

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA**

**DAHRA TELES SOARES CRUZ**

**Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com hemoglobinopatia SC:  
estudo de coorte prospectivo multicêntrico**

**SÃO PAULO  
2023**

**DAHRA TELES SOARES CRUZ**

**Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com hemoglobinopatia SC:  
estudo de coorte prospectivo multicêntrico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias  
Orientadora: Dra. Carla Luana Dinardo

**São Paulo**

**2023**

## Ficha catalográfica

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cruz, Dahra Teles Soares

Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com hemoglobinopatia SC : estudo de coorte prospectivo multicêntrico / Dahra Teles Soares Cruz. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.  
Orientadora: Carla Luana Dinardo.

Descritores: 1.Anemia falciforme 2.Hemoglobina falciforme 3.Hemoglobinopatia SC 4.Doença da hemoglobina SC

USP/FM/DBD-284/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

CRUZ. DTS. Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com Hemoglobinopatia SC: estudo de coorte prospectivo multicêntrico. [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_



## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por todas as bênçãos que recebi na vida, por ser meu guia e por colocar tantas pessoas especiais no meu caminho.

Aos meus avós Maria e Aduino (*in memoriam*) que são exemplo de bondade, simplicidade, retidão e caráter.

Aos meus pais, Paola e Kennedy, que não mediram esforços para que eu realizasse meus sonhos pessoais e profissionais. Minha querida mãe, obrigada por acreditar em mim quando nem eu mesmo acreditei e por me encorajar a alçar sempre novos voos.

Ao meu irmão e amigo, Pedro.

Ao meu marido, Tácio, amor da minha vida, meu porto seguro, que ao longo destes 20 anos pacientemente manteve a sua mão esteve atrelada à minha em qualquer decisão ou escolha que eu tenha feito. Obrigada pela parceria e por compreender minha ausência em tantos momentos.

Aos meus filhos, Antonio e Cecília, que são a alegria na minha vida. Graças a vocês hoje sou mais forte e determinada. Espero que meu exemplo os incentive a sonhar, lutar e acreditar que tudo é possível, com empenho e dedicação.

À minha tia Virna, minha segunda mãe, grande incentivadora e exemplo de médica.

A toda a minha família, sem vocês nada disso seria possível. Minhas conquistas também são suas.

## AGRADECIMENTOS

Aos pacientes com doença falciforme envolvidos nesta pesquisa, sem os quais não poderíamos realizar este projeto.

À Universidade de São Paulo a todos os hemocentros envolvidos no projeto REDS em especial à Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco e toda a sua equipe, por estarem sempre disponíveis a ajudar durante o desenvolver do trabalho.

À dra Carla Dinardo, minha orientadora, pela disponibilidade e atenção ao longo deste período e pelo conhecimento compartilhado, que permitiu o meu crescimento profissional. Uma verdadeira referência em minha vida.

À toda a equipe do projeto REDS-III, uma grande família que me acolheu ao longo desses anos. Exemplo de dedicação, vocês ensinaram, treinaram e moldaram a mim e a tantos outros profissionalmente.

À Dra Paula Loureiro, minha professora de Hematologia na faculdade, orientadora de projetos de pesquisa e grande amiga. Obrigada por tantas oportunidades, pelo carinho, pela paciência, pelos conselhos e pela grande confiança que sempre demonstrou.

À professora Ester Sabino e à Dra Isabel pela colaboração na realização deste projeto.

À Regina, assistente de pesquisa, amiga e grande incentivadora.

À Dr Aderson Araújo por todo conhecimento compartilhado, por estar ao meu lado na minha jornada profissional e pelas contribuições neste estudo e em tantos outros.

A todos os colegas hematologistas que contribuíram para minha formação e que estiveram comigo durante toda a minha jornada acadêmica, compartilhando as dificuldades e alegrias.

Peço perdão por quem não citei e agradeço, de coração, a todos que de alguma forma contribuíram para a elaboração desse trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editor (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica.

Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte I (ABNT) / Agência USP de Gestão de Informação Acadêmica; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro. [et al]. – 4ª Ed. – São Paulo: AGUIA, 2020.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## RESUMO

Cruz DTS. Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com hemoglobinopatia SC: estudo de coorte prospectivo multicêntrico [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** A doença falciforme (DF) é caracterizada pela presença da hemoglobina S e representa um grupo heterogêneo de hemoglobinopatias que possui, como principal representante, a anemia falciforme (AF). Apesar de ser a segunda apresentação mais frequente, a maior parte dos dados clínicos relacionados à doença da hemoglobina SC (HbSC) é obtida a partir da extrapolação de estudos de pacientes com AF. As particularidades moleculares da HbSC estão relacionadas à menor tendência à polimerização da hemoglobina, menos hemólise e, conseqüentemente, menor ocorrência de complicações clínicas agudas e crônicas da doença. **Objetivos:** descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial de pacientes com HbSC e avaliar o risco desses pacientes desenvolverem complicações clínicas relacionadas à DF em relação a pacientes de outros genótipos. **Metodologia:** Estudo do tipo coorte que incluiu 2793 pacientes com doença falciforme acompanhados em seis hemocentros brasileiros participantes do projeto “The Recipient Epidemiology and Donor Evaluation (REDS-III SCD Brazil)”. O grupo de pacientes HbSC foi comparado ao grupo de pacientes não HbSC com relação às principais variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas às complicações da DF. **Resultados:** a prevalência de HbSC foi de 23% (644 pacientes) e este grupo (de pacientes HbSC) apresentou mais altos níveis de hemoglobina e menores níveis de volume corpuscular médio, contagem de leucócitos, plaquetas e reticulócitos, hemoglobina fetal, ferritina, bilirrubinas total, direta e indireta quando comparado a pacientes não HbSC (todos com  $p < 0.001$ ). Acerca das complicações clínicas, pacientes com HbSC apresentaram menor taxa de hospitalização (RR 0.70, 95% CI 0.60; 0.82), menos hospitalização por crise algica (RR 0.68, 95% CI 0.57 ; 0.81), menor ocorrência de síndrome torácica aguda (RR 0.78, 95% CI 0.69; 0.89) e de úlcera na perna (RR 0.13, 95% CI 0.06; 0.22). Por outro lado, esses pacientes apresentam maior risco de desenvolver retinopatia proliferativa da doença falciforme (RR 2.01 95% CI 1.45; 2.77). **Conclusão:** pacientes com hemoglobinopatia SC apresentam menos complicações agudas e crônicas da doença falciforme, o que pode ser explicado pela menor ocorrência de hemólise e inflamação nessa população. No entanto, a retinopatia proliferativa da doença falciforme, que está mais prevalente nesses pacientes, provavelmente está relacionada aos maiores valores de hemoglobina basal.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme. Hemoglobina falciforme.  
Hemoglobinopatia SC. Doença da hemoglobina SC.

## ABSTRACT

Cruz. DTS. Clinical and epidemiological profile of patients with SC hemoglobinopathy: a multicenter prospective cohort study [thesis] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Introduction:** Sickle cell disease (SCD) is characterized by the presence of hemoglobin S and represents a heterogeneous group of hemoglobinopathies, with sickle cell anemia (SCA) being the main representative. Although it is the second most frequent presentation, most clinical data related to sickle cell-HbC disease (HbSC) is obtained by extrapolating studies from patients with SCA. The molecular peculiarities of HbSC are related to a lower tendency to polymerize, less hemolysis, and consequently, a lower occurrence of acute and chronic clinical complications. **Objectives:** describing the demographic, clinical, and laboratory profile of patients with HbSC and to evaluate the risk of these patients developing clinical complications related to SCD compared to patients with other genotypes. **Methodology:** this was a cohort study that included 2793 patients with sickle cell disease who were followed up in six Brazilian blood centers participating in the project "The Recipient Epidemiology and Donor Evaluation (REDS-III SCD Brazil)." The HbSC patient group was compared to the non-HbSC patient group regarding the main clinical and laboratory variables related to SCD complications. **Results:** the prevalence of HbSC was 23% (644 patients), and this group had higher levels of hemoglobin, lower mean corpuscular volume, leukocyte count, platelets, reticulocytes, fetal hemoglobin, ferritin, total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin when compared to non- HbSC patients (all with  $p < 0.001$ ). Regarding clinical complications, patients with HbSC had lower rates of hospitalization (RR 0.70, 95% CI 0.60; 0.82), less hospitalization for painful crisis (RR 0.68, 95% CI 0.57; 0.81), less occurrence of acute chest syndrome (RR 0.78, 95% CI 0.69; 0.89) and leg ulcer (RR 0.13, 95% CI 0.06; 0.22). On the other hand, these patients had a higher risk of developing proliferative sickle cell retinopathy (RR 2.01, 95% CI 1.45; 2.77). **Conclusion:** patients with HbSC have fewer acute and chronic complications of SCD, which can be explained by the lower occurrence of hemolysis and inflammation in this population. However, proliferative sickle cell retinopathy, which is more prevalent in these patients, is likely related to higher baseline hemoglobin values.

**Keywords:** Anemia, sickle cell. Hemoglobin sickle. Hemoglobinopathy SC. Hemoglobina SC disease.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1-** Características sociodemográficas dos pacientes HbSC e não HbSC incluídos na coorte REDS-III.....41
- Tabela 2 (cont.)** – Características sociodemográficas dos pacientes HbSC e não HbSC incluídos na coorte REDS-III.....42
- Tabela 3** – Variáveis laboratoriais dos pacientes HbSC e não HbSC incluídos na coorte REDS-III SCD, de 2013 a 2018.....44
- Tabela 4** – Risco de pacientes HbSC desenvolverem complicações clínicas em relação a pacientes de outros genótipos de DF, REDS-III SCD de 2013 a 2018.....46
- Tabela 5** – Incidência de complicações clínicas no follow-up 1 e 2 de pacientes HbSC e não HbSC incluídos na coorte REDS-III SCD, de 2013 a 2018.....47
- Tabela 6** – Variáveis laboratoriais segundo desfechos clínicos em pacientes com HbSC incluídos na coorte REDS-III SCD, de 2013 a 2018.....48

## LISTA DE FIGURAS

<b>Quadro 1</b> - Prevalência estimada do gene S no Brasil.....	21
<b>Quadro 2</b> - Complicações clínicas da doença falciforme.....	23
<b>Figura 1</b> - Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil (CANÇADO, 2007).....	25
<b>Figura 2</b> - Fisiopatologia da anemia falciforme (STEINBERG, 2008a).....	26
<b>Figura 3</b> - Processo de vaso-oclusão induzido pela polimerização da HbS.....	27
<b>Figura 4</b> - Etapas do estudo REDS-III SCD de 2013 a 2018.....	28

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AF - Anemia Falciforme

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CCD - Centro de Coordenação de Dados

CSSCD - Cooperative Study of Sickle Cell Disease

CVO - Crise vaso-oclusiva

DF - Doença Falciforme

EUA - Estados Unidos da América

FTA-abs - Fluorescent treponemal antibody absorption

Hb – Hemoglobina

HbA – Hemoglobina normal

HbF- Hemoglobina Fetal

HbS – Hemoglobina Falciforme

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

NHLBI - National Heart, Lung and Blood Institute

NO - xido nítrico

MS - Ministério da Saúde

PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal

REDS-III - *Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study – III*

REDS-III SCD - *Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study – III Sickle cell disease*

RR - Risco relativo

RTI - *Research Triangle Institute*



STA - Síndrome Torácica Aguda

TCTH - Transplante de células-tronco hematopoiéticas

TMO - Transplante de medula óssea

VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	18
<b>2 OBJETIVOS</b>	20
2.1 OBJETIVO GERAL	
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	21
3.1 DOENÇA FALCIFORME: DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA	21
3.2 FISIOPATOLOGIA	23
3.3 RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO	25
3.4 ASPECTOS CLÍNICOS	26
3.5 TRATAMENTO	27
3.6 HEMOGLOBINOPATIA SC	29
<b>4 JUSTIFICATIVA</b>	31
<b>5 METODOLOGIA</b>	32
5.1 VISÃO GERAL DA COORTE DE PACIENTES COM DF DO ESTUDO REDS-III	32
5.2 DESENHO DO ESTUDO	33
5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	33
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	33
5.5 ETAPAS DO ESTUDO	33
5.6 VARIÁVEIS ANALISADAS	35
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5.8 DESENVOLVIMENTO DA BASE DE DADOS E ESTOQUE DE AMOSTRAS	37
5.9 ASPECTOS ÉTICOS	37
<b>6 RESULTADOS</b>	38
6.1 DESCRIÇÃO DE PACIENTES DA COORTE	38
6.2 COMPARAÇÃO PERFIS HbSC VS NÃO HbSC	38
6.3 RESULTADOS LABORATORIAIS SEGUNDOS DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES	43
<b>7 DISCUSSÃO</b>	44
<b>8 LIMITAÇÕES</b>	48
<b>9 CONCLUSÕES</b>	48
<b>REFERÊNCIAS</b>	49

"Quando uma criatura humana desperta para um grande  
sonho e sobre ele lança toda a força de sua alma,  
todo o universo conspira a seu favor"  
(Johann Wolfgang von Goethe)

## 1 - INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é uma condição genética autossômica recessiva de distribuição mundial que engloba um grupo de doenças hemolíticas resultante de uma mutação pontual no gene da globina beta. Essa alteração é suficiente para modificar a síntese da hemoglobina A normal do adulto (HbA), para a síntese de uma hemoglobina anormal, denominada de hemoglobina S (HbS), cujo “S” significa *sickle*, por isso o nome falciforme (FELIX, 2010) (SERJEANT, 1997) (KATO, 2018).

Em condições de estresse, como diminuição do pH e da biodisponibilidade de oxigênio, desidratação e baixos níveis de Hb fetal (HbF), a HbS polimeriza e se deposita na membrana das hemácias, modificando a estrutura dos eritrócitos que se tornam mais rígidos e assumem formato de foice. Como consequência, as hemácias falcizadas são mais susceptíveis à hemólise e à vaso-occlusão, e podem provocar lesão vascular, seguida de inflamação e ativação das células endoteliais (WEATHERALL, 2010) (CANÇADO, 2007).

Apesar de ser uma condição monogênica, os pacientes apresentam grande heterogeneidade fenotípica entre si. Dentre as diferentes manifestações clínicas relacionadas à DF estão: crise algica, colelitíase, síndrome torácica aguda (STA), priapismo, acidente vascular cerebral (AVC), úlceras de perna, retinopatia da doença falciforme e osteonecrose. Esses desfechos foram inicialmente atribuídos à alteração na conformidade das hemácias e à oclusão de pequenos vasos. No entanto, sua fisiopatologia é multifatorial e inclui alterações bioquímicas, inflamatórias, hematológicas, marcadores genéticos, bem como características sociodemográficas, econômicas e ambientais. A polimerização da HbS também está relacionada à menor meia vida das hemácias e à desidratação celular que acarretam o aumento da concentração celular total da hemoglobina, propiciando a sua polimerização e hemólise. (WEATHERALL, 2010) (CANÇADO, 2007) (REES, 2010) (ALELUIA, 2017) (BUNN, 1982) (LIONNET, 2012).

A principal representante da DF é a anemia falciforme (AF) que ocorre na presença da HbS em homozigose e é a sua apresentação mais grave. O segundo genótipo mais prevalente é a doença da hemoglobina SC (HbSC), com uma estimativa de 54,736 nascimentos por ano no mundo. Na HbSC, os indivíduos herdam a HbS em associação com a hemoglobina C (HbC) (WEATHERALL, 2010) (ALELUIA, 2017) (SERJEANT, 2018).

A doença HbSC é considerada benigna em relação à AF pois apresenta menos complicações clínicas, menor gravidade e menor morbimortalidade. Isso se justifica pois a HbC desoxigenada forma cristais, mas não participa do processo de polimerização envolvido na fisiopatologia da AF. No entanto, todas as complicações relacionadas à isquemia tissular podem ocorrer nos dois grupos, sendo menos severos na HbSC, exceto a retinopatia proliferativa (LIONNET, 2012) (NAGEL, 2003) (LAWRENCE, 1991).

