a inclusão deste no estudo. Sugere-se o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados controlados para avaliar a eficácia da HU nas infecções.

CONCLUSÕES

Os efeitos de seis anos de exposição à HU sobre os parâmetros hematológicos provocam um aumento significativo no nível de Hb F, bem como, reduz leucócitos, neutrófilos absolutos e eventos agudos. Dentre os eventos, o sequestro esplênico agudo e as infecções totais (outras infecções e pneumonias) apresentam redução significativa. Além desses efeitos, observa-se diminuição da média de transfusões e internações de maneira geral, incluindo aquelas decorrentes ao uso de analgésicos não opioides e as de antibióticos.

REFERÊNCIAS

1. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? *Curr Opin Hematol.* 2011; 18 (3): 158-165.
2. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29 (3): 207-14.
3. Ferraz MH, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29 (3): 218-222.
4. Booth C, Inusa B, Okaro SK. Infection in sickle cell disease: A review. *Int J Infect Dis.* 2010; 14: e2- e12.
5. Galiza Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol Med Lab.* 2003; 39 (1): 51-56.
6. Costa FF. Anemia falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia: Fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu, 2004, cap.30, 289-307.
7. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med,* 2008; 358, 1362-9.
8. Silva MC, Shimauti ELT. Eficácia e toxicidade da hidroxiureia em crianças com anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2006; 28(2): 144-148.
9. NIH. The management of sickle cell disease. In: *management of sickle cell disease.* 4th ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Blood Diseases and Resources; 2002. NIH publication 02–2117 revised 1984 1985 1989, 2002.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº55, de 29 de janeiro de 2010. Aprova em forma de anexo da Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Doença Falciforme. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, N.º 21 - Seção 1, 1 fev. de 2010.*
11. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog.* 2009: 62-9.

12. Davies SC, Gilmore, A. The role of hydroxyurea in management of sickle cell disease. *Blood Rev.* 2003; 17(2): 99-109.
13. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, Beach MC, Haywood C, Park H, et al. Systematic review: hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 939-955.
14. Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1992; 79 (10): 2555- 2565
15. Steinberg MH, Carthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD , Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol.* 2010; 85(6): 403–408.
16. Falcão RP, Calado RT. Heterogeneidade das células do sangue. Órgãos hematopoéticos e linfopoéticos. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia: Fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu, 2004, cap.1, 3-13.
17. Failace R. Hemograma. Manual de interpretação. Porto Alegre: Artmed, 5 ed., 2009
18. Shott S. *Statistics for health professionals.* London: W.B. Saunders Company, 1990.
19. Stamatoyannopoulos G. Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation. *Exp Hematol.* 2005; 33 (3): 259-271.
20. Conran N, Saad ST, Costa FF, Ikuta T. "Leukocyte numbers correlate with plasma levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2007; 86 (4): 255-261.
21. Madigan C, Malik P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part I: sickle cell disease. *Exp Rev Mol Biol* 2006; 8:1-23.
22. Hofstra TC, Kalra VK, Meiselman HJ, Coates TD. Sickle erythrocytes adhere to polymorphonuclear neutrophils and activate the neutrophil respiratory burst. *Blood* 1996; 87 (10): 4440- 7.
23. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest.* 1984; 74 (2): 652–656.
24. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia: effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N. Engl. J. Med.,* 1995; 332: 1317-1322.
25. Strouse JJ, Heeney MM. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: efficacy, barriers, toxicity, and management in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59 (2): 365–371.
26. Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29 (3): 247-258.
27. William BM, Corazza GR. Hipoesplenism: a comprehensive review. Part I: Basic concepts and causes. *Haematology* 2007; 12: 1-13.

28. Lucas S. The morbid anatomy of sickle cell disease and sickle cell trait. In: Okpala I, editor. Practical management of haemoglobinopathies. Oxford: Blackwell; 2004; Chapter 6: 45-62.
29. Hankins JS, Helton KJ, McCaryille MB, CS Li, Wang WC, Ware RE. Preservation of spleen and brain function in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50 (2): 293-297
30. Bansil NH, Kim TY, Tieu L, Barcega B. Incidence of serious bacterial infections in febrile children with sickle cell disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013; 52 (7): 661- 666.

5.3 ARTIGO 3

Sobrevida e mortalidade em usuários e não-usuários de hidroxiureia com doença falciforme

RESUMO

Este estudo, uma coorte retrospectiva de 1980 a 2010, objetivou estimar a sobrevida, mortalidade e sua causa em usuários ou não de hidroxiureia com doença falciforme, internados em hospital público brasileiro. Determinou-se a probabilidade de sobrevida com Kaplan-Meier, cálculos de sobrevida (SPSS versão 10.0), comparação entre curvas de sobrevida, método Log Rank. Nível de significância $p=0,05$. Dos 63 pacientes, 87% eram anemia falciforme, sendo 39 em uso de hidroxiureia, média de idade na instituição do fármaco de $20,0\pm 10,0$ anos e dosagem média de $17,37\pm 5,4$ a $20,94\pm 7,2$ mg/kg/dia, elevando a hemoglobina fetal. Na comparação de usuários e não-usuários de hidroxiureia, a curva de sobrevida foi maior nos usuários ($p=0,014$). Ocorreram 10 óbitos, idade média de 28,1 anos, sendo a Insuficiência Respiratória Aguda a causa principal. A curva de sobrevida é maior nos usuários de hidroxiureia.

Descritores: Sobrevida; Mortalidade; Hemoglobina falciforme; Hidroxiureia; Enfermagem

Survival and mortality rates in patients with sickle cell disease using and not using hydroxyurea

ABSTRACT

This study is a retrospective cohort from 1980 to 2010 that aimed to estimate survival, mortality and causes of death among sickle cell disease in patients of a public hospital using hydroxyurea or not. Kaplan-Meier method was used to determine survival probability; SPSS version 10.0, for survival calculations; Log Rank's method, for comparison between survival curves. Significance level was $p=0.05$. Of 63 patients, 87.3% were sickle cell anemia and 39 were using hydroxyurea. The mean age when the drug was prescribed was 20.0 ± 10.0 years and

the mean dose was 17.37 ± 5.4 to 20.94 ± 7.2 mg/kg/day, raising fetal hemoglobin. When comparing users and non-users of hydroxyurea, the survival curve was higher in users ($p=0.014$). Ten deaths occurred (mean age 28.1 yrs) and their main cause was Acute Respiratory Insufficiency. The survival curve was higher in HU users.

Keywords Descriptos: Survival; Mortality; Hemoglobin S; Hydroxyurea, Nursing

Sobrevida y mortalidad en usuarios y no usuarios de Hydroxyurea con enfermedad falciforme

RESUMEN

Este estudio, una cohorte retrospectiva de 1980 a 2010, objetivó estimar la sobrevida, mortalidad y su causa en usuarios o no de hydroxyurea con enfermedad falciforme, internados en hospital público brasileño. Se determinó la probabilidad de sobrevida con Kaplan-Meier, cálculos de sobrevida (SPSS versión 10.0), comparación entre curvas de sobrevida, método Log Rank. Nivel de significancia $p=0,05$. De los 63 pacientes, 87% eran anemia falciforme, siendo 39 en uso de hydroxyurea, media de edad en la institución del fármaco de $20,0 \pm 10,0$ años y dosificación media de $17,37 \pm 5,4$ a $20,94 \pm 7,2$ mg/kg/día, elevando la hemoglobina fetal. En la comparación de usuarios y no usuarios de hydroxyurea, la curva de sobrevida fue mayor en los usuarios ($p=0,014$). Ocurrieron 10 óbitos, edad media de 28,1 años, siendo la Insuficiencia Respiratoria Aguda la causa principal. La curva de sobrevida es mayor en los usuarios de hydroxyurea.

Descriptores: Sobrevida; Mortalidad; Hemoglobina falciforme; Hydroxyurea; Enfermería

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é um termo genérico atribuído a um grupo de doença hereditária, que decorre de uma alteração no gene da globina β com produção da hemoglobina S (Hb S), e faz parte das doenças genéticas de maior frequência na população humana ⁽¹⁾. O quadro clínico caracteriza-se por anemia

hemolítica crônica e por eventos repetidos devido a vaso-oclusão, que determinam, progressivamente, inúmeras manifestações clínicas e elevada mortalidade. Tais manifestações clínicas ocorrem a partir do primeiro ano de vida e, com o passar dos anos, devido à cronicidade da doença, a gravidade se acentua, lesionando diversos tecidos e órgãos ⁽²⁻³⁾.

