

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (FMRP)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM HEMOTERAPIA E BIOTECNOLOGIA

DOUGLAS CÔVRE STOCCO

**Análise epidemiológica da mortalidade em pacientes
portadores de doença falciforme seguidos no Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto /
Universidade de São Paulo**

RIBEIRÃO PRETO

2022

DOUGLAS CÔVRE STOCCO

**Análise epidemiológica da mortalidade em pacientes
portadores de doença falciforme seguidos no Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto /
Universidade de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto / Universidade de São
Paulo para obtenção do título de mestre em
Ciências

Programa de Mestrado Profissional em
Hemoterapia e Biotecnologia

Área de concentração: Hemoterapia e Medicina
Transfusional

Orientadora: Dra. Ana Cristina Silva Pinto

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da
Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações
da USP (BDTD)

RIBEIRÃO PRETO

2022

Autorizo a divulgação e reprodução parcial ou total deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Stocco, Douglas Covre

Análise epidemiológica da mortalidade em pacientes portadores de doença falciforme seguidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2022

90 p. : il.; 30 cm

Dissertação de mestrado apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP. Área de concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional

Orientadora: Dra. Ana Cristina Silva Pinto

1. Doença Falciforme
2. Anemia Falciforme
3. Hemoglobinopatia SC
4. Mortalidade
5. S-Beta Talassemia

DOUGLAS CÔVRE STOCCO

Análise epidemiológica da mortalidade em pacientes portadores de doença falciforme seguidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Hemoterapia e Medicina Transfusional

Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia

Área de concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional

Orientadora: Dra. Ana Cristina Silva Pinto

Aprovado em ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

APOIO E SUPORTE FINANCEIRO

Este trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)

O dia 19 de junho foi estabelecido pela Organização das Nações Unidas (ONU) desde 2008 como o Dia Mundial de Conscientização da Doença Falciforme, que tem como objetivo sensibilizar as pessoas sobre a doença que atinge, em maior parte, uma população mais vulnerável.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter-me concedido a vida para a realização deste projeto e pela proteção diária.

Aos pacientes pelos ensinamentos e dados fornecidos.

À Dra. Ana Cristina Silva Pinto, minha ilustríssima orientadora, por sua experiência e competência excepcionais, dedicação e contribuição ímpares durante cada processo de elaboração desta pesquisa e dedicação ao ambulatório de hemoglobinopatias.

Ao Dr. Ivan de Lucena Angulo por ter iniciado o ambulatório de hemoglobinopatias nos moldes qualificados que se apresenta hoje, com atendimento amplo e multidisciplinar aos portadores de doenças falciformes.

Ao Dr. Gil Cunha De Santis pelo auxílio e incentivo em todas as etapas da pesquisa.

A todos os funcionários do Hemocentro de Ribeirão Preto pela colaboração, em especial: Sheliga Terciotti Souza Silva.

À Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto pela disponibilização dos prontuários e relatórios ambulatoriais para consulta de dados.

A todos os contribuintes do ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto.

Aos meus colegas de residência médica em hematologia e hemoterapia pela parceria: Camila Dermínio Donadel, Patrícia Oliveira da Cunha Terra, Claudia Mota Leite Barbosa Monteiro, João Paulo Lettieri e Vinícius Tomazini.

À minha esposa Ayla Cristina Bernardes da Silva Stocco por seu amor, paciência, confiança e compreensão em todos os momentos.

Ao apoio científico da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Aos meus pais, José Sonival Stocco e Magda Lima Covre, pelos valores transmitidos, dedicação e por sempre apostarem em minhas conquistas.

Enfim, àqueles que contribuíram direta ou indiretamente para meu crescimento pessoal e profissional.

Minha eterna gratidão!

RESUMO

STOCCO, Douglas Covre. **Análise epidemiológica da mortalidade em pacientes portadores de doença falciforme seguidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo.** 2022. 91f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP), Ribeirão Preto, 2022.

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma das doenças genéticas mais frequentes no mundo, tornando-se um problema de saúde pública em diversos países. Apesar disso, os dados sobre mortalidade dessa população no Brasil ainda são escassos.

Metodologia: Trata-se de um estudo retrospectivo, epidemiológico e descritivo sobre a mortalidade por doença falciforme em nível regional. A amostra foi composta por pacientes vivos e falecidos acompanhados no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro Regional de Ribeirão Preto entre os anos de 2005 e 2020. Os dados foram obtidos em prontuários físicos ou eletrônicos vinculados ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Resultados: Ocorreram 54 óbitos em 641 pacientes (37 em SS, 6 em SB0, 10 em SC e 1 em SD). A taxa de mortalidade geral foi de 8,4% e a taxa de mortalidade geral anual foi de 0,56%. Surpreendentemente, a taxa de mortalidade entre menores de 5 anos foi zero, e 1,8% em menores de 18 anos. Pacientes com HbSS/SB tiveram uma taxa de mortalidade maior (9,4%, 0,62%/ano) em comparação com pacientes SC (5,7%, 0,38%/ano, $P=0,005$). A média de idade ao óbito foi de 38,6/36,6 anos para o grupo SS/SB e 44 anos para o grupo SC. Anteriormente ao óbito, os pacientes apresentavam média de 2,4 complicações, sendo 3,5 no grupo SS/SB e 1,7 no grupo HbSC. A causa mais comum de óbito foi síndrome torácica aguda (50%), seguida de tromboembolismo pulmonar e sepse (9,20% cada).

Discussão: Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia, tratamento e causas de morte, a morbidade e mortalidade na DF ainda permanecem um desafio clínico, principalmente em países de renda média como o Brasil. No entanto, nossos resultados são mais semelhantes àqueles de países de alta

renda do que os dados publicados em outras regiões do Brasil. Triagem neonatal, profilaxia antibiótica, acompanhamento próximo desde o diagnóstico e tratamento precoce podem ter contribuído para a redução da mortalidade em nossa população falciforme.

Conclusões: Em nosso centro, pacientes jovens com DF apresentam baixa taxa de mortalidade, comparável ao observado em países de alta renda. Os pacientes SS/SB, como esperado, apresentam uma taxa de mortalidade maior do que os pacientes SC. Acreditamos ter demonstrado que no Brasil é possível melhorar as taxas de sobrevivência em pacientes com DF.

Palavras-Chave: Doença Falciforme. Anemia Falciforme. Hemoglobinopatia SC. Mortalidade. S-Beta talassemia

ABSTRACT

STOCCO, Douglas Covre. **Epidemiological analysis of mortality in patients with sickle cell disease followed up at the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School / University of São Paulo**. 2022. 91f. Dissertation (Master) – University of São Paulo at Ribeirão Preto Medical School (FMRP/USP), Ribeirão Preto, 2022.

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is one of the most frequent genetic disorders in the world, making it a public health problem in several countries. Nevertheless, there are still few data regarding mortality of this population in Brazil.

Methodology: This is a retrospective, epidemiological and descriptive study of mortality from sickle cell disease at the regional level. The sample consisted of living and deceased patients followed at the hemoglobinopathies outpatient clinic at the Regional Blood Center of Ribeirão Preto between the years 2005 and 2020. The data were obtained from physical or electronic medical records linked to the Medical School of Ribeirão Preto Clinical Hospital.

Results: 54 deaths occurred among 641 patients (37 in SS, 6 in SB0, 10 in SC and 1 in SD). The overall death rate was 8.4% and the annual general death rate was 0.56%. Surprisingly, the mortality rate among children below 5 years old was zero, and 1.8% in children below 18 years old. Patients with HbSS/SB had a higher death rate (9.4%, 0.62%/year) compared to SC patients (5.7%, 0.38%/year, $P=0.005$). The mean age at death was 38.6/36.6 years for the SS/SB group and 44 years for the SC group. Prior to death, patients had a mean of 2.4 complications, 3.5 in the SS/SB group and 1.7 in the HbSC group. The most common cause of death was acute chest syndrome (50%), followed by pulmonary thromboembolism and sepsis (9.20% each).

Discussion: Despite advances in the understanding of pathophysiology, causes of death and treatment, morbidity and mortality in SCD still remain a clinical challenge, especially in middle-income countries such as Brazil. Nevertheless, our results are more similar to high-income countries than published data from other regions in Brazil. Neonatal screening, antibiotic prophylaxis, close follow up

since diagnosis and early treatment may have contributed to the reduction of mortality in our sickle cell population.

Conclusions: In our centre, young patients with SCD have a low mortality rate, comparable to what is observed in high-income countries. SS/SB patients, as expected, present a higher mortality rate than SC patients. Herein, we believe to have shown that in Brazil it is possible to improve survival rates in patients with SCD.

Keywords: Sickle Cell Disease. Sickle Cell Anemia. SC Hemoglobinopathy. Mortality. S-Beta Thalassemia.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

ALT: Alanina aminotransferase

APAE/SP: Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo

AST: Aspartato aminotransferase

AVC: Acidente Vascular Cerebral

AVCh: Acidente Vascular Cerebral hemorrágico

AVCi: Acidente Vascular Cerebral isquêmico

Beta-HCG: Gonadotrofina Coriônica Humana (do inglês)

C°: Graus na escala Celsius

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

COVID-19: Doença do Coronavírus 2019

CVO: Crise vaso-oclusiva

DATASUS: dados do sistema de informação do sistema único de saúde

DF: Doença falciforme

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DO: Declaração de óbito

DTC: Doppler Transcraniano

H. influenzae: Haemophilus influenza

HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar

HbA: Hemoglobina A

HbA2: Hemoglobina A2

HbC: Hemoglobina C

HbD: Hemoglobina D

HbE: Hemoglobina E

HbF: Hemoglobina Fetal

HbG: Hemoglobina G

HbS: Hemoglobina S

HbSB+: S-Beta+-Talassemia

HbSB0: S-Beta-0-Talassemia

HbSC: Hemoglobinopatia SC

HbSS: Hemoglobina S presente em homozigose

HCFMRP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

HCV: Vírus da Hepatite tipo C

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês)

HMC 2ª: hemocromatose secundária

HPLC: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (do inglês)

HTLV: Vírus Linfotrópico T Humano (do inglês)

HU: Hidroxiureia

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

IC: Intervalo de confiança

ICC: Insuficiência Cardíaca

IEF: Eletroforese de hemoglobinas por focalização isoelétrica

Kg: Kilograma

LDH: Desidrogenase lática sérica

Mg: miligrama

mm³: milímetro cúbico

Nº: número

NF: Neutropenia Febril

NT-pro-BNP: N-terminal pró-Peptídeo Natriurético tipo-B

OMS: Organização Mundial da Saúde

PNTN: Programa Nacional de Triagem Neonatal

PPSV23: Vacina antipneumocócica polissacarídica 23-valente (do inglês)

PRES: Encefalopatia Posterior Reversível

RR: Risco relativo

SC: Paciente portador de hemoglobinopatia SC

Sc: Sub-cutâneo (via de administração)

SD: Paciente portador de Hemoglobinopatia SD

SNC: Sistema nervoso central

SS/SB: Pacientes portadores de anemia falciforme e SB-talassemia

STA: Síndrome Torácica Aguda

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TEP: Tromboembolismo Pulmonar

TEV: Tromboembolismo Venoso

TMO: Transplante de Medula Óssea

TP: Tempo de Protrombina

TTPa: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado

TVP: Trombose Venosa Profunda

Tx: Transfusão Sanguínea

USP: Universidade de São Paulo

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de óbitos por faixa etária, considerando óbitos totais (em azul), óbitos em pacientes SS/SB (em laranja) e óbitos em pacientes SC (em cinza)	63
Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de sobrevida em anos entre pacientes SS/SB0 e pacientes SC no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto (p = 0,005)	64
Gráfico 2 - Gráfico de setores da mortalidade por causa	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - protocolo de exames anuais e terapia profilática e específica de acordo com a faixa etária do paciente, de acordo com o Procedimento operacional do Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto.....	54
Tabela 2 - distribuição dos óbitos por faixa etária	63
Tabela 3 - complicações prévias ao óbito de pacientes portadores de doença falciforme seguidos no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto	67
Tabela 4 - número e porcentagem (%) de óbitos por causa	69

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
2.1 Doença Falciforme: conceitos, epidemiologia e fisiopatologia.....	22
2.2 Variantes Falciformes.....	23
2.2.1 Hemoglobinopatia SC	23
2.2.2 S-Beta Talassemia	25
2.2.3 Hemoglobinopatia SD	26
2.3 Diagnóstico e Triagem Neonatal	27
2.3.1 Triagem Neonatal.....	27
2.3.2 Métodos Laboratoriais para diagnóstico pós-natal.....	29
2.4 Manifestações Clínicas	30
2.4.1 Crise Vasclusiva.....	31
2.4.2 Infecções.....	32
2.4.3 Anemia	33
2.4.4 Complicações neurológicas	34
2.4.5 Complicações Pulmonares.....	35
2.4.6 Complicações Renais.....	36
2.4.7 Complicações Esqueléticas	37
2.4.8 Complicações Cardíacas	38
2.4.9 Complicações Hepatobiliares.....	39
2.4.10 Outras Manifestações	39
2.5 Manejo e Tratamento.....	42
2.5.1 Prevenção e tratamento de Eventos Vaso-oclusivos e suas Complicações.....	42
2.5.2 Prevenção da deficiência de folato	42
2.5.3 Prevenção de Infecções.....	43
2.5.4 Manejo das Infecções	44

2.5.5 Manejo da dor	45
2.5.6 Avaliações e Tratamentos de Rotina.....	45
2.6 Sobrevida e Prognóstico.....	48
2.6.1 Causas de morte	50
3. CARACTERÍSTICAS DO ATENDIMENTO INTEGRADO AO PORTADOR DE DOENÇA FALCIFORME NO COMPLEXO DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.....	53
4. JUSTIFICATIVA.....	58
5. OBJETIVOS	59
5.1 Objetivo Geral:	59
5.2 Objetivos Específicos:	59
6. METODOLOGIA	60
7. RESULTADOS.....	62
7.1 Idade ao óbito e sua comparação entre os fenótipos da doença falciforme.....	62
7.2 Comparação dos óbitos por gênero e etnia	64
7.3 Seguimento e tratamento dos pacientes que evoluíram com óbito. 65	65
7.4 Complicações prévias ao óbito	66
7.5 Causas de óbito	68
8. DISCUSSÃO	70
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
10. REFERÊNCIAS	78

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é um grupo hereditário de distúrbios caracterizado pela presença de hemoglobina S (HbS), seja em homozigose da mutação falciforme na cadeia beta globina da hemoglobina (HbSS), ou em heterozigosidade composta de uma mutação falciforme com outra mutação beta globina (SB talassemia, hemoglobinopatias SC, SD, etc). Esses genótipos, ou seja, informações do material genético, se refletem em um conjunto de fenótipos, (a expressão clínica da informação genética) caracterizadas por fenômenos vaso-oclusivos e anemia hemolítica.

A HbS é uma hemoglobina anormal oriunda de uma mutação pontual na posição 6 do gene beta globina que causa a substituição do ácido glutâmico pela valina. O tetrâmero de hemoglobina resultante torna-se pouco solúvel quando desoxigenado e polimeriza-se, o que contribui decisivamente para os fenômenos vaso-oclusivos¹⁰⁵.

A polimerização é um evento fundamental da patogenia da doença falciforme, resultando na vaso-oclusão e suas diversas manifestações clínicas. Esse processo é responsável pela maior parte das complicações associadas à doença, o que impacta diretamente em sua morbi-mortalidade¹⁰⁵. Os problemas clínicos mais frequentes são a crise dolorosa vaso-oclusiva¹³⁰, a síndrome torácica aguda¹⁷⁸ e as infecções bacterianas⁵⁵, que levam a internações hospitalares e morte.

A doença falciforme é um dos distúrbios genéticos mais frequentes no Brasil e no mundo, tornando-a um problema de saúde pública em vários países. Estima-se que existam no Brasil de 25 mil a 30 mil portadores de DF e que surjam, anualmente, 3.500 novos casos da doença²⁹. A hemoglobina S é originária da África, foi introduzida no Brasil pela imigração de africanos e sua dispersão foi favorecida pela miscigenação^{9,31,197}.

No Brasil, em 2001 o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), a fim de ampliar o acesso da população ao diagnóstico precoce de doenças hereditárias e congênitas, no qual a doença falciforme está inserida³¹. A detecção precoce permitiu uma mudança em sua história natural, em que, no passado, uma minoria dos pacientes atingia a vida adulta e, atualmente, observa-se um número crescente de adultos vivendo com

a doença⁹². No entanto, a sobrevida de indivíduos com DF é menor em comparação com a população geral, e o seu prognóstico, como já citado, vem melhorando após a instituição de cuidados como triagem neonatal, imunizações, antibióticos, hidroxiureia, além de prevenção e tratamento mais rápidos da doença e suas complicações¹²⁹. Nas regiões em que há esse atendimento abrangente, a DF passou a ser uma doença crônica, frequentemente associada à deterioração progressiva da qualidade de vida e da função orgânica³⁹.

Um estudo de 2014 envolvendo uma coorte de pacientes adultos acompanhados em um centro de atendimento terciário nos Estados Unidos, demonstrou sobrevida média de pacientes HbSS e HbS β 0 de 58 anos e para HbSC e HbS β + de 66 anos⁴⁹. Em um outro estudo de 2016 envolvendo 712 pacientes seguidos em um centro terciário no Reino Unido, a sobrevida média para HbSS e HbS β 0 foi de 67 anos⁵⁵. Esses dados mostram uma melhora na sobrevida, que foi atribuída aos cuidados mais especializados com hematologistas, gerenciamento de pacientes internados por uma equipe treinada, envolvimento de especialistas em outros sistemas orgânicos, disponibilidade de transfusão de troca, e um "programa de transição" para facilitar a mudança segura dos cuidados pediátricos para aqueles dos hematologistas de pacientes adultos. Além disso, foi demonstrado que pacientes com HbSC tem uma aparente melhor sobrevida que pacientes com genótipos mais graves de doença, como HbSS e HbSB0.

Também é importante destacar o papel da hidroxiureia na melhora da sobrevida. Em um estudo de coorte que avaliou fatores de risco para morte em 383 adultos com HbSS, o uso da hidroxiureia foi associado a uma melhor sobrevida⁵². O maior benefício da terapia foi observado no subgrupo que tomou a dose recomendada de 15 a 35 mg/kg/dia e obtiveram maior produção de hemoglobina fetal, possivelmente uma indicação de melhor resposta à terapia ou maior adesão à medicação. Em um outro estudo de coorte, comparou-se resultados em 131 pacientes com DF de vários genótipos tratados com hidroxiureia versus 199 pacientes que não receberam hidroxiureia, a sobrevida em 10 anos foi de 86 versus 65%¹⁸¹.

Um meio de se entender a mudança na sobrevida da doença falciforme atualmente é estudar o que leva esses pacientes ao óbito. As medidas de rastreio da doença, prevenção de infecções e prevenção de complicações

relacionadas mudaram o perfil e idade dos óbitos nos últimos anos. Porém, tal mudança é heterogênea devido às condições de atendimento e sistemas de saúde de diferentes regiões do mundo e também do Brasil. Como exemplo, em uma coorte de recém-nascidos de Dallas de 940 pacientes, síndrome torácica aguda e falência de múltiplos órgãos substituíram a sepse bacteriana como principais causas de morte¹³⁶. No cenário dos adultos, um outro estudo analisou achados clínicos e/ou de autópsia entre 141 pacientes com DF de 1976 a 2001. As principais causas de morte incluíram hipertensão pulmonar (26%), morte súbita (23%), insuficiência renal (23%) e, após, infecção (18%)⁴¹.

No Brasil, ainda há poucos estudos que detalham as principais causas de mortalidade entre pacientes portadores de doença falciforme. Além disso, o acesso ao cuidado para esses pacientes é muito heterogêneo de acordo com diferentes regiões do país. Em nosso país, Alves⁹ observou que 78,6% dos óbitos devidos à doença falciforme ocorreram até os 29 anos de idade, e 37,5% concentraram-se nos menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença. Apesar dos dados apresentados, ainda há pouca correlação na literatura brasileira entre as causas de morte e sua distribuição por idade. Além disso, não temos dados nacionais sobre a diferença de sobrevida entre os pacientes HbSS ou HbSB0, com fenótipo de doença semelhantes, e HbSC.

Um estudo a fim de caracterizar o perfil de mortalidade entre os indivíduos com doença falciforme no Brasil foi publicado recentemente por Arduine et al. Os autores encontraram 8 trabalhos sobre mortalidade conduzidos no Brasil e compilaram os resultados. Estes foram realizados nos Estados do Maranhão, Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Mato Grosso do Sul. Concluiu-se que as infecções (sepse, pneumonia e Síndrome Torácica aguda) são as principais causas de morte¹¹. Além disso, os autores sugeriram que a saúde e a doença também são influenciadas pelas condições de vida, assim, a presença ou ausência de saneamento básico, por exemplo, afetaria a qualidade de vida e os aspectos de saúde e doença que acometeriam certa população.

A mortalidade e a sobrevida de crianças com DF foram investigadas em Minas Gerais entre 1998 e 2012¹⁴⁵. Houve 193 mortes em 2591 crianças diagnosticadas (7,4%): 153 (79,3%) crianças apresentaram HbSS / SB0 talassemia, 34 (17,6%) apresentaram HbSC e seis (3,1%) tiveram HbSB+

talassemia. Cinquenta e seis por cento das mortes ocorreram em crianças com menos de dois anos e 76,7% em menores de cinco anos. As principais causas de morte foram infecção (45%), indeterminada (28%) e sequestro esplênico agudo (14%) O termo doença ou anemia falciforme não foi citado em 46% dos atestados de óbito. A taxa de mortalidade entre 1998 e 2005 foi de 5,43% versus 5,12% entre 2005 e 2012.

Um outro estudo no Rio de Janeiro que envolveu crianças, adolescentes e adultos demonstrou uma taxa de mortalidade de 16,77%⁸⁸, sendo a probabilidade de sobrevida significativamente maior no sexo feminino. A expectativa de vida dos pacientes com DF foi menor que a dos brasileiros em geral. As principais causas de morte foram infecção, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, lesões de órgãos-alvo e morte súbita durante crises dolorosas. As taxas de mortalidade em crianças e adultos foram maiores do que as relatadas em países desenvolvidos do hemisfério norte.