Enquanto as características clínicas da AF têm sido extensivamente estudadas, poucos trabalhos foram dedicados especificamente para a doença HbSC. Portanto, o objetivo do nosso estudo foi examinar as

características clínicas e biológicas específicas da doença HbSC em uma coorte de pacientes incluídos no Estudo Multicêntrico da Doença Falciforme – REDS-III (*Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III*), que coletou dados de 2.793 pacientes de diversos hemocentros brasileiros, de 2013 a 2017. O levantamento e análise desses dados é de grande importância pois permite descrever particularidades dos pacientes com HbSC e propor melhorias relacionadas à assistência dessa população. Mais além, o fato de a coorte REDSIII representar a maior coorte mundial de pacientes com DF torna possível o cálculo de incidência de complicações agudas e crônicas no subgrupo de pacientes com HbSC e tem grande valia para o sistema de saúde, dada a maior acurácia do dado em relação a estudos menores de caso controle ou mesmo pequenas coortes retrospectivas.

## **2 - OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com hemoglobinopatia SC incluídos na coorte REDS-III SCD.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever o perfil laboratorial e clínico dos pacientes com HbSC, comparando com pacientes de outros genótipos.
- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com HbSC.
- Descrever variáveis relacionadas a condições sociais nos pacientes HbSC e outros genótipos.
- Avaliar o risco dos pacientes HbSC desenvolverem complicações clínicas relacionadas à doença falciforme, em relação aos pacientes de outros genótipos.
- Comparar variáveis laboratoriais em pacientes HbSC com e sem manifestações clínicas relacionadas à doença falciforme.

### 3 - REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 DOENÇA FALCIFORME: DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

A doença falciforme (DF) foi primeiramente descrita em 1910 por James Herrick, que observou células em forma de foice no esfregaço de sangue periférico de um paciente em investigação de anemia (HERRICK, 2001) (GALIZA, 2003). Inicialmente utilizavam-se técnicas de sedimentação e difusão para diferenciar a hemoglobina A (HbA) da hemoglobina S (HbS). Em 1948, foi construído o aparelho de eletroforese e, finalmente, em 1949, Linus Pauling publicou um importante trabalho sobre a origem molecular da DF e apresentou o mecanismo de polimerização da HbS (LINUS, 1949) (GALIZA, 2003) (EATON, 2019).

No adulto saudável, existem três tipos de hemoglobina identificáveis por meio da eletroforese, que são: HbA (95-98%), HbA2 (2-3%) e HbF (1%). A HbF está presente em maior percentual ao nascimento e esse quantitativo reduz para cerca de 1% nos primeiros seis meses de vida. A hemoglobina é formada por quatro subunidades, compostas de dois pares de cadeias globínicas, sendo um par denominado de cadeias do tipo alfa, compostas por uma sequência de 141 aminoácidos, e o outro de cadeias do tipo não-alfa (beta- $\beta$ , delta- $\delta$ , gama- $\gamma$  e epsilon- $\epsilon$ ), formada por 146 aminoácidos. A cadeia não-alfa determina os tipos mais comuns de Hb, são eles: HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ), HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) (ZAGO, 2013) (GALIZA NETO, 2003).

A doença falciforme é uma condição genética autossômica recessiva que se caracteriza pela presença da hemoglobina falciforme (HbS) que se origina a partir de uma mutação pontual no gene da globina devido à substituição do ácido glutâmico pela valina na 6ª posição do gene da cadeia globínica (6 GAG→GTG; glu6→val6). Em condições de desoxigenação, redução de pH e baixas concentrações de hemoglobina fetal, a HbS sofre uma polimerização devido à interação entre os resíduos hidrofóbicos dessa molécula, formando estruturas filamentosas que se depositam nas hemácias e alteram a sua conformidade, resultando em hemácias em forma de foice (daciócitos). Os eritrócitos se tornam rígidos e susceptíveis à hemólise e são responsáveis pela oclusão vascular, episódios de dor e lesão de órgãos alvo que representam os fenômenos principais dessa doença (SERJEANT, 1997) (WEATHERALL, 2010) (CANÇADO, 2007) (KATO, 2018) (REES, 2010).

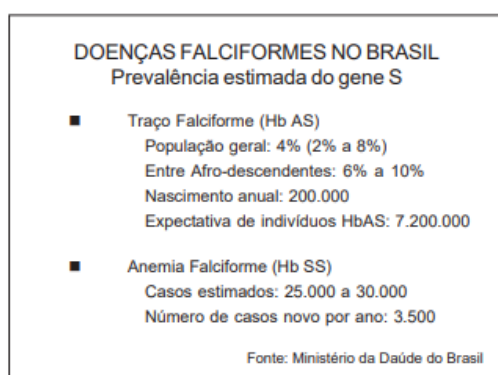
A DF representa um grupo heterogêneo de doenças cujo protótipo é a anemia falciforme (AF), que se caracteriza pela presença da hemoglobina S em homozigose (HbSS). A HbS pode também se associar a outras variantes de hemoglobinas – tais como Hb D, Hb C – ou com talassemias (Hb S/° talassemia, Hb S/+ talassemia, Hb S/ talassemia). As síndromes falciformes incluem ainda o traço falciforme (HbAS) e a anemia

falciforme associada à persistência hereditária de hemoglobina fetal (HbS/PHHF) (ANVISA,2001).

A origem histórica da DF é incerta, mas é amplamente aceito que o seu surgimento ocorreu em populações originárias principalmente da África subsaariana e do continente asiático há cerca de 50 a 100 mil anos. Acredita-se que a seleção da mutação tenha relação com um surto de malária que ocorreu nesses lugares, pois a presença da hemoglobina S confere uma vantagem seletiva aos indivíduos, tornando-os menos propensos a contrair malária. Como resultado, a frequência da mutação aumentou nessas populações ao longo do tempo. A dispersão do alelo HbS apresenta uma trajetória geopolítica, devido ao fluxo migratório de diferentes etnias, seja por migração forçada ou espontânea, de modo que atualmente a DF encontra-se presente em grande parte da população mundial. No Brasil, a migração da doença falciforme tem sido influenciada pela migração interna de populações afrodescendentes, bem como pela miscigenação entre diferentes grupos étnicos (IVO, 2013) (PLATT JR, 2013) (BRASIL, 2015).

Estima-se que 5% da população mundial possui o traço falciforme e aproximadamente 300.000 crianças nascem por ano com a DF. No Brasil, cerca de 4% da população apresenta traço falciforme e ocorrem 3.500 nascimentos por ano, com total de 60 mil a 100 mil portadores de DF, taxas variando entre as diferentes regiões do país. A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo da composição negróide e caucasóide da população. Assim, a prevalência de heterozigotos para a HbS é maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (SAÚDE, 2018) (CANÇADO,2007). A incidência de AF é de aproximadamente 1-3 /1000 nascidos vivos, e, em estados como a Bahia, onde a ascendência africana predomina, essa taxa chega a 1/650 recém-nascidos (SAÚDE, 2012; ARDUINI et al., 2017).

Quadro 1. Prevalência estimada do gene S no Brasil (CANÇADO, 2007)





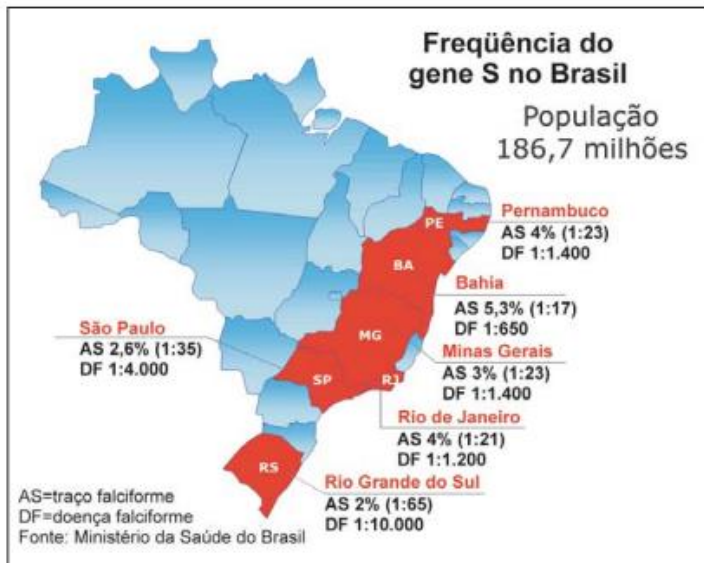


Figura 1. Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil (CANÇADO, 2007)

### 3. FISIOPATOLOGIA

Em condições de desoxigenação, redução do pH e baixas concentrações de hemoglobina fetal, as moléculas de HbS estabelecem ligações intermoleculares hidrofóbicas, que irão promover a formação de longos polímeros de filamentos duplos capazes de se organizar paralelamente em feixes de polímeros. Eles se depositam nas hemácias e alteram o seu citoesqueleto, que assume uma forma alongada conhecida por “hemácia em foice”, “drepanócito” ou “hemácia falcizada” (SERJEANT, 1997) (BALLAS, 2004) (REES, 2010).

A polimerização da hemoglobina S é o evento fundamental na fisiopatologia da DF e possui relação direta com os níveis de Hb S, justificando quadros mais graves em pacientes com anemia falciforme (HbSS) quando comparados a pacientes heterozigotos (NAGEL, 2001).

As manifestações clínicas da DF foram inicialmente atribuídas à alteração na conformidade das hemácias que predispõe à oclusão de pequenos vasos. No entanto, sabe-se que sua fisiopatologia é multifatorial e muito mais complexa, incluindo alterações bioquímicas, inflamatórias, hematológicas, marcadores genéticos, bem como características sociodemográficas, econômicas e ambientais (REES, 2010).

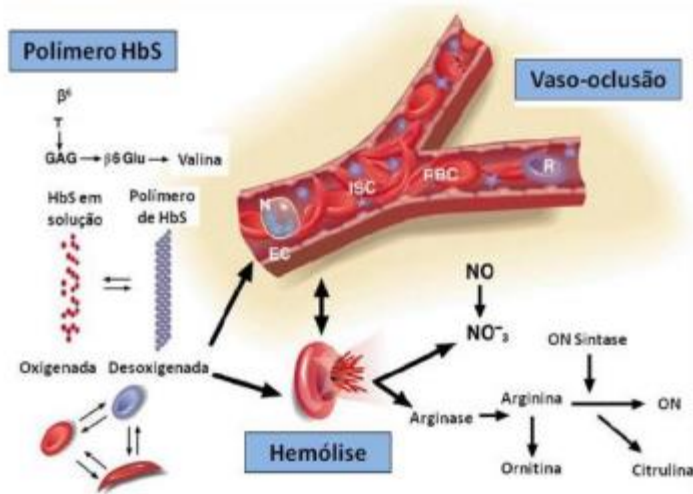
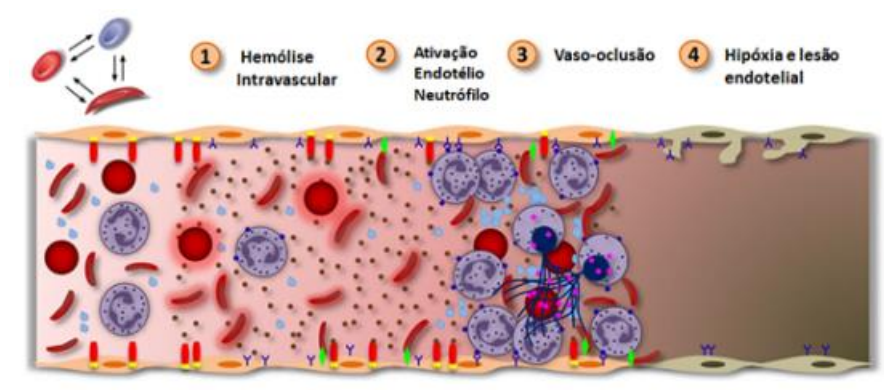


Figura 2. Fisiopatologia da anemia falciforme (STEINBERG, 2008a).

A redução da deformabilidade dos eritrócitos promove o aumento da adesão das hemácias ao endotélio e aos leucócitos, causam lesões microvasculares, desidratação celular, com aumento da concentração celular total da hemoglobina e redução da meia-vida da hemácias. A anemia hemolítica crônica reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), promovendo a vasodilatação, inibição da ativação, agregação plaquetária e diminuição da expressão de moléculas de adesão. Desse modo, vaso-oclusões recorrentes, processos de isquemia-reperfusão, ativação do endotélio vascular e excesso de grupo heme livre no plasma induzem o status inflamatório crônico na DF, que se caracteriza por níveis elevados de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo. Os processos vaso-oclusivo, hemolítico e inflamatório estão correlacionados e são os responsáveis pelas diversas manifestações clínicas apresentadas nos indivíduos portadores de DF, vide figura 3 (ARMENIS, 2017) (REITER., 2002) (REES, 2010) (ALELUIA, 2017) (ZAGO, 2013).



Legenda: (1) Eritrócitos falcizados também levam a hemólise intravascular. A hemólise aumenta a concentração de Hb que libera grupo heme ao plasma. (2) O heme ativa neutrófilos e células endoteliais que induzem a expressão de moléculas de adesão. (3) A Hb livre consome óxido nítrico provocando vasoconstrição e células endoteliais ativam a coagulação por via FVW levando a adesão de plaquetas ao endotélio com participação de eritrócitos e neutrófilos. (4) Dependendo da extensão do vaso-oclusão, os tecidos podem apresentar hipóxia e necrose.  
Fonte: Modificado de Dutra & Bozza (2014).

Figura 3. Processo de vaso-oclusão induzido pela polimerização da HbS.

### 3.3 RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

A Triagem Neonatal no Sistema Único de Saúde do Brasil, popularmente conhecida como “Teste do Pezinho”, teve início em 1992, contemplando apenas testes para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, denominada Fase 1. Em 2001, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), incluindo a triagem para as hemoglobinopatias (Fase 2) com o objetivo de promover um diagnóstico precoce e iniciar o acompanhamento com equipe especializada (PARRA,2003) (CANÇADO,2007) (BRASIL, 2018).

A detecção efetiva das diversas formas de Doenças Falciformes requer diagnóstico preciso, baseado principalmente pelo exame de eletroforese de hemoglobina por focalização isoelétrica ou pela Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). A eletroforese de hemoglobina está amplamente disponível na Atenção Básica e faz parte da rotina do pré-natal (BRASIL, 2018).

A confirmação da doença falciforme é dada pela identificação de bandas de hemoglobina S, que podem estar em homozigose na anemia falciforme (HbSS) ou em heterozigose, seja no traço falciforme em que a hemoglobina S ocorre associada à hemoglobina A (HbAS) ou em combinação com outro defeito, seja ele estrutural ou de síntese, na produção da hemoglobina (SC, SD, SE, S beta-talassemia (SBetaTAL), S alfa talassemia) (BRASIL, 2018).

A condição denominada “traço falciforme” (HbAS) não possui significado clínico e não necessita de acompanhamento com equipe especializada, sendo orientado apenas aconselhamento genético. Ao diagnóstico, independente da idade, os demais pacientes portadores de DF são encaminhados para acompanhamento especializado (BRASIL, 2018) (NAGEL, 2001) (SONATI, 2008) (STEINBERG, 2009).

Nos casos de associação da Hb S com variantes de hemoglobinas, como, por exemplo, a HbC, a associação de técnicas eletroforéticas alcalina e ácida é decisiva para o correto diagnóstico. Na eletroforese de hemoglobina, a HbC foi detectada por causa da migração lenta na eletroforese alcalina em acetato de celulose, consequência da substituição dos aminoácidos, não se separando da fração A2 (HbA2). Pode ser separada na eletroforese ácida, na focalização isoelétrica e na cromatografia de alto desempenho (HPLC), permitindo caracterizar a presença da interação com talassemia beta (WILD, 2006) (ANVISA,2001).

### 3.4 ASPECTOS CLÍNICOS

A polimerização da HbS, a vaso-oclusão e a anemia hemolítica crônica são centrais para a fisiopatologia da doença falciforme, precipitando uma cascata de eventos patológicos que incluem disfunção vascular-endotelial, deficiência funcional de óxido nítrico, inflamação crônica, estresse oxidativo e lesão de reperfusão, hipercoagulabilidade, aumento da adesividade dos neutrófilos e ativação plaquetária (REES, 2010).