Atualmente avanços no tratamento e estudos de sobrevida com pacientes falciformes demonstram que a expectativa de vida vem melhorando consideravelmente ⁽⁴⁻⁵⁾. Entre as opções terapêuticas disponíveis, além do transplante de medula óssea e a transfusão crônica, destaca-se a hidroxiureia (HU) ⁽⁶⁾, cuja ação pode aumentar os níveis de hemoglobina fetal (Hb F), trazendo melhora da gravidade clínica e dos parâmetros hematológicos, além da redução das taxas de morbimortalidade da doença, com aumento da sobrevida ⁽⁷⁻⁸⁾.

Nesse sentido destaca-se o estudo realizado nos Estados Unidos e no Canadá com pacientes participantes do MSH (Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia), que permitiu analisar o impacto do uso da HU sobre a mortalidade, sendo registrada pelos pesquisadores uma redução de 40% na mortalidade ($p=0,04$) nos usuários do medicamento em nove anos de acompanhamento ⁽⁹⁾.

Frente à gravidade da DF e tendo em vista a carência de publicações de enfermagem nessa temática, especificamente com a HU, compete ao enfermeiro conhecer os avanços dessa terapêutica que vem contribuindo para a redução da mortalidade e o aumento da sobrevida dos pacientes com anemia falciforme. Evidências publicadas têm demonstrado que a introdução da HU como opção terapêutica teve importante impacto na sobrevida desses pacientes. Assim, objetivou-se neste estudo estimar a sobrevida, mortalidade e causas de morte em usuários ou não de hidroxiureia com doença falciforme.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, envolvendo pacientes com diagnóstico de doença falciforme atendidos no Hospital Regional Rosa Pedrossian e Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), município de Campo Grande/MS, no período de 1980 a 2010.

A coleta de dados foi realizada nos Serviços de Arquivo Médico (SAME) dos referidos hospitais entre os meses de novembro de 2010 a outubro de 2011, por meio de consulta aos prontuários de pacientes com hemoglobinopatias atendidos nos Serviços de Hematologia. Foram incluídos 63 pacientes, de todas as idades, com diagnóstico médico de doença falciforme de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID 10): D57.0 (anemia falciforme com crise), e D57.2 (transtornos falciformes heterozigóticos duplos), confirmado por eletroforese de hemoglobina. Foram excluídos aqueles que apresentavam outras hemoglobinopatias, traço falciforme (D57.3) e anemia falciforme sem crise (D57.1).

As variáveis para caracterização da amostra foram: diagnóstico médico, gênero e idade. Para estimar a sobrevida as variáveis foram: data do diagnóstico; tempo de acompanhamento após admissão no serviço; desfechos; e uso ou não de hidroxiureia (HU), dosagem inicial e final da HU, idade no momento da indicação do fármaco, níveis de Hb F antes e após o uso de HU. Para a mortalidade as variáveis avaliadas foram: gênero; idade; genótipo; número de óbitos e suas causas.

Os dados foram organizados em planilha Excel®, e as medidas descritivas calculadas com o uso do programa SAS para Windows versão 9.0. Para determinação da probabilidade de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier, considerado como marco inicial a data do diagnóstico médico confirmado e, como encerramento, o óbito ou abandono. Os cálculos de sobrevida foram realizados com uso do software SPSS (Statistic Package for Social Sciences) versão 10.0 e, para comparação entre as curvas de sobrevida, foi utilizado o método de Log Rank. O nível de significância considerado para o estudo foi de 0,05. Para comparação do tempo de uso de HU entre os gêneros, foi utilizado o Teste de Mann Whitney.

O estudo foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, protocolo nº 1.822/2010.

RESULTADOS

Os 63 pacientes com DF incluídos nesta coorte retrospectiva foram acompanhados em intervalo de 30 anos, de 1980 a 2010. Destes, 55 (87,3%) eram anemia falciforme (Hb SS), seguidos por oito hemoglobinopatia SC (Hb SC), sendo

38 (60,3%) do gênero feminino e 25 (39,7%) masculino, com a idade de cinco a 63 anos. Enfatiza-se que os oito casos de Hb SC encontrados no período pesquisado foram incluídos no estudo por se tratar de sobrevida na DF, no grupo dos não usuários de hidroxiureia. Dos 63 pacientes, 39 utilizavam HU, sendo que a média de exposição foi de seis anos. No momento da indicação do fármaco a média de idade foi de $20,0 \pm 10,0$ anos. A dosagem média inicial de HU foi de $17,37 \pm 5,4$ mg/kg/dia e, no final do período investigado, $20,94 \pm 7,2$ mg/kg/dia.

Com relação à Hb F antes do uso de HU obteve-se a média de $7,73 \pm 5,1$ e, após o uso houve aumento significativo para $14,31 \pm 7,4$, $p < 0,001$.

A probabilidade acumulada de sobrevida foi calculada a partir do total de pacientes em estudo ($n=63$), dentre os quais 48 encontravam-se em acompanhamento no serviço (76,2%), 10 foram a óbito (15,8%) e cinco abandonaram o tratamento na instituição (8%). O tempo zero (inicial) foi considerado o momento do diagnóstico e o encerramento, pelo abandono ou óbito. A **Tabela 1** descreve os dados encontrados de sobrevida global organizados por gênero e estabelece se houve ou não diferença entre os dois grupos. Com 24 meses (dois anos), a probabilidade acumulada de sobrevida foi de 74%; com 48 meses (quatro anos), de 61%; com 120 meses (dez anos), 42%; com 240 meses (vinte anos), 31%; e com 480 meses (quarenta anos), 25%. Entre homens e mulheres não houve diferença estatisticamente significativa (Log Rank=0,114). Ao estabelecer a sobrevida global por gênero, constata-se uma discreta curva de sobrevida maior nas mulheres nos primeiros dois anos de vida, que se inverte em seguida até o encerramento (**Figura 1**).

Tabela 1 – Probabilidade acumulada de sobrevida global dos pacientes com doença falciforme, segundo gênero, entre 1980 a 2010 ($n= 63$)

| Tempo de acompanhamento (meses) | Probabilidade acumulada de sobrevida ($n=63$) | Probabilidade acumulada de sobrevida | | Log Rank P |
|---------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------|------------|
| | | Masculino ($n=25$) | Feminino ($n=38$) | |
| 24 | 0,74 | 0,70 | 0,84 | 0,114 |
| 48 | 0,61 | 0,64 | 0,58 | |
| 120 | 0,42 | 0,50 | 0,38 | |
| 240 | 0,31 | 0,31 | 0,32 | |
| 480 | 0,25 | - | 0,26 | |