No recorte da população adulta, um trabalho realizado no Mato Grosso do Sul avaliou mortalidade e causa de morte em 63 pacientes com DF⁴³. Cinquenta e cinco tinham Hb SS e 8 tinham Hb SC, 39 usando e 24 não usando hidroxiureia. A idade média do óbito foi 28,1 anos, sendo que 60% deles ocorreram em pacientes que não usavam HU. As principais causas de morte foram insuficiência respiratória aguda (40%), insuficiência de múltiplos órgãos (20%), choque cardiogênico (20%), acidente vascular cerebral (10%) e choque séptico (10%).

Esses dados mostram que, no Brasil, há mortalidade mais precoce em termos de idade do que em países com sistema de saúde mais aprimorado e, causas infecciosas ainda tem papel de destaque. Porém, os dados são limitados e representam apenas as regiões analisadas, não sendo fidedignamente reproduzidos em regiões distintas do país. Por isso, mais estudos são necessários nos diferentes perfis de assistência de saúde do Brasil. Além disso, as informações incompletas ou incorretas em prontuários limitam a pesquisa e suas conclusões, como demonstrado em estudos acima.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doença Falciforme: conceitos, epidemiologia e fisiopatologia

Doença falciforme (DF) refere-se a qualquer uma das síndromes em que a mutação falciforme é herdada em homozigose ou co-herdada com uma mutação no outro alelo da beta globina que altera, reduz ou abole a produção normal de beta globina. Estes incluem anemia falciforme (na mutação falciforme homozigótica), S-beta-talassemia, hemoglobinopatia SC e outros.

Um estudo de 2018 utilizou dados de sequenciamento gênico de várias fontes para realizar uma análise de desequilíbrio de ligação relacionado a mutação da doença falciforme. Este situou a idade dessa mutação em 295 gerações, equivalente a aproximadamente 7300 anos, durante a era Holocena¹⁵⁸. A investigação sugeriu uma única origem da mutação na África Ocidental ou Central, onde, nesse período, a malária era endêmica. A presença quase exclusiva do haplótipo original em certas regiões da África pode sugerir uma única origem que, provavelmente precedeu uma divisão da população que levou às expansões aproximadamente 2.400 anos depois, ou 5.000 anos atrás.

A hemoglobina normal é um tetrâmero de duas globinas alfa e duas globinas beta e é solúvel no eritrócito, não se polimerizando. A hemoglobina S (HbS) é uma hemoglobina anormal que resulta de uma mutação pontual no gene da beta globina que causa uma substituição de ácido glutâmico por valina no sexto aminoácido da cadeia correspondente. O tetrâmero de hemoglobina resultante (alfa₂ / beta S₂) torna-se pouco solúvel quando desoxigenado²⁷.

A polimerização patológica da HbS quando desoxigenada é essencial para fenômenos vaso-oclusivos²⁷. O polímero assume a forma de uma fibra alongada, que geralmente se alinha com outras fibras, resultando na distorção dos eritrócitos em forma de foices e consequente diminuição acentuada na deformabilidade dos glóbulos vermelhos.

A polimerização de HbS é o principal determinante da gravidade da doença falciforme. Esse fenômeno também é afetado pela presença ou ausência de outras mutações de hemoglobina que ocorrem simultaneamente com a HbS,

bem como pela concentração de hemoglobina fetal na hemácia. No entanto, a polimerização por si só não é responsável por toda a fisiopatologia da DF. Mudanças subsequentes na estrutura e função da membrana dos glóbulos vermelhos, controle desordenado do volume celular e aumento da aderência ao endotélio vascular também desempenham papel importante^{27,74}. Além disso, a hemólise gera espécies reativas de oxigênio e hemoglobina livre, consumidora potente de óxido nítrico, cuja deficiência desempenha papel importante na fisiopatologia vascular da DF⁵⁸.

As principais características clínicas da DF estão relacionadas à anemia hemolítica e à vaso-oclusão, que podem causar dor aguda e crônica e isquemia ou infarto do tecido. O infarto esplênico leva ao hiposplenismo funcional no início da vida, o que, por sua vez, aumenta o risco de infecção. Essas complicações têm grande impacto na morbimortalidade.

2.2 Variantes Falciformes

As síndromes falciformes variantes incluem qualquer hemoglobinopatia na qual a mutação falciforme é herdada em combinação com outra mutação do gene da globina (por exemplo, alfa globina, beta globina, gama globina). Essas síndromes podem ter espectro clínico diferente em comparação com a mutação falciforme homocigótica (HbSS), que geralmente tem manifestações clínicas mais graves. Essa variedade resultante da herança do gene da célula falciforme em heterocigosidade com outros genes da beta globina mutante, leva a distúrbios como a Hemoglobinopatia SC e S-beta-talassemia.

2.2.1 Hemoglobinopatia SC

O gene da hemoglobina C (HbC) tem aproximadamente um quarto da frequência do gene falciforme entre afro-americanos. Embora a HbC oxigenada forme cristais, não participa da polimerização com a HbS desoxigenada^{26,68}. A presença de HbC dentro da célula leva a um co-transporte intensificado e sustentado de potássio e cloreto. A perda de potássio produz desidratação de eritrócitos e aumento da concentração intraeritrocítica de HbS a níveis que podem levar a polimerização, falcização e sintomas clínicos^{26,50,68}.

Estudos *in vitro* descobriram que, na mesma concentração total de Hb, uma mistura de HbS e HbC 50:50 sofre polimerização 15 vezes mais rapidamente do que uma mistura de HbS e HbA de 40:60; essa diferença é presumivelmente devido à maior concentração de HbS²⁷. O efeito líquido é que a heterozigosidade composta para HbS e C resulta em uma doença que é menos grave do que a doença falciforme, porém mais grave do que o traço falciforme^{14,142}. A anemia e a reticulocitose são frequentemente leves, com a maioria dos pacientes apresentando um grau mais leve de anemia do que o geralmente observado na DF. Essa diferença se deve à maior sobrevivência das hemácias SC em comparação com as hemácias SS na circulação: 27 versus 17 dias^{101,186}. A esplenomegalia pode ser o único achado no exame físico.

A anormalidade eritrocitária predominante no esfregaço periférico é o grande número de células em alvo⁸², com células falcizadas sendo relativamente incomuns. Existem quantidades aproximadamente iguais de HbS e HbC na eletroforese de hemoglobina (ou ligeiramente mais HbS do que HbC), sem presença de HbA. A proporção de HbS pode ser 10 a 15% maior do que em células de indivíduos com traço falciforme, devido a considerações de carga que afetam a montagem da subunidade de hemoglobina²⁸. É importante lembrar que se a eletroforese de acetato de celulose for usada, a HbC pode migrar com outras hemoglobinas, como a HbS E, O-Arab e C-Harlem. Assim, idealmente são necessárias duas técnicas independentes de eletroforese de hemoglobina para distinguir HbSC de HbSC Harlem e outros compostos heterozigotos.

Os indivíduos com doença HbSC correm o risco de ter as mesmas complicações que a HbSS, mas com menor frequência. Um pequeno subconjunto de pacientes com HbSC tem fenótipo clínico semelhante ao HbSS, mas, no geral, a gravidade clínica da HbSC é mais branda, conforme indicado no Estudo Cooperativo da Doença Falciforme, que comparou a doença HbSC com a HbSS¹³⁰.

Um problema em relação à hemoglobinopatia SC é que o diagnóstico clínico costuma ser adiado até um evento mais grave durante a idade adulta por causa da anemia leve e do curso clínico relativamente benigno na idade pediátrica. Assim, há o risco do aumento progressivo nas taxas de retinopatia, necrose avascular do quadril e doença renal crônica⁴⁸. Isso aumenta a importância do rastreio neonatal para seguimento precoce.

A terapia com hidroxiureia parece ser segura e benéfica na redução de eventos vaso-oclusivos. Alguns pacientes podem desenvolver citopenias reversíveis. Outros estão em risco de síndrome de hiperviscosidade secundária a um aumento da hemoglobina, que requer flebotomia terapêutica¹⁶⁶. Essa combinação está cada vez mais sendo usada⁹³. Dados preliminares usando flebotomia terapêutica sugerem que ela também pode diminuir a taxa de eventos vaso-oclusivos^{95, 123}.

A asplenia funcional ocorre em muitos pacientes com doença HbSC, sendo a taxa de 45 por cento em indivíduos com mais de 25 anos em um estudo⁸⁰. Normalmente não ocorre antes dos quatro anos de idade, e a administração de penicilina profilática de rotina pode não ser necessária em bebês e crianças pequenas. A função esplênica persistente significa que infarto esplênico e crise de sequestro esplênico, que ocorrem principalmente em crianças pequenas com anemia falciforme, pode ocorrer em todas as idades na doença HbSC¹²².

2.2.2 S-Beta Talassemia

A talassemia se refere a um espectro de doenças caracterizadas pela produção reduzida ou ausente de uma ou mais cadeias de globina. A beta talassemia se deve à produção prejudicada de cadeias de beta globina, o que leva a um excesso relativo de cadeias de alfa globina. Essas cadeias de alfa globina em excesso são instáveis, incapazes de formar tetrâmeros solúveis por conta própria, e precipitam dentro da célula, levando a uma variedade de manifestações clínicas.

A prevalência da SB-talassemia é um décimo da anemia falciforme na população afro-americana devido a frequência do gene da beta-talassemia ser muito menor. Além da população afro-americana, as pessoas de ascendência hispânica estão sob risco de beta-talassemia falciforme¹⁰².

A SB-talassemia é dividida em SB0-talassemia e SB+ talassemia, com base na ausência completa de beta globina ou na presença de quantidades reduzidas de beta globina, respectivamente, que por sua vez determina o nível de HbA^{159,160}. A maioria das mutações da talassemia beta entre os afro-americanos resulta em talassemia beta+. A porcentagem de HbA produzida em indivíduos com talassemia beta+ varia de 5 a 30 por cento, dependendo do defeito molecular da mutação⁶⁰.

A gravidade hematológica e clínica da SB-talassemia é inversamente proporcional a quantidade de HbA^{33,154}. Os pacientes com SB0-talassemia, ou seja, sem produção de HbA, têm um curso clínico tão grave quanto a anemia falciforme¹⁵⁴. A análise de hemoglobina é semelhante à da doença HbSS: quase toda a hemoglobina consiste em HbS, e não há HbA presente. As diferenças nos níveis de HbF e HbA2 podem ser úteis na distinção dessas síndromes, uma vez que há maior quantidade de HbA2, mas não são consistentes e confiáveis. Além disso, a presença de microcitose ou de um dos pais sem traço falciforme são indicadores úteis de SB0-talassemia. No entanto, já o traço da talassemia alfa, um achado comum na anemia falciforme, pode causar microcitose sem haver talassemia beta.

Indivíduos com SB+ talassemia geralmente têm um curso clínico mais benigno do que aqueles com SB0-talassemia ou HbSS por terem certa quantidade de HbA. Eventos dolorosos agudos ocorrem, mas em menos da metade dos episódios daqueles vistos na HbSS¹⁷. Da mesma forma, os eventos do sistema nervoso central (SNC) são muito menos comuns, mas podem ocorrer. No entanto, as correlações genótipo-fenótipo na SB+ talassemia são variáveis, e um curso clínico grave e / ou complicações com risco de vida podem ser observados em pacientes com uma mutação beta talassêmica mais branda¹⁶⁷. A disfunção esplênica em pacientes com SB+ talassemia é menos frequente na infância, mas aumenta com a idade, resultando em 25% dos adultos com asplenia funcional significativa¹²⁷.

A SB+ talassemia está associada à anemia, microcitose e uma fração de HbA que varia entre 5 e 30 por cento. Recém-nascidos podem ter tão pouca HbA presente que é dado o diagnóstico de SB0-talassemia. Portanto, estudos familiares e testes mais definitivos são indicados em casos questionáveis.

2.2.3 Hemoglobinopatia SD

A variante mais comum da hemoglobina D (HbD), a HbD Los Angeles, é causada por uma substituição de ácido glutâmico por glutamina no códon 121 do gene da beta globina¹⁵⁰. Embora assintomática tanto na forma homozigótica como heterozigótica, a herança juntamente com um alelo HbS pode resultar em uma doença grave com manifestações clínicas semelhantes à anemia falciforme¹⁶⁵.

A substituição do ácido glutâmico por glutamina parece apoiar a polimerização da HbS¹, uma vez que a HbD Los Angeles tem uma mobilidade eletroforética semelhante à HbS em condições alcalinas. A HbD pode ser distinguida da HbS por eletroforese ácida, HPLC ou focalização isoelétrica. Há anemia hemolítica moderadamente grave e o esfregaço periférico mostra anisocitose e poiquilocitose marcadas, células-alvo e células falciformes irreversivelmente. Algumas crianças têm doença grave semelhante à anemia falciforme^{76,149}. No entanto, a esplenomegalia persistente é mais comum.

2.3 Diagnóstico e Triagem Neonatal

Os objetivos e métodos de diagnóstico da doença falciforme (DF) variam com a idade do paciente. O teste baseado em DNA é usado para o diagnóstico pré-natal. Os métodos diagnósticos usados após o nascimento são aqueles que separam as espécies de hemoglobina de acordo com a composição de aminoácidos (cromatografia de alta resolução, eletroforese de hemoglobina ou focalização isoelétrica de camada fina), teste de solubilidade e exame de esfregaço de sangue periférico.

A caracterização das hemoglobinas adultas nos períodos fetal e neonatal pode ser difícil devido à predominância da hemoglobina Fetal (HbF), que dificulta a detecção da hemoglobina S (HbS) pelo teste de solubilidade, pois a presença de menos de 20% de HbS na amostra pode não ser detectada. As manifestações clínicas da DF não estão presentes ao nascimento e geralmente começam a se tornar aparentes após os primeiros meses de vida, conforme a concentração de HbS aumenta e a HbF diminui. As células falciformes podem ser vistas no sangue periférico de crianças com DF aos três meses de idade e a anemia hemolítica moderada a grave é aparente a partir dos quatro meses de idade.

2.3.1 Triagem Neonatal

Em 1963 a triagem neonatal foi proposta pela primeira vez para detecção de fenilcetonúria em indivíduos em fase pré-sintomática visando avaliação de tratamento precoce. Em seguida, várias outras doenças metabólicas, hematológicas e infecciosas foram acrescentadas ao teste de triagem neonatal⁶². Em cada país ou mesmo em regiões ou Estados de um mesmo país

podem ser triadas doenças diversas, dependendo de decisões políticas de saúde baseadas em aspectos epidemiológicos, étnicos, sociais e econômicos⁸⁴.

Os critérios utilizados para os programas de triagem seguem o documento publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS): a condição triada deve ser um importante problema de saúde; a história natural da doença deve ser bem conhecida; presença de estágio precoce identificável, uma vez que o tratamento em estágio precoce traz benefícios maiores do que em estágios avançados e; teste aceitável pela população. Tais requisitos devem ser respeitados para implantação de programas de triagem¹⁶⁹.

Programas de triagem neonatal de hemoglobinopatias vêm sendo implementados em vários países. Alguns países trabalham com o estudo pré-natal, utilizando técnicas de análise de DNA para o exame de vilosidades coriônicas nos primeiros três meses de gestação ou para o exame de líquido amniótico. Em 1983, teve início um programa de diagnóstico pré-natal em Cuba, onde 74% das 243 gestações com fetos com a doença SS ou SC foram interrompidas. Em Nova York, 21% das 25 gestações com fetos com doença SC e 51% das 83 gestações com fetos SS foram interrompidas. No Brasil, não existe legislação que aprove a interrupção da gravidez, caso o diagnóstico seja feito no período gestacional^{61,185}.

Os programas de triagem neonatal fornecem um serviço de saúde pública essencial. A missão de eliminar ou reduzir a morbimortalidade e a incapacidade resultante das doenças congênitas garante que as crianças afetadas recebam diagnóstico precoce e tratamento em longo prazo, em uma tentativa de alcançar a saúde ideal, o crescimento e o desenvolvimento¹⁶⁹.

Em 1968, a OMS passou a recomendar o “Teste de Guthrie”, denominação internacional recebida pelo teste de triagem neonatal. No Brasil, o teste foi introduzido em 1976 pelo médico Benjamin Schmidt, em um projeto de Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE/SP) para detecção de fenilcetonúria. Nas décadas de 1970 e 1980, os exames se difundiram em alguns Estados, levando à edição de leis locais para a obrigatoriedade de sua realização. Em 1992, o Ministério da Saúde publicou portaria incluindo a triagem neonatal da fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito no SUS. O Estado de Minas Gerais foi o pioneiro na implantação universal, em 1998, de um programa de diagnóstico neonatal, por meio do “teste

do pezinho”. O Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001, ampliou a cobertura populacional, incluindo a doença falciforme e outras hemoglobinopatias e fibrose cística entre as doenças a serem detectadas pela triagem neonatal²¹.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) é coordenado pelo Ministério da Saúde, embora tenha laboratórios e outras instituições privadas em sua estrutura. O processo de triagem neonatal é definido em cinco etapas: (1) teste laboratorial; (2) busca ativa de casos suspeitos; (3) confirmação diagnóstica; (4) tratamento e (5) seguimento por equipe interdisciplinar⁸⁴. Alguns estudos demonstram a importância da triagem neonatal no Brasil, contudo o sucesso da triagem depende do acompanhamento complementar simultâneo feito por programas de aconselhamento genético, além de garantia de acompanhamento médico aos pacientes com a doença falciforme, proporcionando avanço na garantia do direito à saúde da população^{91, 169}.

2.3.2 Métodos Laboratoriais para diagnóstico pós-natal

Apesar da triagem neonatal, muitos pacientes com doença falciforme (DF) ou traço falciforme podem não ser diagnosticados, principalmente pela assistência deficiente ao parto e ao seguimento neonatal em muitas regiões do país.

A cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) e a eletroforese de hemoglobinas são os métodos preferidos de diagnóstico. São técnicas altamente precisas para identificação e quantificação de hemoglobinas. A HPLC detecta a maioria das variantes por seus diferentes tempos de retenção. É altamente sensível e específica e fornece interpretação quantitativa e qualitativa¹⁰². As principais desvantagens da HPLC são o custo do aparelho e dos reagentes.

A focalização isoelétrica de camada fina é uma ferramenta altamente precisa e mais econômica para o diagnóstico da hemoglobina falciforme ou outras variantes da hemoglobina⁶⁷. As bandas na focagem isoelétrica são mais nítidas do que aquelas na eletroforese e podem distinguir algumas hemoglobinas não vistas na eletroforese padrão. No entanto, a análise da focalização isoelétrica é mais complicada porque também é sensível à presença de metemoglobina e hemoglobinas glicosiladas.

2.4 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da DF são multifacetadas e sua gravidade pode variar acentuadamente entre os principais genótipos, ou até mesmo entre pacientes com o mesmo genótipo. Como regra geral, os indivíduos com anemia falciforme e S β 0-talassemia têm manifestações mais graves do que aqueles com doença de hemoglobina SC ou S β +talassemia¹⁴⁰. Uma exceção é a retinopatia, que ocorre com mais frequência em indivíduos com doença de HbSC.

As principais manifestações da doença falciforme podem ser divididas em complicações agudas e complicações crônicas. Complicações agudas incluem: infecções, anemia grave (devido a sequestro esplênico, crise aplástica e síndrome de hiper-hemólise), fenômenos vaso-oclusivos (dor vaso-oclusiva aguda, acidente vascular encefálico, síndrome torácica aguda, infarto renal, dactilite ou infarto ósseo), infarto do miocárdio, complicações relacionadas à gravidez, priapismo e tromboembolismo venoso. São complicações crônicas: dor crônica, anemia, déficits neurológicos ou distúrbio convulsivo, condições pulmonares, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose e complicações de infarto ósseo, cardiomiopatia com disfunção diastólica, hepatopatia, cálculos biliares pigmentados (hemólise crônica), puberdade retardada, crescimento reduzido, úlceras crônicas da perna e retinopatia proliferativa.

As complicações da terapia também podem ser uma causa significativa de morbidade, especialmente complicações relacionadas à transfusão crônica e terapia de quelação de ferro e efeitos colaterais de analgésicos opioides crônicos. A quantidade de tempo investida pelas famílias para as várias consultas e especialistas, e as atitudes adversas de alguns provedores que não estão familiarizados com a DF, também podem gerar um grande fardo para os pacientes e suas famílias.

A transição do atendimento pediátrico para o adulto é um período especialmente vulnerável e um fator crítico de prognóstico para os indivíduos com DF, e geralmente está associada ao agravamento das complicações. Boa parte dos pacientes não tem transições bem-sucedidas e, como resultado, carece de cuidados preventivos adequados. As causas desse lapso no atendimento são multifatoriais e incluem falta de comunicação eficaz entre equipes pediátricas e adultas e cobertura de assistência pública ou privada inadequada. Outro grande problema é a falta de desenvolvimento de habilidades

do adolescente para se tornar independente. Uma abordagem para a transferência do pediatra para o hematologista clínico usando treinamento apropriado e ferramentas de autocuidado deve ser estabelecida durante os primeiros anos, mesmo antes que os pacientes sejam transferidos^{171,172}.

2.4.1 Crise Vasoclusiva

Os glóbulos vermelhos falciformes apresentam uma redução acentuada na deformabilidade, aumentam a adesão às células endoteliais vasculares, a inflamação e a ativação de mecanismos hemostáticos. Todas essas mudanças contribuem para causar obstrução vascular e vaso-oclusão. A dor é uma das principais consequências. Os pacientes podem ter episódios intermitentes de dor aguda, que em alguns casos é acompanhada por dor crônica subjacente¹³⁰.