A DF apresenta uma grande variedade de apresentações clínicas e, devido à complexa fisiopatologia, diversos órgãos e tecidos podem estar envolvidos com a ocorrência de complicações agudas e crônicas, especialmente com o aumento da expectativa de vida dos indivíduos com AF, vide quadro 1 (REES, 2010)

(PIEL, 2017) (BALLAS,2010) (ZAGO, 2013).

## Quadro 2. Complicações clínicas da doença falciforme

### **Cardíaco**

Cardiomegalia  
Hipertensão arterial sistêmica  
Insuficiência cardíaca congestiva

### **Pulmonar**

Síndrome torácica aguda  
Hipertensão arterial pulmonar

### **Hepatobiliar**

Colelitíase  
Infarto hepático  
Hepatomegalia  
Esteatose hepática

### **Esplênico**

Sequestro esplênico  
Esplenomegalia, asplenia  
Infarto esplênico

### **Musculoesquelético**

Osteonecrose  
Úlceras de perna

### **Renal**

Falência renal aguda e crônica

### **Neurológico**

Acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico

### **Oftalmológico**

Isquemia da retina periférica  
Retinopatia proliferativa  
Hemorragia vítrea  
Descolamento da retina  
Alterações não proliferativas da retina

### **Outros sistemas / órgãos**

Priapismo  
Hipogonadismo primário  
Hipopituitarismo  
Insuficiência hipotalâmica  
Atraso no crescimento e desenvolvimento

Fonte: adaptado de Malowany & Butany (2012) e REES, 2010

As diferentes manifestações clínicas da AF podem ser categorizadas em três grandes grupos de

acordo com o sistema ou órgão acometido: 1) Anemia hemolítica, que compreende principalmente sequestro esplênico e crise aplásica; 2) Síndrome algica e 3) Complicações que afetam órgãos maiores e suas sequelas, como acidente vascular cerebral (AVC), retinopatia, hipertensão arterial sistêmica, síndrome torácica aguda, colelitíase, priapismo, sequestro esplênico, osteonecrose, úlcera de perna, dactilite, retardo no crescimento, dentre outros.

Uma das mais importantes complicações apresentadas pelos pacientes são as crises algicas, também denominadas crises vaso-oclusivas (CVO), que constituem a principal causa de internação hospitalar dos indivíduos com AF. (ARMENIS, 2017) (REITER., 2002) (REES, 2010) (ALELUIA, 2017) (ZAGO, 2013)

A síndrome torácica aguda (STA) é a segunda causa de hospitalizações nos pacientes com AF e a principal causa de óbito (cerca de 9% de mortalidade se não tratada) (BALLAS, 2018). De patogênese complexa, pode ser desencadeada por diferentes fatores, como, por exemplo, infecções, infarto na medula óssea esternal, eventos que levem à hipoventilação, crises vaso-oclusivas e hemolíticas e embolismo (NOVELLI, 2018) (BALLAS, 2010).

Os sintomas vasoclusivos podem ocorrer em vários órgãos, sendo representados, principalmente, por complicações agudas de crises algicas, acidente vascular cerebral e síndrome torácica aguda, e por complicações crônicas, representadas principalmente pelas úlceras de membros inferiores, retinopatia, hipertensão arterial pulmonar, acidente vascular cerebral e osteonecrose (LIONNET, 2012) (NAGEL, 2003) (ALELUIA, 2017).

Além dessas complicações de caráter agudo, também existem aquelas que, devido aos sucessivos episódios vaso-oclusivos e hemolíticos, acarretam consequências crônicas nos mais diversos órgãos (ZAGO; 2013). Uma delas é a osteonecrose, complicação muito comum em adultos com AF. Devido aos sucessivos episódios de vaso-oclusão na microvasculatura óssea, danos teciduais acontecem e podem evoluir para infartos das superfícies articulares com conseqüente degeneração e necrose tecidual. No Brasil, cerca de 11,1% dos indivíduos com AF são acometidos, sendo a prevalência aumentada com o aumento da idade (DALTRO, 2018). Mais comum na região osteoarticular do quadril, a necrose avascular causa intensas dores que limitam a locomoção do indivíduo e diminuem sua qualidade de vida. O único tratamento disponível é a artroplastia, porém é um procedimento que apresenta alta morbimortalidade e, em muitos casos, requer nova cirurgia em até 10 anos. Pode ser diagnosticada por exames de raio X, porém a melhor técnica é a ressonância magnética (MILNER, 1991).

### 3.5 TRATAMENTO

Um grande estudo norte-americano multicêntrico, denominado *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD), realizado em 1994, incluiu pouco mais de 3500 pacientes com DF e observou sobrevida de 42 anos para mulheres e 48 anos para homens. Dentre as variáveis que influenciam o desfecho, foi observado que maiores valores de HbF estavam relacionados à menor mortalidade (PLATT, 1994) (CHARACHE, 1995).

A gravidade da DF resulta das diversas complicações clínicas que influenciam a imunidade individual.

O uso de medicações, vacinas profiláticas e hábitos de vida saudáveis são recomendados. No entanto, deve-se destacar que, além do impacto de morbimortalidade da população, a DF também é considerada um problema de saúde pública pois está relacionada ao aumento dos gastos públicos com internamentos, tratamentos, acompanhamento de comorbidades com diversos especialistas (RAPHAEL, 2009) (REZENDE, 2017).

A hidroxiureia (HU), agente quimioterápico inicialmente utilizado nas doenças onco-hematológicas, foi aprovada em 1998 para uso na AF. Ela age promovendo aumento da produção de HbF e consequente redução da falcização, melhora dos parâmetros hematológicos e redução do número de crises dolorosas, síndrome torácica aguda, necessidade transfusional e hospitalizações dos pacientes (REZENDE, 2017) (PLATT, 2008).

O suporte transfusional também é parte importante da terapia para o paciente com DF, pois a transfusão de hemácias corrige a anemia, reduz a porcentagem de HbS e reduz a hemólise. Pode ser indicada devido a complicações agudas, principalmente em casos de anemia sintomática, ou crônica, na prevenção primária ou secundária de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com alto risco. Vale salientar que o protocolo de transfusão crônica não é isento de risco e pode estar associado à aloimunização, infecções, sobrecarga de ferro e dificuldade de acesso venoso (REES, 2010) (KELLY, 2020).

Nos últimos anos, novas drogas para tratamento da DF têm sido aprovadas pelo *Food and Drug Administration*, dos Estados Unidos. O voxelotor é um inibidor da polimerização da HbS que demonstrou melhorias rápidas e sustentadas nos níveis de hemoglobina (Hb) e marcadores de hemólise. Outra opção terapêutica é o crizamlizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga à P-selectina, proteína que está presente na superfície do endotélio e é responsável pelo rolamento anormal, pela aderência estática dos eritrócitos e pela captação de leucócitos e plaquetas, formando agregados. Diante dessa fisiopatologia, o crizanlizumabe bloqueia efetivamente a adesão celular e consequentemente melhora o fluxo sanguíneo microvascular cronicamente, reduzindo o número de crises álgicas e o intervalo entre esses eventos. Vale salientar que tais medicamentos são de alto custo e ainda não incorporados ao SUS (VICHINSKY, 2019) (MINNITI, 2021) (SOUZA, 2020).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) genericamente denominado de transplante de medula óssea (TMO), desde 2015, teve seu custo regulamentado pelo Ministério da Saúde e é a única opção terapêutica curativa para a DF. Está indicado para casos graves e selecionados: pacientes com alteração neurológica caracterizada por AVC ou outra alteração neurológica que persista por mais de 24 horas, ou alteração em exame de imagem; doença cerebrovascular associada à DF; mais de duas crises vaso-oclusivas graves (síndrome torácica aguda ou outra) no último ano; mais de um episódio de priapismo; presença de mais de dois anticorpos em pacientes em regime de transfusão crônica; e osteonecrose em mais de uma articulação. Além dos rigorosos critérios para indicação do TMO, o procedimento é condicionado à compatibilidade do doador e grau de integridade do receptor, bem como a conscientização dos riscos não desprezíveis deste procedimento.

O estudo de Flor-Park et al. (2019), realizado com a mesma coorte de pacientes do presente estudo,

identificou que 16% das crianças e 26% dos adultos apresentavam indicação de TCTH e que as maiores limitações ao procedimento são a disponibilidade de um doador compatível, prevenção de rejeição do enxerto, mortalidade relacionada ao transplante, alto custo e falta de infraestrutura de muitos centros, o que inviabiliza muitos transplantes.

### 3.6 HEMOGLOBINOPATIA SC

No Brasil, o reconhecimento da alta prevalência da doença falciforme e do impacto das complicações agudas e crônicas no aumento importante da morbimortalidade nessa população foi determinante na instituição da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme do Ministério da Saúde. (SAÚDE, 2018).

A segunda apresentação mais comum da DF é a doença da hemoglobina SC (HbSC), com uma estimativa de 54,736 nascimentos por ano no mundo (WEATHERALL, 2010). A HbSC ocorre na presença do alelo Beta S em heterozigose associado à hemoglobina C (HbC), proveniente de uma mutação no sexto códon do gene beta da globina, que resulta na substituição do ácido glutâmico pela lisina também no sexto códon da cadeia beta da globina (HBB c.19G> A; p.Glu> Lys). A HbSC foi descrita pela primeira vez em 1950 por Itano and Neel (BUNN, 1982) (REZENDE, 2017) (WEATHERALL, 2010) (ALELUIA,2017) (SERJANT, 2018).

Frequências de alelos HbC acima de 15% foram descritas em populações da África Ocidental. Assim como para a HbS, a proteção contra malária foi uma explicação para a seleção desses genótipos e explica a sua alta prevalência em várias populações. Descobriu-se que a HbC fornece proteção quase total contra a malária por Plasmodium falciparum em indivíduos homozigotos (HbCC) e proteção intermediária em indivíduos heterozigotos (HbAC). Até as recentes ondas de migração humana nos últimos séculos, sua distribuição foi limitada a uma área geográfica muito menor do que a da HbS (PIEL,2013).

Diferente da HbS, a hemoglobina C, quando exposta a alterações de temperatura, pH e desoxigenação, não se polimeriza, mas se acumula na forma de agregados cristalinos nas hemácias. Esse processo de cristalização altera a conformação da membrana das hemácias, reduzindo sua maleabilidade e predispondo a ocorrência de hemólise. Em pacientes com hemoglobinopatia SC, a HbC modifica o cotransportador de K-Cl e contribui para a desidratação dos eritrócitos e aumento da polimerização da hemoglobina S intracelular, embora constitua um quadro geralmente mais brando do que o de pacientes com anemia falciforme (NAGEL, 2003) (BALLAS, 1982) (BUNN, 1982) (NAGEL, 2003).

Os indivíduos HbC heterozigotos (HbAC) são assintomáticos e a homozigose (HbCC) causa anemia hemolítica clinicamente leve, devido à redução da solubilidade dos glóbulos vermelhos e à formação de cristais. A HbC tem significado clínico principalmente quando herdada em heterozigose com HbS, que se denomina hemoglobinopatia SC (HbSC) e cursa com anemia hemolítica crônica e crises intermitentes de falcização, de forma geral, um quadro clínico menos grave do que em pacientes com anemia falciforme (BALLAS, 1982) (BUNN, 1982).

A maior parte do conhecimento acerca da hemoglobinopatia SC é uma extrapolação de estudos sobre anemia falciforme e o mecanismo fisiopatológico das suas manifestações clínicas não é totalmente compreendido mas parece estar mais relacionado à hiperviscosidade e desidratação celular do que à vasculopatia em consequência da hemólise, característica da HbSS (PECKER, 2017) (REZENDE, 2017).

A HbC não participa do processo de polimerização e, por isso, pacientes com HbSC tendem a apresentar menor morbimortalidade que pacientes com anemia falciforme. São observados quadros mais leves de anemia e menos reticulocitose, devido ao menor grau de hemólise. No esfregaço de sangue periférico, o achado predominante são hemácias em alvo, mais presente do que dacriócitos, diferente da HbSS. Todas as complicações relacionadas à isquemia tissular podem ocorrer na HbSC, mas são menos frequentes do que na AF, exceto a retinopatia proliferativa (LIONNET, 2012) (NAGEL, 2003) (LAWRENCE, 1991).

A maior parte do conhecimento acerca da hemoglobinopatia SC é decorrente do estudo Cooperative Study of Sickle Cell Disease, realizado na década de 80, que incluiu pouco mais de 3500 pacientes com doença falciforme e contribuiu para definir a história natural da doença e estabelecer uma base sólida de dados da doença falciforme nos EUA, que continua a orientar o gerenciamento atual da doença (GASTON, 1982) (PLATT, 1991).

Enquanto as manifestações clínicas da doença falciforme são extensamente estudadas, existem poucos estudos de coorte com número significativo de pacientes que avaliem as características da hemoglobinopatia SC, em especial no Brasil. O propósito deste trabalho é avaliar as características clínicas e laboratoriais de uma coorte multicêntrica brasileira de pacientes com hemoglobinopatia SC (REES, 2012).



#### 4 - JUSTIFICATIVA

A doença falciforme possui importante impacto na saúde pública devido à alta prevalência em todo o mundo e à presença de complicações que levam a internações frequentes e aumento da morbimortalidade (WEATHERALL, 2010) (ALELUIA,2017).

O segundo genótipo mais frequente da DF é a doença da hemoglobina SC, que geralmente cursa com um quadro clínico brando, mas possui particularidades, como a maior prevalência de retinopatia proliferativa da doença falciforme (BALLAS, 1982) (NAGEL, 2003).

A maior parte do conhecimento acerca da HbSC se baseia dados do *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD), realizado nos Estados Unidos na década de 80 (n= 1.712) (PLATT, 1991) (MILNER,1991). A escassez de estudos atuais com número significativo de pacientes que permitam uma avaliação específica dessa população serviu como pergunta norteadora deste estudo, que buscou descrever o perfil clínico e laboratorial dos pacientes HbSC incluídos na coorte REDS-III, atualmente a maior coorte do mundo de pacientes com anemia falciforme (n= 2.793) (CARNEIRO-PROIETTI, 2018).

Segundo estudo realizado, a morte por AF aumentou 42% de 1990 a 2013, chegando a mais de 100 mil óbitos por ano (REDDY, 2016). Esse conhecimento pode auxiliar, a nível de saúde pública, na instituição de estratégias de rastreamento e tratamento adequados às complicações clínicas mais frequentes nos pacientes HbSC.

## 5 - METODOLOGIA

### 5.1 VISÃO GERAL DA COORTE DE PACIENTES COM DF DO ESTUDO REDS-III

O presente estudo é um dos múltiplos projetos implementados através do *Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study – III* (REDS-III), que realiza pesquisas com foco na segurança do suprimento de sangue e o impacto transfusional em receptores nos EUA, Brasil, China e África do Sul (KLEINMAN, 2014).

Entre os vários projetos realizados pelo REDS-III, o programa no Brasil foi o único a estabelecer uma coorte de doença falciforme (REDS-III SCD) com objetivo de investigar e reavaliar a epidemiologia e mortalidade da DF na população brasileira na era do aumento da terapia transfusional crônica, uso de hidroxiureia e práticas de cuidados atuais.

O REDS-III é um estudo financiado pelo National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) e teve como coordenador de dados o Research Triangle Institute (RTI), com sede na Carolina do Norte, EUA. Trata-se de uma parceria entre pesquisadores americanos do Vitalant Research Institute, São Francisco, Califórnia (EUA), e pesquisadores de seis hemocentros no Brasil: Hemope, em Recife; Hemominas, em Belo Horizonte, Juiz de Fora e Montes Claros; Hemorio, no Rio de Janeiro; e o Instituto da Criança, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina em São Paulo.