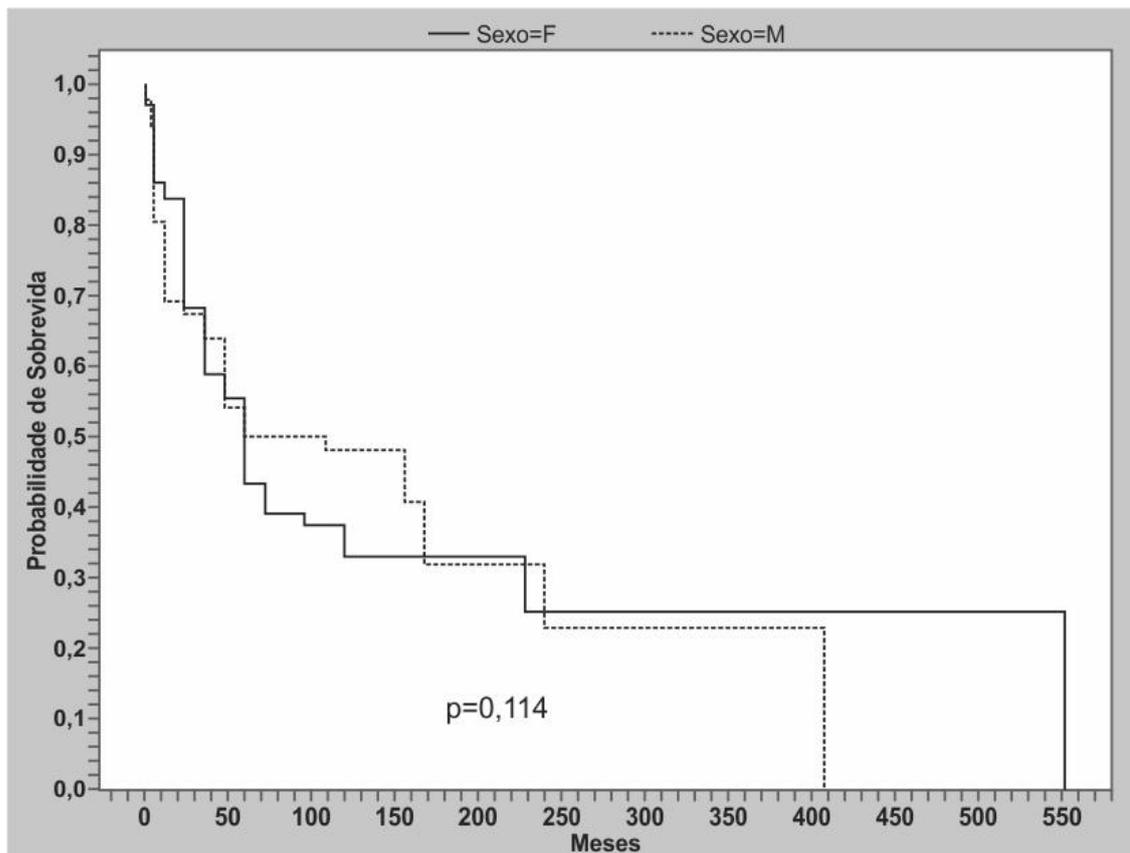


Figura 1- Curva de probabilidade estimada de sobrevida, segundo o gênero, entre 1980 a 2010 (n=63).

Ao analisar os pacientes de acordo com uso ou não de HU, os resultados mostram que, com 24 meses (dois anos), a probabilidade acumulada de sobrevida foi de 70% para os usuários de HU comparados com 50% dos não-usuários. Com 48 meses (quatro anos), de 62% para os usuários de HU e de 34% para os não-usuários; com 120 meses (dez anos), 40% para os usuários de HU comparados com 20% para os não-usuários; com 240 meses (vinte anos), 32% para os usuários de HU comparados com 8% dos não-usuários e com 480 meses (quarenta anos), 8% de sobrevida apenas no caso dos pacientes sem uso da medicação. Entre os dois grupos houve diferença estatisticamente significativa (Log Rank=0,014) (**Tabela 2**). Percebe-se na **Figura 2** sobrevida maior dos usuários do fármaco.

Tabela 2 – Probabilidade acumulada de sobrevida dos pacientes com doença falciforme; comparação entre os que fazem (n=39) e os que não fazem uso de hidroxiureia (n=24), entre 1980 a 2010.

| Tempo de acompanhamento (meses) | Probabilidade acumulada de sobrevida com uso de hidroxiureia (n=39) | Probabilidade acumulada de sobrevida sem uso de hidroxiureia (n=24) | Log Rank P |
|---------------------------------|---|---|------------|
| 24 | 0,70 | 0,50 | 0,014 |
| 48 | 0,62 | 0,34 | |
| 120 | 0,40 | 0,20 | |
| 240 | 0,32 | 0,08 | |
| 480 | - | 0,08 | |

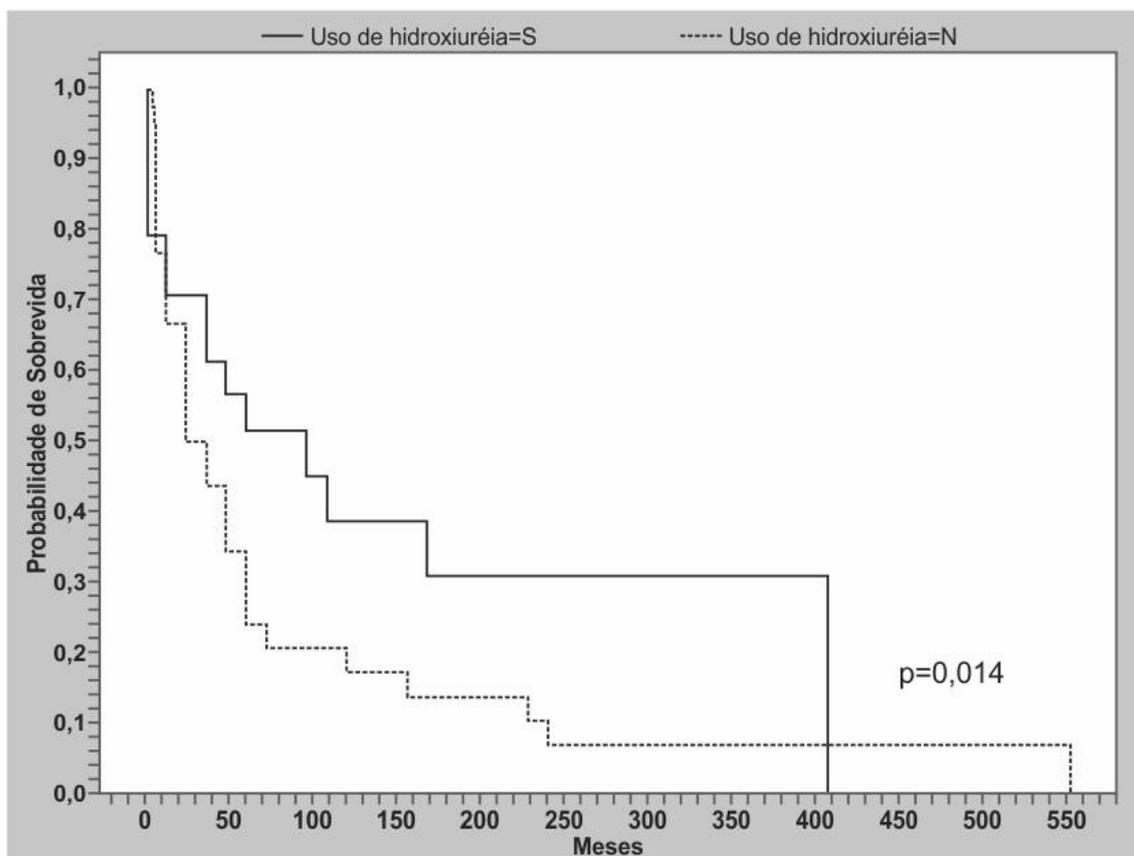


Figura 2- Curva de probabilidade estimada de sobrevida comparativa, segundo uso ou não de hidroxiureia, entre 1980 a 2010 (n=63).

Ao comparar o tempo de uso de HU entre os gêneros, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,285$ - Teste Mann Whitney),

sendo que, o gênero feminino (n=25) a média foi de $6,5\pm 3,2$ anos e masculino (n=14) com média de $5,3\pm 3,1$ anos.

Dos 10 óbitos ocorridos durante as internações, oito eram do sexo feminino e dois do masculino, com variação entre 17 e 42 anos e média de idade geral de 28,1 anos. Destes, oito possuíam genótipo Hb SS e dois, Hb SC.

Na comparação do grupo de usuários e não-usuários de HU, cabe destacar que, dentre os 10 casos de óbitos, oito eram mulheres (cinco em uso) e dois homens (um em uso), na faixa etária entre 17 e 28 anos com média de 19,9 anos. A média de uso de HU entre os seis óbitos foi de 5,2 anos. Dentre o total dos óbitos, quatro ocorreram entre pacientes não usuários de HU e dois naqueles com menos de cinco anos de uso.

As causas de morte entre os 10 óbitos demonstradas na **Figura 3** foram: Insuficiência Respiratória Aguda (IRpA), Falência Múltipla de Órgãos (FMO), Choque Cardiogênico, Acidente Vascular Encefálico (AVE) e Choque Séptico.