Os episódios de dor aguda são um dos tipos mais comuns de eventos vaso-oclusivos na DF e são responsáveis por grande número de consultas e visitas ao pronto-socorro^{13,23}. A dor vaso-oclusiva na DF é intensa, embora haja uma variabilidade significativa na gravidade e na frequência dos episódios dolorosos agudos^{7,132,161}. A maioria dos episódios de dor é tratada pelo paciente em casa, com até um terço dos pacientes tendo dor diariamente^{40,130,161}. Muitos pacientes têm gatilhos específicos para a dor, como frio, vento, baixa umidade, desidratação, estresse, álcool e menstruação e desenvolvem estratégias para minimizar ou evitá-los^{71,120,194}. No entanto, a maioria dos episódios dolorosos não tem causa identificável.

Os episódios de dor podem começar aos seis meses de idade e recorrerem durante toda a vida. Os locais de dor podem incluir costas, tórax, extremidades e abdome. Em crianças pequenas, a dactilite (dor aguda nas mãos ou pés) pode ser o local mais comum de dor. A dor aguda deve ser avaliada rapidamente para não atrasar a analgesia. Não há combinação de achados físicos ou exames laboratoriais que possam ser usados para determinar se um indivíduo com DF está com dor; o padrão ouro é o relato do paciente. A ausência de hemólise ou a estabilidade do nível de hemoglobina não pode ser usada para justificar a suspensão ou subdosagem de analgésicos¹⁷.

Dor crônica também é sentida por uma grande porcentagem de pacientes com DF. Os mecanismos diferem da dor aguda e podem incluir infartos ósseos, artroses, úlceras crônicas, sensibilização central e hiperalgesia, metabolismo

opioide alterado, entre outros. A dor frequente pode gerar sentimentos de desespero, depressão e apatia que interferem na qualidade de vida e no dia-a-dia dos pacientes. Uma abordagem abrangente para a dor com uma compreensão do plano de tratamento de cada paciente é idealmente indicado.

2.4.2 Infecções

A infecção é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com DF. Os mecanismos incluem hiposplenismo ou asplenia funcional, redução da perfusão tecidual, presença de um cateter permanente (por exemplo, para transfusão crônica), imobilização e hipoventilação. O infarto esplênico normalmente torna os pacientes funcionalmente asplênicos por volta dos dois a quatro anos de idade, o que aumenta muito o risco de infecção grave por germes encapsulados¹⁴⁴.

As infecções virais também podem ser mais virulentas em indivíduos com DF (seja parvovírus, influenza H1N1, vírus Zika ou SARS-CoV-2), possivelmente devido ao aumento da falcização e uma resposta inflamatória intensificada^{12,60,165,178}. Embora os dados sobre a COVID-19 em DF sejam limitados, esses pacientes provavelmente apresentam risco aumentado de síndrome torácica aguda, com complicações tromboticas pulmonares e infecção bacteriana e falência de múltiplos órgãos⁶⁹.

Os locais comuns de infecção incluem corrente sanguínea, meninges e pulmões. Eles podem se manifestar com febre e leucocitose e, em alguns casos, com achados focais. Alguns pacientes também podem ter pancitopenia por supressão da medula óssea ou sinais de coagulação intravascular disseminada, como tempo de protrombina (TP) ou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) elevados, fibrinogênio diminuído ou dímero D aumentado⁶³.

O uso rotineiro de penicilina profilática e vacinação contra pneumococos e H. influenzae reduziu muito a frequência dessas infecções, mas não as eliminou. As razões incluem infecção com sorotipos pneumocócicos não incluídos nas vacinas e infecção em pessoas não vacinadas, que continua a ocorrer^{63,157}. Os cuidados preventivos importantes incluem vacinação abrangente e penicilina profilática durante a primeira infância; educação de pais e pacientes quanto à importância de procurar atendimento médico em caso de febre ou outros sinais de infecção; e início imediato da terapia antimicrobiana apropriada.

2.4.3 Anemia

A DF produz uma anemia hemolítica crônica parcialmente compensada que pode ser descompensada por episódios de piora aguda. Outros fatores que contribuem para a anemia crônica incluem concentração inadequadamente baixa de eritropoietina sérica (por exemplo, devido a doença renal ou aumento da viscosidade plasmática) e / ou deficiência de folato ou ferro^{157,177}. As principais causas de uma queda aguda no nível de hemoglobina são crise aplástica, sequestro esplênico e síndrome de hiperhemólise, todas potencialmente fatais. Além disso, uma queda súbita na hemoglobina costuma estar associada à apresentação precoce da síndrome torácica aguda e outras complicações. A deficiência de ferro pode ocorrer, mas é incomum.

As células falciformes sofrem hemólise, com uma vida útil de glóbulos vermelhos de aproximadamente 17 dias (um sétimo do normal), levando à anemia hemolítica crônica¹⁸⁶. Aumentos compensatórios na produção de hemácias e adaptação a um nível de hemoglobina mais baixo geralmente são suficientes para prevenir os principais sintomas de anemia.

O hemograma e hematoscopia geralmente evidenciam células normocrômicas e normocíticas, a menos que haja talassemia ou deficiência de ferro coexistentes, em que microcitose e hipocromia podem estar presentes. Uma alta porcentagem de reticulócitos pode causar macrocitose leve. Outros achados típicos de hemólise também podem ser observados, incluindo hiperbilirrubinemia indireta, lactato desidrogenase sérica elevada e haptoglobina sérica baixa.

Aspectos importantes da avaliação de rotina incluem suplementação com ácido fólico, monitoramento dos valores basais do paciente para que seja evidente quando estes diminuem no cenário de suspeita de crise aplástica, sequestro esplênico ou síndrome de hiperhemólise; monitoramento de aloimunização em pacientes que recebem transfusões crônicas ou recorrentes; avaliação para possível deficiência de ferro ou outras causas de agravamento da anemia.

A crise aplástica é caracterizada por uma queda aguda no nível de hemoglobina causada por uma parada transitória da eritropoiese, levando a reduções abruptas nos precursores de glóbulos vermelhos na medula óssea e

um número marcadamente reduzido de reticulócitos no sangue periférico (reticulócitos abaixo de 1,0% ou contagem absoluta menor que 10.000 células por microlitro). A infecção é a causa típica, a maioria pelo parvovírus humano B19, que invade especificamente os progenitores eritroides em proliferação.

O sequestro esplênico é uma complicação com potencial risco de vida, caracterizada por uma queda aguda no nível de hemoglobina, normalmente dois pontos abaixo da linha de base. Isso ocorre quando os glóbulos vermelhos são capturados e se acumulam no baço. Uma grande porcentagem do volume total de sangue pode ser sequestrada no baço, levando ao choque hipovolêmico e à morte. Geralmente ocorre em indivíduos cujo baço ainda não se tornou fibrótico devido a infarto esplênico repetido ou adultos com alguma função esplênica residual no cenário de síndromes falciformes variantes^{6,124}. Pacientes com sequestro esplênico apresentam baço que aumenta rapidamente e diminui acentuadamente o nível de hemoglobina, apesar da reticulocitose persistente^{122,170}. A abordagem do sequestro esplênico envolve decisão individualizada pela idade do paciente e sua função imunológica, com esplenectomia em um momento apropriado para a maioria dos indivíduos.

A síndrome de hiperhemólise é a exacerbação súbita da hemólise com agravamento da anemia e destruição das hemácias tanto transfundidas como do próprio paciente, comprometendo também a produção de reticulócitos. Essa complicação é rara e as causas e mecanismos da crise hiper-hemolítica são desconhecidos. A crise hiper-hemolítica é potencialmente fatal se a causa da hemólise não for abordada e a transfusão com sangue compatível não for administrada rapidamente. Relatos anedóticos observaram melhora com terapias imunossupressoras, incluindo imunoglobulina intravenosa mais glicocorticóides^{36,189,190}.

2.4.4 Complicações neurológicas

A DF está associada a uma série de complicações cerebrovasculares e outras complicações neurológicas. As principais são o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico. Sem intervenção, até 11 por cento dos pacientes com DF terão um AVC clinicamente aparente até os 20 anos de idade e um quarto terá um AVC até os 45 anos. Na DF, o AVC isquêmico é mais comum do que o AVC hemorrágico em crianças e adolescentes; o AVC

hemorrágico é mais comum em adultos. Outros eventos neurovasculares, incluindo ataques isquêmicos transitórios e infartos cerebrais silenciosos também podem ocorrer e causar morbidade grave, incluindo déficits neurocognitivos e comportamentais⁴⁵.

A prevenção primária para reduzir o risco de um AVC é baseada em avaliações regulares por Doppler transcraniano para estratificação de risco. Crianças em risco são tratadas com transfusão profilática crônica⁴⁵. Em alguns casos, a mudança para hidroxiureia ou avaliação para transplante de células hematopoiéticas pode ser apropriada. Indivíduos que tiveram um AVC são tratados com transfusões profiláticas crônicas para prevenir recorrência.

Além dos acidentes vasculares cerebrais, pacientes falciformes estão em maior risco de convulsões⁸ e encefalopatia posterior reversível (PRES)¹⁶³, uma síndrome de confusão, dor de cabeça, sintomas visuais e convulsões que podem acompanhar uma série de condições médicas, incluindo hipertensão e disfunção endotelial. A etiologia é desconhecida.

2.4.5 Complicações Pulmonares

A circulação arterial pulmonar tem baixa tensão de oxigênio e baixo fluxo, o que facilita a falcização. Assim, são observadas uma série de complicações agudas e crônicas, incluindo síndrome torácica aguda (STA), asma, distúrbios respiratórios do sono, fibrose pulmonar, doença tromboembólica e hipertensão pulmonar (HAP). Há muita sobreposição nos sintomas dessas condições, e os pacientes devem ter uma avaliação abrangente dos sintomas respiratórios, que pode incluir avaliações para STA, asma, embolia pulmonar e / ou HAP, dependendo das características clínicas e do grau de preocupação⁵⁸.

A síndrome torácica aguda refere-se ao conjunto de febre, dor torácica, hipoxemia, tosse, dispneia ou taquipneia no contexto de um novo infiltrado pulmonar. A STA ocorre em até metade dos pacientes com DF e é um dos principais motivos de hospitalização e uma das principais causas de mortalidade⁵⁴. A causa costuma ser multifatorial e inclui infecção, vaso-oclusão, hipoventilação, atelectasia, tromboembolismo e, em alguns casos, embolia gordurosa. A STA pode causar outros fenômenos vaso-oclusivos, doença pulmonar crônica e HAP. O manejo da STA no quadro agudo inclui analgesia, oxigênio, espirometria de incentivo, broncodilatadores, antibióticos e transfusão.

Abordagens preventivas para reduzir o risco de STA incluem antibióticos profiláticos e imunizações, hidroxiureia, transfusões se refratariedade a hidroxiureia e consideração do transplante de células hematopoiéticas para aqueles com um doador disponível.

A hipertensão pulmonar refere-se a pressões da artéria pulmonar elevadas, que podem ser devido a alterações isoladas na vasculatura arterial pulmonar ou pressões muito elevadas nos sistemas pulmonares capilar ou venoso (por exemplo, por insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar). A HAP ocorre em aproximadamente 6 a 10 por cento dos indivíduos com DF. No entanto, os sintomas são variáveis e inespecíficos (dispneia crônica, dor torácica, pré-síncope, tolerância reduzida ao exercício ou apenas redução das atividades diárias sem sintomas específicos)⁵⁸. Para indivíduos com DF sem sintomas respiratórios, geralmente recomenda-se iniciar a triagem para HAP medindo a velocidade do jato de regurgitação na valva tricúspide por ecocardiografia transtorácica no final da adolescência ou no início da idade adulta.

2.4.6 Complicações Renais

O envolvimento renal é comum na DF, com até um quinto dos pacientes desenvolvendo insuficiência renal. As manifestações renais incluem defeito de concentração urinária com hipostenúria, hematúria indolor devido a infartos papilares, proteinúria e albuminúria (que geralmente é um precursor de doença renal progressiva), toxicidade de medicamentos, hipertensão, necrose papilar, cólica renal, glomeruloesclerose segmentar focal e carcinoma medular renal (encontrado quase exclusivamente em pacientes negros com hemoglobinopatia SC ou traço falciforme)⁸⁶.

Faltam dados de alta qualidade sobre o rastreamento de rotina para complicações renais da DF. Uma abordagem sugerida para a triagem inclui um painel bioquímico incluindo creatinina e ureia séricas e urinárias para relação entre proteína e creatinina, regularmente⁸⁶. Os adultos são monitorados em visitas regulares, normalmente quatro a seis vezes por ano. Os indivíduos que recebem um quelante de ferro ou outro medicamento nefrotóxico ou aqueles com doença renal conhecida podem necessitar de monitoramento mais frequente.

2.4.7 Complicações Esqueléticas

O sistema esquelético é frequentemente afetado pela DF. Os achados comuns incluem dactilite em bebês e crianças menores e osteoporose e / ou necrose avascular em indivíduos mais velhos.

A dactilite é uma dor vaso-oclusiva nos pequenos ossos das mãos e pés que ocorre tipicamente em bebês e crianças com DF até aproximadamente quatro anos de idade. Cerca de 45 por cento dos bebês e crianças pequenas terão dactilite por volta dos dois anos de idade. O diagnóstico geralmente é feito pela história e pelo exame físico, já que a radiografia geralmente não mostra quaisquer alterações, embora episódios repetidos de dactilite levem a uma aparência mosqueada dos ossos pequenos. Crianças mais velhas e adultos podem ter episódios de dor vaso-oclusiva que afetam os ossos e também as articulações. É importante distinguir a dactilite e a dor vaso-oclusiva da osteomielite, embora isso possa ser desafiador. O tratamento envolve hidratação, analgésicos e compressas quentes. O início da terapia com hidroxiureia costuma ser apropriado⁷⁹.

Outra complicação óssea que requer atenção e rastreamento é a osteoporose. A anemia hemolítica crônica na DF leva a um aumento compensatório da atividade eritropoiética. A extensão da medula óssea hematopoiética eventualmente pode levar a alterações esqueléticas que, por sua vez, causam alargamento do espaço medular, afinamento das trabéculas e córtices e osteoporose. Como resultado, os indivíduos com DF têm uma alta taxa de deficiência de vitamina D e osteoporose⁷⁹.

A necrose avascular do osso resulta do infarto das trabéculas ósseas e ocorre mais comumente na hemoglobinopatia SC³⁸. As cabeças femoral e umeral podem ser afetadas. As cabeças femorais mais comumente sofrem destruição articular progressiva como resultado de sustentação crônica de peso. As alterações são mais facilmente detectadas por ressonância magnética.

A incidência de osteomielite também é aumentada em indivíduos com DF¹³³. Os ossos longos são geralmente afetados, comumente em vários locais, como resultado da infecção do osso infartado. Os organismos mais comuns são espécies de *Salmonella*. O *Staphylococcus aureus*, o organismo mais comum em pacientes sem DF, é responsável por menos de um quarto dos casos.

2.4.8 Complicações Cardíacas

As complicações cardíacas são uma causa comum, muitas vezes não reconhecida, de morbidade e mortalidade na DF e são uma das principais causas de morte em pacientes adultos^{59, 180}. A cardiomiopatia está cada vez mais sendo identificada em indivíduos com DF, especialmente disfunção diastólica esquerda, com e sem hipertensão pulmonar concomitante⁵⁹. Os possíveis fatores contribuintes podem incluir HAP, anemia crônica e hipoxemia com aumento do débito cardíaco, sobrecarga transfusional de ferro, especialmente em indivíduos mais velhos¹⁸⁷ e hipertensão.

Em uma série de 2016 de indivíduos com DF com idade média de 11 anos submetidos à ecocardiografia de triagem em uma única instituição, mais da metade tinha evidências de cardiomiopatia restritiva com disfunção diastólica e aumento do átrio esquerdo¹¹⁹. Isso sugere que a elevada velocidade do jato regurgitante tricúspide e, possivelmente, HAP secundária podem ser decorrentes de um defeito cardíaco primário. Os autores também realizaram uma meta-análise de estudos publicados que encontraram uma alta proporção de achados ecocardiográficos semelhantes.

A capacidade de exercício está frequentemente diminuída na DF, mas a insuficiência cardíaca sistólica evidente é incomum e a restrição da atividade raramente é necessária¹⁴⁶. No entanto, a perda de reserva cardíaca dependente da idade pode predispor à insuficiência cardíaca na idade adulta após sobrecarga de fluidos, transfusão, redução da capacidade de transporte de oxigênio ou hipertensão. O desempenho do exercício pode ser melhorado pela terapia de transfusão¹⁰³.

O infarto agudo do miocárdio na ausência de doença arterial coronariana epicárdica foi descrito em pacientes com DF e é frequentemente diagnosticado. Em uma série de autópsias, 7 de 72 pacientes com DF (10 por cento) apresentaram evidência de infarto do miocárdio, apesar da ausência de lesões obstrutivas ou ateroscleróticas⁹⁷. Em um estudo de caso-controle envolvendo aproximadamente 500 indivíduos com DF e 500 controles apresentando infarto agudo do miocárdio (IAM), aqueles com DF eram mais propensos a não ter fatores de risco para IAM e ter uma taxa mais alta de complicações e mortalidade¹²¹. O IAM em indivíduos com DF pode refletir o aumento da

demanda de oxigênio, excedendo a capacidade limitada de transporte de oxigênio da microvasculatura miocárdica anormal.

Também há relatos de indivíduos com DF tendo anormalidades de condução, como prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares, bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau e alterações inespecíficas do segmento ST⁶⁵. A morte súbita costuma ser multifatorial devido a uma combinação de disfunção cardiopulmonar, embolia pulmonar gordurosa, hipertensão pulmonar súbita, sequestro esplênico agudo inesperado e / ou hemorragia intracraniana. As causas cardiopulmonares são cada vez mais reconhecidas como fatores primários ou contribuintes⁵⁹.

2.4.9 Complicações Hepatobiliares

Existem múltiplas causas de disfunção hepática em pacientes com DF. Estas incluem isquemia aguda, colestase, sequestro hepático, sobrecarga de ferro, cálculos biliares pigmentados devido à anemia hemolítica crônica, toxicidade de drogas quelantes de ferro ou outros medicamentos, infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) e cirrose.

O risco de HCV na DF é maior do que na população em geral, com uma prevalência relatada entre adultos com DF de 10 a 30 por cento¹⁰⁶. O risco é influenciado pelas práticas transfusionais em diferentes regiões do mundo. Indivíduos com DF podem ter morbidade aumentada de HCV devido à interação entre hepatite viral, hemossiderose e lesão hepática falciforme¹⁰⁶. Uma vez que a maioria dos adultos com DF recebe repetidas transfusões intermitentes, o rastreamento anual para HCV deve ser considerado.

2.4.10 Outras Manifestações

Outras manifestações clínicas relativamente comuns e que merecem ser destacadas são as úlceras de membros inferiores, retinopatia, priapismo, tromboembolismo venoso e complicações relacionadas a gestação.

A vaso-oclusão na pele pode produzir úlceras de perna e síndromes miofasciais em pacientes com DF. O mecanismo não está completamente caracterizado, mas acredita-se que o fluxo sanguíneo comprometido, a disfunção endotelial, a trombose, a inflamação e o retardo na cicatrização

contribuam para o evento¹¹⁴. Os sintomas podem incluir dor local significativa, deficiência física e impactos psicológicos e sociais negativos.

Quando ocorrem, as úlceras na perna geralmente aparecem após os 10 anos de idade e são mais comuns em homens do que mulheres¹¹⁶. As úlceras podem se desenvolver espontaneamente ou após um trauma e dependem do grau de hemólise e / ou anemia. Indivíduos em regiões tropicais do mundo são os mais propensos a serem afetados. Os locais típicos incluem o maléolo medial e lateral¹¹⁶ e o envolvimento bilateral é comum. As úlceras podem ser infetadas por *Staphylococcus aureus*, espécies de *Pseudomonas* ou estreptococos. Raramente, podem causar infecção sistêmica, osteomielite ou tétano¹⁵⁵. As lesões podem ter cicatrização lenta e recorrência frequente. A probabilidade de desenvolver úlceras crônicas é maior naqueles com maiores graus de hemólise, evidência de incompetência venosa ao doppler e dificuldades sócio-econômicas. As estratégias preventivas incluem sapatos bem ajustados e tratamento precoce e agressivo caso apareçam sinais de lesão cutânea.

A DF pode causar retinopatia por oclusão de artérias retinianas e consequente isquemia, levando a retinopatia proliferativa associada, hemorragia vítrea e descolamento retiniano⁴⁷. Essas alterações podem ser observadas em crianças maiores e adolescentes e tendem a progredir ao longo da vida adulta. Ao contrário de outras complicações, a retinopatia proliferativa é mais comum na doença de hemoglobina SC do que em outros genótipos de DF^{47,66}. A maior frequência de retinopatia proliferativa em indivíduos com doença de HbSC foi ilustrada em uma coorte que incluiu 307 crianças com HbS homozigótica e 166 crianças com doença de HbSC que foram acompanhadas longitudinalmente por mais de 20 anos⁴⁷. Retinopatia se desenvolveu em 14 pacientes com HbSS e 45 com HbSC (5 e 27 por cento, respectivamente).

O infarto e a isquemia tipicamente começam na retina periférica, seguidos por neovascularização, que pode ser facilitada pela produção autócrina de fatores angiogênicos, como fator de crescimento de fibroblastos básico e fator de crescimento endotelial vascular³⁰. A cegueira é incomum, mas pode ocorrer perda de acuidade visual. Em uma série, a regressão espontânea das lesões retiniais foi relatada em até um terço dos pacientes, e a perda visual permanente foi incomum em adultos jovens. No entanto, com o aumento da idade, até 5 a 10 por cento dos indivíduos podem perder a visão¹⁰⁹.

Deve-se avaliar os pacientes com um exame oftalmológico, normalmente começando por volta dos 10 anos e continuando anualmente até a idade adulta. O manejo pode envolver fotocoagulação a laser, semelhante à usada em formas de retinopatia proliferativa em outras situações, como diabetes. Estudos randomizados que compararam a fotocoagulação a laser sem tratamento em indivíduos com retinopatia associada à DF encontraram um efeito protetor do tratamento, com redução na incidência de hemorragia vítrea, maior preservação da visão e tendência à regressão das lesões, embora não tenha sido capaz de prevenir o desenvolvimento de novas lesões¹¹¹. O papel da terapia antiangiogênica, hidroxiureia e transfusão crônica na prevenção ou tratamento da retinopatia associada à DF ainda não foi estabelecido.