### 5.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo tipo coorte prospectivo multicêntrico.

### 5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Em 2013, os seis centros participantes da coorte REDS-III Brazil SCD tratavam coletivamente 9.676 pacientes com doença falciforme, definindo acompanhamento ativo, como, pelo menos, uma consulta nos últimos três anos. Por randomização, foi selecionada uma amostra de aproximadamente 50% com meta de recrutamento de 3.000 pacientes. A randomização foi feita alocando-se estratos proporcionais à idade (<18 anos considerados crianças e > 18 anos considerados adultos), genótipos de DF e sexo para garantir que a população do estudo fosse um reflexo da população SCD em cada local.

### 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

- Paciente com diagnóstico de doença falciforme por eletroforese de hemoglobina ou Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) incluídos na coorte REDS-III SCD com confirmação molecular de genótipo por pirosequenciamento;
- Pacientes ativos no hemocentro (pelo menos uma visita clínica no hemocentro nos últimos três anos);
- Assinatura do TCLE pelo paciente e/ou responsável legal.

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes sem diagnóstico de doença falciforme;
- Pacientes que não compareceram à consulta no hemocentro nos últimos três anos.

Após a inclusão no estudo, foi realizada a análise molecular de todos os pacientes para confirmação do genótipo.

## 5.5 ETAPAS DO ESTUDO

A coorte REDS-III SCD inscreveu 2793 pacientes brasileiros no período de novembro de 2013 a março de 2015. Os assistentes de pesquisa receberam treinamento presencial pela equipe de coordenação do projeto e foram capacitados para realizar o recrutamento dos pacientes durante as consultas de rotina. Nesse momento, o paciente era informado sobre a pesquisa e, após esclarecer suas dúvidas, caso aceitasse participar, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) era assinado pelo paciente ou responsável legal, caso fosse menor de 18 anos.

Após assinatura do TCLE, os assistentes realizaram uma entrevista com perguntas pré-definidas a partir de questionário que capturou dados demográficos e informações sobre hábitos de vida e qualidade de vida, além de avaliação de peso, altura, aferição de pressão arterial e saturação de oxigênio, vide anexos. Durante o recrutamento, também foi realizada coleta de sangue periférico para realização de exames laboratoriais.

Médicos e enfermeiros receberam treinamento presencial pela equipe de coordenação do projeto para a coleta de dados do prontuário físico e/ou eletrônico. As informações incluíam a ocorrência de complicações clínicas, histórico cirúrgico e transfusional, medicamentos utilizados, internamentos e exames laboratoriais e de imagem realizados durante o acompanhamento.

Além dessa avaliação inicial na fase de recrutamento, foi realizado acompanhamento anual por três anos com as mesmas etapas: entrevista, coleta de exames e análise de dados de prontuário, vide figura 1. Esse acompanhamento permite que os dados da coorte não só descrevam o perfil clínico, demográfico e

laboratorial, mas que também seja calculada a incidência das complicações clínicas nessa população.



Figura 3: Etapas do estudo REDS-III SCD de 2013 a 2018.

Todas as informações dos pacientes inscritos foram introduzidas em um banco de dados eletrônico desenvolvido exclusivamente para o projeto.

No momento do recrutamento, foram avaliados os dados de prontuário de toda a vida dos participantes, desde o nascimento até o dia em que o prontuário foi revisado durante a inscrição na coorte. Em cada acompanhamento, foi realizada nova análise de dados de prontuário, avaliando dessa vez apenas os registros do último ano.

No presente estudo, foram incluídos dados obtidos no recrutamento e nos acompanhamentos 1 e 2. Os dados do acompanhamento 3 ainda estão em fase de avaliação pelo controle de qualidade e não foram liberados para análise até o momento.

Medidas foram adotadas com objetivo de garantir a qualidade e segurança dos dados obtidos na coorte, algumas delas são: rastreabilidade das amostras através de sistema informatizado, registro de dados em plataforma desenvolvida para a pesquisa que permite revisão frequente pelo controle de qualidade, treinamento constante visando à uniformização da coleta de dados, realização da análise estatística de forma centralizada no Brasil com o objetivo de identificar possíveis discrepâncias e erros, visando garantir maior segurança nos dados liberados como resultado da coorte.

## 5.6 VARIÁVEIS ANALISADAS

Foram registrados dados epidemiológicos e clínicos além da coleta de exames laboratoriais dos pacientes no recrutamento e nos três acompanhamentos anuais. As informações foram distribuídas em categorias:

- Dados epidemiológicos: gênero, idade, hemocentro em que se acompanha, raça, escolaridade, número de irmãos, status atual de estudo ou trabalho, estado civil, número de pessoas na residência, recebimento de seguro ou benefício, renda familiar mensal, gravidez prévia, aborto, tabagismo, etilismo, uso de substâncias ilícitas (cannabis, craque ou drogas injetáveis).
- Dados laboratoriais: hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM), leucócitos, plaquetas, reticulócitos, hemoglobina fetal (F), bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, ferritina, classificação

sanguínea.

Um estudo de validação interno realizado pelo projeto REDS-III SCD comparou os resultados laboratoriais obtidos nos diferentes momentos de avaliação e não evidenciou diferença significativa entre os valores, exceto para pacientes que faziam uso de hidroxiureia ou estavam em tratamento com regime de transfusão crônica, parcela pequena de portadores de hemoglobinopatia SC.

Portanto, para as variáveis laboratoriais, foi obtida média aritmética a partir dos valores registrados no recrutamento e nos dois acompanhamentos avaliados, já que os dados do terceiro acompanhamento ainda não estão liberados. Para variáveis com dados ausentes em algum dos registros, foi realizada uma média aritmética com os dados dos períodos disponíveis.

- Dados clínicos: hospitalização, realização de procedimento cirúrgico, realização de transplante de célula-tronco hematopoiética, uso regular de medicações, hospitalização por dor aguda, síndrome torácica aguda, crise aplásica, anemia autoimune, sequestro esplênico agudo, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico, convulsões, ataque isquêmico transitório, dor neuropática, dactilite, colecistite, colelitíase, pancreatite, sequestro esplênico, tromboembolismo venoso, úlcera na perna, retinopatia proliferativa da doença falciforme, necrose avascular, priapismo, pielonefrite, falência renal aguda, osteomielite, sepse ou bacteremia, meningite, ocorrência de infecção por sífilis, hepatite B ou C, HIV, HTLV ou dengue, terapia com transfusão crônica, uso de hidroxiureia.

O acompanhamento da evolução clínica foi obtido através de dados registrados em prontuário médico utilizando definições padronizadas das manifestações fenotípicas da DF (BALLAS, 2010) (CDC):

- Crise algica: episódio de dor que dura pelo menos 4 horas para a qual não há outra explicação além de vaso-oclusão e que requer terapia com opioides parenterais ou cetorolaco com necessidade de atendimento médico.
- Osteonecrose de cabeça de fêmur: vaso-oclusão no osso que resulta em infartos medulares na diáfise e osteonecrose, afeta a epífise e acomete com mais frequência a cabeça do fêmur. O diagnóstico foi confirmado por imagem de ressonância magnética nuclear em todos os pacientes da coorte com o registro da presença dessa variável.
- Retinopatia da doença falciforme: folhas neovasculares que emergem da vasculatura retiniana na interface retina perfundida e não perfundida em resposta a fatores de crescimento vascular produzidos por retina isquêmica.
- Síndrome torácica aguda (STA): doença aguda caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios acompanhados por um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax.
- Acidente vascular encefálico: síndrome neurológica aguda secundária à oclusão arterial ou hemorragia associada à presença de sinais e sintomas neurológicos.
- Priapismo: ereção dolorosa, persistente e indesejada do pênis.

- Aloimunização: formação de aloanticorpos após exposição, por transfusão de sangue ou gravidez, a um antígeno eritrocitário que o receptor não possui. A fenotipagem completa e avaliação molecular dos antígenos eritrocitários foi realizada em todos os pacientes da coorte.
- Hiper hemólise: queda acentuada na hemoglobina, com redução de pelo menos 2g/dL, com evidência de hemólise na ausência de outras causas identificáveis.

As demais variáveis clínicas do estudo foram consideradas como presentes quando registradas em pelo menos um dos períodos avaliados.

## 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências e as quantitativas como mediana  $\pm$  distância interquartílica, após serem submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para a comparação dos pacientes HbSC vs não HBSC foram utilizados o teste de Wilcoxon Mann-Whitney para as variáveis quantitativas e o teste Qui-quadrado para as variáveis qualitativas.

Para estimar o risco relativo (RR) dos pacientes HbSC desenvolverem desfechos clínicos, comparados aos pacientes não HbSC, foi utilizado o modelo de Poisson, controlado por sexo, idade e tratamentos com hidroxiureia e transfusão crônica. Os resultados foram apresentados como risco relativo (RR) e respectivos intervalos de confiança. Foram estimadas as incidências de complicações clínicas selecionadas nos acompanhamentos 1 e 2.

As análises foram realizadas no programa R, versão 4.1.2, e foi considerado significativo  $p < 0,05$ .

## 5.8 DESENVOLVIMENTO DA BASE DE DADOS E ESTOQUE DE AMOSTRAS

O Centro de Coordenação de Dados (CCD) do Brasil tem responsabilidade primária sobre a programação e armazenamento dos dados coletados e sobre o gerenciamento do estudo e influenciou de forma colaborativa na elaboração e estruturação desses sistemas para garantir que todas as necessidades sejam atendidas e que os dados coletados sejam de quantidade e qualidade necessárias para alcançar os objetivos do estudo.

Os dados extraídos dos sistemas foram enviados para o Centro de Coordenação de Dados do REDS-III em uma base regulamentada e foi realizado um controle de qualidade em vários níveis: 1) obtenção de dados/coleta, 2) entrada de dados, 3) pré-envio para o CCD e 4) no CCD.

Todas as alíquotas do sangue coletadas nos hemocentros foram enviadas trimestralmente em remessas para o biorrepositório localizado em São Paulo para serem armazenadas permanentemente a  $-80^{\circ}\text{C}$  e a rastreabilidade está presente em todo processo desde a coleta até a utilização e armazenamento das amostras, o que contribui para a maior segurança dos dados obtidos.

## 5.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi elaborado de acordo com as diretrizes da Resolução CNS 466/2012 do Ministério da Saúde, sendo revisado e aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa no Brasil (CONEP) com o CAAE 02790812.0.1001.0065. Também aprovado pelo comitê de ética de cada hemocentro participante, pelo Institutional Review Boards at University of California, San Francisco (UCSF) e pelo REDS-III data coordinating center e pelo Research Triangle Institute (RTI).

Todas as informações obtidas nos prontuários e entrevistas são confidenciais e só poderão ser utilizadas para fins de pesquisa e em benefício do paciente. A identificação dos participantes da pesquisa nos questionários e amostras de sangue foi feita por números e somente os pesquisadores terão acesso ao código, preservando a identidade dos pacientes.

Os participantes tiveram oportunidade para esclarecer suas dúvidas sobre o estudo durante e após a pesquisa. Os pacientes com Doença Falciforme atendidos nos hemocentros não foram obrigados a participar do estudo e foram informados que poderiam retirar o seu consentimento a qualquer momento.

Foram assinados dois Termos de Consentimento Livre e Esclarecido específicos para as etapas do estudo. Para pacientes menores de 18 anos, o consentimento foi assinado pelos pais ou responsáveis (formulário específico).

## 6. RESULTADOS

### 6.1 DESCRIÇÃO DE PACIENTES DA COORTE

A amostra foi composta por 2.793 pacientes que foram acompanhados durante três visitas aos hemocentros participantes (inscrição, primeiro acompanhamento e segundo acompanhamento). Considerando a idade registrada durante o segundo acompanhamento, houve discreta predominância de adultos (52,4%) maiores de 18 anos. Foi observada também discreta predominância do sexo feminino (53%).

A maioria dos pacientes se autodeclararam de cor parda (58,7%) ou preta (26,8%), com variação significativa na cor da pele autorreferida entre os centros participantes.

Apenas 34,2% dos adultos referiu estar empregado e 93,5% dos pacientes relataram uma renda familiar mensal menor que R\$ 3.000,00. Com relação ao nível de escolaridade, apenas 32,50% completaram o ensino médio.

A maioria dos pacientes (70,6%) tinha o diagnóstico de doença falciforme, com variação entre os hemocentros, sendo maior número de HbSS no Hemope, Pernambuco. O segundo genótipo mais prevalente foi HbSC (23%), seguido do HbS $\beta$ 0 87 (3,1%), HbS $\beta$ + 42 (2,9%) e demais genótipos 11 (0,4%).

A descrição detalhada dessa amostra foi publicada em trabalhos anteriores (CARNEIRO-PROIETTI, 2018).

## 6.2 COMPARAÇÃO PERFIS HbSC VS NÃO HbSC

Os pacientes HbSC eram mais jovens ( $p < 0,001$ ), possuíam maior número de irmãos ( $p = 0,003$ ), maior proporção de indivíduos trabalhando ( $p < 0,001$ ), casados ( $p < 0,001$ ), com plano de saúde ( $p < 0,001$ ), que já estiveram grávidas ( $p < 0,001$ ), já sofreram abortos ( $p = 0,049$ ) e que já fumaram ( $p = 0,001$ ) ou fizeram consumo de álcool durante a vida ( $p = 0,002$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1 – Características sociodemográficas dos pacientes HbSC e não HbSC incluídos na coorte REDS-III SCD, de 2013 a 2018.**

Preditores	HbSC (n=644)	Não HbSC (n=2,149)	Valor de P
Idade (mediana ± IQR)	17.0 ± 22.0	19.0 ± 18.0	<b>&lt;0.001</b>
	<5	33 (5.1)	85 (4.0)
	5-10	105 (16.3)	324 (15.1)
	11-20	266 (41.3)	775 (36.1)
	21-30	68 (10.6)	445 (20.7)
	31-50	121 (18.8)	441 (20.5)
	>50	51 (7.9)	79 (3.7)
Idade (grupo)			<b>0.002</b>
	Criança (< 18 anos)	341 (53.0)	989 (46.0)
	Adulto (18 anos ou mais)	303 (47.0)	1,160 (54.0)
Gênero			0.514
	Feminino	349 (54.2)	1,131 (52.6)
	Masculino	295 (45.8)	1,018 (47.4)

Continua

**Tabela 2 (cont.) – Características sociodemográficas dos pacientes HbSC e não HbSC incluídos na coorte REDS-III**

Preditores	HbSC (n=644)	Não HbSC (n=2149)	Valor de P
Hemocentro			<b>&lt;0.001</b>
	Hemominas – Belo Horizonte	262 (40.7)	520 (24.2)
	Hemominas – Juiz de Fora	79 (12.3)	195 (9.1)
	Hemominas – Montes Claros	120 (18.6)	243 (11.3)
	Hemope – Recife	49 (7.6)	501 (23.3)
	Hemorio – Rio de Janeiro	118 (18.3)	601 (28.0)
	Institute of Childhood – Sao Paulo	16 (2.5)	89 (4.1)
Raça autodeclarada* (n=2,787)			0.508
	Negra	158 (24.6)	590 (27.5)
	Pardo	386 (60.1)	1,250 (58.3)
	Branco	74 (11.5)	225 (10.5)



Não declarado / amarelo / indígena	24 (3.7)	80 (3.7)	
Escolaridade* (n=2,471)			0.138
Fundamental incompleto/Alfabetizado ou menos	257 (45.4)	837 (43.9)	
Fundamental completo	116 (20.5)	353 (18.5)	
Ensino médio completo / Curso técnico	171 (30.2)	596 (31.3)	
Ensino superior completo / Pós graduação	22 (3.9)	119 (6.2)	
Número de irmãos* (n=2,789)			<b>0.003</b>
No	53 (8.3)	224 (10.4)	
1-2	269 (41.9)	1,016 (47.3)	
3 or more	149 (49.8)	907 (42.2)	
Estudando atualmente* (n=2,388)	318 (58.0)	1,024 (55.7)	0.350
Trabalhando atualmente* (n=1,462)	131 (40.9)	338 (29.6)	<b>&lt;0.001</b>
Estado civil* (n=1,232)			<b>&lt;0.001</b>
Solteiro	108 (43.9)	593 (60.1)	
Casado/ União estável	114 (46.3)	351 (35.6)	
Divorciado/viúvo	24 (9.8)	42 (4.3)	
Número de pessoas na residência* (n=2,789)			0.732
No	1 (0.2)	2 (0.1)	
1-2	81 (12.6)	293 (13.6)	
≥3	560 (87.2)	1,852 (86.3)	
Benefício social	328 (50.9)	1,287 (59.9)	<b>&lt;0.001</b>
Renda familiar mensal* (n=2,392)			0.494
< R\$1.400,00	377 (70.1)	1,313 (70.8)	
R\$1.401,00 – R\$3.000,00	128 (23.8)	451 (24.3)	
> R\$ 3000,00	33 (6.1)	90 (4.9)	
Plano de saúde	227 (35.2)	577 (26.8)	<b>&lt;0.001</b>
Gestação prévia* (n=717)	118 (79.2)	297 (49.1)	<b>&lt;0.001</b>
Aborto* (n=397)	55 (46.6)	99 (35.5)	<b>0.049</b>
Tabagismo* (n=1,231)	87 (35.4)	245 (24.9)	<b>0.001</b>
Etilismo* (n=1,231)	188 (76.4)	650 (66.0)	<b>0.002</b>
Uso de maconha* (n=1,230)	18 (7.3)	58 (5.9)	0.483
Uso de crack* (n=1,229)	4 (1.6)	8 (0.8)	0.421
Uso de drogas injetáveis ilícitas* (n=1,229)	-	1 (0.1)	-

\* Variáveis com dados faltando (n válido). Valores de P referente ao teste qui-quadrado.