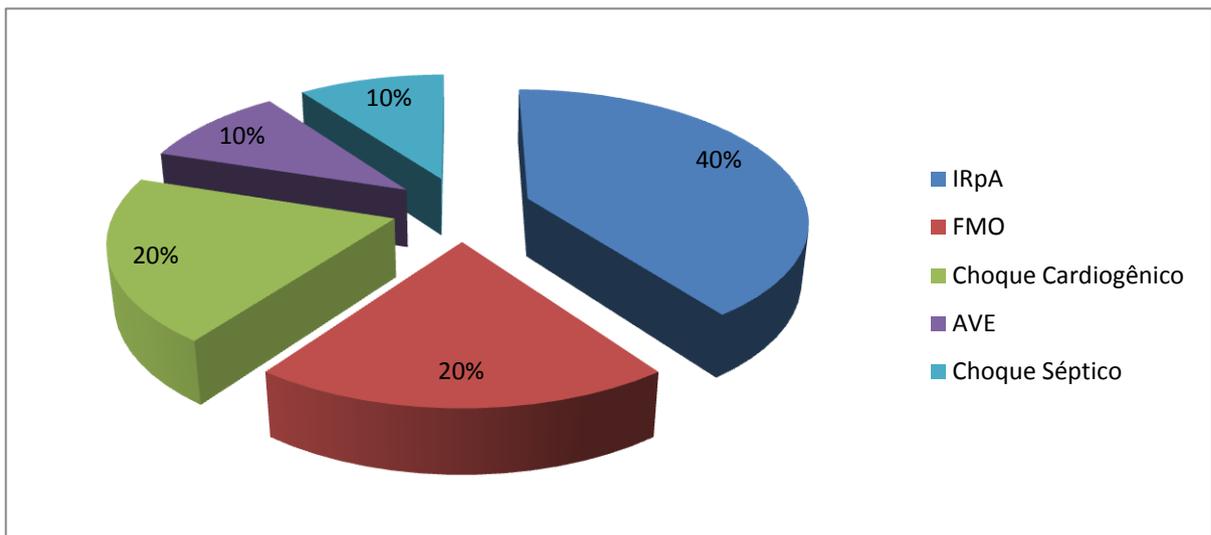


Figura 3- Causas de morte em pacientes com doença falciforme, entre 1980 a 2010 (n=10)

IRpA=Insuficiência Respiratória Aguda; FMO=Falência Múltipla de Órgãos; AVE=Acidente Vascular Encefálico

DISCUSSÃO

Esta coorte com observação em intervalo de 30 anos evidencia que, na comparação do grupo de usuários e não-usuários de HU, a curva de sobrevivência foi maior nos usuários da medicação, cuja média foi de seis anos de uso, não havendo

associação entre tempo de uso e sobrevida entre os gêneros. Esses resultados corroboram o estudo do MSH, que acompanhou indivíduos com anemia falciforme ao longo de 17,5 anos e observou que a maior exposição ao fármaco parece ter melhorado a sobrevida ⁽¹⁰⁾.

Na casuística investigada neste estudo há o predomínio de mulheres adultas e portadoras de Hb SS. Esses resultados são similares aos do estudo epidemiológico desenvolvido em Uberaba/MG com 47 pacientes falciformes, que reportou um maior número de mulheres (59,6%) ⁽¹¹⁾.

Com relação à idade média da indicação ao fármaco, na segunda década de vida, e à variação da dosagem da HU prescrita, obteve-se uma resposta adequada de HU, evidenciada pelo aumento dos níveis da Hb F. Este resultado demonstra a efetividade dessa terapêutica, respaldado pelos estudos em que procurou investigar os efeitos da HU na anemia falciforme ⁽¹²⁻¹³⁾.

A probabilidade acumulada de sobrevida global encontrada neste estudo aponta a falta de significância estatística na comparação com pacientes do sexo masculino e feminino (Log Rank=0,114). No entanto a curva de sobrevida mostrou que nos primeiros dois anos de vida, as mulheres apresentaram maior probabilidade de sobrevivência do que os homens. Já em um estudo de coorte na Jamaica, com 290 óbitos dentre 3.301 pacientes, foi detectada diferença estatística entre os gêneros, com maior sobrevida nos pacientes do sexo feminino (58,5 anos) quando comparados com os do sexo masculino (53 anos) ⁽¹⁴⁾.

Neste estudo a diferença estatisticamente significativa atribuída à comparação do grupo de usuários e não-usuários de hidroxiureia assinala uma curva de sobrevida maior dos usuários da medicação. A casuística observada mostra a exposição à HU durante seis anos em média. Esses resultados evidenciam os benefícios esperados por meio da sua ação, dentre os quais a diminuição dos episódios agudos, do número de transfusões sanguíneas e de hospitalizações, resultando em maior sobrevida e melhora do bem estar e da qualidade de vida ⁽¹⁵⁾.

Corroboram esses achados o estudo prospectivo realizado em Atenas, na Grécia, com objetivo de avaliar a eficácia da HU, em que o período de seguimento médio foi de oito anos para os usuários de HU e cinco para não-usuários. Resultados mostraram que a HU produziu uma redução na frequência de graves

crises dolorosas, nas transfusões, nas internações hospitalares e na incidência de síndrome torácica aguda. A probabilidade de 10 anos de sobrevida foi de 86% e 65%, respectivamente, para os pacientes em uso e os não-usuários de HU ⁽¹⁶⁾.

Um estudo com crianças e adultos jovens para avaliar a eficácia e toxicidade da HU a longo prazo demonstrou que, em pacientes com no mínimo cinco anos de acompanhamento, verificou-se uma diferença significativa na redução do número e dos dias de hospitalizações ao longo do tratamento quando comparados com período anterior ao uso da terapia com HU. A probabilidade de não sofrer qualquer evento ou crise vaso-oclusiva requerendo hospitalização durante os cinco anos de tratamento foi de 47% quando comparada com o período anterior ao tratamento (55%) ⁽¹⁷⁾.

Na comparação do tempo de uso de HU entre os gêneros no presente estudo, não houve significância estatística. Esse resultado é semelhante ao do estudo retrospectivo desenvolvido na Geórgia, em que o gênero não influenciou a sobrevida dos 226 pacientes usuários de HU ⁽⁸⁾.

No presente estudo os resultados mostraram o registro de 87,3% dos pacientes com Hb SS; 12,7% com Hb SC; e óbitos em faixa etária jovem. Esses achados confirmam os descritos na literatura, ressaltando que a anemia falciforme (Hb SS), estado homozigótico para hemoglobina S, representa o genótipo mais comum, com a apresentação clínica mais grave dentre as doenças falciformes ⁽¹⁸⁾. Dessa forma, merece destaque o estudo holandês que, ao analisar as causas de morte em pacientes com doença falciforme no período de 1985 a 2007, detectou que, dentre 298 crianças, 189 (63%) eram Hb SS ⁽¹⁹⁾.

O presente estudo verificou a ocorrência de mortalidade na segunda década de vida. Esses achados se assemelham com os do estudo desenvolvido em Minas Gerais (n=151 pacientes) no período 1998 a 2007, no qual, em 11 óbitos, a média de idade foi de 33,5 anos, sugerindo que no Brasil a pessoa com a doença falciforme falece precocemente e, portanto não se espera a existência de uma população idosa dos acometidos pela doença ⁽²⁰⁾. Nesse sentido, vale ressaltar que neste estudo, cerca de 88,9% (56) encontravam-se entre cinco e 40 anos, com exceção de um paciente com 63 anos.

Chama a atenção nesta investigação, no entanto, a ausência de óbitos em pacientes com doença falciforme na faixa etária de cinco a 12 anos, o que difere da literatura ^(6,21). Um possível fator limitante do presente estudo é o fato de ser retrospectivo em prontuários, dificultando a identificação de registro de óbitos nessa faixa etária por falta de informatização nas décadas anteriores.

Cabe destacar que, a partir da implantação do Programa de Triagem Neonatal no Estado de Mato Grosso do Sul ⁽²²⁾, não houve registro de óbitos em crianças, o que representa um aumento na expectativa de vida. Outro aspecto a ser enfatizado diz respeito ao diagnóstico precoce, assim favorecendo a instituição de medidas preventivas de tratamento, propiciando resultados positivos sobre a morbimortalidade e maior chance de sobrevida das crianças ⁽²³⁾.