A gravidez está associada a complicações fetais e maternas em indivíduos com DF, incluindo restrição de crescimento intrauterino, morte fetal e baixo peso ao nascer; síndrome torácica aguda, infecções, pré-eclâmpsia e eventos tromboembólicos. Os componentes dos cuidados reprodutivos e da gravidez incluem acesso ao controle de natalidade e planejamento familiar, aconselhamento pré-concepção com gerenciamento de medicamentos, triagem de aloanticorpos, teste de hemoglobinopatia do parceiro, suplementação com ácido fólico adicional, rastreamento de bacterúria assintomática e de restrição de crescimento fetal, tratamento adequado das complicações da DF durante a gravidez por uma equipe de pré-natal de alto risco, além de transfusão profilática naquelas com alto risco de complicações.

O priapismo (ereção indesejada na ausência de desejo ou estimulação sexual) é um problema comum, sério, muitas vezes subdiagnosticado na DF e que pode ser fator de risco inicial para o desenvolvimento de outras complicações³⁴. Episódios prolongados podem levar a alterações irreversíveis, incluindo necrose do tecido, fibrose e disfunção erétil. O priapismo que dura mais de duas a quatro horas é considerado uma emergência médica que requer atenção imediata. Os pacientes devem ser informados sobre essa complicação da DF e possíveis intervenções que podem ser usadas em casa antes de procurar atendimento médico.

Por fim, o tromboembolismo venoso ocorre com maior frequência na DF, que é considerada um estado hipercoagulável, especialmente se em contextos de cateter vascular de demora, imobilidade, infecção, cirurgia ou gravidez.

Recomenda-se tromboprolaxia em adultos hospitalizados com DF, e temos um baixo limiar para avaliar adultos e crianças para TEV em caso de desenvolvimento de sintomas.

2.5 Manejo e Tratamento

Existem vários componentes para o manejo da DF, incluindo a prevenção e o tratamento das complicações, bem como a potencial cura da doença. A prevenção primária das complicações agudas da DF inclui o acompanhamento de rotina com um hematologista, o uso de hidroxiureia, profilaxia com penicilina iniciada no período neonatal, imunizações adequadas e transfusões de sangue para aqueles em risco de acidente vascular cerebral. Uma vez estabelecidas as complicações, vários tratamentos estão disponíveis, como analgésicos para eventos vaso-oclusivos e antibióticos para infecções. Já a cura para a DF está disponível apenas por meio do transplante de células-tronco hematopoéticas. Este tratamento é principalmente limitado a crianças e adolescentes, com o uso de um irmão doador compatível e um regime de condicionamento mieloablativo. No entanto, ensaios clínicos estão em andamento para outras abordagens, como transplante em adultos, regimes de condicionamento de intensidade reduzida, transplante haploidêntico e terapia gênica.

Os indivíduos com DF devem ser vistos regularmente pelo médico e pela equipe de tratamento como parte de um programa de manutenção de cuidados de saúde abrangente¹⁸³. Visitas de rotina ao consultório são usadas para educar o indivíduo e a família sobre a doença, prevenção de infecções, estratégias de controle da dor, importância do uso da hidroxiureia e orientação antecipada para possíveis complicações. Além disso, acompanhar os principais parâmetros laboratoriais⁴⁴ (hemoglobina, contagem de reticulócitos, contagem de leucócitos, oximetria de pulso) durante as visitas de rotina fornecerá padrões para comparação durante as exacerbações clínicas, uma vez que esses valores costumam ser anormais no início do acompanhamento.

2.5.1 Prevenção e tratamento de Eventos Vaso-oclusivos e suas Complicações

O uso de hidroxiureia é um pilar no manejo geral de indivíduos com DF. Isso porque reduz a incidência de episódios de dor aguda e outros eventos vaso-

oclusivos (incluindo síndrome torácica aguda) diminui as taxas de hospitalização e prolonga a sobrevida¹⁹⁶.

As transfusões de sangue são usadas para tratar e prevenir complicações da DF, incluindo preparo para cirurgias, tratamento de anemia sintomática, de acidente vascular cerebral agudo, de falência de múltiplos órgãos e de síndrome torácica aguda, prevenção de acidente vascular cerebral, de síndrome torácica aguda e do priapismo recorrente¹⁹⁶.

2.5.2 Prevenção da deficiência de folato

O ácido fólico é administrado a todos os indivíduos em uma dose oral de 1 mg por dia. A deficiência de folato foi encontrada em vários estudos observacionais de pacientes com DF^{77,126,138,174}. O aumento do consumo de folato devido à anemia hemolítica em curso é frequentemente proposto como uma justificativa para o uso de ácido fólico nesses pacientes. No entanto, não há dados de que essa suplementação aumente o hematócrito. Um ensaio randomizado de suplementação de ácido fólico em 117 crianças com anemia falciforme mostrou que, em comparação com os controles, aqueles que receberam ácido fólico não apresentaram melhora nos níveis de hemoglobina ou nas características de crescimento, mas apresentaram diminuição no volume celular médio e menos dactilite¹³⁸. Apesar disso, acredita-se que o benefício potencial ainda desconhecido da suplementação de ácido fólico supere os potenciais danos.

2.5.3 Prevenção de Infecções

Os indivíduos com DF são altamente suscetíveis a infecções bacterianas e virais, em grande parte devido à asplenia funcional que se desenvolve no início da infância. Seu curso clínico costuma ser mais grave do que os indivíduos sem DF. As duas principais medidas para prevenir a infecção em indivíduos com DF são imunização e penicilina profilática para todas as crianças até os 5 anos de vida¹⁹⁶. Deve ser realizada revisão das imunizações do paciente a cada consulta para garantir que estejam atualizadas, além de confirmar com os pais se a penicilina profilática está sendo usada de forma adequada.

As imunizações são a base da prevenção de infecções na DF. Crianças com DF devem receber todas as vacinas infantis rotineiramente recomendadas,

incluindo aquelas contra *Streptococcus pneumoniae*, influenza, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo B e vírus das hepatites A e B; sarampo, caxumba e rubéola; varicela; rotavírus; coqueluche, tétano e difteria; e poliovírus^{19,94,164,176}. A maioria delas deve ser atualizada periodicamente, inclusive na idade adulta. Os dados de um grande estudo randomizado sobre o uso de hidroxiureia garantem que o uso desse medicamento não interfere na resposta às imunizações⁸⁵.

Em comparação com pacientes com anemia falciforme, aqueles com síndromes falciformes variantes (hemoglobinopatia SC, SB-talassemia) podem ter susceptibilidade reduzida a infecções graves, dependendo do fenótipo da doença. O risco de infecção é proporcional à gravidade da doença devido ao efeito resultante na função esplênica. Aqueles com hemoglobinopatia SC são menos propensos a desenvolver infecção bacteriana invasiva do que aqueles com doença SS^{24,143,198}, porque mantêm alguma função esplênica durante a primeira infância⁸⁰.

Entre os pacientes com SB-talassemia, a gravidade da doença e o consequente manejo variam com a produção de hemoglobina A (HbA). Pacientes com SB0-talassemia têm um curso clínico semelhante ao dos pacientes com doença SS, com desenvolvimento de asplenia funcional no início da infância e risco semelhante de infecção bacteriana invasiva. Dessa forma, a estratégia de prevenção deve ser a mesma daqueles com doença SS, incluindo imunizações, penicilina profilática e antibioticoterapia empírica quando estão febris. Já pacientes com SB+ talassemia produzem quantidades variáveis de HbA e, em geral, apresentam complicações menos graves da DF, embora haja dados limitados sobre o risco de infecção¹⁴³.

2.5.4 Manejo das Infecções

Infecções são complicações frequentes da DF e, historicamente, tem sido a principal causa de morte em crianças. A febre pode ser a primeira indicação de uma infecção bacteriana grave e, como tal, deve ser considerada uma emergência médica. Os pacientes devem procurar atendimento médico imediato e ser avaliados rapidamente para uma temperatura acima de 38,2° C.

A avaliação deve incluir uma breve história para localizar os sintomas e um exame físico focado na avaliação hemodinâmica, sinais de infecção localizada

ou generalizada, tamanho do baço e evidência de acidente vascular cerebral. Devem ser obtidas hemoculturas, hemograma completo e contagem de reticulócitos. Os antibióticos empíricos devem ser iniciados o mais rápido possível, idealmente dentro de 60 minutos após a triagem. A avaliação de pneumonia é importante¹¹⁰, mas os antibióticos não devem ser adiados enquanto se espera a radiografia de tórax.

2.5.5 Manejo da dor

Os episódios de dor vaso-oclusiva aguda são um dos motivos mais frequentes para a procura de atendimento médico por indivíduos com DF, sendo que a dor crônica atinge grande parte desses indivíduos.

Há uma série de questões relacionadas ao tratamento da dor da DF que diferem de outras síndromes de dor aguda e crônica. Isso inclui percepções comumente errôneas sobre a gravidade da dor, necessidade de analgesia opioide para a maioria dos pacientes, necessidade de avaliar as complicações associadas à dor (por exemplo, necrose avascular do quadril) e evitar certos medicamentos, como a meperidina.

De grande importância: a transfusão de sangue não é usada para episódios de dor na ausência de outras complicações.

2.5.6 Avaliações e Tratamentos de Rotina

Avaliações de rotina com abordagem abrangente que possa ser seguida pelo paciente são fundamentais no cuidado da doença falciforme. A transição de hematologistas pediátricos para os clínicos pode estar associada a lapsos no atendimento, e este é um momento importante para garantir que as avaliações de rotina tenham sido realizadas.

A aferição da pressão arterial deve ser feita em todas as consultas. O tratamento precoce da hipertensão arterial sistêmica é fundamental porque pequenas elevações na pressão arterial estão associadas a um risco aumentado de AVC clinicamente manifesto ou silencioso em indivíduos com DF^{46, 128}.

Em relação ao risco de AVC por condições específicas da DF, recomenda-se o rastreamento de vasculopatia cerebral, principal fator de risco para AVC nessa população. Em crianças abaixo de 16 anos de idade com hemoglobinopatia SS

ou Sβ0-talassemia, o fluxo sanguíneo cerebral deve ser avaliado por Doppler transcraniano (DTC) anualmente. Isso porque o risco de acidente vascular cerebral pode ser identificado com esta técnica e sua incidência pode ser reduzida pelo uso de terapia de transfusão de sangue regular com o objetivo de manter os níveis de hemoglobina S em menos de 30 por cento⁴. Os intervalos ideais para avaliações com DTC não foram avaliados formalmente, mas normalmente recomenda-se iniciar aos dois anos de idade e serem realizadas anualmente¹⁹⁶. A triagem em série é recomendada porque a velocidade de fluxo normal em uma única triagem não garante um status de baixo risco contínuo. Os indivíduos com velocidade anormal no DTC devem ser acompanhados por um hematologista com experiência em terapia de transfusão e prevenção de AVC.

As avaliações com DTC são menos eficazes em adultos com DF em comparação com crianças, e não há evidências que sugiram que as velocidades de DTC sejam preditivas de risco de AVC em adultos. Não se recomenda o rastreamento com DTC em indivíduos com idade acima de 16 anos^{147,173}.

Também é importante a avaliação da retina para rastreamento de retinopatia falciforme, principalmente na HbSC. Esta se inicia aos 10 anos de idade e continua rotineiramente para detectar a retinopatia proliferativa precoce^{117, 196}.

Os pacientes devem ser também rastreados para hipertensão pulmonar (HAP) com ecocardiografia transtorácica anual. Deve-se pesquisar sintomas respiratórios em todos os pacientes. Para aqueles sintomáticos, há um baixo limiar para avaliação de HAP. É importante observar que os sintomas de HAP são variáveis: dispneia crônica, dor torácica, pré-síncope ou intolerância ao exercício; ou pode haver limitação gradual das atividades sem reconhecer sintomas específicos. É importante observar que crianças com sintomas respiratórios agudos ou crônicos devem ser avaliadas para condições mais comuns, como asma e síndrome torácica aguda, antes da avaliação para HAP^{117,196}.

Para pacientes assintomáticos, o julgamento clínico é necessário para determinar a triagem ideal^{117,196}. Na maioria dos centros, prefere-se esperar até o final da adolescência, início da idade adulta ou o desenvolvimento de sintomas para iniciar a triagem para HAP¹⁹⁶. A justificativa inclui a falta de dados mostrando um benefício de morbidade ou mortalidade na detecção de uma velocidade elevada de regurgitação do jato tricúspide por ecocardiografia em

crianças; o fardo e o custo do rastreio para alguns pacientes; os riscos potenciais de testes invasivos subsequentes; e preocupações de que a medição da velocidade elevada do jato da tricúspide em crianças pode não ser confiável^{78,87}. É importante ressaltar que uma velocidade elevada do jato de regurgitação tricúspide na triagem ecocardiográfica pode ser um marcador de risco para outras condições além da HAP, incluindo doença tromboembólica venosa e distúrbio respiratório durante o sono⁷⁸.

A identificação da doença renal é outro ponto importante porque os indivíduos com DF hiperexcretam creatinina, o que pode mascarar a função renal prejudicada. No entanto, faltam evidências de alta qualidade para o rastreio ideal. A função renal pode ser avaliada com um painel bioquímico incluindo creatinina, ureia e proteinúria e / ou albuminúria. A avaliação é geralmente iniciada por volta dos três aos cinco anos e os adultos são monitorados em visitas regulares^{117,196}. Os indivíduos que recebem um quelante de ferro podem exigir monitoramento mais frequente.

Crianças e adolescentes com DF podem apresentar atraso no crescimento e este deve ser avaliado medindo altura e peso em crianças e adolescentes¹⁹¹. Além de serem comuns, os distúrbios do crescimento na DF têm múltiplas etiologias que podem ser corrigidas. A correção das deficiências nutricionais pode ser benéfica, particularmente o zinco, que está associado ao maior crescimento linear e ganho de peso¹⁹⁹. A taxa metabólica aumentada, resultando em gasto energético elevado e necessidades calóricas aumentadas, é comum e pode ser melhorada pela ingestão calórica adequada. Terapia de transfusão e hidroxiureia diminuem a taxa metabólica e melhoram o crescimento^{53,64}.

Outras medidas incluem solicitar ultrassonografia de abdome para rastrear colelitíase, esplenomegalia e hepatopatia crônica. Além disso, rastrear periodicamente o vírus da hepatite C; avaliar presença de úlceras de perna e a educar sobre sua prevenção e; avaliar os contribuintes para a saúde óssea, incluindo ingestão de cálcio e densitometria óssea aos 12 anos de idade⁵. Deve-se repetir a triagem com os testes de densidade óssea a cada um a três anos, a depender dos resultados anteriores.

Essas avaliações e tratamentos de rotina devem ser adaptados para pacientes individualmente quando comorbidades estão presentes, por exemplo,

insuficiência renal crônica ou doença pulmonar intersticial. Isso é especialmente verdadeiro para adultos com DF, pois a disfunção do órgão-alvo é prevalente.

2.6 Sobrevida e Prognóstico

A sobrevida de pacientes com DF que têm acesso a cuidados abrangentes e adequados melhorou significativamente, com as principais causas de morte mudando de infecções para lesões progressivas em órgãos-alvo. Porém, a sobrevida de indivíduos com DF é reduzida em comparação com a população geral. O prognóstico da DF tem melhorado continuamente após a instituição de cuidados que incluem triagem neonatal, imunizações, antibióticos, hidroxiureia, além de prevenção e tratamento mais rápidos e eficazes da doença e suas complicações (por exemplo, acidente vascular cerebral). Em regiões onde o cuidado integral está disponível, a doença mudou de uma condição pediátrica fatal para uma doença crônica frequentemente associada à deterioração progressiva da qualidade de vida e função dos órgãos^{39,115,125,129,135,188}.

A sobrevida até a idade adulta para aqueles com acesso a cuidados abrangentes foi ilustrada em um estudo de 2014 envolvendo uma coorte de pacientes adultos acompanhados em um centro médico terciário nos Estados Unidos, em que a sobrevida média para HbSS e HbSβ0 foi de 58 anos, e mediana a sobrevida para HbSC e HbSβ+ foi de 66 anos⁴⁹. Em um estudo de 2016 envolvendo 712 pacientes acompanhados em um centro terciário no Reino Unido, a sobrevida média para HbSS e HbSβ0 foi de 67 anos⁵⁵. Essa melhora na sobrevida foi atribuída ao atendimento especializado em hematologia, tratamento de pacientes internados por uma equipe treinada, envolvimento de especialistas em outros sistemas de órgãos, disponibilidade de transfusão de troca de hemácias neste local e um "programa de transição" adequado para facilitar a mudança segura do atendimento pediátrico para o adulto¹²⁵.

Há um impacto considerável da hidroxiureia na sobrevida desses pacientes, conforme demonstrado nos seguintes trabalhos. Em um estudo de coorte de adultos que avaliou os fatores de risco para morte em 383 pacientes com HbSS, o uso de hidroxiureia foi associado à melhora da sobrevida (razão de risco 0,58, IC 95% 0,34-0,97)⁵². Em outro estudo de coorte que comparou os resultados em 131 pacientes com DF de vários genótipos que foram tratados com hidroxiureia

versus 199 pacientes que não receberam hidroxiureia, a sobrevida em 10 anos foi de 86 versus 65 por cento¹⁷⁹.

Esses dados são especialmente impressionantes porque, em muitos casos, os indivíduos tratados com hidroxiureia provavelmente apresentavam doença mais grave e, portanto, era esperado que tivessem uma taxa de mortalidade geral mais alta do que aqueles com doença menos grave. Coletivamente, esses dados apoiam a premissa de que, no mínimo, todos os adultos com DF que têm genótipos de HbSS e SB0-talassemia devem ser tratados com hidroxiureia.

A taxa de mortalidade de bebês e crianças pequenas com DF que têm acesso a cuidados abrangentes diminuiu de forma mais dramática do que a de adultos, em grande parte por diminuição da sepse devido ao uso precoce de antibióticos profiláticos e imunizações. Diminuições menos dramáticas na taxa de mortalidade de adolescentes podem refletir o aumento da sobrevida após a infância, lapsos no atendimento durante a transição de hematologistas pediátricos para adultos e falta de medidas preventivas adequadas para complicações não infecciosas da DF (por exemplo, síndrome torácica aguda, falência de órgãos).

As melhorias na sobrevida de bebês e crianças pequenas também são ilustradas em estudos renomados. O Centro Nacional de Estatísticas de Saúde do Centro de Controle e Prevenção de Doenças analisou as tendências da mortalidade pediátrica relacionada à DF de 1983 a 2002¹⁹⁵. A mortalidade diminuiu ao longo do estudo em todas as coortes de idade, com diminuições de 68, 39 e 24 por cento para crianças de zero a três anos, quatro a nove anos e dez a quatorze anos, respectivamente. De 1999 a 2002, as taxas de mortalidade por todas as causas por 100.000 eram as seguintes: zero a três anos 0,78; quatro a nove anos 0,43 e; dez a 14 anos 0,44. Esses declínios foram temporalmente correlacionados com a introdução da vacina pneumocócica conjugada 7-valente.

Um relatório de 2010 de 940 indivíduos com um acompanhamento médio de 9,2 anos concluiu que a incidência de morte tem diminuído constantemente, com taxas de mortalidade de 0,67, 0,37 e 0,15 para os períodos de 1983 a 1990, 1991 a 1999 e 2000 a 2007, respectivamente. A sobrevida global estimada em 18 anos foi de 94 por cento para aqueles com HbSS e 98 por cento para aqueles com HbSC ou talassemia HbS-beta¹³⁶.

Também há dados sobre os benefícios de sobrevivência relacionados ao uso de hidroxiureia em crianças. Em uma coorte na Bélgica de crianças com DF que foram tratadas com hidroxiureia, transplante de células-tronco hematopoéticas ou observação, as taxas de sobrevida estimada em 15 anos foram de 99, 94 e 95 por cento, respectivamente⁸³. Em outra coorte de 1.760 crianças no “Programa Pediátrico de Hidroxiureia”, a sobrevida foi maior nas 267 que receberam hidroxiureia, mesmo após uma mediana de apenas dois anos de tratamento (99,5 contra 94,5 por cento)⁹⁰. O benefício de sobrevivência foi principalmente devido a menos mortes por síndrome torácica aguda e infecção.

2.6.1 Causas de morte

Em regiões onde há atendimento integralizado, as causas de morte em pacientes com DF mudaram após a introdução de medidas de prevenção de infecções. Na coorte citada acima de 940 pacientes, a síndrome torácica aguda e a falência de múltiplos órgãos substituíram a sepse bacteriana como as principais causas de morte¹³⁶. Em um estudo que analisou achados clínicos e / ou de autópsia entre 141 adultos com DF de 1976 a 2001, as principais causas de morte incluíram hipertensão pulmonar (26%), morte súbita (23%), insuficiência renal (23%) e infecção (18%)⁴¹.

Em contraste, em regiões da África onde a triagem neonatal para DF e antibacterianos profiláticos não são usados rotineiramente, as infecções são a principal causa de morte, incluindo sepse bacteriana e malária⁹⁹. Apesar do efeito protetor do traço falciforme contra a malária, um estudo com 1.393 crianças no Quênia com malária grave revelou mortalidade muito maior em crianças com doença falciforme do que aquelas sem doença (taxa de mortalidade de 80 versus 10 por cento, respectivamente)⁹⁹.