Em relação aos resultados laboratoriais, foi obtida uma média dos valores encontrados no recrutamento e nos acompanhamentos 1 e 2. Os pacientes HbSC apresentaram maiores níveis de hemoglobina ( $p < 0,001$ ). Por outro lado, apresentaram menores níveis de volume corpuscular médio (VCM), leucócitos, plaquetas, reticulócitos, hemoglobina F, ferritina, bilirrubina total, direta e indireta (todos com  $p < 0,001$ ). Não houve diferença entre os grupos em relação à distribuição dos tipos sanguíneos (Tabela 2).

**Tabela 3 – Variáveis laboratoriais dos pacientes HbSC e não HbSC incluídos na coorte REDS-III SCD, de 2013 a 2018.**

Variáveis	HbSC (n=644)	Não HbSC (n=2149)	Valor de P
Hemoglobina (g /L)* (n=2,732)	11.3 ± 1.5	8.4 ± 1.6	<0.001
VCM (fL)* (n=2,522)	81.0 ± 12.0	93.5 ± 16.0	<0.001
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )* (n=2,722)	8,505.0 ± 3,954.0	11,255.0 ± 5,024.6	<0.001
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )* (n=2,726)	256,466.7 ± 165,495.8	405,666.7 ± 176,916.7	<0.001
Reticulócitos (%)* (n=2,615)	3.7 ± 2.2	9.5 ± 5.9	<0.001
Hemoglobina F (%)* (n=1,758)	3.0 ± 3.6	10.0 ± 12.7	<0.001
Bilirubina total (mg/dL)* (n=2,788)	0.8 ± 0.6	1.7 ± 1.5	<0.001
Bilirubina direta (mg/dL)* (n=2,788)	0.3 ± 0.2	0.5 ± 0.3	<0.001
Bilirubina indireta (mg/dL)* (n=2,788)	0.5 ± 0.4	1.1 ± 1.2	<0.001
Ferritina (ng/mL)* (n=1,573)	133.0 ± 160.8	322.5 ± 649.6	<0.001
Classificação sanguínea* (n=1,581)			0.325
	O+	183 (45.0)	561 (47.8)
	A+	119 (29.2)	342 (29.1)
	B+	53 (13.0)	147 (12.5)
	O-	21 (5.2)	45 (3.8)
	A-	13 (3.2)	18 (1.5)
	B-	3 (0.7)	11 (0.9)
	AB+	12 (2.9)	46 (3.9)
	AB-	3 (0.7)	4 (0.3)

\* Variáveis com dados ausentes (n válido). Resultados laboratoriais são mostrados como mediana ± distância interquartilica (DI). Valor de P referentes ao teste Wilcoxon Mann-Whitney para os resultados laboratoriais e ao teste qui-quadrado para a classificação sanguínea.

## 6.2 RISCO DE PACIENTES HbSC DESENVOLVEREM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes HbSC apresentaram menor risco de hospitalização (RR 0,70, IC 95% 0,60; 0,82), de serem submetidos a procedimentos cirúrgicos (RR 0,80, IC 95% 0,69; 0,93), de serem hospitalizados por crises de dor (RR 0,68, IC 95% 0,57; 0,81), de desenvolverem síndrome torácica aguda (RR 0,78, IC 95% 0,69; 0,89), sequestro esplênico (RR 0,61, IC 95% 0,45; 0,80), insuficiência cardíaca congestiva (RR 0,30, IC 95% 0,09; 0,77), hipertensão pulmonar (RR 0,52, IC 95% 0,31; 0,81), convulsões (RR 0,51, IC 95% 0,29; 0,84), dactilite (RR 0,34, IC 95% 0,22; 0,50), colecistite (RR 0,48, IC 95% 0,32; 0,68), colelitíase (RR 0,36, IC 95% 0,29; 0,45), úlcera de perna (RR 0,13, IC 95% 0,06; 0,22), priapismo (RR 0,23, IC 95% 0,11; 0,43), pielonefrite (RR 0,48, IC 95% 0,23; 0,94), osteomielite (RR 0,41, IC 95% 0,20; 0,76), sepse/bacteremia (RR 0,54, IC 95% 0,33; 0,84), infecções por HBC (RR 0,38, IC 95% 0,15; 0,823) e HCV (RR 0,38, IC 95% 0,18; 0,74), e de serem submetidos aos tratamentos com transfusão crônica (RR 0,05, IC 95% 0,02; 0,11) e hidroxúreia (RR 0,28, IC 95% 0,23; 0,35). Por outro lado, esses pacientes apresentaram maior risco de

desenvolver retinopatia (RR 2,01, IC 95% 1,45; 2,77) e sífilis (RR 2,38, IC 95% 1,07; 5,35) (Tabela 3).

Durante o período estudado foram registrados 159 óbitos, sendo 22 pacientes HbSC (3,4%) e 137 casos de outros genótipos (6,4%) (p 0,006).

**Tabela 4 – Risco de pacientes HbSC desenvolverem complicações clínicas em relação a pacientes de outros genótipos de DF, REDS-III SCD de 2013 a 2018.**

Variáveis	HbSC (n=644)	Não HbSC (n=2,149)	RR (IC 95% RR)	Valor de P
Hospitalização	228 (35.4)	1,214 (56.5)	0.70 (0.60; 0.82)	<0.001
Procedimento cirúrgico	236 (36.6)	1,129 (52.5)	0.80 (0.69; 0.93)	<b>0.003</b>
Transplante de célula-tronco hematopoética	-	2 (0.1)	-	-
Uso regular de medicações	494 (76.7)	1,956 (91.0)	0.93 (0.83; 1.03)	0.154
Hospitalização por dor	158 (24.5)	899 (41.8)	0.68 (0.57; 0.81)	<0.001
Síndrome torácica aguda	318 (49.4)	1,516 (70.5)	0.78 (0.69; 0.89)	<0.001
Crise aplásica	8 (1.2)	45 (2.1)	0.88 (0.37; 1.88)	0.755
Anemia autoimune* (n=2,791)	-	28 (1.3)	-	-
Sequestro esplênico agudo	61 (9.5)	423 (19.7)	0.61 (0.45; 0.80)	<0.001
Hipertensão arterial sistêmica	64 (9.9)	187 (8.7)	1.08 (0.78; 1.46)	0.646
Insuficiência cardíaca congestiva* (n=2,784)	4 (0.6)	55 (2.6)	0.30 (0.09; 0.77)	<b>0.025</b>
Hipertensão pulmonar* (n=2,784)	21 (3.3)	185 (8.6)	0.52 (0.31; 0.81)	<b>0.006</b>
Tromboembolismo pulmonar	5 (0.8)	17 (0.8)	1.01 (0.31; 2.85)	0.982
Acidente vascular cerebral isquêmico	12 (1.9)	223 (10.4)	0.67 (0.34; 1.20)	0.201
Acidente vascular cerebral hemorrágico	1 (0.2)	22 (1.0)	0.34 (0.02; 1.88)	0.316
Convulsões	17 (2.6)	194 (9.0)	0.51 (0.29; 0.84)	<b>0.012</b>
Ataque isquêmico transitório	8 (1.2)	75 (3.5)	0.99 (0.41; 2.11)	0.976
Dor neuropática	11 (1.7)	29 (1.3)	2.13 (0.96; 4.49)	0.053
Dactilite	26 (4.0)	339 (15.8)	0.34 (0.22; 0.50)	<0.001
Colecistite	35 (5.4)	261 (12.1)	0.48 (0.32; 0.68)	<0.001
Colelitíase	96 (14.9)	907 (42.2)	0.36 (0.29; 0.45)	<0.001
Pancreatite	2 (0.3)	14 (0.7)	0.49 (0.07; 1.97)	0.369
Sequestro esplênico* (n=2,723)	1 (0.2)	30 (1.4)	0.16 (0.01; 0.79)	0.076
Tromboembolismo venoso	9 (1.4)	34 (1.6)	0.89 (0.38; 1.92)	0.771
Úlcera na perna	11 (1.7)	241 (11.2)	0.13 (0.06; 0.22)	<0.001
Retinopatia proliferativa da doença falciforme* (n=1,896)	82 (17.4)	121 (8.5)	2.01 (1.45; 2.77)	<0.001
Necrose avascular	75 (11.6)	229 (10.7)	1.14 (0.85; 1.50)	0.377
Priapismo* (n=1,511)	9 (2.8)	176 (14.9)	0.23 (0.11; 0.43)	<0.001
Pielonefrite	10 (1.6)	60 (2.8)	0.48 (0.23; 0.94)	<b>0.043</b>
Falência renal aguda	4 (0.6)	25 (1.2)	0.63 (0.18; 1.77)	0.422

Osteomielite	10 (1.6)	117 (5.4)	0.41 (0.20; 0.76)	<b>0.009</b>
Sepse ou bacteremia	22 (3.4)	165 (7.7)	0.54 (0.33; 0.84)	<b>0.009</b>
Meningite	-	23 (1.1)	-	-
Sífilis* (n=2,791)	14 (2.2)	15 (0.7)	2.38 (1.07; 5.35)	<b>0.033</b>
Hepatite B* (n=2,791)	7 (1.1)	51 (2.4)	0.38 (0.15; 0.83)	<b>0.024</b>
Hepatite C* (n=2,791)	10 (1.6)	64 (3.0)	0.38 (0.18; 0.74)	<b>0.007</b>
Chagas* (n=2,791)	6 (0.9)	8 (0.4)	1.84 (0.55; 6.12)	0.310
HIV* (n=2,791)	1 (0.2)	7 (0.3)	0.39 (0.02; 2.58)	0.397
HTLV* (n=2,791)	1 (0.2)	17 (0.8)	0.15 (0.01; 0.80)	0.072
Dengue* (n=2,791)	13 (2.0)	34 (1.6)	1.28 (**)	0.478
Terapia com transfusão crônica	5 (0.8)	324 (15.1)	0.05 (0.02; 0.11)	<b>&lt;0.001</b>
Hidroxiureia	101 (15.7)	1,176 (55.1)	0.28 (0.23; 0.35)	<b>&lt;0.001</b>

\* Variáveis com dados ausentes (n válido). \*\* Intervalo de confiança divergiu. Risco relativo estimado pelo modelo Poisson, controlado pela idade, sexo, tratamento com transfusão crônica e uso de hidroxiureia.

As incidências de complicações selecionadas nas duas ondas de avaliação do estudo estão apresentadas na Tabela 4.

**Tabela 5 – Incidência de complicações clínicas no follow-up 1 e 2 de pacientes HbSC e não HbSC incluídos na coorte REDS-III SCD, de 2013 a 2018..**

Complicações	HbSC	Não HbSC	Coorte
	n=644	n=2,149	n=2,793
Retinopatia proliferativa da doença falciforme	FU1 43/330 = 13.0% FU2 34/317 = 10.7%	FU1 49/805 = 6.1% FU2 31/785 = 3.9%	FU1 92/1.135 = 8.1% FU2 65/1.102 = 5.9%
Síndrome torácica aguda	FU1 26/644 = 4.0% FU2 24/633 = 3.8%	FU1 236/2.138 = 11.0% FU2 173/2.117 = 8.2%	FU1 262/2.782 = 9.4% FU2 197/2.750 = 7.2%
Acidente vascular cerebral isquêmico	FU1 2/644 = 0.3% FU2 1/635 = 0.2%	FU1 23/2,140 = 1.1% FU2 24/2,117 = 1.1%	FU1 25/2,784 = 0.9% FU2 25/2,752 = 0.9%
Acidente vascular cerebral hemorrágico	FU1 0/644 = 0.0% FU2 0/635 = 0.0%	FU1 2/2,139 = 0.09% FU2 4/2,118 = 0.2%	FU1 2/2.783 = 0.07% FU2 4/2.753 = 0.1%
Necrose avascular	FU1 36/639 = 5.6% FU2 25/627 = 4.0%	FU1 111/2,133 = 5.2% FU2 89/2,108 = 4.2%	FU1 147/2,772 = 5.3% FU2 114/2,735 = 4.2%
Priapismo	FU1 0/301 = 0.0% FU2 0/304 = 0.0%	FU1 25/1,088 = 2.3% FU2 24/1,062 = 2.3%	FU1 25/1,389 = 1.8% FU2 24/1,366 = 1.8%
Hospitalização por crise algica	FU1 79/644 = 12.3% FU2 55/644 = 8.5%	FU1 489/2149 = 22.8% FU2 389/2149 = 18.4%	FU1 568/2793 = 20.3% FU2 450/2793 = 16.1%
Úlcera na perna	FU1 0/644 = 0.0% FU2 3/633 = 0.5%	FU1 99/2.135 = 4.6% FU2 95/2.116 = 4.5%	FU1 99/2.779 = 3.6% FU2 98/2.749 = 3.6%

Follow-up 1 (FU1) e Follow-up 2 (FU2).

### 6.3 RESULTADOS LABORATORIAIS SEGUNDO DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES HbSC

Apresentaram menores níveis de hemoglobina os pacientes HbSC hipertensos (p=0,043) e diabéticos (p=0,008), e maiores níveis de hemoglobina aqueles que tiveram osteonecrose (p=0,013) e retinopatia (p<0,001). Os níveis de bilirrubina indireta e de ferritina não se associaram aos desfechos hipertensão, diabetes mellitus, priapismo e osteonecrose (tabela 5).

**Tabela 6 – Variáveis laboratoriais segundo desfechos clínicos em pacientes com HbSC incluídos na coorte REDS-III SCD, de 2013 a 2018.**

Variáveis	Hemoglobina		Bilirrubina indireta		Ferritina (x10 <sup>4</sup> )	
	n		n		n	
<b>HAS</b>						
Não	570	11,30 ± 1,49	576	0,48 ± 0,44	277	130 ± 159
Sim	63	11,10 ± 1,72	64	0,38 ± 0,38	42	161 ± 226
	<i>p-valor</i>	<b>0,043</b>		0,074		0,143
<b>DM</b>						
Não	618	11,3 ± 1,45	625	0,47 ± 0,45	306	132 ± 156
Sim	15	10,6 ± 1,20	15	0,33 ± 0,31	13	226 ± 266
	<i>p-valor</i>	<b>0,008</b>		0,181		0,195
<b>Priapismo</b>						
Não	313	11,50 ± 1,83	316	0,54 ± 0,47	149	140 ± 177
Sim	9	11,50 ± 2,87	9	0,47 ± 0,69	5	162 ± 485
	<i>p-valor</i>	0,888		0,609		0,485
<b>Osteonecrose</b>						
Não	561	11,20 ± 1,40	566	0,46 ± 0,43	274	132 ± 135
Sim	72	11,60 ± 1,55	74	0,52 ± 0,52	45	182 ± 248
	<i>p-valor</i>	<b>0,013</b>		0,581		0,057
<b>Retinopatia</b>						
Não	380	11,30 ± 1,40	386	0,50 ± 0,44	222	133 ± 158
Sim	82	11,80 ± 2,06	82	0,52 ± 0,52	55	153 ± 259
	<i>p-valor</i>	<b>&lt;0,001</b>		0,263		0,620

Dados em mediana ± distância interquartilica. Os p-valores referem-se ao teste de Wilcoxon Mann-Whitney.