Entre os 10 óbitos ocorridos neste estudo, chamam a atenção as sete ocorrências verificadas na faixa etária entre 17 e 28 anos, com média de idade de 19,9 anos. Esses achados reportam ao estudo que aponta como possíveis fatores que contribuem para a baixa idade de óbito o diagnóstico tardio, a falta de orientação à família frente aos primeiros sinais de complicações, as medidas preventivas contra infecções, o atendimento médico pouco eficaz durante as intercorrências clínicas e o fornecimento irregular de medicamentos por meio de um programa governamental ⁽²⁴⁾.

Em relação aos genótipos, foram registrados oito óbitos com Hb SS e dois Hb SC, com média de idade de 26,75 a 33,5 anos, respectivamente. Esses achados são respaldados pelo estudo de coorte na análise de sobrevida em pacientes com doença falciforme, onde foi constatado que aqueles com fenótipo SC sobreviveram por mais tempo quando comparados com os do fenótipo SS. A sobrevida nos pacientes com Hb SS foi de 42 a 48 anos e, nos pacientes com Hb SC, de 60 a 68 anos ⁽⁴⁾.

Outro aspecto a ser considerado neste estudo é que a maioria (60%) dos 10 óbitos ocorreu em pacientes não-usuários de HU e naqueles com menos de cinco anos de uso. Em um estudo randomizado do MSH, 87,1% dos 31 óbitos ocorreram em pacientes inseridos nas categorias de “nunca expostos à HU” e “com menos de cinco anos de uso” ⁽¹⁰⁾.

Quanto às causas de morte, a Insuficiência Respiratória Aguda foi responsável por quatro dos 10 óbitos, em consequência de pneumonia. A Falência de Múltiplos Órgãos ocorreu em dois, relacionados à infecção/sepse; e o choque séptico foi responsável por um, devido à sepse. Portanto a infecção foi a complicação principal para os óbitos neste estudo, resultado semelhante a outros achados sobre mortalidade em doença falciforme ⁽²⁰⁻²¹⁾.

Dentre os 10 óbitos registrados neste estudo, o choque cardiogênico foi a causa de dois, devido à Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC); e o AVE foi responsável por um.

Essas complicações comprometem diretamente a função de órgãos vitais e estão associadas a risco de vida, com predominância ou limitadas a uma faixa etária. A ICC é uma manifestação tipicamente tardia, exigindo longa evolução da lesão tissular para se manifestar, enquanto que o AVE pode ser evidenciado em uma faixa etária muito jovem ⁽²⁵⁾.

Neste estudo, um dos óbitos relacionados ao Choque Cardiogênico ocorreu na idade de 17 anos, enquanto que o outro, causado pelo AVE, aconteceu aos 26 anos. Esses achados diferem do estudo de morbimortalidade em doença falciforme que, ao analisar as causas de morte, registrou um caso de óbito com Choque Cardiogênico na idade de 34 anos e um AVE aos seis anos de idade ⁽²⁰⁾. Essas diferenças de resultados são confirmadas pela literatura, ao mencionar que os mecanismos subjacentes à predominância etária nem sempre estão presentes ⁽²⁵⁾.

CONCLUSÃO

Neste estudo demonstrou-se a efetividade do uso da HU em uma coorte retrospectiva com média de seis anos de exposição ao fármaco.

Na comparação do grupo de usuários e não-usuários de HU, a curva de sobrevida é maior nos usuários do fármaco, não havendo associação entre tempo de uso e sobrevida entre os gêneros.

A comparação do grupo de usuários e não-usuários de HU mostra a ocorrência de 10 casos de óbitos, sendo oito em mulheres (cinco em uso) e dois em

homens (um em uso). Do total de óbitos, sete são Hb SS na faixa etária entre 17 e 28 anos.

A causa mais frequente de óbito foi Insuficiência Respiratória A, seguida de Falência de Múltiplos Órgãos e Choque Cardiogênico.

REFERÊNCIAS

1. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29 (3): 218-22.
2. Cançado RD. Doenças falciformes. *Prática Hospitalar* 2007; Ano IX (50): 61-4.
3. Ivo ML, Carvalho EC. Nursing care to patients with sickle cell disease in the light of Roy's model. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2003; 11(2): 192-8.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease – life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330: 1639-44.
5. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood.* 2004; 103 (11): 4023-27.
6. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev. Bras. Hematol. Hemot.*, 2007, 29 (3): 233-8.
7. Thornburg CD, Dixon N, Burgett S, Mortier NA, Schultz WH, Zimmerman SA, et al. A Pilot study of hydroxyurea to prevent chronic organ damage in young children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 609-15.
8. Bakanay SM, Dainer E, Clair B, Adekile A, Daitch L, Wells L, et al. Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood.* 2005; 105 (2): 545-7.
9. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia – risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289 (13): 1645-51.
10. Steinberg MH, Carthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol.* 2010; 85(6): 403–8.
11. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010; 32 (3): 203-8.
12. Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood.* 1992; 79 (10):2555-65.
13. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 2008; 358 (13):1362-9.
14. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous Sickle-Cell Disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet.* 2001; 357 (9257): 680- 3.

15. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº55, de 29 de janeiro de 2010. Aprova em forma de anexo da Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Falciforme. Diário Oficial da União, Brasília, DF, N.º 21 - Seção 1, 1 fev. de 2010. p. 69.
16. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010; 115 (12): 2354-63.
17. Ferster A, Tahriri P, Vermylen C, Sturbois G, Corazza K, Fondu P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2001; 97: 3628-32.
18. Carvalho-neto A, Land M, Fleury M. Aspectos clínico-laboratoriais de crianças com doença falciforme. *RBAC*. 2011; 43 (2): 148-51.
19. Van der Plas EM, Van den Tweel XW, Geskus RB, Heijboer H, Biemond BJ, Peters M, Fijnvandraat K. Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. *Br J Haematol*. 2011; 155 (1): 106-10.
20. Martins PRJ, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2010; 32 (5): 378-83.
21. Fernandes APPC, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortalidade de crianças com doença falciforme: um estudo de base populacional. *Jornal de Pediatria* 2010; 86 (4): 279-84.
22. Holsbach DR, Ivo ML, Honer MR, Rigo L, Botelho CAO. Ocorrência de hemoglobina S no estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. *J Bras Patol Med Lab*, 2008, 44 (4): 277-82.
23. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 1989; 84: 500-8.
24. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2005; 39(6): 943- 9.
25. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2007; 29 (3): 207-14.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo, que propôs investigar a abrangência e eficiência do PNTN, ocorrência dos eventos agudos, internações, mortalidade e sobrevida em pessoas com doença falciforme em Mato Grosso do Sul, conclui que:

A abrangência do PNTN para as hemoglobinopatias no Estado no período de 2006 a 2010 evidencia bom desempenho, com média de 91,77%, garantindo à população o acesso ao diagnóstico de Hb S. A eficiência, indicador utilizado, identificou que duas etapas, tempo de coleta das amostras detectado em precocidade e a idade no momento do diagnóstico acima de 28 dias, necessitam de adequação. Assim, recomenda-se capacitação permanente dos sujeitos envolvidos, pesquisas que avaliem como se encontra a assistência à criança acometida, e aconselhamento genético às mães.

Ao estimar a ocorrência de eventos agudos em 32 pacientes internados com anemia falciforme, antes e após o uso de hidroxiureia (HU), no período de 1980 a 2010, demonstrou-se que os efeitos de seis anos de exposição à HU sobre os parâmetros hematológicos provocam um aumento significativo no nível de Hb F, bem como, reduz leucócitos, neutrófilos absolutos e eventos agudos. Dentre os eventos, o sequestro esplênico agudo e as infecções totais (outras infecções e pneumonias) apresentam redução significativa. Além desses efeitos, diminui a média de transfusões e internações de maneira geral, incluindo aquelas decorrentes ao uso de analgésicos não opioides e as com antibióticos.

Ao estimar a probabilidade acumulada de sobrevida e descrever mortalidade e causas de mortes em usuários ou não de HU com doença falciforme, evidenciou-se a efetividade da terapêutica em uma Coorte retrospectiva com doença falciforme. Esta coorte com 63 pacientes com observação de 30 anos evidencia que, na comparação do grupo de usuários e não-usuários de HU, a curva de sobrevida foi maior nos usuários do fármaco, cuja média foi de seis anos de uso, não havendo associação entre tempo de uso e sobrevida entre os gêneros. A comparação do grupo de usuários e não-usuários de HU mostra a ocorrência de 10 casos de óbitos, sendo oito em mulheres (cinco em uso) e dois em homens (um em uso). Do total de

óbitos, sete são Hb SS na faixa etária entre 17 e 28 anos. A causa mais frequente de óbito foi Insuficiência Respiratória Aguda, seguida de Falência de Múltiplos Órgãos e Choque Cardiogênico.