Em geral, os marcadores de doença mais grave tendem a predizer maior morbidade e mortalidade em indivíduos com DF, embora alguns fatores de risco modificáveis, por exemplo acidente vascular cerebral, possam estar perdendo importância^{104,134,137}. Dois grandes estudos abrangentes demonstraram a alta taxa de sobrevida de crianças com DF em países ricos em recursos na era moderna. No estudo de 2015 na Bélgica, 469 crianças com DF foram acompanhadas prospectivamente, muitas desde o diagnóstico, para um total de mais de 5110 pacientes-ano⁸³. Crianças com DF mais grave tratadas com

hidroxiureia tiveram uma estimativa de sobrevivência Kaplan Meir de 99 por cento em 15 anos. Resultados semelhantes foram observados em um estudo de 2016 na França, no qual 1.033 crianças com DF nascidas entre 1995 e 2009 foram acompanhadas em 6.776 pacientes-ano³⁵. A sobrevivência de cinco anos foi superior a 98 por cento para toda a coorte e mais de 99 por cento para aqueles nascidos após 2006. Esses estudos ilustram a DF não mais como uma doença da infância com risco de vida, mas sim uma doença crônica da infância com episódios agudos ameaçadores a vida.

Uma tentativa de identificar fatores de risco para mortalidade em adultos foi feita usando um programa de computador em uma coorte de 964 indivíduos com DF, 209 dos quais morreram¹²⁹. Os preditores de um risco aumentado de morte precoce neste modelo incluíram síndrome torácica aguda, insuficiência renal, contagem de leucócitos basal acima de 15.000 / microlitro e uma hemoglobina fetal (HbF) abaixo de 8,6 por cento. Outros estudos corroboraram um aumento da taxa de mortalidade em indivíduos com DF que desenvolvem insuficiência renal, mesmo que sejam tratados com diálise¹¹⁸.

Os fatores de risco para morte em duas coortes de adultos de centros médicos terciários incluíram maior frequência de hospitalização, sobrecarga de ferro, velocidade elevada do jato de regurgitação tricúspide na ecocardiografia, história de qualquer evento cerebrovascular, taxa de filtração glomerular estimada inferior ao esperado para a idade e pelo menos um episódio de dor no último ano^{49,55}. Os achados laboratoriais associados ao risco aumentado de morte nessas coortes incluíram hemoglobina baixa, contagem de leucócitos alta, HbF basal baixa, desidrogenase láctica alta, proteína C reativa alta e NT-proBNP elevado.

Um estudo de coorte prospectivo mais antigo (1978 a 1988) em 392 bebês com HbSS procurou preditores de complicações graves antes dos dois anos de idade e desfechos graves após 10 anos¹⁰⁴. Resultados adversos ocorreram em 70 indivíduos (18 por cento), incluindo acidente vascular cerebral, crises frequentes de dor, síndrome torácica aguda recorrente e morte. Os preditores significativos de um resultado adverso incluíram dactilite antes da idade de um ano, concentração de hemoglobina abaixo de 7 gramas / decilitro e leucocitose sem infecção. No entanto, a coorte foi montada antes do uso rotineiro de penicilina profilática, vacinação contra influenza e pneumocócica conjugada,

hidroxiureia e triagem com doppler transcraniano para risco de acidente vascular cerebral, juntamente com terapia de transfusão de sangue regular para prevenção de acidente vascular cerebral. Dessa forma, os dados ficaram desatualizados, uma vez que não representam os cuidados básicos atuais na maioria dos centros especializados.

3. CARACTERÍSTICAS DO ATENDIMENTO INTEGRADO AO PORTADOR DE DOENÇA FALCIFORME NO COMPLEXO DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

O ambulatório de hemoglobinopatias do serviço de hematologia do Complexo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto funciona no hemocentro e engloba os atendimentos ambulatoriais e a sala de transfusão, ou seja, o setor para suporte hemoterápico caso necessário. O serviço tem como objetivo realizar o atendimento médico-ambulatorial hematológico e hemoterápico de pacientes portadores de doença falciforme. É composto pelos chefes do serviço, médicos assistentes e médicos residentes de hematologia e hemoterapia, hematologia pediátrica, clínica médica, e pediatria, além de enfermagem, psicologia, assistência social, odontologia, fisioterapia e neurologia para realização de doppler transcraniano. Consequentemente, os pacientes são acompanhados no mesmo ambulatório desde o diagnóstico, nos primeiros meses de vida após triagem neonatal positiva para a doença. O seguimento é realizado até a idade adulta, com a transição entre médicos pediatras e hematologistas clínicos ocorrendo dentro do mesmo serviço.

Além do Hemocentro e do Hospital das Clínicas, a rede de atendimento do complexo da FMRP engloba o Hospital Estadual de Serrana, o Hospital Estadual Américo Brasiliense e a Unidade de Emergência (UE). Essas estruturas podem atender os pacientes falciformes em caso de intercorrências e internações, tendo o prontuário integrado ao complexo.

O ambulatório recebe semanalmente crianças de dois a três meses que foram identificadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal. O diagnóstico por meio da triagem neonatal de hemoglobinopatias, aliado ao atendimento ambulatorial com orientações sobre a doença, acompanhamento regular, profilaxia com penicilina, vacinas e identificação de alterações clínicas ou laboratoriais, permite precocemente a intervenção no tratamento necessário.

Inicialmente, os pacientes portadores de síndromes falciformes devem ser submetidos a anamnese, ao exame físico e à realização dos seguintes exames: hemograma completo, contagem de reticulócitos, eletroforese de hemoglobina

com dosagem de HbF e HbA2, provas de função hepática e função renal, ácido úrico. Em caso de início de acompanhamento de adultos, solicitamos também urina rotina, ferro sérico, capacidade de ligação do ferro e ferritina, tipagem sanguínea e fenotipagem eritrocitária e sorologia para Chagas, sífilis, hepatites B e C, HIV e HTLV I-II.

Após o diagnóstico, as crianças devem ser avaliadas mensalmente nos 2 primeiros meses após a primeira consulta, em seguida, de 3 em 3 meses até 3 anos de idade. Após, o seguimento dependerá do fenótipo da doença, podendo ser a cada 3 ou até a cada 6 meses. Os pacientes adultos, dependendo da evolução clínica devem manter controle a cada 3 ou 6 meses. Nas avaliações devem ser solicitados, pelo menos, hemograma e reticulócitos. Caso o paciente use hidroxiureia, deve-se solicitar trimestralmente todos os exames exigidos pela portaria do Ministério da Saúde para liberação do medicamento. Anualmente, devem ser realizados: AST, ALT, ácido úrico, ureia, creatinina, urina rotina, sorologias, avaliações (oftalmológica, odontológica, ortopédica, endocrinológica, cardiológica) e ultrassonografia abdominal a partir dos 5 anos.

0 – 2 anos	2 – 16 anos	> 16 anos
Profilaxia ABT	Profilaxia ABT (até 5 anos)	Ácido fólico
Vacinação especial	Vacinação especial	ECO, ECG, Rx tórax
Ácido fólico	Ácido fólico	US abdome
Orientação familiar	Doppler transcraniano	Função renal e hepática
Aconselhamento genético	ECO, ECG, Rx tórax	Fundo de olho
	US abdome	Terapia específica (HU ou Tx)
	Função renal e hepática	DMO
	Fundo de olho	
	Terapia específica (HU ou Tx)	

Tabela 1: protocolo de exames anuais e terapia profilática e específica de acordo com a faixa etária do paciente, de acordo com o Procedimento operacional do Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto.

Como medidas gerais de cuidado, é realizada educação continuada ao paciente e à família, orientação para hidratação oral adequada, alimentação sem restrições, mas restrição ao uso de álcool e evitar mudança brusca de temperatura, sendo que no frio, deve-se agasalhar adequadamente os membros. Orientar evitar exercício físico extenuante.

Em relação aos medicamentos de suporte, inicia-se ácido fólico 5 mg por semana e antibioticoterapia profilática com penicilina oral. A penicilina é iniciada aos 2 meses de idade e é continuada pelo menos até os 5 anos. Alérgicos a penicilina receberão eritromicina. Além disso, a vacinação adequada é orientada segundo o Programa Nacional de Imunização.

Os pacientes devem iniciar uso de hidroxiureia conforme indicações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme do ministério da Saúde. São elas: diagnóstico confirmado; idade igual ou maior que 2 anos (ou a partir de 6 meses em casos especiais); possibilidade de comparecer às reavaliações periódicas; beta-HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva; e ter apresentado pelo menos uma das complicações abaixo nos últimos 12 meses:

- Três ou mais episódios de crises vasclusivas com necessidade de atendimento médico;
- Dois episódios de síndrome torácica aguda (definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 37,5° C ou superior, taquipneia, sibilos pulmonares ou tosse);
- Um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente;
- Necrose isquêmica óssea;
- Insuficiência renal;
- Proteinúria de 24 horas maior ou igual a 1 grama;
- Anemia grave e persistente (Hb menor que 6 gramas/decilitro em três dosagens no período de 3 meses);
- Desidrogenase láctica (LDH) elevada duas vezes acima do limite superior nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do limite superior no adulto;
- Alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 centímetros/segundo;
- Retinopatia proliferativa; ou
- Quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s).

No entanto, ressaltamos que temos um limiar menor para início de hidroxiureia nos pacientes com benefício potencial, principalmente em crianças entre 6 meses e 2 anos de idade. Aquelas que apresentam dactilite, hemoglobina

menor que 7 gramas/decilitro, ou contagem de leucócitos acima de 20.000/mm³ iniciarão o medicamento com o monitoramento necessário.

A transfusão é usada nas indicações específicas no tratamento de pacientes com doença falciforme e o método (simples ou troca) depende do objetivo desejado. Nos pacientes frequentemente transfundidos, a pesquisa de anticorpos irregulares é realizada rotineiramente. Os concentrados de hemácias devem ser leucorreduzidos, triados para hemoglobina S e fenotipados. Deve-se sempre permanecer atento às possíveis complicações: hiperviscosidade, hipervolemia, hemossiderose e presença de anticorpos irregulares.

A identificação das crianças entre 2 e 16 anos com risco para desenvolvimento de acidente vascular cerebral (AVC) por meio do uso doppler transcraniano (DTC), também é rotina no serviço. Em caso de exame alterado, a prevenção primária com transfusões crônicas é iniciada. Pacientes que já tiveram um episódio de AVC entram em regime de transfusão crônica para reduzir os níveis de HbS e o risco de recorrência.

Os pacientes em transfusão são acompanhados quanto ao risco de desenvolvimento de hemocromatose secundária. Em caso de hiperferritinemia secundária com risco de complicações a terapia de quelação de ferro é indicada.

Em caso de complicações agudas relacionadas a doença falciforme os pacientes são atendidos no Hemocentro de Ribeirão Preto pela equipe de atendimento de curta duração (fora do horário do ambulatório) ou na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP. Em caso de internação, são acompanhados por médico residente da hematologia e equipe de clínica médica na unidade de emergência, orientando as melhores condutas a serem tomadas. Após o atendimento ou a alta hospitalar, os pacientes são reencaminhados para seguimento no ambulatório.

Os pacientes que internaram por AVC devem passar a seguir na sala de transfusão para terapia de transfusão crônica. Nesse setor, os pacientes continuam recebendo o atendimento ambulatorial preconizado, inclusive com maior frequência. O risco de recorrência do AVC é grande, principalmente nos 3 primeiros anos após o evento. Os regimes de hipertransfusão com o objetivo de reduzir a Hb S para menos de 30% protegem contra novos episódios na maioria dos casos. As transfusões de hemácias devem ser dadas em intervalos regulares (2 a 4 semanas), para manter o nível de Hb S abaixo de 30% por 3

anos. Caso o paciente não apresente recorrência do AVC e tenha exame neurológico com ressonância magnética ou tomografia computadorizada de crânio normais após esse período, o regime de hipertransfusão deverá ser mantido indefinidamente, mantendo o nível de Hb S abaixo de 50%.

Por fim, é importante salientar que todos os genótipos de doença falciforme são atendidos no ambulatório. As condutas citadas acima são seguidas e mais bem estabelecidas para os portadores de anemia falciforme e SB0-talassemia. Os demais pacientes seguirão condutas de acordo com o fenótipo e gravidade da doença apresentada. No paciente portador de hemoglobinopatia SC temos um menor limiar do que descrito na literatura para a introdução da hidroxiureia devido ao benefício potencial nessa população.

4. JUSTIFICATIVA

Apesar da prevalência relevante da doença falciforme no Brasil, ainda existem poucos estudos que levantam as principais causas de morte relacionadas à doença em nosso país, principalmente no estado de São Paulo. Além disso, embora seja estimado que exista diferença de sobrevida entre os fenótipos de doença falciforme também no Brasil, isso não foi demonstrado e objetivamente comparado. Diante desse quadro, o nosso projeto visa analisar os óbitos em pacientes portadores de doença falciforme seguidos no ambulatório de hemoglobinopatias do hemocentro de Ribeirão Preto nos últimos 15 anos e trará maiores informações sobre a epidemiologia desses óbitos e a sobrevida nessa população. Esses dados poderão contribuir para possíveis abordagens que reduzam a taxa de mortalidade no cenário local e nacional.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral:

Analisar epidemiologicamente os óbitos de pacientes portadores de doença falciforme atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e no Hemocentro de Ribeirão Preto entre os anos de 2005 à 2020, através da revisão de prontuário.

5.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar a sobrevida dos pacientes portadores de doença falciforme seguidos no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto;
- Comparar a sobrevida estimada em pacientes com fenótipo SS/SB e SC;
- Analisar a causa do óbito e sua relação com a doença de base;
- Analisar se os pacientes faziam uso de hidroxiureia, transfusão sanguínea e / ou acompanhamento regular;
- Determinar frequência dos óbitos em relação à idade, sexo, genótipo de hemoglobinopatia e existência de complicações crônicas prévias.

6. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo epidemiológico retrospectivo descritivo da mortalidade por doença falciforme em âmbito regional. A amostra foi constituída por pacientes vivos e falecidos seguidos no ambulatório de hemoglobinopatias do hemocentro de Ribeirão Preto entre os anos de 2005 e 2020. A pesquisa foi iniciada após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa no dia 17 de agosto de 2020 e cadastrado na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo sob o número 11029.

O método para diagnóstico das hemoglobinopatias no ambulatório do Hemocentro de Ribeirão Preto é a eletroforese por focalização isoelétrica e/ou a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), a depender de quando o paciente passou a ser seguido no serviço.

Os dados foram obtidos em sistemas de informações, como prontuário físico ou eletrônico vinculados ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Hemocentro de Ribeirão Preto, subordinados a Universidade de São Paulo e declaração de óbito. A coleta dos dados foi realizada entre os meses de agosto e dezembro de 2020.

As seguintes informações foram avaliadas: idade ao óbito, seguimento clínico regular ou não, tratamento realizado anteriormente ao evento, cidade de origem, cor, sexo, genótipo da doença falciforme no diagnóstico (SS, SC, SB), complicações prévias da doença falciforme e causa do óbito.

Entende-se por seguimento regular: ir as consultas a cada 3 meses (ou 6 meses quando definido pela equipe), fazer os exames solicitados para avaliação de lesões de órgãos-alvo ou complicações da doença de base e fazer uso correto do tratamento proposto.

As complicações avaliadas poderiam estar diretamente ou indiretamente relacionadas a doença falciforme. Foram consideradas complicações diretamente relacionadas à doença de base: colelitíase, história prévia de crises vaso-oclusivas (CVO) de repetição, hipertensão arterial pulmonar, úlceras maleolares, síndrome torácica aguda prévia, hemocromatose secundária, osteoporose, necrose de cabeça de fêmur, mielotoxicidade a hidroxíureia,

vasculopatia do sistema nervoso central, priapismo, osteomielite, tromboembolismo pulmonar, hiperesplenismo, acidente vascular cerebral hemorrágico, acidente vascular cerebral isquêmico, infarto agudo do miocárdio, ruptura esplênica e aplasia pós transplante de medula óssea. Foram complicações não diretamente ou indiretamente relacionadas a doença falciforme: insuficiência cardíaca, neoplasias secundárias, traumas e arritmias. Define-se como CVO de repetição a ocorrência de 3 ou mais crises com necessidade de atendimento médico nos últimos 12 meses.

Os dados foram tabulados em planilha excel para análise descritiva com média, frequência absoluta e percentual. Pacientes com genótipo HbSS, HbSD e HbSB0 foram agrupados em um único fenótipo de doença, em contraste com o genótipo/fenótipo HbSC. A sobrevida foi estimada tanto em pacientes SS/SB e SC com teste Log-Rank e demonstrada pela curva de Kaplan-Meier. Foi considerado estatisticamente significativo o valor de p menor que 0,05.

Por se tratar de estudo retrospectivo descritivo, de análise de óbitos, foi solicitado ao Comitê de Ética em pesquisa (CEP) a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), o que foi permitido.

Nenhum paciente foi excluído do estudo uma vez que em todos foi possível obter, pelo menos, a data de nascimento e data de óbito. No entanto, conforme descrito nos resultados, em alguns pacientes a causa e circunstâncias de óbito não foram obtidas. Ressalta-se que esse fato não modificou a avaliação de sobrevida.

O texto está apresentado nas normas da ABNT.

7. RESULTADOS

O estudo avaliou 54 óbitos num total de 641 pacientes portadores de doenças falciformes atendidos pelo Hemocentro de Ribeirão Preto e sua rede, vinculados a Universidade de São Paulo, entre 2005 e 2020. Divididos por genótipo, ocorreram 37 óbitos em pacientes HbSS, 6 óbitos em pacientes HbSB0, 10 óbitos em pacientes HbSC e 1 óbito em paciente HbSD. Os pacientes com óbito foram avaliados quanto a idade de ocorrência, causa, assistência no óbito e local de ocorrência, seguimento prévio no ambulatório de hemoglobinopatias e sala de transfusão do hemocentro e sua regularidade, bem como o tratamento e a adesão a este, realizado nesses locais nos meses anteriores ao óbito. Os resultados foram comparados entre os principais fenótipos da doença falciforme, agrupados em genótipo HbSS, HbSD e SB-talassemia versus Hemoglobinopatia SC. Entre os 104 pacientes portadores de SB-talassemia, houve 30 portadores de SB+ talassemia, entre os quais não houve óbitos no período de análise. Esses pacientes foram considerados para a taxa de mortalidade geral, porém foram excluídos da análise por fenótipo acima referida.

A taxa de óbito global do ambulatório entre 2005 e 2020 foi de 8,4% e a taxa anual de óbito geral foi de 0,56% ou, em números absolutos, 3,6 óbitos por ano. A taxa de óbito entre os portadores de HbSS/SB foi de 9,4%, com taxa anual de 0,62% ou 2,93 óbitos por ano. A taxa de óbito entre os portadores de HbSC foi de 5,7%, com taxa anual de 0,38% ou 0,67 óbitos por ano.

7.1 Idade ao óbito e sua comparação entre os fenótipos da doença falciforme

A idade média dos óbitos na população avaliada foi de 38,6 anos, ocorrendo o óbito mais jovem aos 8 anos de idade e o óbito mais tardio aos 81 anos. Quando avaliados por fenótipo de doença, a idade média foi de 36,6 anos para os indivíduos do grupo SS/SB e 44 anos para os indivíduos do grupo SC. A menor e maior idade foram, respectivamente, 16 e 58 e 8 e 81 anos no grupo SS/SB e SC.

A avaliação por faixa etária demonstrou ausência de óbitos entre 0 e 5 anos e 2 óbitos entre 6 e 10 anos, conforme tabela abaixo (Tabela 2). Os óbitos se concentraram, em sua maioria, na faixa etária entre 40 e 50 anos nos

pacientes do grupo SS/SB e acima dos 50 anos nos pacientes do grupo SC (Gráfico 1).

FAIXA ETÁRIA	ÓBITOS TOTAIS	ÓBITOS SS / SB	ÓBITOS SC
0-5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
6-10	2 (3,7%)	0 (0%)	2(20%)
11-20	4 (7,4%)	4 (9,1%)	0 (0%)
21-30	10 (18,5%)	10 (22,7%)	0 (0%)
31-40	12 (22,2%)	10 (22,7%)	2 (20%)
40-50	15 (27,8%)	13 (29,5%)	2 (20%)
> 50	11 (20,4%)	7 (15,9%)	4 (40%)
Total	54 (100%)	44 (100%)	10 (100%)

Tabela 2: distribuição dos óbitos por faixa etária. A primeira coluna refere-se à distribuição dos totais de óbitos por faixa etária. A segunda coluna mostra os óbitos por faixa etária no grupo de pacientes SS/SB. A terceira coluna mostra a distribuição dos óbitos por faixa etária na população SC.

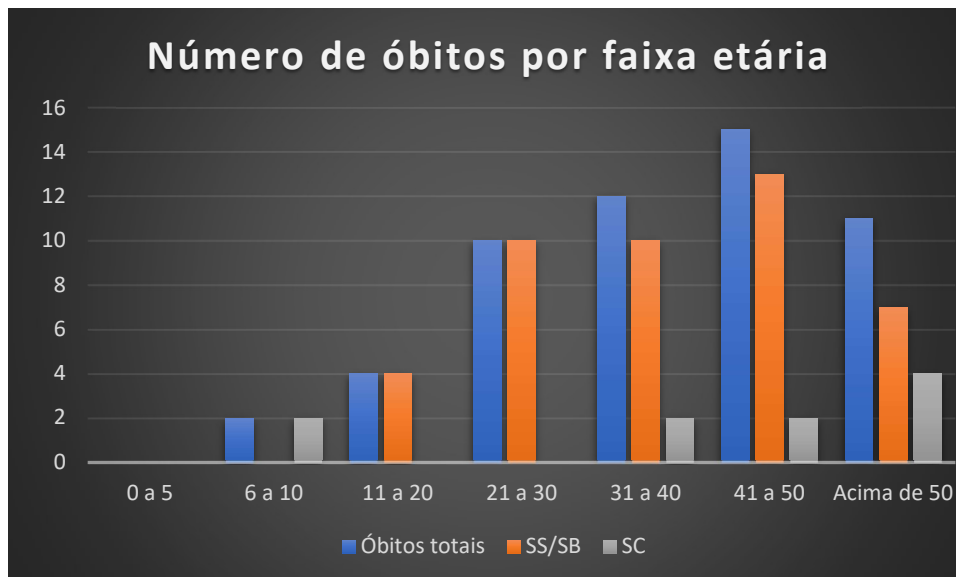


Gráfico 1: Número de óbitos por faixa etária, considerando óbitos totais (em azul), óbitos em pacientes SS/SB (em laranja) e óbitos em pacientes SC (em cinza).