## 7 - DISCUSSÃO

Neste estudo, caracterizamos o perfil clínico e laboratorial de pacientes com hemoglobinopatia SC incluídos na coorte REDS-III Brazil SCD, bem como avaliamos o risco desses pacientes desenvolverem complicações clínicas relacionadas à doença falciforme, em comparação com pacientes de outros genótipos.

A anemia falciforme é o protótipo da DF e é a sua apresentação mais comum, seguido da hemoglobinopatia SC, que, nessa coorte, totalizou 23% dos casos, representando o segundo genótipo mais frequente, bem como é descrito na literatura (WEATHERALL, 2010). A distribuição entre as regiões estudadas foi desigual e o estado de Minas Gerais foi o local de maior prevalência.

O perfil clínico da nossa coorte corrobora o conceito de que portadores de hemoglobinopatia SC apresentam menos complicações clínicas agudas e crônicas quando comparado aos outros genótipos da DF. Os drepanócitos se aderem mais ao endotélio vascular, aos leucócitos e às plaquetas, formando um agregado multicelular que contribui para a oclusão de pequenos vasos. A hemólise crônica reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico e é diretamente responsável pela lesão endotelial envolvida no processo inflamatório da DF. O menor número de complicações clínicas nos pacientes HbSC é consequência do menor grau de hemólise e menos inflamação (CHIANG, 2005) (DA GUARDA, 2012) (REES, 2012).

As intercorrências clínicas podem dificultar o acesso ao mercado de trabalho, por isso maior percentual de pacientes HbSC exercem uma atividade laboral e possuem seguro de saúde quando comparado a pacientes não HbSC. A maior taxa de tabagismo e etilismo em pacientes HbSC também pode estar relacionada à presença de casos mais leves e menos complicações agudas nessa população, já que esses hábitos são “gatilhos” para a ocorrência de complicações clínicas como, por exemplo, a crise álgica (NAGEL, 2003) (ALELUIA, 2017) (DA GUARDA, 2012).

Na nossa análise, apesar de existir um considerável número de dados ausentes nessa variável, foi observado maior risco de positividade para sífilis em pacientes HbSC, quando comparados aos demais genótipos. Para essa avaliação, foi considerado o registro em prontuário da positividade do *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), teste sorológico de triagem com alta sensibilidade e baixa especificidade (BRASIL, 2010). Uma hipótese é de que esses pacientes apresentem uma vida sexual mais ativa, pois, apesar de não ter sido utilizado questionário específico para essa avaliação, eles apresentam menos intercorrências clínicas, maior número de gestantes e de pacientes casados ou com união estável, o que pode estar relacionada à transmissão sexual da sífilis.

A contaminação por transfusão é improvável, já que esses pacientes receberam menos transfusões que os demais genótipos e, desde a década de 80, com o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), os hemocentros realizam a triagem de rotina dos doadores de sangue, com testes sorológicos e moleculares para rastreamento de doenças infecciosas transmissíveis pela transfusão, incluindo a sífilis. Estudo recente em pacientes da coorte REDS-III demonstrou que a transfusão de concentrados de hemácias vem progressivamente ganhando segurança e representa risco muito baixo atualmente para transmissão de doenças transmissíveis pelo sangue em países com pesquisa molecular pelo NAT (BLATYTA, 2020). A fim

de compreender as características da população que foi positiva para sífilis e tendo em vista a importância social desse dado, o tema está sendo avaliado com detalhes em outro estudo realizado pelo grupo REDS-III SCD.

Os exames laboratoriais são biomarcadores úteis no acompanhamento desses pacientes, pois podem prever o grau de hemólise. Portadores de hemoglobinopatia SC apresentam menos hemólise e, portanto, maior valor de hemoglobina, menor valor de reticulócitos e de bilirrubina indireta quando comparados com pacientes não HbSC. A leucocitose e plaquetose podem ser também parâmetros de disfunção endotelial e se relacionar com manifestações clínicas. Leucócitos e plaquetas foram mais frequentemente encontrados no valor de referência em pacientes HbSC comparados a pacientes não HbSC (WEST,1992) (ALELUIA, 2017) (DA GUARDA,2012) (REES,2012).

O *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) observou que a sobrevida mediana de homens e mulheres com DF era de 42 e 48 anos, respectivamente, bem abaixo da mediana de pacientes saudáveis; também constatou que as pessoas com a DF que apresentavam valores de Hb fetal maior que 8% sobreviviam mais do que aqueles com um valor abaixo desse ponto de corte (PLATT, 1994).

Como tendem a apresentar valores mais altos de hemoglobina e uma menor necessidade transfusional, pacientes HbSC apresentaram menor valor de ferritina quando comparado com pacientes não HbSC, o que pode refletir a menor sobrecarga de ferro transfusional ou menor grau de inflamação, condizente com menos complicações agudas.

A HbF aumentada na população de pacientes não HbSC está relacionada ao maior uso de hidroxiureia (HU). O uso de HU é mais frequente em pacientes que apresentam mais manifestações clínicas (ALELUIA,2017).

É importante ressaltar que contagens totais de leucócitos acima de 15.000 células/mm<sup>3</sup>, bem como baixos níveis de HbF, foram associados com um risco aumentado de morte precoce. Da mesma forma, a hemólise intravascular também está associada à maior gravidade dos resultados clínicos (PLATT, 1994).

Com relação às complicações clínicas agudas e crônicas, nossos achados foram semelhantes aos dados descritos na literatura. De forma geral, houve maior incidência em pacientes não HbSC, incluindo crise algica aguda, acidente vascular cerebral e internamentos por quadros infecciosos, com exceção da retinopatia proliferativa falciforme, que é descrita com mais frequência em pacientes HbSC (CONDON,1980) (NAGEL,2003) (LIONET,2012) (DA GUARDA,2012).

O *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* evidenciou uma taxa de 50% de eventos dolorosos agudos com taxa média de episódios por paciente/ano na doença falciforme de 0,8 comparado a 0,4 em pacientes HbSC (GASTON, 1982) (PLATT, 1991).

Estudo brasileiro realizado em São Paulo, que acompanhou pacientes com hemoglobinopatias por duas décadas e incluiu 155 pacientes adultos com hemoglobinopatias SC, descreveu que a crise algica foi a manifestação clínica mais frequente nessa população, com quadro clínico semelhante à AF, mas de início mais tardio (GUALANDRO, 2013).

Estudo realizado na Bahia, com 200 pacientes com DF (141 HbSS e 59 HbSC), evidenciou menor

valor de hemoglobina e hematócrito nos pacientes HbSC que apresentaram crise vasclusiva (CVO) comparado aos HbSC sem CVO (DA GUARDA,2012). Em nosso trabalho, no grupo de pacientes HbSC, os que apresentam retinopatia possuíam maior valor de hemoglobina comparados aos HbSC sem retinopatia, reforçando a relação entre a viscosidade sanguínea na ocorrência desta complicação.

As manifestações oculares nesse grupo de doenças são consequentes ao fenômeno vasclusivo que ocorre por todo o organismo e se manifestam principalmente com alterações na retina que podem complicar com hemorragia vítrea, descolamento de retina e perda da visão. As alterações retinianas foram reconhecidas pela primeira vez em 1930, mas apenas em 1971 foi apresentada por Goldberg uma classificação das alterações proliferativas da retina com bases fisiopatológicas (GOLDBERG, 1971).

Nos pacientes com doença falciforme, impõe-se o exame detalhado da retina com o oftalmoscópio indireto feito por um oftalmologista e, mais especificamente, por um retinólogo. O oftalmoscópio direto não é suficiente para essa avaliação. Todas as alterações periféricas da retina são mais frequentes nos pacientes com genótipo SC. Sua ocorrência tem nítida correlação com a idade. Sendo praticamente inexistente na infância, pode chegar a uma incidência de 22% após os 40 anos de idade (BONANOMI, 1988).

Estudo brasileiro que incluiu 155 pacientes com HbSS evidenciou presença de retinopatia proliferativa em 25% dos pacientes, dado semelhante ao descrito na literatura internacional (GUALANDRO, 2013). No presente estudo, embora essa complicação também tenha sido mais frequente em pacientes HbSC, o percentual foi menor (17,4%). Isso pode estar relacionado ao número considerável de pacientes sem registro em prontuário com relação ao rastreio de retinopatia. É possível que a dificuldade de acesso ao especialista em diversos hemocentros tenha limitado a avaliação para os pacientes sintomáticos. Entretanto, em se tratando de número maior de pacientes avaliados em amostragem multicêntrica, o dado apresentado pelo presente estudo pode ser mais transponível que o anterior.

Além da retinopatia, River et al (n = 75) e Powars et al (n = 284) avaliaram um grupo considerável de pacientes HbSC e ambos evidenciaram maior ocorrência de osteonecrose de cabeça de fêmur nessa população (RIVER, 1961) (POWARS,2002). Nossa coorte não corrobora esses dados, pois evidenciamos maior incidência de necrose avascular em pacientes não HbSC, principalmente HbSS, dados semelhantes aos do Estudo Cooperativo de Doença Falciforme realizado nos Estados Unidos, que acompanhou 1712 pacientes com doença falciforme durante o período de 5 anos e observou maior incidência de osteonecrose em pacientes HbSS e alfa-talassemia (4,47 casos por 100 pacientes/ano) quando comparados a pacientes HbSC (1,91 casos por 100 pacientes/ano). Também foi observado o diagnóstico mais tardio nessa população pois a idade média estimada para o diagnóstico de osteonecrose de cabeça de fêmur foi 28 anos em pacientes HbSS e 40 anos em HbSC. A presença de múltiplos episódios de CVO e aumento de hematócrito foram considerados fatores preditivos para a ocorrência de osteonecrose (MILNER, 1991) (GUALANDRO,2013). Na nossa coorte, pacientes HbSC com osteonecrose também apresentaram maior valor de hemoglobina.

Embora seu tratamento seja, muitas vezes, uma extrapolação do que é realizado em pacientes com anemia falciforme, ou seja, de certa forma negligenciado, devido a sua apresentação mais branda, observamos que a população de pacientes HbSC apresenta particularidades e deve ter sua avaliação



individualizada visando à prevenção de complicações.

Ainda não há dados consistentes sobre a mortalidade e a letalidade por DF no Brasil. A inexistência de informação nos atestados de óbito, a ausência de cadastros informatizados nos centros de referência e hemocentros e a existência de população sem diagnóstico revelam a necessidade de estruturação da rede de informação em DF, para que se possa avaliar o impacto das políticas implementadas, nos índices de letalidade da doença (BRASIL,2015).

Segundo recomendações do Ministério da Saúde, os pacientes adultos devem ser acompanhados em ambulatório especializado com consultas a cada quatro meses, se em boas condições de saúde. Exames laboratoriais, incluindo hemograma, reticulócitos e DHL devem ser solicitados a cada consulta e o exame oftalmológico deve ser anual a partir dos dez anos (BRASIL, 2015) (ANVISA, 2001). No entanto, apesar de ser bem descrita a maior ocorrência de retinopatia e em portadores de hemoglobinopatia SC, não há recomendação específica de rastreamento e seguimento para esse grupo de pacientes.

Nossos dados sugerem que pacientes não HbSC também devem realizar uma triagem cautelosa para rastreio de osteonecrose, visto que é uma complicação mais frequente em outros genótipos que cursam com mais manifestações clínicas que podem ser mais intensas, retardando o seu diagnóstico. Uma avaliação cautelosa desse dado é importante para sugerir a ampliação de vigilância rotineira e o rastreio de osteonecrose em pacientes com quadros não HbSC para evitar que o atraso no diagnóstico acarrete complicações relacionadas à morbidade desses pacientes.

O conhecimento acerca da apresentação clínica de pacientes com hemoglobinopatia SC é de fundamental importância para a elaboração de políticas públicas com objetivo de prestar uma melhor assistência a essa população, que é o segundo genótipo mais prevalente de DF, e, embora cursem com um quadro clínico mais brando, apresentam particularidades como a maior incidência de retinopatia da doença falciforme. Os dados do estudo ratificam a necessidade do rastreamento com oftalmologista para diagnóstico precoce da retinopatia da doença falciforme, principalmente em pacientes HbSC.

## **8 - LIMITAÇÕES**

A utilização de informações obtidas através de prontuário representa uma limitação do estudo, pois os registros não foram realizados especificamente para a pesquisa e alguns dados estavam ausentes, foram realizados de forma incompleta ou ilegível, quando no prontuário físico.

Outra limitação do estudo são os exames realizados fora do hemocentro, como ecocardiograma, tomografias e ressonância, ou acompanhamento com especialistas realizados em outros serviços, como oftalmologista. Além da possível heterogeneidade nas análises, o paciente pode apresentar mais dificuldade para realizar o seguimento ou não fornecer ao hemocentro a contra-referência com as informações necessárias para o estudo.

O internamento de pacientes em outros hospitais, devido a intercorrências clínicas, também pode

dificultar o acesso às informações de dados relacionados a esse período.

No entanto, devido ao grande número de pacientes incluídos na coorte e todas as demais medidas para garantir a padronização na coleta dos dados, as limitações descritas acima não influenciam o resultado final do estudo.

## **9 - CONCLUSÕES**

Os pacientes com hemoglobinopatia SC apresentam um quadro mais leve com menos complicações clínicas agudas e crônicas do que os outros genótipos devido ao menor grau de inflamação e hemólise que pode ser avaliado pelo maior valor de hemoglobina, menor contagem de leucócitos, plaquetas, bilirrubina indireta.

Diferente do resultado de alguns trabalhos com menor número de pacientes, não foi observado aumento dos casos de necrose avascular em pacientes com HbSC e isso reforça a importância de manter o rastreamento dessa complicação em todos os pacientes com doença falciforme, principalmente nos HbSS que apresentaram maior incidência de osteonecrose e, por vezes, esse diagnóstico pode ser atrasado, devido à presença de outras complicações clínicas nesse grupo de pacientes.

Em razão do maior grau de retinopatia da doença falciforme em pacientes HbSC, deve-se reforçar a importância de políticas públicas e recomendações que orientem o acompanhamento de rotina com oftalmologista nessa população, com objetivo de promover o diagnóstico precoce de complicações oculares.

## REFERÊNCIAS

1. Aleluia et al. Comparative study of sickle cell anemia and hemoglobin SC disease: clinical characterization, laboratory biomarkers and genetic profiles. *BMC Hematology*. 2017; 17:15.
2. ARMENIS, I. et al. Prognostic value of T786C and G894T eNOS polymorphisms in sickle cell disease. *Nitric oxide : biology and chemistry*, v. 62, p. 17–23, 30 jan. 2017.
3. Bunn HF, Noguchi CT, Hofrichter J, Schechter GP, Schechter AN, Eaton WA. Molecular and cellular pathogenesis of hemoglobin SC disease. *Proc Natl Acad Sci*. 1982;79(23):527-31.
4. Ballas SK and Mohandas N (2004) Sickle red cell microrheology and sickle blood rheology. *Microcirculation* 11:209–225.
5. Ballas SK, Lewis CN, Noone AM, Krasnow SH, Kamarulzaman E, Burka ER. Clinical, Hematological, and Biochemical Features of Hb SC Disease. *Am J Hematol* 1982; 13(1):37-51
6. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, Johnson CS, Rogers ZR, Smith-Whitley K, Wang WC, Telen MJ. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *American journal of hematology*. 2010 Jan;85(1):6-13.
7. Blatyta PF, Kelly S, Sabino E, Preiss L, Mendes F, Carneiro-Proietti AB, et al. Prevalence of serologic markers of transfusion and sexually transmitted infections and their correlation with clinical features in a large cohort of Brazilian patients with sickle cell disease. *Transfusion*. 2020;60(2):343-50.
8. BONANOMI MTBC, CUNHA SL, ARAUJO JT. Fundoscopic alterations in SS and SC hemoglobinopathies. Study of a brasilian population. *Ophthalmologica* v.197(1), p. 26-33, 1988.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 82 p. il.
10. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):203-6.
11. Carneiro-Proietti ABF, Kelly S, Miranda Teixeira C, et al. Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-centre sickle cell disease cohort in Brazil. *Br J Haematol*. 2018;182(6):895–908.
12. CDC: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/complications.html>
13. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1317-22.
14. Chiang EY, Frenette PS (2005) Sickle cell vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 19: 771–784, v. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2005.08.002> PMID: 16214643.