Esta pesquisa, pelo caráter observacional, teve algumas limitações que impediram a avaliação de alguns parâmetros hematológicos (marcadores de hemólise), devido ausência de seu registro sistemático nos prontuários investigados.

A relevância social deste estudo foi trazer subsídios para fortalecer a saúde nos diferentes níveis de atenção às pessoas com doença falciforme. Os resultados obtidos podem auxiliar o gestor responsável pela política de financiamento público na previsão de insumos, para garantir a esta população acessibilidade aos diferentes níveis de atenção e disponibilidade de medicamentos, especificamente à hidroxiureia. Sensibilizar pela importância da criação de um serviço de referência para melhorar a qualidade do atendimento e aumentar a qualidade de vida desta clientela.

Outro aspecto a considerar é a sensibilização aos profissionais de saúde da equipe multiprofissional para realização da vigilância em saúde, com enfoque também ao paciente com doença falciforme desde a orientação no diagnóstico precoce, busca ativa de casos novos, até o monitoramento na administração da hidroxiureia.

7 REFERÊNCIAS

1. Naoum PC, Naoum FA. Doença das células falciformes. São Paulo: Savier, 2004.
2. Costa F. Anemia falciforme. In: Zago M.A, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e praticas. São Paulo: Atheneu, 2004; cap. 30, 290-307.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de educação em saúde. Linha do cuidado em doença falciforme. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada, 2 v. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
4. Holsbach DR, Salazar EAVM, Ivo ML, Araujo OMR, Sakamoto TM. Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976 a 2007. Acta Paul Enferm. 2010; 23(1): 119- 124.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório final da mesa redonda sobre saúde da população negra. Brasília: Ministério da Saúde, 1996.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. Diário Oficial da União. Brasília, DF, p.33, col.2, 7 jun. 2001.
7. Simões BP, Pieroni F, Barros GMN, Machado CL, Cançado RD, Salvino MA, et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: Comitê de hemoglobinopatias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(supl.1): 46-53.
8. Zago MA. Considerações Gerais. In: Manual de diagnóstico e tratamento da doença falciforme. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2002, cap.I,08-12.
9. Naoum PC. Interferentes Eritrocitários e Ambientais na Anemia Falciforme. Rev.Bras. Hematol. Hemot. 2000; 22 (1): 5-22.
10. Holsbach DR, Ivo ML, Honer MR, Rigo L, Botelho CAO. Ocorrência de hemoglobina S no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. J Bras Patol Med Lab, 2008; 44 (4): 277-282.
11. Araujo OMR, Ivo ML, Barbieri AR, Correa-Filho RC, Pontes ERJC, Botelho CAO. Abrangência e eficiência do Programa de Triagem Neonatal na identificação da hemoglobina S. Rev Bras Hematol Hemoter, 2012 (No prelo).
12. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. Rev.Bras. Hematol. Hemot. 2007; 29 (3): 233-238.
13. Rodrigues DOW, Ferreira MCB, Pereira PM, Bustamante MTT, Campos EMS, Oliveira CM. Diagnóstico histórico da triagem neonatal para doença falciforme. Rev APS, Juíz de Fora. 2010; 13 (1): 34-45.

14. Saad STO. Medidas gerais para tratamento das doenças falciformes. In: Manual de diagnóstico e tratamento da doença falciforme. Agência Nacional de vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2002, p.42-51.
15. Silva MC, Shimauti ELT. Eficácia e toxicidade da hidroxureia em crianças com anemia falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2006; 28(2): 144-148.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº55, de 29 de janeiro de 2010. Aprova em forma de anexo da Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Doença Falciforme. Diário Oficial da União, Brasília, DF, N.º 21 - Seção 1, 1 fev. de 2010.
17. Cançado RD. Doenças falciformes. Rev. Prática Hospitalar. 2007; (50): 61- 4.
18. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1362-9.
19. Falcão RP, Calado RT. Heterogeneidade das células do sangue. Órgãos hematopoéticos e linfopoéticos. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: Fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004, cap.1, 3-13.
20. Spence AP. Anatomia humana básica. 2 ed. São Paulo: Manole, 1991.
21. Rapaport SI. Introdução à hematologia. 2 ed. São Paulo: Roca,1990.
22. Zago MA. Estrutura, síntese e genética das hemoglobinas. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: Fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004, cap.28, 269-277.
23. Naoum PC. Hemoglobinopatias e talassemias. São Paulo: Sarvier. 1997.
24. Estrutura tridimensional e tetramérica da molécula de hemoglobina. [Acesso em 18 de março de 2013]. Disponível em: <http://glogin.cse.psu.edu/>.
25. Zago MA. Defeitos hereditários das hemoglobinas. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquin R. Hematologia: Fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004, cap. 29, 279-287.
26. Zamaro PJA, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas variantes. Contribuição para o estudo dos defeitos moleculares da hemoglobina humana na população brasileira. Editora HN. São José do Rio Preto, 2010.
27. Ivo ML. Modelo de adaptação de Roy e a sua aplicação através do processo de enfermagem a portadores de anemia falciforme. 1ª ed. Campo Grande: UFMS, 2007.
28. Zago MA. Considerações Gerais. In: Manual de diagnóstico e tratamento da doença falciforme. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2002, cap.I,10-12.
29. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29 (3): 207-14.

30. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial das doenças falciformes em neonatos e após sexto mês de vida. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29 (3): 218-222.
31. Charache S, Lubin B, Reid CD. Management and therapy of sickle cell disease. Maryland: National Institutes of Health, 1995, NIH Publication, n.95-2117.
32. Murao M, Ferraz MHC. Traço falciforme - heterozigose para hemoglobina S. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29 (3): 223-25.
33. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29 (3): 203-06.
34. Perea FJ, Casas-Castañeda M, Villalobos-Arámbula AR, Barajas H, Alvarez F, Camacho A, et al. Hb D Los Angeles associated with Hb S or b-thalassemia in four Mexican mestizo families. *Hemoglobin.* 1999; 23 (3): 231-7.
35. Lukens JN . Hemoglobinopatias S, C, D, E & O e doenças associadas. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe Hematologia clínica.* São Paulo: Manole, 1998, V. I, cap. 38, 1161- 1205.
36. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J. Med.* 1999; 340 (13): 1021-1030.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de condutas básicas na doença falciforme. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada, 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
38. Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29 (3): 247-258.
39. Patt RB, Ellison NM. Pain management. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology*, 6th. McGraw-Hill, 2001, cap.21, 261-268.
40. Rees DC, Olujuhunbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *British journal of haematology.* 2003; 120: 744-752.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de eventos agudos em doença falciforme. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada, 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
42. Ângulo IL. Crises falciformes. *Rev. Medicina*, 2003, 36(2/4): 427-430.
43. Brasil. Secretaria do Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Anemia Falciforme: Manual de condutas básicas na doença falciforme. Assessoria da doença falciforme. Rio de Janeiro, 2002.

44. Saad STO. Medidas gerais para tratamento das doenças falciformes. In: Manual de diagnóstico e tratamento da doença falciforme. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2002, cap. VI, 42- 51.
45. Figueiredo MS. Situações de emergências. In: Manual de diagnóstico e tratamento da doença falciforme. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2002,cap.VIII, 62- 77.
46. Bruniera P. Crise de sequestro esplênico na doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29 (3): 259-261.
47. Vicari P, Figueiredo MS. Síndromes falciformes. In: Figueiredo MS, Kerbauy J, Lourenço DM. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP- EPM Hematologia, 1ª ed.São Paulo: Manole, 2011, 115-124.
48. Saad STO.Complicações Pulmonares. In: Manual de diagnóstico e tratamento da doença falciforme. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2002,cap. XV, 122- 127.
49. Beutler E. The Sickle cell diseases and related disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology, 6th.McGraw-Hill, 2001, cap. 47,581- 605.
50. Traina F, Saad STO. Complicações hepáticas na doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29 (3): 299-303.
51. Gumiero APS, Brandão MAB, Pinto EALC, Anjos AC. Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme. Rev Paul Pediatr 2007; 25 (4):377-81.
52. Booth C, Inusa B, Obaro SK.Infection in sickle cell disease: A review.International Journal of Infectious Diseases. 2010; 14: e2-e12.
53. Abbas AK, Licht AH. Imunologia Celular e Molecular. (Trad.) Reali C. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
54. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. J. Pediatr. 2004; 80 (5): 347-354.
55. Bonini-Domingos CR. Diagnóstico laboratorial das doenças falciformes em neonatos e após sexto mês de vida. In: Manual de diagnóstico e tratamento da doença falciforme. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2002, cap. III, 20- 27.
56. Araújo MCPE, Serafim ESS, Castro-Junior WAP, Medeiros TMD. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2004; 20 (1): 123-128.