As idades aos óbitos ocorridos no período do estudo foram comparadas ao perfil etário de pacientes seguidos no ambulatório de hemoglobinopatias do hemocentro de Ribeirão Preto, permitindo estimar a sobrevivência desses pacientes. Foram seguidos no ano de 2020 587 pacientes, sendo 317 com genótipo SS,

104 SB0 e SB+, 164 SC e 2 pacientes SD. Para fins de análise agrupamos os pacientes SS e SD no mesmo fenótipo de doença. Não houve óbitos em pacientes SB+. Os pacientes SB0 foram avaliados juntamente ao grupo SS / SD devido ao fenótipo semelhante de doença. O ambulatório segue pacientes a partir do diagnóstico, nos primeiros meses de vida. Assim, a média de idade dos pacientes seguidos no ambulatório em 2020 foi de 28,4 anos. A avaliação por fenótipo mostrou uma média de idade dos pacientes SS/SB de 24,7 anos e dos pacientes SC de 38 anos. A sobrevida nessas duas populações foi estimada pela curva de Kaplan-Meier abaixo (Figura 1).

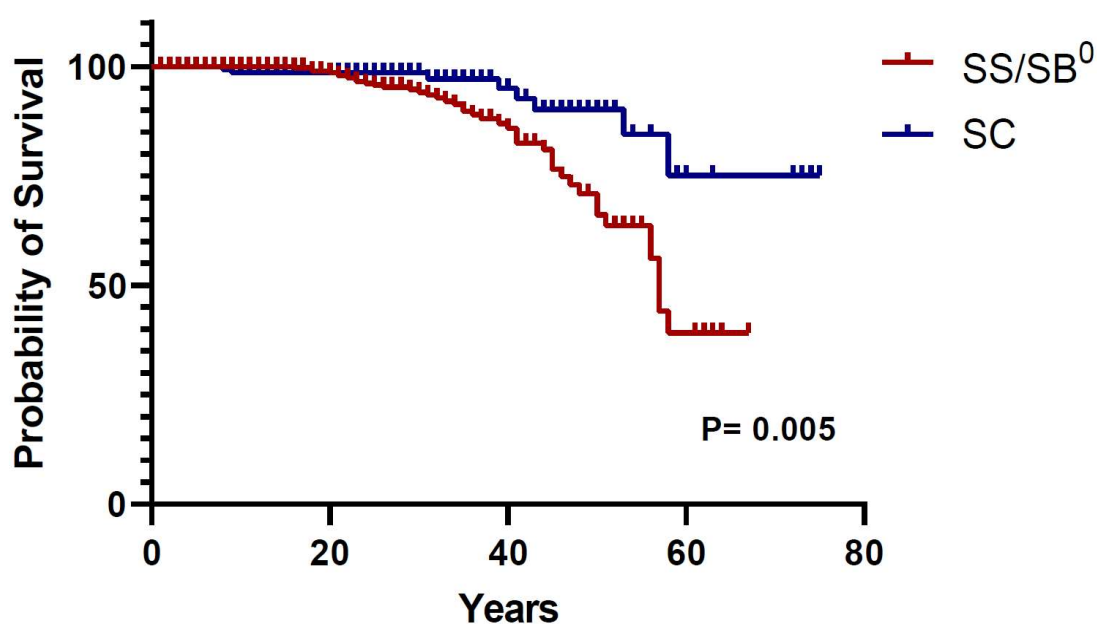


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de sobrevida em anos entre pacientes SS/SB0 e pacientes SC no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto ($p = 0,005$).

A curva de sobrevida evidencia menor probabilidade de estar vivo a partir dos 30 anos de idade no fenótipo SS/SB0 em relação ao fenótipo SC, com resultado estatisticamente significativo ($p: 0,005$). Portanto, os genótipos SS/SB são mais graves que o SC.

7.2 Comparação dos óbitos por gênero e etnia

No período da análise, entre os 54 óbitos ocorridos, 28 (52%) foram em pacientes do sexo masculino e 26 (48%) em pacientes do sexo feminino. A idade média ao óbito foi de 35 anos para homens e 41,2 anos para mulheres. A

avaliação por fenótipo manteve a proporção entre homens e mulheres: no grupo de pacientes SS/SB, ocorreram 23 (52,3%) óbitos entre o sexo masculino e 21 (47,7%) entre o sexo feminino; e no grupo de pacientes SC, houve 5 óbitos em cada gênero. Quando avaliada a idade média ao óbito entre os fenótipos analisados, a diferença de idade aumentou no grupo SC. No grupo SS/SB a média de idade ao óbito entre homens foi de 36,26 anos e entre mulheres 40,65 anos. No grupo SC, foi de 29,6 anos para homens e 58,4 anos para mulheres.

Os pacientes foram classificados por etnia de acordo com as informações por eles identificadas no cadastro de prontuário em: brancos, pardos ou pretos. Do total de óbitos no período de 2005 a 2020, 15 foram em pacientes que se autodeclararam brancos, 17 em pacientes que se autodeclararam pardos e 22 que se autodeclararam pretos. A idade média de óbito desses grupos foi de 30,3, 33,3 e 47,6 anos, respectivamente. A avaliação por fenótipo mostrou que entre os 44 óbitos do grupo SS/SB, 13 eram brancos, 12 pardos e 19 pretos. No grupo SC houve 2 brancos, 5 pardos e 3 pretos.

7.3 Seguimento e tratamento dos pacientes que evoluíram com óbito

Os pacientes faziam seguimento no ambulatório de hemoglobinopatias ou na sala de transfusão do Hemocentro de Ribeirão Preto. Entre os óbitos, 24 (44,5%) faziam seguimento do ambulatório e 29 (53,7%) seguiam na sala de transfusão. Um paciente (1,8%) tinha perdido o seguimento.

Dentre os pacientes que faziam seguimento (total de 53), 32 (60,4%) seguiam regularmente no ambulatório ou sala de transfusão e 21 (39,6%) faziam seguimento irregular. Comparando com o total de pacientes em seguimento no ambulatório de hemoglobinopatias, somente 19,6% fazem transfusões regulares e 80,4% fazem uso de hidroxiureia ou nenhum tratamento.

Os tratamentos avaliados foram o uso de hidroxiureia ou necessidade de transfusões periódicas. Os pacientes que seguiam na sala de transfusão faziam tratamento com transfusões crônicas e, eventualmente, hidroxiureia adicionada ao plano terapêutico. Os pacientes que seguiam no ambulatório, poderiam estar fazendo tratamento com hidroxiureia ou não, seja por indicação médica ou por falta de adesão. Apenas 2 pacientes do grupo SC faziam uso de hidroxiureia devido a complicações anteriores, enquanto 8 pacientes, por indicação médica, não usavam hidroxiureia nem faziam transfusões sanguíneas.

No grupo SS/SB, 29 pacientes faziam pelo menos transfusão e 9 pacientes usavam hidroxiureia. Outros 4 pacientes não faziam nenhum dos dois tratamentos avaliados. Um paciente fazia seguimento pós transplante de medula óssea e outro paciente estava sem seguimento ou tratamento.

7.4 Complicações prévias ao óbito

As complicações avaliadas poderiam estar diretamente ou indiretamente relacionadas a doença falciforme. Os pacientes tinham, em média, antes do óbito 2,4 diferentes complicações. Quando considerado por fenótipo, os pacientes do grupo SS/SB tinham 3,5 complicações e no grupo SC tinham 1,7 complicação por paciente.

A maioria dos pacientes tinha pelo menos 3 complicações: 57,4%. Apenas um não tinha qualquer complicação prévia ao óbito; três pacientes não tinham dados disponíveis para avaliação; dois tinham apenas complicações indiretamente relacionadas a doença falciforme (3,7%), a saber: insuficiência cardíaca associada a disfunção valvar reumática e trauma torácico prévio que complicou com síndrome torácica aguda posteriormente. Ambos eram portadores de hemoglobinopatia SC.

A complicação mais prevalente foi colelitíase (52% dos pacientes). Em seguida, história prévia de crises vaso-oclusivas de repetição (35,2% dos pacientes), hipertensão arterial pulmonar aferida por ecocardiograma em estado basal (27,8%), úlceras maleolares (18,5%), síndrome torácica aguda prévia (14,8%), hemocromatose secundária (12,9%), osteoporose e necrose de cabeça de fêmur (9,25% cada), mielotoxicidade a hidroxiureia e vasculopatia do sistema nervoso central (7,4% cada), priapismo (5,5%), osteomielite, tromboembolismo pulmonar, hiperesplenismo e acidente vascular cerebral hemorrágico (3,7% cada) e acidente vascular cerebral isquêmico, ruptura esplênica, infarto agudo do miocárdio e aplasia por perda de enxerto pós transplante de medula óssea (1,8% cada). Sete pacientes apresentaram complicações não diretamente / indiretamente relacionados a doença falciforme, dentre as quais insuficiência cardíaca, neoplasias secundárias e arritmias (Tabela 3).

COMPLICAÇÕES	OCORRÊNCIA (Nº)	PACIENTES (%)
Colelitíase	28	52,00%
CVO de repetição	19	35,18%
HAP	15	27,78%
Úlceras maleolares	10	18,50%
STA prévia	8	14,80%
Complicações indiretas	10*	12,90%
HCM 2ª e complicações	7	12,90%
Osteoporose	5	9,25%
Necrose cabeça Fêmur	5	9,25%
Mielotoxicidade por HU	4	7,40%
Vasculopatia SNC	4	7,40%
Priaprismo	3	5,50%
Osteomielite	2	3,70%
AVCh	2	3,70%
TEP	2	3,70%
Hiperesplenismo	2	3,70%
AVCi	1	1,80%
IAM	1	1,80%
Ruptura esplênica	1	1,80%
Aplasia pós TMO	1	1,80%

Tabela 3: complicações prévias ao óbito de pacientes portadores de doença falciforme seguidos no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto. Abreviaturas: CVO (crise vaso-oclusiva); HAP (hipertensão arterial pulmonar); HU (hidroxiureia); STA (síndrome torácica aguda); HMC 2ª (hemocromatose secundária); AVCh (acidente vascular cerebral hemorrágico); AVCi (acidente vascular cerebral isquêmico); SNC (sistema nervoso central); TMO (transplante de medula óssea); IAM (infarto agudo do miocárdio).

*10 complicações em 7 pacientes

7.5 Causas de óbito

Os óbitos também foram analisados quanto a causa da ocorrência. A causa mais comum de óbitos em doença falciforme foi síndrome torácica aguda (STA), responsável por 27 óbitos ou 50% dos casos (Gráfico 2). Entre os pacientes que faleceram por STA, apenas 3 (11%) tinham apresentado STA previamente, enquanto os demais 89% faleceram após o primeiro episódio de STA. Comparando-se o grupo de pacientes SS/SB com o grupo SC, a STA continuou representando cerca de metade ou mais dos casos. No grupo SS/SB a STA foi responsável por 47,8% dos óbitos e no grupo SC por 60% dos óbitos.

Após, ficaram tromboembolismo pulmonar e sepse com 9,20% dos casos. Na sequência, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio (5,5%), síndrome colestática (3,7%), complicações do parto e puerpério (3,7%) e endocardite infecciosa, acidente vascular cerebral hemorrágico, isquemia mesentérica, cirrose descompensada, neutropenia febril por aplasia da medula óssea pós transplante de medula óssea e pneumonia por COVID-19, com uma ocorrência cada (1,8% cada), compilados na Tabela 4.

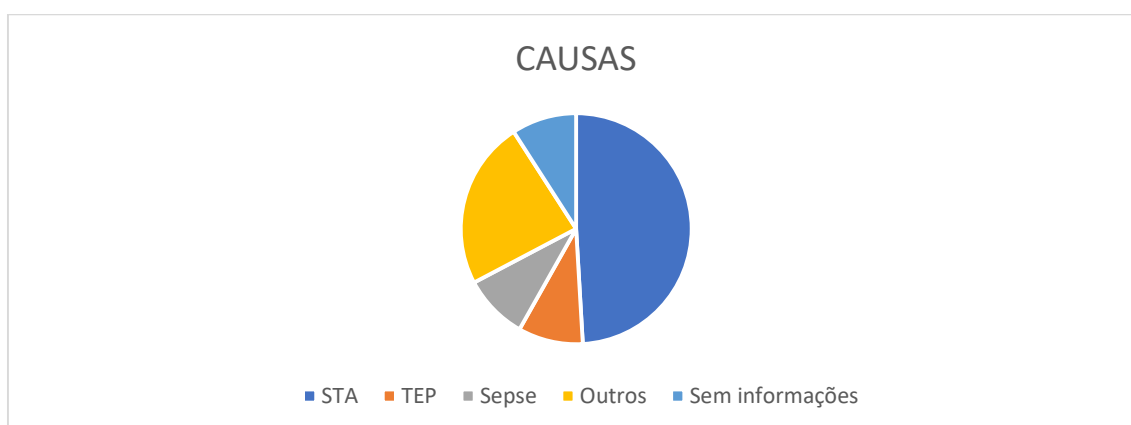


Gráfico 2: gráfico de setores da mortalidade por causa. Siglas: STA (síndrome torácica aguda); TEP (tromboembolismo pulmonar).

Em cinco óbitos não foi possível estabelecer a causa devido a ocorrência fora da assistência dos hospitais do complexo do campus de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Os dados não foram obtidos mesmo com o contato do serviço de atendimento em 3 casos e; 2 óbitos foram domiciliares, sem causa estabelecida ou acesso ao laudo do departamento médico legal.

CAUSAS	NÚMERO	%
STA	27	50,00%
TEP	5	9,20%
Sepse	5	9,20%
ICC / IAM	3	6,00%
Síndrome Colestática	2	4,00%
Parto / Puerpério	2	4,00%
AVCh	1	1,80%
Endocardite Infeciosa	1	1,80%
Isquemia mesentérica	1	1,80%
Complicações cirrose	1	1,80%
NF por aplasia pós TMO	1	1,80%
COVID-19	1	1,80%
Sem informações	5	9,20%

Tabela 4: número e porcentagem (%) de óbitos por causa. Siglas: STA (síndrome torácica aguda); TEP (tromboembolismo pulmonar); AVCh (acidente vascular cerebral hemorrágico); ICC (insuficiência cardíaca); IAM (infarto agudo do miocárdio); NF (neutropenia febril); TMO (transplante de medula óssea).

8. DISCUSSÃO

Este é primeiro estudo de mortalidade em doença falciforme desenvolvido no estado de São Paulo. Os dados apresentados evidenciam taxas de mortalidade menores e mais tardias daquelas de outras regiões do Brasil. A doença falciforme apresenta alta prevalência no Brasil e vários estudos buscaram conhecer sua real incidência, variabilidade clínica, complicações, sobrevida e circunstâncias de óbitos. O país e o mundo apresentam cerca de 60% dos pacientes portadores do fenótipo clínico SS / SB0 e 30% de portadores de hemoglobinopatia SC¹¹³ e é sabida a diferença clínica entre eles. Essa distribuição é semelhante no presente estudo: cerca de 28% são HbSC. No entanto, ainda há poucos dados sobre a diferença de sobrevida traduzida pela clínica distinta entre esses grupos.

Ocorreram 54 óbitos num total de 641 pacientes portadores de doença falciforme seguidos no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto entre 2005 e 2020, sendo 37 em pacientes SS, 6 em pacientes SB0, 10 em pacientes SC e 1 em paciente SD. A taxa de óbito global do ambulatório foi de 8,4% e a taxa anual de óbito geral foi de 0,56% ou, em números absolutos, 3,6 óbitos por ano. Esse número é menor do que o encontrado em outros estudos de mortalidade pelo país, mesmo com períodos analisados semelhantes^{139,148}. Uma possível explicação é o atendimento integrado e precoce entre hematologistas clínicos e pediatras, seguindo a mesma linha de cuidado no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Ribeirão Preto. O acompanhamento precoce foi possível graças a ampla experiência da região com a triagem neonatal, que se iniciou em 1996 e foi totalmente implantada em 2001²⁹.

Deve ser ressaltada a mortalidade na primeira infância encontrada no presente estudo: não houve nenhum óbito antes dos 6 anos de idade. Esse dado contrasta com o que foi observado em outros estudos no Brasil que avaliaram a mortalidade infantil na doença falciforme, seja antes ou após a inclusão da triagem neonatal universal. Estudos em Minas Gerais e Rio de Janeiro encontraram taxas de óbitos de 5,12%¹⁴⁵ entre 0 e 5 anos e 3,7%⁸⁹ somente até os 2 anos, respectivamente.

Um estudo recente avaliou a mortalidade por doença falciforme no Brasil com dados do sistema de informação do sistema único de saúde (DATASUS) entre 2000 e 2018 e evidenciou que 10,4% das mortes ocorreram até os 5 anos de idade¹⁴⁸. Essa taxa foi maior que a porcentagem de mortes encontradas no presente estudo entre 6 e 10, 11 e 15 e 16 a 20 anos somadas. Por se tratar de uma avaliação nacional, engloba as heterogeneidades da assistência e acesso ao cuidado no Brasil.

Considerando-se a mortalidade na primeira infância, este estudo engloba apenas um período pós triagem neonatal na localidade e é conhecido que a sobrevivência geral da população de pacientes foi afetada de forma marcante pela era em que a criança nasceu. Por exemplo, para os portadores de doença falciforme nascidos depois de janeiro de 1975, o uso de vacinas aprimoradas contra doenças bacterianas e virais^{2,20,42} e maior conscientização sobre o risco de infecções bacterianas em crianças, seguido de tratamento precoce com antibióticos, resultou no aumento da sobrevivência na idade adulta de 79% para 89%^{131,192}.

Mesmo trazendo os resultados do presente estudo para comparação com países desenvolvidos, a taxa de mortalidade na primeira infância demonstrada ainda é abaixo daquelas após o início do rastreio neonatal. Estudos conduzidos em Amsterdam e Nova Iorque evidenciaram taxas de 4%¹⁷⁵ e 1,1%¹⁸⁴ até os 9 e 10 anos de idade, respectivamente. Deve-se levar em consideração que esses estudos envolveram números maiores de pacientes.

A taxa de óbito entre os portadores de HbSS / SB foi de 9,4%, com taxa anual de 0,62% ou 2,93 óbitos por ano. Já a taxa de óbito entre os portadores de HbSC foi de 5,7%, com taxa anual de 0,38% ou 0,67 óbitos por ano. É conhecido que a Hemoglobinopatia SC possui menor morbidade e mortalidade quando comparada a anemia falciforme (SS)^{108,142,153,156}, o que foi sensivelmente observado com as diferentes taxas de mortalidade desses dois fenótipos.

Os dados acima corroboram com um perfil mais grave de doença na anemia falciforme pois, além de uma maior taxa de óbitos, também falecem mais precocemente em relação aos HbSC. Os óbitos se concentraram mais na faixa etária entre 40 e 50 anos nos pacientes do grupo SS/SB e acima dos 50 anos nos pacientes do grupo SC. Além disso, a média de idade ao óbito dos pacientes SS/SB foi de 24,7 anos e dos pacientes SC de 38 anos. Em estudo também

unicêntrico e com desenho semelhante, Gardner et al encontraram uma diferença significativa entre a sobrevivência dos pacientes portadores de HbSS/SB e HbSC, com curvas de sobrevivência semelhantes às encontradas neste estudo e médias de idade ao óbito mais elevadas, com 41 e 46 anos, respectivamente⁵⁵.

Da Guarda CC, et al investigaram as características clínicas, hematológicas, bioquímicas e inflamatórias da doença falciforme nesses dois grupos e todas foram mais prevalentes no grupo de anemia falciforme que no grupo de hemoglobinopatia SC: mais anemia, hemólise, leucocitose e inflamação³⁷. Seguindo esse raciocínio, Gill FM et al, observaram que as complicações foram mais precoces no SS em comparação com o SC, especialmente as CVOs e STAs⁵⁷. Tais achados são compatíveis com um perfil de doença mais branda na hemoglobinopatia SC, o que pode se traduzir em mortalidade menor e mais tardia, conforme foi aqui objetivamente demonstrado.

A idade média dos óbitos na população avaliada foi de 38,6 anos. Estudos anteriores no Brasil evidenciaram média de idade dos óbitos de 26,5 anos na Bahia, 31,5 anos no Rio de Janeiro, 30,0 anos em São Paulo⁹² e 33,5 anos na cidade de Uberaba⁹⁸. Este último, porém, considera apenas adultos em sua amostra. Ressalta-se que essas análises apresentavam uma proporção maior de portadores de anemia falciforme (SS) em relação ao presente estudo.

Quando os óbitos foram avaliados por gênero, a idade média ao óbito foi de 35 anos para homens e 41,2 anos para mulheres. Esse dado é condizente com os outros trabalhos que avaliaram mortalidade nessa população. Naquele já citado acima, conduzido no Hemocentro de Uberaba, a média de idade dos óbitos foi de 33,7 anos no gênero masculino e 46,5 anos no feminino⁹⁸. No estudo nacional, entre 2000 e 2018 a média de idade ao óbito entre os gêneros também foi significativamente menor entre homens (29,4 anos) do que entre mulheres (33,3 anos).

No cenário internacional, nos Estados Unidos, entre 1979 e 2005 também se observa a tendência de homens evoluírem com óbito mais precocemente do que mulheres (33,4 versus 36,9 anos). Quando avaliados apenas os óbitos de 2005, a diferença se acentua: 38 anos para homens versus 42 para mulheres⁸¹. Deve-se ressaltar que as médias de idade foram consideravelmente maiores nos Estados Unidos da América em relação ao Brasil.

Entre os pacientes que evoluíram com óbito no período da análise, 24 (44,5%) faziam seguimento do ambulatório e 29 (53,7%) seguiam na sala de transfusão. O contraste se dá com o total de pacientes do ambulatório, em que a porcentagem que segue na sala de transfusão é consideravelmente menor (19,6%). Esses dados refletem que o perfil de pacientes que evoluiu para o óbito era, de fato, mais grave quando comparado ao total de pacientes seguidos no ambulatório.