15. Condor PI, Hayes RJ, Serjeant GR. Retinal and choroidal neovascularization sickle cell disease. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1980; 100:434.
16. CONRAN, N.; FRANCO-PENTEADO, C. F.; COSTA, F. F. Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. *Hemoglobin*, v. 33, n. 1, p. 1–16, 2009.
17. Da Guarda, C. C., Yahouédéhou, S. C. M. A., Santiago, R. P., Neres, J. S. dos S., Fernandes, C. F. de L., Aleluia, M. M., ... Goncalves, M. S. (2020). *Sickle cell disease: A distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC)*. *PLOS ONE*, 15(1), e0228399. doi:10.1371/journal.pone.0228399.
18. DALTRO, Gildasio; FRANCO, Bruno Adelmo; FALEIRO, Thiago Batista; ROSÁRIO, Davi Araujo Veiga; DALTRO, Paula Braga; FORTUNA, Vitor. Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: a cross-sectional study. *International Orthopaedics*, [S. l.], v. 42, n. 7, p. 1527–1534, 2018. DOI: 10.1007/s00264-018- 3905-z.
19. Eaton WA. Hemoglobin S polymerization and sickle cell disease: A retrospective on the occasion of the 70th anniversary of Pauling's Science paper. *American Journal of Hematology* p [Internet]. 2019.
20. FELIX, AA et al. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v. 32, n. 3, p. 203-8, 2010.
21. Galiza Neto GCeP, M. S. Aspectos Moleculares da Anemia Falciforme 2003; 39:[51-6 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442003000100011>.
22. Gaston, M. and W.F. Rosse, The cooperative study of sickle cell disease: review of study design and objectives. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1982. 4(2): p. 197-201.
23. GOLDBERG MF. Natural history of untreated proliferative sickle retinopathy. *Arch Ophthalmol*. v. 85, p. 428-437, 1971.
24. Goncalves MS et al. BetaS-haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al]. 2003;36(10):1283–8.
25. Gualandro, Sandra Fatima Menosi et al. Hemoglobinopatia SC: duas décadas de estudo observacional (2013). Autor. Departamento MCM FMUSP. <https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/14859>
26. Guo Y, Busch MP, Seielstad M, Endres-Dighe S, Westhoff CM, Keating B, Hoppe C, Bordbar A, Custer B, Butterworth AS, Kaniyas T. Development and evaluation of a transfusion medicine genome wide genotyping array. *Transfusion*. 2019 Jan 1.
27. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med*. 2001;74(3):179-84.
28. REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. *The Lancet*, v. 376, n. 9757, p. 2018–2031, 2010.
29. Rees DC, Gibson JS. Biomarkers in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2012; 156(4):433–45.
30. Itano HA, Neel JV. A new inherited abnormality of human hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1950;36:613-7.

31. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH (2007) Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 21: 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.07.001> PMID: 17084951.
32. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.
33. Kelly S, Belisário AR, Werneck Rodrigues DO, Carneiro-Proietti ABF, Gonçalves TT, Loureiro P, et al. Blood utilization and characteristics of patients treated with chronic transfusion therapy in a large cohort of Brazilian patients with sickle cell disease. *Transfusion*. 2020.
34. Kleinman S, Busch MP, Murphy EL, et al. The National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III): a research program striving to improve blood donor and transfusion recipient outcomes. *Transfusion* 2014;54(3 Pt 2):942-55.
35. Koshy M, Entsuaeh R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Bloos* 1989; 74:1403.
36. Lawrence C, Fabry ME, Nagel RL. The unique red cell heterogeneity of SC disease: crystal formation, dense reticulocytes, and unusual morphology. *Blood*. 1991;78(8):2104.
37. Linus Pauling HAI, 2 S. J. Singer, and Ibert C. Wells<sup>3</sup>. Sickle Cell Anemia, a. Molecular Disease. *Science* [Internet]. 1949; 110.
38. Lionnet F. Hemoglobin SC disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica*. 2012; 97(8).
39. Malowany JI and Butany J (2012) Pathology of sickle cell disease. *Semin Diagn Pathol* 29:49–55.
40. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes. - Brasília : ANVISA, 2001.
41. Miller, S.T., et al., Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2000. 342(2): p. 83-9.
42. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991; 325:1476.
43. MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme: Relatório de Recomendações 2016. 2016.
44. MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme: Portaria conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Brasília: [s.n.], 2018.
45. Ministério da Saúde, BRASIL. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Brasília: Ministério da Saúde; 8<sup>a</sup> ed. rev. 2010. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas\\_infecciosas\\_parasitaria\\_gui\\_bolso.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_gui_bolso.pdf) (acesso em 12 set. 2022).
46. Minniti CP, Knight-Madden J, Tonda M, Gray S, Lehrer-Graiwer J, Biemond BJ. The impact of voxelotor treatment on leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*.2021;96(4):E126-E8.
47. Nagel RL, Steinberg MH: Hemoglobin SC Disease and HbC Disorders. In: Steinberg MH, Forget

BG, Higgs DR, Nagel RL (ed.). Disorders of Hemoglobin. Genetic, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge University Press, New York, 2001, pp 756-766.

48. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* 2003;17(3):167-78.

49. NOVELLI, P. S.; GLADWIN, M.T. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. v. 14, p. 261– 90, 17 out. 2018.

50. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(1):177-82.

51. Piel FB, Howes RE, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Bhatt S, Williams TN, Weatherall DJ, Hay SI. The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa. *Sci Rep.* 2013;3:1671. doi: 10.1038/srep01671. PMID: 23591685; PMCID: PMC3628164.

52. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *The New England Journal of Medicine.* April 20, 2017

53. PLATT JR., A.; ECKMAN, J.; HSU, L. Hope and destiny: the patient and parent's guide to sickle cell disease and sickle cell trait. 3. ed. Indianápolis: Hilton Publishing, 2013. 328p.

54. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med.* 1991;325(1):11.

55. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. (1994) Mortality In Sickle Cell Disease—Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *New England Journal of Medicine* 330: 1639–1644. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406093302303> PMID: 7993409

56. PLATT, O. S. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest,* v. 106, n. 3, p. 337 – 338, Aug 2000.

57. Pecker LH, Schaefer BA, Luchtman-Jones L. Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. *Br Jhaematol.* 2017; 176:515-26.6.

58. Powars, D. R., Hiti, A., Ramicone, E., Johnson, C., & Chan, L. (2002). Outcome in hemoglobin SC disease: A four-decade observational study of clinical, hematologic, and genetic factors. *American Journal of Hematology,* 70(3), 206–215. doi:10.1002/ajh.10140.

59. Raphael JL, Dietrich CL, Whitmire D, Mahoney DH, Mueller BU, Giardino AP. Healthcare utilization and expenditures for low income children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(2):263–7.

60. REDDY, K. S. Global Burden of Disease Study 2015 provides GPS for global health 2030. *The Lancet,* v. 388, n. 10053, p. 1448–1449, 8 out. 2016.

61. REITER, C. D. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle cell disease. *Nature medicine,* v. 8, n. 12, p. 1383–9, dez. 2002.

62. River GL, Robbins AB, Schwartz SO. S-C hemoglobin: a clinical study. *Blood* 1961;18:385.

63. Rees DC, Gibson JS (2012) Biomarkers in sickle cell disease. *Br J Haematol* 156: 433–445. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08961.x> PMID: 22122125

64. Rezende PV. et al. Clinical and hematological profile in a newborn cohort With hemoglobin SC. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(6):666---672.
65. SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Disponível em: . Acesso em: 12 set 2022.
66. Serjeant GR. Sickle-cell disease. *Lancet*. 1997;350(9079):725-30.
67. Serjeant GR, Vichinsky E (2018) Variability of homozygous sickle cell disease: The role of alpha and beta globin chain variation and other factors. *Blood Cells Mol Dis* 70: 66–77. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.06.004> PMID: 28689691
68. SERJEANT, G. R. One hundred years of sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, v. 151, n. 5, p. 425–429, dez. 2010.
69. SINGHAL, R. et al. Development of pro-inflammatory phenotype in monocytes after engulfing Hb-activated platelets in hemolytic disorders. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, v. 175, p. 133–142, fev. 2017.
70. Sonati MDF and Costa FF (2008) The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J)* 84:S40–S51.
71. Souza, M. L., & Costa, F. V. (2020). *CRIZANLIZUMABE NA PREVENÇÃO DE CRISES VASO-OCCLUSIVAS EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME*. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 42, 42–43. doi:10.1016/j.htct.2020.10.069
72. SPARKENBAUGH, E.; PAWLINSKI, R. Prothrombotic aspects of sickle cell disease. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, v. 15, p. 1307 – 1316, 7 2017.
73. Steinberg MH. Etiologias genéticas para diversidade fenotípica na anemia falciforme. *ScientificWorldJournal*.2009;9:46-67.doi: 10.1100/tsw.2009.10.
74. STEINBERG, M. H. SNPing away at sickle cell pathophysiology. *Blood*, v. 111, n. 12, p. 5420–1, 15 jun. 2008b.
75. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2012;87(8):795–803.
76. Vanderhave, K. L., Perkins, C. A., Scannell, B., & Brighton, B. K. (2018). *Orthopaedic Manifestations of Sickle Cell Disease*. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 26(3), 94–101. doi:10.5435/jaaos-d-16-00255
77. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(6):509-19.
78. Wang, W.C., et al., Developmental screening in young children with sickle cell disease. Results of a cooperative study. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1993. 15(1): p. 87-91.
79. WALLACE, K. L.; LINDEN, J. Adenosine A2A receptors induced on iNKT and NK cells reduce pulmonary inflammation and injury in mice with sickle cell disease. *Blood*, v. 116, p. 5010 – 20, 8 2010.
80. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115(22):4331-6.
81. West MS, Wethers D, Smith J, Steinberg M. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-

sectional analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(8):893–909.

82. Wild B, Bain B. Investigation of abnormal haemoglobins and thalassaemia. In Dacie Lewis. *Practical Haematology.* 2006, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PP. 271-310.

83. ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Tratado de Hematologia.* 1. ed. [S.l.]: Atheneu, 2013.



## APÊNDICES

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

***Título do projeto:* Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil – REDS III**

**Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização.**

Você está sendo convidado a participar desse primeiro subprojeto, no qual vamos coletar informações e sangue de pessoas que tenham a mesma doença que você. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender por que o sangue transfundido causa ou não reação em você.

Os pesquisadores irão explicar como esta pesquisa será desenvolvida e, caso você aceite, como será sua participação.

### ***Por que esta pesquisa está sendo realizada?***

A pesquisa intitulada “Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil – REDS III” é parte de um projeto multicêntrico internacional intitulado "Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III" sob a coordenação das Dras. Ester Sabino, pesquisadora da Universidade de São Paulo, e Anna Bárbara F. Carneiro Proietti, da Fundação Hemominas. Esta pesquisa está sendo conduzida na Fundação Hemominas (Minas Gerais), Fundação Hemope (Pernambuco), Hemorio (Rio de Janeiro) e *ICr-ITACI - Instituto da Criança* - Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (São Paulo).

Este estudo está sendo realizado em colaboração com o Blood Systems Research Institute, em São Francisco, nos Estados Unidos, e com financiamento do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos. As regras para coletar essa informação são estabelecidas pela legislação brasileira e a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, bem como a regulamentação nos EUA 42 USC 28.

Os pacientes com doença falciforme, atendidos regularmente nos Hemocentros, estão sendo convidados a participar desta pesquisa. Os objetivos deste estudo são: (1) desenvolver um programa de computador único (também chamado de base de dados eletrônica) que inclua as informações de saúde, os resultados de exames de laboratório e as informações sobre as transfusões que cada paciente com doença falciforme recebeu; (2) criar um Biorrepositório para guardar amostras biológicas para futuras pesquisas sobre a doença falciforme.

Nós iremos utilizar essa base de dados para entender como as complicações frequentes da doença falciforme ocorrem na população falciforme brasileira. Serão estudadas também como as transfusões de sangue são utilizadas para o tratamento da doença falciforme. As amostras de sangue serão armazenadas para futuros estudos, conforme explicado abaixo.

As informações genéticas servem para entender por que algumas pessoas, ao receber sangue, respondem mal e destroem os glóbulos vermelhos (fazem parte do sangue) do doador. Quando isso acontece, a transfusão de sangue não é efetiva. Nós queremos entender se existe algo genético relacionado a esta resposta.

### **Quantas pessoas farão parte da pesquisa?**

Aproximadamente 3000 pessoas com doença falciforme, no Brasil, serão convidadas a participar desta pesquisa.

### **O que vai acontecer se eu concordar em participar do estudo e doar meu material biológico?**

- Você será entrevistado por um pesquisador e um médico, que farão perguntas básicas sobre seu histórico da doença falciforme e as transfusões já recebidas. Também haverá perguntas sobre algumas questões pessoais, como o uso de tabaco, álcool e drogas. Essas perguntas são importantes para entender a dor e outros aspectos clínicos da doença falciforme. Você pode optar por não responder a nenhuma das perguntas.

- As informações existentes no seu histórico médico serão consultadas e, juntamente com as entrevistas, serão registradas de forma eletrônica para a criação de um banco de dados nacional para portadores de doença falciforme.

- A cada ano, durante o estudo (total de 3 vezes), você será entrevistado por um pesquisador e um médico para registrar novos eventos que tenham ocorrido desde a última entrevista.

- Será retirada da sua veia uma quantidade de sangue comparável a uma colher de sopa não cheia (12 ml) para ser armazenado em um local chamado "Biorrepositório de amostras biológicas", para possíveis pesquisas futuras.

- As informações genéticas e clínicas coletadas neste estudo poderão ser compartilhadas com outras instituições, incluindo os bancos de dados públicos de pesquisa em saúde dos governos americano e brasileiro, sempre de forma anônima (sem conter nome, endereço, nada que o identifique).

- Você terá acesso a todos os seus resultados dos exames laboratoriais de rotina realizados no hemocentro. Os resultados gerais específicos da pesquisa na população falciforme brasileira serão divulgados através de artigos científicos.

- Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização desta pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais, caso o Biorrepositório seja renovado pelo Comitê de Ética.

- Se, no futuro, você decidir que não quer que suas amostras ou informações sejam usadas em pesquisas futuras, você poderá notificar ao médico, preenchendo um formulário específico para isso, e destruiremos qualquer amostra ou informação que não seja mais necessária para o seu tratamento. No entanto, se qualquer pesquisa já tenha sido feita usando suas amostras, os dados serão mantidos e analisados como parte destes estudos.

- A cada nova pesquisa a ser realizada com o seu sangue, você será chamado para receber informações e será convidado a assinar um novo TCLE. Você poderá aceitar ou não participar de cada nova pesquisa.

### **Quais os riscos envolvidos na doação de amostras biológicas para pesquisa?**

#### **Riscos na coleta de sangue:**

- A coleta de sangue pode causar uma dor leve quando a agulha é introduzida na veia, mas, normalmente, não a longo prazo.
- Após o sangue ser coletado, pode haver um pequeno hematoma onde a agulha foi inserida, que pode durar algumas horas ou dias.
- Em ocasiões muito raras, pode haver pequeno ferimento ou infecção onde a agulha foi inserida.