57. Ramalho AS, Magna LA, Paiva-e-Silva RB. A Portaria no 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2003; 19 (4): 1195-9.
58. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, Ramalho AS. Programa Comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev. Saúde Pública*. 1996; 30(2): 187- 95.
59. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
60. Magalhães PKR, Turcato MF, Angulo IL, Maciel LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25(2): 445- 454.
61. Diniz D, Guedes C, Barbosa L, Tauil PL, Magalhães I. Prevalência do traço falciforme e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. *Cad. Saúde Pública*, 2009; 25(1): 188-194.
62. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 17 dez. 2012, Nº 242, Seção 1, 54-55.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
64. Braga, JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev. Bras.Hematol. Hemoter.* 2007; 29 (3): 233-238.
65. Khayat AS, Guimarães AC, Cardoso PC, Lima PDL, Bahia MO, Antunes LMG, et al. Mutagenicity of hydroxyurea in lymphocytes from patients with sickle cell disease. *Genetics and Molecular Biology*. 2004 27(1): 115-117.
66. Castro Jr CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria *J Pediatr*. 2001; 77 (5): 345-60.
67. Ferster A, Tahriri P, Vermylen C, Sturbois G, Corazza K, Fondu P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2001; 97: 3628-3632.

68. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia – risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289 (13): 1645-51.
69. Thornburg CD, Dixon N, Burgett S, Mortier NA, Schultz WH, Zimmerman SA, et al. A Pilot study of hydroxyurea to prevent chronic organ damage in young children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 609-615.
70. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010; 115 (12): 2354-63.
71. Pieroni F, Barros GMN, Voltarelli JC, Simões BP. Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29(3): 327-330.
72. Davies SC, Gilmore, A. The role of hydroxyurea in management of sickle cell disease. *Blood*. 2003; 17(2): 99-109.
73. Covas DT, de Lucena Angulo I, Vaina Bonini Palma P, Zago MA. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. *Haematologica*. 2004; 89 (3): 273-280.
74. Bandeira FMGC, Peres JC, Carvalho EJ, Bezerra I, Araújo AS, Mello MRB, et al. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife- PE. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2004; 3 (26):189-194.
75. Brunetta DM, Clé DV, Haes TM, Roriz-Filho JS, Moriguti JC. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010; 43(3): 231-7.
76. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondazo SL. Sickle cell anemia. *Radio-Graphics* 2001; 21: 971–994.
77. Williams T, Honeywell M, Branch III E, Glenn Z, Close F. Hydroxyurea in the Treatment of Sickle Cell Anemia. *Journal of Pharmacy and Therapeutics*, 2004; 29(1): 25-29.
78. Bakanay SM, Dainer E, Clair B, Adekile A, Daitch L, Wells L, et al. Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood*. 2005; 105 (2): 545-7.
79. NIH. The management of sickle cell disease. In: management of sickle cell disease. 4th ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Blood Diseases and Resources; 2002. NIH publication 02–2117 revised 1984 1985 1989, 2002.

80. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia: effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 1317-1322.
81. Bandeira FMGC, Peres JC, Carvalho EJ, Bezerra I, Araújo AS, Mello MRB, et al. Hidroxiureia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2004; 26 (3): 189- 194.
82. Steinberg MH, Carthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD , Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol.* 2010; 85(6): 403–408.
83. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog.* 2009; 62-69.
84. Gulbis B, Haberman D, Dufor D, Christophe C, Vermeylen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood.* 2005; 105 (7): 2.685-90.
85. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease – life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330: 1639-44.
86. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ* 1995; 311:1602-7.
87. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood.* 2004; 103 (11): 4023-4027.
88. Pádua AI, Martinez JAB. Anemia Falciforme: uma importante causa potencial de hipertensão pulmonar no Brasil. *J. Bras.Pneumol.* 2012; 38 (1): 143-144.
89. Bittar CM. Suplementação com L-Arginina como terapia complementar aos pacientes com doença falciforme. Tese (Doutorado em ciências). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
90. Scott RB. Health care priority and sickle cell anemia. *JAMA.* 1970; 214:731-4.
91. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics.* 1989; 84: 500-8.
92. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous Sickle-Cell Disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet.* 2001; 357 (9257): 680- 3.

93. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2005; 39(6): 943- 9.
94. Fernandes APPC, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortalidade de crianças com doença falciforme: um estudo de base populacional. *Jornal de Pediatria* 2010; 86 (4): 279-84.
95. Van der Plas EM, Van den Tweel XW, Geskus RB, Heijboer H, Biemond BJ, Peters M, Fijnvandraat K. Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. *Br J Haematol.* 2011; 155 (1): 106-10.
96. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.391, de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias *Diário Oficial da União, Brasília, DF, N.º 159 - Seção 1, 18 ago de 2005, p. 40.*
97. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad. Saúde Pública.* 2002; 18 (3): 579-594.
98. Wagner SC, Silvestri MC, Bittar CM, Friedrisch JR, Silla MR. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2005; 27 (1): 37- 42.
99. Brum MAR. Hemoglobinopatias em comunidades afro-brasileiras em Mato Grosso do Sul. *Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande/MS, 2001.*
100. Souza RAV, Pratesi R, Fonseca SF. Programa de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias em Dourados, MS – uma análise. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010; 32 (2): 126-130.
101. Sakamoto TM. Hemoglobinopatias e anemias em gestantes no hospital universitário de Campo Grande-MS. *Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste). Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2008.*
102. Silva LBL, Ivo ML, Souza AS, Pontes ERJC, Pinto AMAC, Araujo OMR. The burden and quality of life of caregivers of sickle cell anemia patients taking hydroxyurea versus those not taking hydroxyurea. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012; 34(4): 270- 4.
103. Salles RP. Identificação dos haplótipos do gene β^S e aspectos hematológicos em pacientes com anemia falciforme de Campo Grande/MS. *Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste). Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2011.*

104. Salazar EAVM. Complicações intercorrentes no período gestacional e o resultado perinatal de pacientes com hemoglobinopatias acompanhadas no Setor de Gestação de Alto Risco. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste). Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2012.
105. Pacce-Bispo IMG. Avaliação dos parâmetros hematológicos e incidência de episódios decorrentes de vaso-oclusão na pessoa com anemia falciforme, antes e depois do tratamento com hidroxiureia. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste). Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2013.
106. Brasil. Ministério da Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). DATASUS. [Online] Acesso em 02 abril 2013. Disponível em: https://www.google.com.br/?gws_rd=cr&ei=1QN4Uom_H4nNsATN4ID4BA#q=DATA+SUS+cnes
107. Loureiro MM. Epidemiologia das internações hospitalares e tratamento farmacológico dos eventos agudos em doença falciforme. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz, 2006.
108. Shott S. Statistics for health professionals. London: W.B. Saunders Company, 1990.