Outra informação destacada em relação ao acompanhamento e tratamento é que, entre os 10 óbitos em pacientes portadores de hemoglobinopatia SC, apenas 2 faziam uso de hidroxiureia, enquanto 8 não faziam hidroxiureia e nem transfusão crônica, por indicação médica. Esse dado levanta o seguinte questionamento: tais pacientes não poderiam ter se beneficiado da introdução de hidroxiureia? Será que na abordagem, não estamos tratando tardiamente? Os dados em relação ao uso da hidroxiureia, a transfusão crônica, ou mesmo a flebotomia, nessa população são de baixo nível de evidência⁹³, o que não permite uma conduta universal.

Em relação a complicações prévias ao óbito, foi demonstrado que os pacientes tinham, em média, 2,4 diferentes complicações. Quando considerado por fenótipo, os pacientes do grupo SS/SB tinham 3,5 complicações e no grupo SC tinham 1,7 complicações. Isso vai ao encontro da maior mortalidade, menor expectativa de vida e maior gravidade do grupo SS/SB, conforme já demonstrado.

Trabalhos anteriores já abordaram a diferença em complicações nesses fenótipos. Os eventos clínicos, de um modo geral, foram mais prevalentes e ocorreram mais precocemente em pacientes com anemia falciforme do que em pacientes portadores de hemoglobinopatia SC em estudo realizado na Bahia em 2020⁹. Em outro estudo realizado nos Estados Unidos, as complicações eram mais frequentes e prevalentes na anemia falciforme, mesmo na população abaixo dos 10 anos de idade⁵⁷.

Embora os pacientes com hemoglobinopatia SC tenham menos complicações prévias que o número encontrado na anemia falciforme, não houve diferença significativa entre os tipos de complicações encontrados nesses grupos. Essa análise está provavelmente limitada devido ao baixo número de óbitos no grupo SC. As complicações mais prevalentes foram colelitíase (52%

dos pacientes), crises vaso-oclusivas de repetição, hipertensão arterial pulmonar, úlceras maleolares, síndrome torácica aguda prévia e hemocromatose secundária. Outros estudos avaliaram complicações na população falciforme em geral, não apenas complicações prévias aos óbitos. Em estudo realizado na Califórnia, a colelitíase também foi a complicação mais comum, porém com uma prevalência bem abaixo: 28% dos pacientes¹³³. Isso porque provavelmente essa população englobava pacientes menos graves do que o presente estudo, apenas com óbitos. Adicionalmente, a CVO de repetição foi o maior preditor de lesões de órgãos-alvo.

É importante salientar que, no estudo citado acima, à medida que os pacientes atingem a terceira e a quarta décadas de vida, os danos crônicos aos órgãos em estágio final dos rins, pulmões, cérebro, ossos e retina afetam negativamente a qualidade de vida e a oportunidade de sobrevivência. Dessa forma, embora certas condições crônicas (osteonecrose, doença da vesícula biliar, úlceras de perna, priapismo ou retinopatia) raramente sejam a causa direta da mortalidade, são marcadores de vasculopatia falciforme e estão fortemente associadas ao desenvolvimento progressivo de doença renal em estágio terminal, doença pulmonar crônica e acidente vascular cerebral em adultos¹³³, estes sim associados diretamente a mortalidade. A extrapolação desses dados para o presente estudo é limitada, pois aquele engloba apenas pacientes portadores de doença falciforme SS.

Por fim, os óbitos foram analisados quanto a causa da ocorrência, sendo a mais comum a síndrome torácica aguda (STA), responsável por 27 óbitos ou 50% dos casos. Não houve diferença significativa entre os fenótipos SS/SB e SC. Esse número representa uma porcentagem maior do que encontrado em outros trabalhos. No estudo brasileiro de mortalidade por doença falciforme entre 2000 e 2018, a falência respiratória foi a causa em 19,1% dos pacientes¹⁴⁸. Porém, são citadas causas como pneumonia (22,4%), septicemia (33,3%) e outros sinais e sintomas circulatórios e respiratórios (10,9%) que poderiam, pelo menos em parte, englobar critérios para síndrome torácica aguda como causa de morte, na verdade. Portanto, esse número deve ser maior em uma análise mais profunda. No estudo realizado na Califórnia, da mesma forma, a síndrome torácica aguda ficou abaixo de causas como doença pulmonar crônica, doença renal crônica, doença cerebrovascular e sepse¹³³. No Rio de Janeiro, entre 1998

e 2012, a STA foi a causa de morte mais prevalente, porém com metade do percentual encontrado neste estudo⁸⁸.

A limitação desses trabalhos está na confiabilidade de dados obtidos por declaração de óbitos e vários deles em diferentes países obtiveram os mesmos problemas quanto a precisão das informações. O estudo brasileiro acima cita como um problema a acurácia do diagnóstico declarado nesse meio. Mesmo estudos menores, com o realizado no hemocentro de Uberada, a causa da morte foi obtida em declaração de óbito, o que configurou falência múltipla de órgãos como principal causa de morte (54,5%)⁹⁸, limitando a avaliação.

Entre os pacientes que faleceram por STA, apenas 3 (11%) tinham apresentado STA previamente, enquanto os demais 89% faleceram após o primeiro episódio dessa complicação. Esse dado reforça a necessidade da abordagem precoce e agressiva dessa grave complicação aguda da doença falciforme, na tentativa de reduzir os números apresentados.

Com uma proporção mais elevada de óbitos por STA, outras causas citadas como muito prevalentes em outros estudos ficaram com porcentagens menos significativas no presente estudo. Seps e TEP foram as causas de morte em 9,2% dos pacientes, insuficiência cardíaca descompensada em 5,5% dos casos e acidente vascular encefálico apenas 1,8%. Deve-se considerar que por ser um estudo unicêntrico, baseado em análise de prontuários, os dados são individualmente mais confiáveis, porém com um número de pacientes em óbito significativamente menor em comparação a alguns trabalhos já citados. Um dado que reforça essa afirmação é que a porcentagem de óbitos em que não se conseguiu apurar a causa foi menor que nesses outros estudos^{88,133,148}.

Como o trabalho englobou o ano de 2020, um dos óbitos ocorreu devido a insuficiência respiratória secundária à infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19). Desde o início da pandemia até o final de 2020, foram documentados 10 casos de COVID-19 em pacientes portadores de doença falciforme que acompanhavam no serviço. Os outros pacientes que faleceram com sintomas respiratórios no ano de 2020 a partir de março tiveram teste molecular (RT-PCR) negativo para COVID-19. A taxa de letalidade, dessa forma, ficou em 10%. Ainda há muitas dúvidas e do comportamento da doença nessa população. As publicações mais recentes em COVID-19 referem infecção e disfunção do endotélio vascular como eventos maiores que ocorrem no trato pulmonar e,

possivelmente, em outros órgãos. Esse dano ao endotélio também aparece em pacientes com DF e esse é um motivo para tentar explicar e compreender os pacientes com DF como uma população vulnerável às complicações do COVID-19^{18,73,168}. Porém, esses dados ainda são apenas extrapolação e novos estudos são necessários para essa população.

Outra consideração que deve ser pontuada quanto a mortalidade por causa, é que neste estudo o número de óbitos em pacientes abaixo dos 10 anos ou mesmo dos 20 anos foi pequeno. Trabalhos anteriores que focaram em mortalidade infantil ou englobaram maior número de óbitos nessa faixa etária obtiveram maior mortalidade proporcional por infecções/sepses^{88,133,148}, contrastando com os números aqui encontrados.

Deve-se ressaltar que estes referem-se apenas ao âmbito regional, em um serviço de excelência em assistência, ensino e pesquisa da Universidade de São Paulo, provavelmente não refletindo a realidade de outras regiões do Brasil.

Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia, curso clínico, complicações, internações, causas de óbito e tratamento, o manejo da morbidade e mortalidade ainda permanece um desafio clínico, tanto na população adulta, quanto na pediátrica. O pequeno número de óbitos em crianças entre 0 e 10 anos demonstram que a triagem neonatal, a instituição das profilaxias, introdução precoce da hidroxíureia quando indicado e o acompanhamento multidisciplinar devem ser metas a serem implementadas em todo o território nacional.

O acompanhamento regular e integrado entre as equipes de todas as idades, o reforço a adesão ao tratamento e também o suporte familiar são fatores importantes para melhorar a assistência e reduzir morbimortalidade nessa doença tão prevalente no Brasil.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Este é primeiro estudo de mortalidade em doença falciforme desenvolvido no estado de São Paulo. Os dados apresentados evidenciam taxas de mortalidade menores e mais tardias daquelas de outras regiões do Brasil.
- A taxa de óbito entre os portadores de HbSS/SB foi de 9,4% e de 5,7% entre os portadores de HbSC. Os óbitos se concentraram, em sua maioria, na faixa etária entre 40 e 50 anos nos pacientes do grupo SS/SB e acima dos 50 anos nos pacientes do grupo SC. Cinquenta e dois por cento dos óbitos ocorreram em pacientes do sexo masculino e 48% em pacientes do sexo feminino. A idade média ao óbito foi de 35 anos para homens e 41,2 anos para mulheres. A avaliação por fenótipo manteve a proporção entre homens e mulheres.
- A hemoglobinopatia SC está associada a maior sobrevida que a anemia falciforme.
- O elevado percentual de óbitos relacionado a síndrome torácica aguda, sendo a maioria dos óbitos após o primeiro episódio, levanta questionamentos sobre melhorias na prevenção, reconhecimento na urgência e tratamento rápido e agressivo dessa condição, já amplamente conhecida como principal causa de mortalidade na doença falciforme.
- Novos estudos ainda são necessários tanto em âmbito regional como nacional para auxiliar na melhoria da assistência ambulatorial e durante as complicações e internações e, assim, reduzir a mortalidade da doença falciforme no Brasil.

10. REFERÊNCIAS

1. ADACHI K, KIM J, BALLAS S, et al. Facilitation of Hb S polymerization by the substitution of Glu for Gln at beta 121. **Journal of Biological Chemistry**. n. 263, p. 5607, 1988.
2. ADAMKIEWICZ TV, et al. Invasive pneumococcal infections in children with sickle cell disease in the era of penicillin prophylaxis, antibiotic resistance, and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. **Journal of Pediatrics**. n. 143, p. 438-444, 2003.
3. ADAMKIEWICZ TV, SILK BJ, HOWGATE J, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. **Pediatrics**. n. 121, p. 562, 2008.
4. ADAMS RJ, MCKIE VC, HSU L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. **New England Journal of Medicine**. n 339, p. 5, 1998.
5. AGUILAR CM, NEUMAYR LD, EGGLESTON BE, et al. Clinical evaluation of avascular necrosis in patients with sickle cell disease: Children's Hospital Oakland Hip Evaluation Scale--a modification of the Harris Hip Score. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. n. 86, p. 1369, 2005.
6. AIREDE AI. Acute splenic sequestration in a five-week-old infant with sickle cell disease. **Journal of Pediatric**. n. 120, p. 160, 1992.
7. ALEXANDER N, HIGGS D, DOVER G, et al. Are there clinical phenotypes of homozygous sickle cell disease? *British Journal of Haematology*. n. 126, p. 606, 2004.
8. ALI SB, REID M, FRASER R, et al. Seizures in the Jamaica cohort study of sickle cell disease. **British Journal of Haematology**. n. 151, p. 265, 2010.
9. ALVES AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. **Informe Epidemiológico do SUS**. n. 5, p. 45, 1995.
10. ANUFORO J, NGUYEN J, LUK K, et al. Association of non-healing wounds, pain and neurochemical alterations in sickle cell disease. **Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)**. n. 116, p. 842, 2010.
11. ARDUINI GAO; RODRIGUES LP; MARQUI ABT. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. n. 39, p. 52, 2017.
12. ARZUZA-ORTEGA L, POLO A, PÉREZ-TATIS G, et al. Fatal Sickle Cell Disease and Zika Virus Infection in Girl from Colombia. **Emerging Infectious Disease Journal**. n. 22, p. 925, 2016.
13. BAINBRIDGE R, HIGGS DR, MAUDE GH, et al. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. **Journal of Pediatric**. n. 106, p. 881, 1985.
14. BALLAS SK, LEWIS CN, NOONE AM, et al. Clinical, hematological, and biochemical features of Hb SC disease. **American Journal of Hematology**. n. 13, p. 37, 1982.

15. BALLAS SK. Treatment of painful sickle cell leg ulcers with topical opioids. **Blood**. n. 99, p. 1096, 2002.
16. BAUM KF, MACFARLANE DE, MAUDE GH, et al. Topical antibiotics in chronic sickle cell leg ulcers. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**. n. 81, p. 847, 1987.
17. BERNARD AW, VENKAT A, LYONS MS. Best evidence topic report. Full blood count and reticulocyte count in painful sickle crisis. **Emergency Medicine Journal**. n. 23, p. 302, 2006.
18. BIKDELI *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. **Journal of American College of Cardiology**. n. 75, p. 2950, 2020.
19. BJORNSON AB, FALLETTA JM, VERTER JI, et al. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. **Journal of Pediatric**. n. 129, p. 828, 1996.
20. BLACK SB, *et al.* Post licensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. **Pediatric Infectious Disease Journal**. n. 20, p. 1105, 2001.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Atenção Especializada. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Brasília, p. 90, 2002. (Série A: Normas e manuais técnicos).
22. BROUSSE V, ELIE C, BENKERROU M, et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. **British Journal of Haematology**. n. 156, p. 643, 2012.
23. BROZOVIĆ M, DAVIES SC, BROWNELL AI. Acute admissions of patients with sickle cell disease who live in Britain. **British Medical Journal (Clin Res Ed)**. n. 294, p. 1206, 1987.
24. BUCHANAN GR, SMITH SJ, HOLTKAMP CA, et al. Bacterial infection and splenic reticuloendothelial function in children with hemoglobin SC disease. **Pediatrics**. n. 72, p. 93, 1983.
25. BUNDY DG, STROUSE JJ, CASELLA JF, et al. Burden of influenza-related hospitalizations among children with sickle cell disease. **Pediatrics**. n. 125, p. 234, 2010.
26. BUNN HF, NOGUCHI CT, HOFRICHTER J, et al. Molecular and cellular pathogenesis of hemoglobin SC disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences U S A**. n. 79, p. 7527, 1982.
27. BUNN HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**. n. 337, p. 762, 1997.
28. BUNN HF. Subunit assembly of hemoglobin: an important determinant of hematologic phenotype. **Blood**. n. 69, p. 1880, 1987.
29. CANÇADO RD, JESUS JA. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. n. 29 p. 203, 2007.
30. CAO J, MATHEWS MK, MCLEOD DS, et al. Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. **British Journal of Ophthalmology**. n. 83, p. 838, 1999.

31. CEHMOB. HEMOGLOBINOPATIAS, Centro de Educação e Apoio para. **Protocolo de atendimento aos eventos agudos da doença falciforme.** Belo Horizonte, 2005.
32. CHATURVEDI S, GHAFURI DL, JORDAN N, et al. Clustering of end-organ disease and earlier mortality in adults with sickle cell disease: A retrospective-prospective cohort study. **American Journal of Hematology.** n. 93, p. 1153, 2018.
33. CHRISTAKIS J, VAVATSI N, HASSAPOPOULOU H, et al. A comparison of sickle cell syndromes in northern Greece. **British Journal of Haematology.** n. 77, p. 386, 1991.
34. CINTHO OZAHATA M, PAGE GP, GUO Y, et al. Clinical and Genetic Predictors of Priapism in Sickle Cell Disease: Results from the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study III Brazil Cohort Study. **Journal of Sexual Medicine.** n. 16, p. 1988, 2019.
35. COUQUE N, GIRARD D, DUCROCQ R, et al. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: impact of national guidelines. **British Journal of Haematology.** n. 173, p. 927, 2016.
36. CULLIS JO, WIN N, DUDLEY JM, et al. Post-transfusion hyperhaemolysis in a patient with sickle cell disease: use of steroids and intravenous immunoglobulin to prevent further red cell destruction. **Vox Sanguinis.** n. 69, p. 355, 1995.
37. DA GUARDA CC, et al. Sickle cell disease: A distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). **Plos one.** n.15, p. 228, 2020.
38. DA GUARDA CC, YAHOUÉDÉHOU SCMA, SANTIAGO RP, et al. Sickle cell disease: A distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). **Plos one.** n. 15 (1), em e0228399, 2020.
39. DAMPIER C, LEBEAU P, RHEE S, et al. Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. **American Journal of Hematology.** n. 86, p. 203, 2011.
40. DAMPIER C, SETTY BN, EGGLESTON B, et al. Vaso-occlusion in children with sickle cell disease: clinical characteristics and biologic correlates. **Journal of Pediatric Hematology / Oncology.** n. 26, p. 785, 2004.
41. DARBARI DS, KPLE-FAGET P, KWAGYAN J, et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. **American Journal of Hematology.** n. 81, p. 858, 2006.
42. DAVIS H, SCHOENDORF KC, GERGEN PJ, et al. National trends in the mortality of children with sickle cell disease: 1968 through 1992. **American Journal of Public Health.** n. 87, p. 1317, 1997.
43. DE ARAUJO OM, et al. Survival and mortality among users and nonusers of hydroxyurea with sickle cell disease. **Revista Latino Americana de Enfermagem.** n. 23, p. 67, 2015.
44. DE MONTALEMBERT M, FERSTER A, COLOMBATTI R, et al. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. **American Journal of Hematology.** n. 86, p. 72, 2011.
45. DEBAUN MR, JORDAN LC, KING AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis,

- and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. **Blood**. n. 4 p. 1554, 2020.
46. DEBAUN MR, SARNAIK SA, RODEGHIER MJ, et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. **Blood**. n. 119, p. 3684. 2012.
 47. DOWNES SM, HAMBLETON IR, CHUANG EL, et al. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. **Ophthalmology**. n. 112, p. 1869, 2005.
 48. DRAWZ P, AYYAPPAN S, NOURAIIE M, et al. Kidney Disease among Patients with Sickle Cell Disease, Hemoglobin SS and SC. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**. n. 11, p. 207, 2016.
 49. ELMARIAH H, GARRETT ME, DE CASTRO LM, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. **American Journal of Hematology**. n. 89, p. 530, 2014.
 50. FABRY ME, KAUL DK, RAVENTOS-SUAREZ C, et al. SC erythrocytes have an abnormally high intracellular hemoglobin concentration. Pathophysiological consequences. **Journal of Clinical Investigation**. n. 70, p. 1315, 1982.
 51. FALLETTA JM, WOODS GM, VERTER JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. **Journal of Pediatric**. n. 127, p. 685, 1995.
 52. FITZHUGH CD, HSIEH MM, ALLEN D, et al. Hydroxyurea-Increased Fetal Hemoglobin Is Associated with Less Organ Damage and Longer Survival in Adults with Sickle Cell Anemia. **PLoS One**. n. 10, p. 14, 2015.
 53. FUNG EB, BARDEN EM, KAWCHAK DA, et al. Effect of hydroxyurea therapy on resting energy expenditure in children with sickle cell disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**. n. 23, p. 604, 2001.
 54. GALADANCI NA, LIANG WH, GALADANCI AA, et al. Wheezing is common in children with sickle cell disease when compared with controls. **Journal of Pediatric Hematology Oncology**. n. 37, p. 16, 2015.
 55. GARDNER K, DOUIRI A, DRASAR E, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. **Blood**. n. 128, p. 1436, 2016.
 56. GEERTS WH, BERGQVIST D, PINEO GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**. n. 133, p. 381, 2008.
 57. GILL FM, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. **Blood**. n. 83, p. 86-92, 1995.
 58. GLADWIN MT, VICHINSKY E. Pulmonary complications of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**. n. 359, p. 2254, 2008.
 59. GLADWIN MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. **Lancet**. n. 387, p. 2565, 2016.
 60. GONZALEZ-REDONDO JM, STOMING TA, LANCLOS KD, et al. Clinical and genetic heterogeneity in black patients with homozygous beta-thalassemia from the southeastern United States. **Blood**. n. 72, p. 1007, 1988.
 61. GRANDA, H.; GISPERT, S.; MARTINEZ, G.; et al. Results from a reference laboratory for prenatal diagnosis of sickle cell disorders in Cuba. **Prenatal Diagnosis**., v. 14, n. 8, p. 659-62, ago. 1994.

62. GUTHRIE, R.; SUSI, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. **Pediatrics**. n. 32, p. 338-43, 1963.
63. HALASA NB, SHANKAR SM, TALBOT TR, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. **Clinical Infectious Disease**. n. 44, p. 1428, 2007.
64. HARMATZ P, HEYMAN MB, CUNNINGHAM J, et al. Effects of red blood cell transfusion on resting energy expenditure in adolescents with sickle cell anemia. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. n. 29, p. 127, 1999.
65. HASSAN M, HASAN S, GIDAY S, et al. Hepatitis C virus in sickle cell disease. **Journal of National Medical Association**. n. 95, p. 939, 2003.
66. HAYES RJ, CONDON PI, SERJEANT GR. Haematological factors associated with proliferative retinopathy in homozygous sickle cell disease. **British Journal of Ophthalmology**. n. 65, p. 29, 1981.
67. HENTHORN JS, ALMEIDA AM, DAVIES SC. Neonatal screening for sickle cell disorders. **British Journal of Haematology**. n. 124, p. 259, 2004.
68. HIRSCH RE, RAVENTOS-SUAREZ C, OLSON JA, et al. Ligand state of intraerythrocytic circulating HbC crystals in homozygote CC patients. **Blood**, n. 66, p. 775, 1985.
69. HUSSAIN FA, NJOKU FU, SARAF SL, et al. COVID-19 infection in patients with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**. n. 189, p. 851, 2020.
70. JACOBS JE, QUIROLO K, VICHINSKY E. Novel influenza A (H1N1) viral infection in pediatric patients with sickle-cell disease. **Pediatric Blood Cancer**. n. 56, p. 95, 2011.
71. JONES S, DUNCAN ER, THOMAS N, et al. Windy weather and low humidity are associated with an increased number of hospital admissions for acute pain and sickle cell disease in an urban environment with a maritime temperate climate. **British Journal of Haematology**. n. 131, p. 530, 2005.
72. KAHN SR, LIM W, DUNN AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**. n. 141, p. 195, 2012.
73. KATO GJ, STEINBERG MH, GLADWIN MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. **Journal of Clinical Investigation**. n.127, p. 750, 2017.
74. KAUL DK, FABRY ME, COSTATINI F, et al. In vivo demonstration of red cell-endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse. **Journal of Clinical Investigation**. n. 96, p. 2845, 1995.
75. KEIDAN AJ, STUART J. Rheological effects of bed rest in sickle cell disease. **Journal of Clinical Pathology**. n. 40, p. 1187, 1987.
76. KELLEHER JF JR, PARK JO, KIM HC, et al. Life-threatening complications in a child with hemoglobin SD-Los Angeles disease. **Hemoglobin**. n. 8, p. 203, 1984.