APÊNDICE

DADOS DEMOGRÁFICOS

4- DATA DE NASCIMENTO ____/____/____

5- SEXO

Fem Masc SI

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

6- IDADE NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO: _____

7- COR DA PELE

Branca Não branca SI

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

8- MUNICÍPIO DE NASCIMENTO

SI

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

9- MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA

SI

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

10- ESCOLARIDADE

SI

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

11- PROFISSÃO/OCUPAÇÃO

SI

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

12- EMPREGADO

SIM NÃO SI

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

INTERNAÇÃO (ÕES)

13- DATAS (S) DA (S) INTERNAÇÃO (ÕES): ___/___/___ ___/___/___

14- ÓBITO: ___/___/___

15- DATAS (S) DA (S) ALTA (S): ___/___/___ ___/___/___

16- MOTIVOS E EVENTOS DA (S) INTERNAÇÃO (ÕES)

| EVENTOS AGUDOS | SIM | NÃO |
|---|-----|-----|
| Crise de dor: | | |
| Infecção/Sepse: | | |
| Sequestro Esplênico Agudo: | | |
| Síndrome Torácica Aguda/Pneumonia: | | |
| Priapismo: | | |
| Acidente Vascular Encefálico: | | |
| Crise Aplástica: | | |
| Outros Eventos Agudos: | | |

17- FENÓTIPO

| SS | S beta | SC | Outros |
|----|--------|----|--------|
| | | | |

18- Data de realização de exame de triagem para hemoglobinopatias:

___/___/___

19- Uso de hidroxiureia (HU): () SIM () NÃO

20- Data da indicação: ___/___/___

21- Idade no momento da indicação da HU: _____

22- Dose de HU inicial: _____ Peso: _____

23- Dose de HU final: _____ Peso: _____

24- Níveis de Hb F antes do uso HU: _____

25- Níveis de Hb F depois do uso HU: _____

MEDICAMENTOS NA (S) INTERNAÇÃO (ÕES)

29. Antibióticos: Sim () Não ()

| NOME | PERÍODO | VIA | DOSE |
|------|---------------------------|-----|------|
| | ___/___/___ a ___/___/___ | | |

30. Outros Medicamentos

| | | | |
|----------------|---------------|--------------|----------------|
| Ranitidina | Hidralazina | Diazepan | Captopril |
| Cimetidina | Nifedipina | Nimodipina | Anilodipina |
| Omeprazol | Dobutamina | Óleo Mineral | Prometazina |
| Ácido fólico | Dopamina | Dimeticona | Insulina |
| Metoclopramida | Noradrenalina | Furosemida | Bromoprida |
| Fenitoína | Heparina | Agarol | Hidrocortisona |
| Haldol | Lactulona | Enalapril | Midazolan |
| Adrenalina | Albendazol | Prednisona | Xarope Kcl |
| Atropina | Aminofilina | Dexametasona | |

Outros:

TRANSFUSÕES NA (S) INTERNAÇÃO (ÕES)

31. Transfusão: Sim () Não ()

Número de Conc. Hemác: _____

ABREVIações

AINH=antiinflamatórios não hormonais

Conc. Hemac. = concentrado de hemácias

Eritroc.= Eritrócitos

Hb= hemoglobina

Ht= hematócrito

HU= Hidroxiureia

Leuc.= leucócitos

Neutrof.= Neutrófilos

ANEXOS

ANEXO 1

De: Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos (IPED-APAE)

Dr. Carlos Augusto de Oliveira Botelho

Para: Maria Lúcia Ivo

Campo Grande/MS

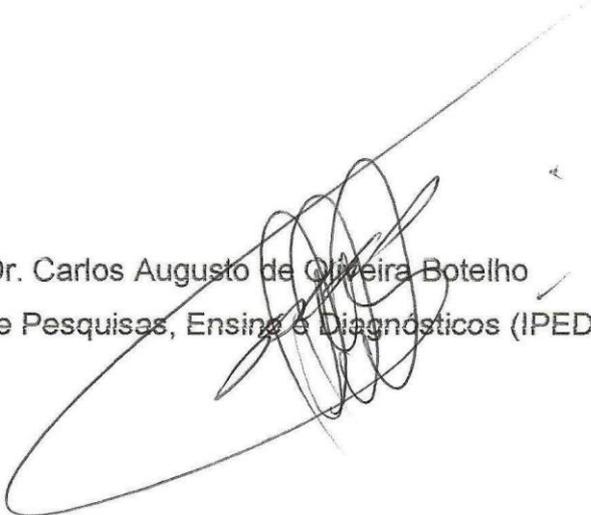
Data: 21/06/2010

Assunto: Projeto de Doutorado

Em resposta a solicitação de Vossa Senhoria, para a autorização do desenvolvimento da pesquisa intitulada "**Caracterização dos Eventos Agudos e da Mortalidade da Doença Falciforme em Mato Grosso do Sul**", que será conduzida pela doutoranda Olinda Maria Rodrigues de Araujo, comunico a autorização do estudo nesta Instituição, informando à pesquisadora, que os dados só serão coletados após encaminhamento e aprovação da referida proposta ao Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos da UFMS.

Atenciosamente,

Dr. Carlos Augusto de Oliveira Botelho
Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos (IPED-APAE)



ANEXO 2



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Núcleo de Hospital Universitário



**PARECER DA COMISSÃO PERMANENTE DE ANÁLISE E APROVAÇÃO
DE PROJETOS DE PESQUISA E EXTENSÃO**

Nº 16/2010

Data: 09/06/2010

**Da: Presidente da Comissão Permanente de Análise e Aprovação de
Projetos de Pesquisa e Extensão do NHU**

Para: Chefe da Divisão de Educação Continuada/NHU, enf. Rosângela S. C.
Souza

Projeto nº 16/2010 Prazo de Execução – março /2010 a junho/2013

Título do Projeto de Pesquisa:

“Caracterização dos eventos agudos e da mortalidade da doença falciforme em Mato Grosso do Sul”

Coordenador do Projeto:

Olinda M. Rodrigues de Araújo

Instituição de Origem:

Seção de Arquivo Médico Programa: Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste

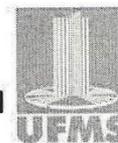
APROVADO PRORROGADO REPROVADO REFORMULAR


Prof. Dra. Marilene Rodrigues Chang

Presidente da Comissão Permanente de Análise e Aprovação de Projetos de Pesquisa e
Extensão do NHU

ANEXO 3

Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



RESOLUÇÃO Nº 30 DE 23 DE JUNHO DE 2010.

O PRESIDENTE DO CONSELHO DIRETIVO DO NÚCLEO DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, no uso de suas atribuições legais, em reunião ordinária realizada no dia 23 de junho de 2010, resolve:

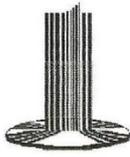
Aprovar o Projeto de Pesquisa intitulado : “ Caracterização dos eventos agudos e da mortalidade da doença falciforme em Mato Grosso do Sul ”, Instituição de Origem : Seção de Arquivo Médico, Programa : Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste, Pesquisadora : Olinda M. Rodrigues de Araújo, Orientadora : Dra Maria Lúcia Ivo, Prazo de execução : Março / 2010 à Junho / 2013.

JOSÉ CARLOS DORSA VIEIRA PONTES

ANEXO 4

| | | |
|--|---|---|
|  <p>GOVERNO DE Mato Grosso do Sul RUMO AO DESENVOLVIMENTO</p> | <p>GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE FUNDAÇÃO SERVIÇOS DE SAÚDE DE MS HOSPITAL REGIONAL DE MATO GROSSO DO SUL</p> |  <p>FUNSAU FUNDAÇÃO DE SAÚDE - MS</p> |
| <p>AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA</p> <p>A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, declara estar informado da metodologia que será desenvolvida no projeto de pesquisa intitulado “Caracterização dos Eventos Agudos e da Mortalidade da Doença Falciforme em Mato Grosso do Sul”, desenvolvido por Olinda Maria Rodrigues de Araújo, para obtenção do título de Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.</p> <p>Ciente de que sua metodologia será desenvolvida conforme a resolução CNS 196/96 e das demais resoluções complementares autorizo a realização da pesquisa nesta instituição.</p> <p> Dr^a Magali da Silva Sanches Machado Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa</p> | | |

ANEXO 5



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa / CEP / UFMS



Carta de Aprovação

*O protocolo nº 1822 da Pesquisadora **Olinda Maria Rodrigues de Araujo** intitulado “Caracterização dos eventos agudos e da mortalidade da doença falciforme em Mato Grosso do Sul”, e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 28 de outubro de 2010, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.*


 Prof. Ernesto Antonio Figueiro Filho
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 3 de novembro de 2010.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>
 bioetica@propp.ufms.br
 fone 0XX67 345-7187