77. KENNEDY TS, FUNG EB, KAWCHAK DA, et al. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**. n. 23, p. 165, 2001.
78. KLINGS ES, MACHADO RF, BARST RJ, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. n. 189, p. 727, 2014.
79. LAL A, FUNG EB, PAKBAZ Z, et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. **Pediatric Blood Cancer**. n. 47, p. 901, 2006.
80. LANE PA, O'CONNELL JL, LEAR JL, et al. Functional asplenia in hemoglobin SC disease. **Blood**. n. 85, p. 2238, 1995.
81. LANZKRON S, CARROL CP, HAYWOOD C Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. **Public Health Reports**. n.128, p.110, 2013.
82. LAWRENCE C, FABRY ME, NAGEL RL. The unique red cell heterogeneity of SC disease: crystal formation, dense reticulocytes, and unusual morphology. **Blood**. n. 78, p. 2104, 1991.
83. LÊ PQ, GULBIS B, DEDEKEN L, et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. **Pediatric Blood Cancer**. n. 62, p. 1956, 2015.
84. LEÃO, L. L.; AGUIAR, M. J. B. Newborn screening: what pediatricians should know. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4 (Supl.), 2008.
85. LEDERMAN HM, CONNOLLY MA, KALPATTHI R, et al. Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia. **Pediatrics**. n. 134, p. 686, 2014.
86. LIEM RI, LANZKRON S, D COATES T, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. **Blood**. n. 3, p. 3867, 2019.
87. LIEM RI, YOUNG LT, LAY AS, et al. Reproducibility of tricuspid regurgitant jet velocity measurements in children and young adults with sickle cell disease undergoing screening for pulmonary hypertension. **American Journal of Hematology**. n. 85, p. 741, 2010.
88. LOBO CL, et al. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. **Hematology, Transfusion and cell therapy**. n.40, p. 37, 2018.
89. LOBO CL, et al. Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. **Pediatr Blood Cancer**. n. 61, p. 34, 2014.
90. LOBO CL, PINTO JF, NASCIMENTO EM, et al. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**. n. 161, p. 852, 2013.
91. LOBO, C. L. C.; BUENO, L. M.; MOURA, P.; et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 13, n. 2/3, p. 154-9, 2003.
92. LOUREIRO MM, ROZENFELD S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. n. 39, p. 943, 2005.
93. LUCHTMAN-JONES L, PRESSEL S, HILLIARD L, et al. Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. **American Journal of Hematology**. n. 91, p. 238, 2016.

94. MARCINAK JF, FRANK AL, LABOTKA RL, et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 3- to 17-month-old infants with sickle cell diseases. **Journal of Pediatric**. n. 118, p. 69, 1991.
95. MARKHAM MJ, LOTTENBERG R, ZUMBERG M. Role of phlebotomy in the management of hemoglobin SC disease: case report and review of the literature. **American Journal of Hematology**. n. 73, p. 121, 2003.
96. MARTÍ-CARVAJAL AJ, KNIGHT-MADDEN JM, MARTINEZ-ZAPATA MJ. Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Systematic Review**. n. 11, em CD008394 2012.
97. MARTIN CR, JOHNSON CS, COBB C, et al. Myocardial infarction in sickle cell disease. **Journal of National Medical Association**. n. 88, p. 428, 1996.
98. MARTINS, PRJ; MORAES-SOUZA, H; SILVEIRA, TB. Morbimortalidade em doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e terapia celular**. v. 32, n. 5, p. 378, 2010.
99. MCAULEY CF, WEBB C, MAKANI J, et al. High mortality from Plasmodium falciparum malaria in children living with sickle cell anemia on the coast of Kenya. **Blood**. n. 116, p. 1663, 2010.
100. MCCAVIT TL, GILBERT M, BUCHANAN GR. Prophylactic penicillin after 5 years of age in patients with sickle cell disease: a survey of sickle cell disease experts. **Pediatric Blood Cancer**. n. 60 p. 935, 2013.
101. MCCURDY PR. 32-DFP and 51-Cr for measurement of red cell life span in abnormal hemoglobin syndromes. **Blood**. n. 33, p. 214, 1969.
102. MICHLISTSCH J, AZIMI M, HOPPE C, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. **Pediatric Blood Cancer**. n. 52, p. 486, 2009.
103. MILLER DM, WINSLOW RM, KLEIN HG, et al. Improved exercise performance after exchange transfusion in subjects with sickle cell anemia. **Blood**. n. 56, p. 1127, 1980.
104. MILLER ST, SLEEPER LA, PEGELOW CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**. n. 342, p. 83, 2000.
105. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado**, 1ª edição. Brasília, p. 5, 2000.
106. MINNITI CP, DELANEY KM, GORBACH AM, et al. Vasculopathy, inflammation, and blood flow in leg ulcers of patients with sickle cell anemia. **American Journal of Hematology**. n. 89, p. 111, 2014.
107. MINNITI CP, KATO GJ. Critical Reviews: How we treat sickle cell patients with leg ulcers. **American Journal of Hematology**. n. 91, p. 22, 2016.
108. MOLL S, ORRINGER EP. Hemoglobin SC disease. **American Journal of Hematology**. n. 54, p. 313, 1997.
109. MORIARTY BJ, ACHESON RW, CONDON PI, et al. Patterns of visual loss in untreated sickle cell retinopathy. **Eye (Lond)**. n. 2, (Pt 3) p. 330, 1988.
110. MORRIS C, VICHINSKY E, STYLES L. Clinician assessment for acute chest syndrome in febrile patients with sickle cell disease: is it accurate enough? **Annals of Emergency Medicine**. n. 34, p. 64, 1999.

111. MYINT KT, SAHOO S, THEIN AW, et al. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. **Cochrane Database Systematic Review**. Em CD010790, 2015.
112. MYRVIK MP, BURKS LM, HOFFMAN RG, et al. Mental health disorders influence admission rates for pain in children with sickle cell disease. **Pediatric Blood Cancer**. n. 60, p. 1211, 2013.
113. NAGEL RL, STEINBERG MH. Hemoglobin SC disease and HbC disorders, em M.H. Steinberg, B.G. Forget, D.R. Higgs, R.L. Nagel (Eds), Disorders of Hemoglobin, **Cambridge University Press**, p. 756-785, 2001.
114. NAIK RP, STREIFF MB, LANZKRON S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**. n. 35, p. 352, 2013.
115. NAYMAGON L, PENDURTI G, BILLET HH. Acute Splenic Sequestration Crisis in Adult Sickle Cell Disease: A Report of 16 Cases. **Hemoglobin**. n. 39, p. 375, 2015.
116. NDIAYE M, NIANG SO, DIOP A, et al. Leg ulcers in sickle cell disease: A retrospective study of 40 cases. **Annals of Dermatology Venereology**. n. 143, p. 103, 2016.
117. NHLBI. **Management sickle cell disease**, 2014. Disponível em <<http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/management-sickle-cell-disease.htm>>. Acesso em 05 de maio de 2021.
118. NIELSEN L, CANOUI-POITRINE F, JAIS JP, et al. Morbidity and mortality of sickle cell disease patients starting intermittent haemodialysis: a comparative cohort study with non- Sickle dialysis patients. **British Journal of Haematology**. n. 174, p. 148, 2016.
119. NISS O, QUINN CT, LANE A, et al. Cardiomyopathy With Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease. **JACC Cardiovascular Imaging**. n. 9, p. 243, 2016.
120. NOLAN VG, ZHANG Y, LASH T, et al. Association between wind speed and the occurrence of sickle cell acute painful episodes: results of a case-crossover study. **British Journal of Haematology**, n. 143, p. 433, 2008.
121. OGUNBAYO GO, MISUMIDA N, OLORUNFEMI O, et al. Comparison of Outcomes in Patients Having Acute Myocardial Infarction With Versus Without Sickle-Cell Anemia. **American Journal of Cardiology**. n. 120, p. 1768, 2017.
122. ORRINGER EP, FOWLER VG Jr, OWENS CM, et al. Case report: splenic infarction and acute splenic sequestration in adults with hemoglobin SC disease. **American Journal of Medicine and Science**. n. 302, p. 374, 1991.
123. PADARO E, KUEVIAKOE IMD, AGBÉTIAFA K, et al. Therapeutic phlebotomy during major sickle cell disease in Togo. **Médecine et Santé Tropicales**. n. 29, p. 106, 2019.
124. PAPPO A, BUCHANAN GR. Acute splenic sequestration in a 2-month-old infant with sickle cell anemia. **Pediatrics**. n. 84, p 578, 1989.
125. PAYNE AB, MEHAL JM, CHAPMAN C, et al. Trends in Sickle Cell Disease-Related Mortality in the United States, 1979 to 2017. **Annals of Emergency Medicine**. n. 76, p. 28, 2020.

126. PEARSON HA, COBB WT. Folic acid studies in sickle-cell anemia. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. n. 64, p. 913, 1964.
127. PEARSON HA, GALLAGHER D, CHILCOTE R, et al. Developmental pattern of splenic dysfunction in sickle cell disorders. **Pediatrics**. n. 76, p. 392, 1985.
128. PEGELOW CH, COLANGELO L, STEINBERG M, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. **American Journal of Medicine**. n. 102, p. 171, 1997.
129. PLATT OS, BRAMBILLA DJ, ROSSE WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. **New England Journal of Medicine**. n. 330, p 1639, 1994.
130. PLATT OS, THORINGTON BD, BRAMBILLA DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. **New England Journal of Medicine**. n. 325, p. 11, 1991.
131. POWARDS D, et al. Pneumococcal septicemia in children with sickle cell anemia: changing trend of survival. **JAMA**. n. 245, p. 1839-1842, 1981.
132. POWARS DR. Natural history of sickle cell disease--the first ten years. **Seminars in Hematology**. n. 12, p. 267, 1975.
133. POWARS, R, DARLEEN MD; CHAN, et al. Outcome of Sickle Cell Anemia. **Medicine**. v. 84, i. 6, p. 363, 2005.
134. QUINN CT, LEE NJ, SHULL EP, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell anemia: a study of the Dallas Newborn Cohort. **Blood**. n. 111, p. 544, 2008.
135. QUINN CT, ROGERS ZR, BUCHANAN GR. Survival of children with sickle cell disease. **Blood**. n. 103, p. 4023, 2004.
136. QUINN CT, ROGERS ZR, MCCAVIT TL, et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. **Blood**. n. 115, p. 3447, 2010.
137. QUINN CT, SHULL EP, AHMAD N, et al. Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia. **Blood**. n. 109, p. 40, 2007.
138. RABB LM, GRANDISON Y, MASON K, et al. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. **British Journal of Haematology**. n. 54, p. 589, 1983.
139. RAMOS JT, et al. Mortalidade por doença falciforme em estado do nordeste brasileiro. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**. n. 5, p.1604, 2015.
140. REES DC, WILLIAMS TN, GLADWIN MT. Sickle-cell disease. **Lancet**. n. 376, p. 2018, 2010.
141. REES DC, WILLIAMS TN, GLADWIN MT. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease: **Lancet**: n. 376, p.9757, 2010.
142. RIVER GL, ROBBINS AB, SCHWARTZ SO. S-C hemoglobin: a clinical study. **Blood**. n. 18, p. 385, 1961.
143. ROGERS ZR, BUCHANAN GR. Bacteremia in children with sickle hemoglobin C disease and sickle beta(+)-thalassemia: is prophylactic penicillin necessary? **Journal of Pediatrics**. n. 127, p. 348, 1995.

144. ROGERS ZR, WANG WC, LUO Z, et al. Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. **Blood**. n. 117, p. 2614, 2011.
145. SABARENSE AP, et al. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. **Journal of Pediatric** (Rio de Janeiro). n. 91, p. 242, 2015.
146. SACHDEV V, KATO GJ, GIBBS JS, et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. **Circulation**. n. 124, p 1452, 2011.
147. SAMPAIO SILVA G, VICARI P, FIGUEIREDO MS, et al. Transcranial Doppler in adult patients with sickle cell disease. **Cerebrovascular Disease**. n. 21, p. 38, 2006.
148. SANTO AH, Sickle cell disease related mortality in Brazil, 2000-2018. **Hematol Transfus Cell Ther**. n. 3218, p. 9, 2020.
149. SCHMUGGE M, FRISCHKNECHT H, YONEKAWA Y, et al. Stroke in hemoglobin (SD) sickle cell disease with moyamoya: successful hydroxyurea treatment after cerebrovascular bypass surgery. **Blood**. n. 97, p. 2165, 2001.
150. SCHNEE J, AULEHLA-SCHOLZ C, EIGEL A, et al. Hb D Los Angeles (D-Punjab) and Hb Presbyterian: analysis of the defect at the DNA level. **Human Genetics**. n. 84, p. 365, 1990.
151. SCHNEIDER RG, ALPERIN JB, LEHMANN H. Sickling tests. Pitfalls in performance and interpretation. **JAMA**. n. 202, p. 419, 1967.
152. Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. **Pediatrics**. n. 109, p. 526, 2002.
153. SERJEANT GR, ASHCROFT MT, SERJEANT BE. The clinical feature of SC disease in Jamaica. **Br J Haematol**. n. 24, p. 491, 1973.
154. SERJEANT GR, SOMMEREUX AM, STEVENSON M, et al. Comparison of sickle cell-beta0 thalassaemia with homozygous sickle cell disease. **British Journal of Haematology**. n. 41, p. 83, 1979.
155. SERJEANT GR. Leg ulceration in sickle cell anemia. **Archive of Internal Medicine**. n. 133, p. 690, 1974.
156. SERJEANT GR. Sickle cell disease. 3 edition. Oxford: **Oxford University Press**; 2001.
157. SHERWOOD JB, GOLDWASSER E, CHILCOTE R, et al. Sickle cell anemia patients have low erythropoietin levels for their degree of anemia. **Blood**. n. 67, p. 46, 1986.
158. SHRINER D, ROTIMI CN. Whole-Genome-Sequence-Based Haplotypes Reveal Single Origin of the Sickle Allele during the Holocene Wet Phase. **American Journal of Human Genetics**. n. 102, p. 547, 2018.
159. SINGER K, SINGER L, GOLDBERG SR. Studies on abnormal hemoglobins. XI. Sickle cell-thalassaemia disease in the Negro; the significance of the S+A+F and S+A patterns obtained by hemoglobin analysis. **Blood**. n. 10, p. 405, 1955.
160. SMITH EW, CONLEY CL. Clinical features of the genetic variants of sickle cell disease. **Bull Johns Hopkins Hospital**. n. 94, p. 289, 1954.

161. SMITH WR, PENBERTHY LT, BOVBJERG VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. **Annals of Internal Medicine**. n. 148, p. 94, 2008.
162. SOLANKI DL, KLETTER GG, CASTRO O. Acute splenic sequestration crises in adults with sickle cell disease. **American Journal of Medicine**. n. 80, p. 985, 1986.
163. SOLH Z, TACCONE MS, MARIN S, et al. Neurological PREsentations in Sickle Cell Patients Are Not Always Stroke: A Review of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Sickle Cell Disease. **Pediatric Blood Cancer**. n. 63, p. 983, 2016.
164. STROUSE JJ, RELLER ME, BUNDY DG, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. **Blood**. n. 116, p. 3431, 2010.
165. STURGEON P, ITANO HA, BERGREN WR. Clinical manifestations of inherited abnormal hemoglobins. I. The interaction of hemoglobin-S with hemoglobin-D. **Blood**. n. 10, p. 389, 1955.
166. SUMMARELL CC, SHEEHAN VA. Original Research: Use of hydroxyurea and phlebotomy in pediatric patients with hemoglobin SC disease. **Experimental Biology and Medicine**. n. 241, p. 737, 2016.
167. SWEETING I, SERJEANT BE, THOMAS PW, et al. Microchromatographic quantitation of hemoglobin A levels in phenotypes of sickle cell-beta(+) thalassemia. **Journal of Chromatography B: Biomedical Science and Applications**. n. 700, n. 269, 1997.
168. TAN CW, et al. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. **American Journal of Hematology**. n. 95, p. 157, 2020.
169. TOME-ALVES, R.; MARCHI-SALVADOR, D. P.; ORLANDO, G. M. et al. Hemoglobinas AS/ Alfa talassemia: importância diagnóstica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 22, n. 3, p. 388-94, 2000.
170. TOPLEY JM, ROGERS DW, STEVENS MC, et al. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. **Archives of Disease in Childhood**. n. 56, p. 765 1981.
171. TREADWELL M, JOHNSON S, SISLER I, et al. Self-efficacy and readiness for transition from pediatric to adult care in sickle cell disease. **International Journal of Adolescent Medicine and Health**. n. 28, p. 381 2016.
172. TREADWELL M, TELFAIR J, GIBSON RW, et al. Transition from pediatric to adult care in sickle cell disease: establishing evidence-based practice and directions for research. **American Journal of Hematology**. n. 86, p. 116, 2011.
173. VALADI N, SILVA GS, BOWMAN LS, et al. Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. **Neurology**. n. 67, p. 572, 2006.
174. VAN DER DIJS FP, SCHNOG JJ, BROUWER DA, et al. Elevated homocysteine levels indicate suboptimal folate status in pediatric sickle cell patients. **American Journal of Hematology**. n. 59, p. 192, 1998.

175. VAN DER PLAS EM, *et al.* Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. **Br J Haematol.** n. 155(1), p. 106-10, 2011.
176. VERNACCHIO L, NEUFELD EJ, MACDONALD K, *et al.* Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. **Journal of Pediatric.** n. 133, p. 275, 1998.
177. VICHINSKY E, KLEMAN K, EMBURY S, *et al.* The diagnosis of iron deficiency anemia in sickle cell disease. **Blood.** n. 58, p. 963, 1981.
178. VICHINSKY EP, NEUMAYR LD, EARLES AN, *et al.* Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. **New England Journal of Medicine.** n. 342, p. 1855, 2000.
179. VOSKARIDOU E, CHRISTOULAS D, BILALIS A, *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.** n. 115, p. 2354, 2010.
180. VOSKARIDOU E, CHRISTOULAS D, TERPOS E. Sickle-cell disease and the heart: review of the current literature. **British Journal of Haematology.** n. 157, p. 664, 2012.
181. VOSKARIDOU E, *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;** n. 115, p. 2354, 2010.
182. WALTERS MC. Update of hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. **Current Opinion in Hematology.** n. 22, p. 227, 2015.
183. WANG CJ, KAVANAGH PL, LITTLE AA, *et al.* Quality-of-Care Indicators for Children With Sickle Cell Disease. **Pediatrics.** n. 128, p. 484, 2011.
184. WANG Y, *et al.* Mortality of New York children with sickle cell disease identified through newborn screening. **Genetical Medicine.** n. 17, p. 452, 2015.
185. WANG, X.; SEAMAN, C.; PAIK, M.; *et al.* Experience with 500 prenatal diagnoses of sickle cell diseases: the effect of gestational age on affected pregnancy outcome. *Prenatal Diagnosis.* v. 14, n. 9, p. 851, 1994.
186. WEST MS, WETHERS D, SMITH J, *et al.* Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. **Journal of Clinical Epidemiology.** n. 45, p. 893, 1992.
187. WESTWOOD MA, SHAH F, ANDERSON LJ, *et al.* Myocardial tissue characterization and the role of chronic anemia in sickle cell cardiomyopathy. **Journal of Magnetic Resonance Imaging.** n. 26, p. 564, 2007.
188. WIERENGA KJ, HAMBLETON IR, LEWIS NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. **Lancet.** n. 357, p. 680, 2001.

189. WIN N, NEW H, LEE E, et al. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease: case report (recurrent episode) and literature review. **Transfusion**. n. 48, p. 1231, 2008.
190. WIN N, SINHA S, LEE E, et al. Treatment with intravenous immunoglobulin and steroids may correct severe anemia in hyperhemolytic transfusion reactions: case report and literature review. **Transfusion Medical Reviews**. n. 24, p. 64, 2010.
191. WOLF RB, SAVILLE BR, ROBERTS DO, et al. Factors associated with growth and blood pressure patterns in children with sickle cell anemia: Silent Cerebral Infarct Multi-Center Clinical Trial cohort. **American Journal of Hematology**. n. 90, p. 2, 2015.
192. WONG WY, POWARS DR, CHAN L, et al. Polysaccharide encapsulated bacterial infection in sickle cell anemia: a thirty year epidemiologic experience. **American Journal of Hematology**. n. 39, p. 176, 1992.
193. WUN T, HASSELL K. Best practices for transfusion for patients with sickle cell disease. **Hematology Reports**. n. 1, p. 22, 2009.
194. YALLOP D, DUNCAN ER, NORRIS E, et al. The associations between air quality and the number of hospital admissions for acute pain and sickle-cell disease in an urban environment. **British Journal of Haematology**. n. 136, p. 844, 2007.
195. YANNI E, GROSSE SD, YANG Q, et al. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983-2002. **Journal of Pediatric**. n. 154, p. 541, 2009.
196. YAWN BP, BUCHANAN GR, AFENYI-ANNAN AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. **JAMA**. n. 312, p. 1033, 2014.
197. ZAGO MA, FALCÃO RB, PASQUINI R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, p. 285-95, 2004.
198. ZARKOWSKY HS, GALLAGHER D, GILL FM, et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. **Journal of Pediatric**. n. 109, p. 579, 1986.
199. ZEMEL BS, KAWCHAK DA, FUNG EB, et al. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. **American Journal of Clinical Nutrition**. n. 75, p. 300, 2002.