#### **Riscos de confidencialidade:**

- Qualquer informação genética ou médica a ser compartilhada por pesquisadores brasileiros e americanos será identificada por códigos, sem qualquer informação pessoal que possa identificá-lo, como nome, endereço e telefone.
- Suas informações pessoais e genéticas são confidenciais e garantimos que seu nome não será usado em nenhum relatório de pesquisa publicado onde as amostras tenham sido usadas. Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto, tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.
- Informações genéticas que resultem deste estudo não têm importância médica para tratamentos atuais que estão sendo utilizados, portanto não serão inseridas no seu histórico médico.

### **Quais os benefícios em doar amostras biológicas para pesquisa?**

Você não terá benefícios diretos por permitir que seus dados e suas amostras sejam armazenados neste e em outros estudos. No entanto, futuramente, a pesquisa poderá ter um impacto na terapia transfusional para a população de anemia falciforme no Brasil, através do desenvolvimento de novas drogas, exames, tratamentos ou produtos, inclusive de valor comercial.

### **Quais questões financeiras eu devo considerar antes da doação?**

Sua participação é voluntária, isto é, sua amostra biológica será uma doação para a pesquisa e você não terá nenhum benefício, com exceção do custo do transporte e das refeições que serão fornecidos para você nas visitas de acompanhamento no estudo.

### **Que alternativas eu tenho?**

Se você escolher não doar sua amostra de sangue para este Biorrepositório, nenhum sangue será recolhido para fins de pesquisas e suas informações não serão inseridas no banco de dados nacional de doença falciforme.

### **Se eu resolver participar desse estudo, quais são os meus direitos?**

- Você pode escolher participar ou não desse estudo. Independente da sua decisão, não haverá penalidade e você não perderá nenhum dos seus tratamentos regulares. Sair do estudo também não afetará seu tratamento médico.

- Apesar do seu nome não estar junto à amostra, haverá outros dados sobre você, como detalhes clínicos. Dessa forma, as descobertas desse estudo podem, algum dia, vir a ajudar outras pessoas que tenham as mesmas características que você. No entanto, também é possível, através desse tipo de estudo, que traços genéticos possam vir a ser associado ao seu grupo. Em alguns casos, isso poderia associar uma imagem negativa às pessoas com as mesmas características que você.

- Seu sangue ficará guardado no Brasil, no Biorrepositório no Instituto de Medicina Tropical/USP. Uma parte do seu sangue será enviada ao Blood Systems Research Institute, em São Francisco, nos Estados Unidos, para realização dos testes genéticos. Os pesquisadores americanos cumprirão as normas brasileiras. Após a realização desses testes, o restante do seu sangue enviado aos Estados Unidos será descartado, portanto seu sangue não ficará guardado nos Estados Unidos - apenas no Brasil.

- A cada nova pesquisa a ser realizada com o seu sangue, você será chamado para receber informações e será convidado a assinar um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Você poderá aceitar ou não participar de cada nova pesquisa.

### **Quem pode responder minhas dúvidas sobre o estudo?**

- Você pode conversar com o pesquisador sobre qualquer dúvida que tiver sobre esse estudo. Para isso, entre em contato com o pesquisador [nome(s)], endereço, telefone , email. . No horário .

• Você pode também tirar suas dúvidas com outros profissionais do hemocentro que não são os pesquisadores. Para isso, ligue para [nome(s)] no telefone

• Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) revisam os protocolos de pesquisa elaborados pelos pesquisadores e verificam se esses protocolos respeitam os participantes das pesquisas. Esses Comitês aprovam apenas os protocolos que estão de acordo com as resoluções sobre ética em pesquisa do Conselho Nacional de Saúde. O Comitê de Ética em Pesquisa XXX aprovou esse estudo. Se você tiver qualquer dúvida sobre aspectos éticos dessa pesquisa, pode entrar em contato pelo telefone XXX, endereço XXX, horário de funcionamento XXX. E mail: XXXX.

**Consentimento:**

Estou de acordo em responder livremente às questões durante as entrevistas, mesmo aquelas que considero confidenciais, e concordo que seja feita a coleta dos meus dados arquivados em prontuários do hemocentro. Autorizo a divulgação dos dados necessários à pesquisa, sem minha identificação.

Autorizo também a guarda dos dados clínicos e do material biológico aqui coletado pela instituição responsável e estou ciente de que meu sangue poderá ser enviado para outras instituições, inclusive do exterior, desde que para futuras pesquisas aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição depositária e, quando for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

**Declaro que li e entendi todas as informações e concordo com minha participação. Estou ciente de que tenho liberdade para retirar o meu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo algum do meu acompanhamento no hemocentro.**

Nome do participante da pesquisa:

\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Pesquisador

## QUESTIONÁRIO SCD ENTREVISTA - 1 ENTREVISTA - PARTE 1

### Maiores de 18 anos

1.1 : Peso:\_\_\_\_\_Kg

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 5.0 e 200.0 Kg ( )

Cadastrar posteriormente ( ) Sem resposta

1.2 : Altura:\_\_\_\_\_cm

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 30 e 250 cm ( )

Cadastrar posteriormente ( ) Sem resposta

1.3 : Pressão arterial sistólica:\_\_\_\_\_mmHg

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 50 e 250 mmHg ( )

Cadastrar posteriormente ( ) Sem resposta

1.4 : Pressão arterial diastólica:\_\_\_\_\_mmHg

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 10 e 120 mmHg ( )

Cadastrar posteriormente ( ) Sem resposta

1.5 : Saturação de oxigênio:\_\_\_\_\_%

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 70.0 e 100.0 % ( )

Cadastrar posteriormente ( ) Sem resposta

1.6 : Você está em tratamento com Hidroxiuréia atualmente?

( ) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente

1.7 : Você está participando de alguma pesquisa no momento?

( ) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente

Se o paciente não estiver participando de alguma pesquisa no momento, vá para a questão 2.0.1

1.7.1 - Qual é o nome do estudo? \_\_\_\_\_

(            ) Cadastrar posteriormente            (            ) Não sabe

1.7.2 - Qual é o nome do pesquisador? \_\_\_\_\_

(            ) Cadastrar posteriormente            (            ) Não sabe

1.7.3 - Qual é o nome da instituição responsável? \_\_\_\_\_

(            ) Cadastrar posteriormente            (            ) Não sabe

1.7.4 - Essa pesquisa envolve o uso de algum medicamento para você? (   ) 1-

Sim            (            ) 2- Não

(            ) Cadastrar posteriormente

Se a pesquisa não envolve uso de nenhum medicamento, vá para a questão 2.0.1

1.7.4.1 - Qual o nome do medicamento? \_\_\_\_\_

(            ) Cadastrar posteriormente            (            ) Não sabe

Fim do módulo 1

## **Questionário SCD Entrevista - 2- Entrevista - Parte 2**

### 2.0 Informações do participante

2.0.1 : Qual o sexo do participante?

(            ) 0-Masculino (            ) 1-Feminino

(            ) Cadastrar posteriormente



2.0.2 : Qual a idade do participante? \_\_\_\_\_ anos

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 150 anos (      )

Cadastrar posteriormente

As questões abaixo devem ser determinadas pela resposta do paciente no momento da entrevista:

2.1: Na sua opinião qual a cor da sua pele (classificação IBGE)?

(    ) Branco/Caucasiano

(      ) Preto/Negro

(      ) Asiática/Amarelo

(      ) Mulato/Pardo

(      ) Indígena

(      ) Outro

(      ) Cadastrar posteriormente      (    ) Não quis responder

Se o paciente respondeu "Outra" cor, especifique: 2.1.1: Se

outro, especifique:

\_\_\_\_\_

(      ) Cadastrar posteriormente

2.2: Quantos irmãos você tem? \_\_\_\_\_

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 20 (      )

Cadastrar posteriormente

Se o paciente não tem irmãos, vá para a questão 2.3

2.2.1 : Quantos irmãos têm o mesmo pai e a mesma mãe biológicos que você?

\_\_\_\_\_

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 20 (     )

Cadastrar posteriormente

2.2.2 : Dos seus irmãos que compartilham pelo menos um pai/uma mãe biológico, quantos tem a doença falciforme (não informar traço falciforme) \_\_\_\_\_

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 20

(     ) Cadastrar posteriormente

Perguntas sobre trabalho

Se o paciente tem menos de 16 anos, vá para a questão 2.4

2.3: Atualmente você está trabalhando?

(    ) 1- Sim (    ) 2- Não

(     ) Cadastrar posteriormente

Perguntas sobre escolaridade

Se o paciente tem menos de 6 anos, vá para a questão 2.7

2.4: Atualmente você está estudando?

(    ) 1- Sim (    ) 2- Não

(     ) Cadastrar posteriormente

2.5: Qual período mais elevado que você cursou ou está cursando?

(     ) Nunca fui a escola (     ) Ensino Fundamental básico (1ª a 5ª) (

) Ensino Fundamental Completo (     ) Ensino Médio 1º a 3º (Completo)

(     ) Alfabetização de adultos (     ) Curso Técnico

(     ) Curso Superior (     ) Mestrado

(     ) Doutorado

(     ) Cadastrar posteriormente

Perguntas sobre estado civil

Se o paciente tem menos de 18 anos, vá para a questão 2.7

2.6: Estado civil

ATUAL: ( )

Solteiro

( ) Morando juntos, não casados (

) Casado

( ) Separado / Divorciado

( ) Viúvo

( ) Cadastrar posteriormente

2.7: Incluindo você, quantas pessoas moram na sua casa? \_\_\_\_\_

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 20

( ) Cadastrar posteriormente

2.8: Você recebe algum tipo de benefício social?

( ) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder

Se o paciente não recebe nenhum tipo de benefício social, vá para a questão 2.9

2.8.1 : Qual o benefício social?

( caso haja mais de um benefício, favor separá-los por " ; ") (

) Cadastrar posteriormente ( ) Não sabe

2.9: Qual é a RENDA MENSAL aproximada da sua família? ( ) Menos que R\$700,00

( ) Entre R\$ 701,00 e R\$1.400,00

( ) Entre 1.401,00 a R\$3.000,00

( ) Entre R\$ 3.001,00 a R\$ 6.000,00

( ) Mais que R\$6.000,00

( ) Cadastrar posteriormente

( ) Não quis responder

( ) Não sabe

2.10 : Você tem plano de saúde? (

) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder

2.11 : Você recebeu transfusões de sangue em OUTRA(S) instituição(ões) nos últimos 12 meses?

( ) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não sabe

Se o paciente não recebeu transfusão de sangue em OUTRAS instituições nos últimos 12 meses, vá para a questão 2.12

2.11.1 : Quantas transfusões foram realizadas em OUTRA(S) instituição(ões) nos últimos 12 meses?

\_\_\_\_\_ transfusões em outra instituição

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 1 e 100 transfusões em outra instituição

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não sabe

2.11.2 : Qual (is) o(s) nome(s) da(s) OUTRA(S) instituição(ões) onde foi(ram) realizada(s) essa(s) transfusão(ões)? (favor separar as outras instituições por “ ; ”)

\_\_\_\_\_

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não sabe

2.12 : Desde que você foi diagnosticado como portador da Doença Falciforme, em quais. Estados você recebeu transfusão de sangue? (marque todas as opções que se aplicam).

Marque "Não se aplica" caso não tenha recebido transfusão ( )

Acre (AC)

( ) Alagoas (AL)

( ) Amapá (AP)

( ) Amazonas (AM)

( ) Bahia (BA)

- Ceará (CE)
- Distrito Federal (DF)
- Espírito Santo (ES)
- Goiás (GO)
- Maranhão (MA)
- Mato Grosso (MT)
- Mato Grosso do Sul (MS)
- Minas Gerais (MG)
- Pará (PA)
- Paraíba (PB)
- Paraná (PR)
- Pernambuco (PE)
- Piauí (PI)
- Rio de Janeiro (RJ)
- Rio Grande do Norte (RN)
- Rio Grande do Sul (RS)
- Rondônia (RO)
- Roraima (RR)
- Santa Catarina (SC)
- São Paulo (SP)
- Sergipe (SE)
- Tocantins (TO)
- Não sabe
- Não se aplica (nunca recebeu transfusão)
- Cadastrar posteriormente
- Não sabe
- Não se aplica

2.13 : Nos últimos 12 meses, quantas consultas não agendadas você fez a algum consultório médico, hospital, pronto socorro, ou clínica por causa da doença falciforme? \_\_\_\_\_ Dias

- Cadastrar posteriormente

Se o paciente tem menos de 6 anos, você chegou ao fim da Entrevista

2.14 : Nos últimos 12 meses, quantos dias de trabalho ou escola, você teve que faltar por causa da dor devido à doença falciforme? Caso você não trabalhe ou estude: Quantos dias você teve dificuldade em realizar suas atividades diárias, por causa da dor devido à doença falciforme? \_\_\_\_\_Dias

(        ) Cadastrar posteriormente

2.14.1 : Nos últimos 30 dias, quantos dias de trabalho ou escola, você teve que faltar por causa da dor devido à doença falciforme? Caso você não trabalhe ou estude: Quantos dias você teve dificuldade em realizar suas atividades diárias, por causa da dor devido à doença falciforme? \_\_\_\_\_Dias

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 30 Dias (

      ) Cadastrar posteriormente                      (    ) Não sabe

Menstruação - Pergunta sobre menstruação

*Se o paciente for do sexo masculino e tenha 18 ANOS OU MAIS, vá para a questão 2.18*

*Se o paciente for do sexo masculino e tenha MENOS 18 anos, você chegou ao fim da entrevista*

Agora nós iremos perguntar sobre gravidez e início do ciclo menstrual. Lembre-se de que suas respostas são confidenciais e o banco de dados para este estudo não inclui qualquer informação que possa ser usada para identificá-la pessoalmente.

2.15.1 : Você já teve a primeira menstruação? (

      ) 1- Sim                      (    ) 2- Não

(    ) Cadastrar posteriormente

*Se a paciente ainda NÃO teve sua primeira menstruação e tem 18 ANOS OU MAIS, vá para a questão 2.18*

*Se a paciente ainda NÃO teve sua primeira menstruação e tem MENOS 18 anos, você chegou ao fim da entrevista*

2.15.1.1 : Com qual idade você teve a primeira menstruação? \_\_\_\_\_

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 6 e 30

(            ) Cadastrar posteriormente

#### Perguntas sobre gravidez

*Se a paciente tiver MENOS de 18 anos, você chegou ao fim da entrevista*

2.16.1 : Você está grávida?

(            ) 1- Sim    (            ) 2- Não

(            ) Cadastrar posteriormente

2.16.2 : Você já esteve grávida alguma vez na vida? (excluir gravidez atual, se aplicável)

(            ) 1- Sim    (            ) 2- Não

(            ) Cadastrar posteriormente

*Se a paciente NUNCA ficou grávida e tem 18 ANOS OU MAIS, vá para a questão 2.18 Se a paciente NUNCA ficou grávida e tem MENOS 18 anos, você chegou ao fim da entrevista*

2.16.3.1 : Criança nascida viva e a termo: \_\_\_\_\_

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 20 (            )

Cadastrar posteriormente

2.16.3.2 : Criança nascida viva prematura: \_\_\_\_\_

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 20 (            )

Cadastrar posteriormente

2.16.3.3 : Gravidez incompleta, considerar aborto espontâneo, aborto induzido e natimorto: \_\_\_\_\_

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 20 (            )

Cadastrar posteriormente



2.16.4 : Alguma vez você já teve gravidez que resultou em nascimentos múltiplos? (por exemplo, gêmeos ou trigêmeos)

- (        ) 1- Sim        (        ) 2- Não  
(        ) Cadastrar posteriormente    (        ) Sem resposta

Se a paciente NUNCA teve gravidez que resultou em nascimento múltiplo e tem *18ANOS OU MAIS*, vá para a *questão 2.18*

Se a paciente NUNCA teve gravidez que resultou em nascimento múltiplo e tem *MENOS 18 anos*, você chegou ao fim da entrevista

Questões relacionadas a nascimento(s) múltiplo(s)

Nascimento múltiplo

- (        ) Gêmeos    (        ) Trigêmeos    (        ) Quadrigêmeos ou mais

2.16.4.1 - Marque o tipo de nascimento múltiplo:

- (        ) Cadastrar posteriormente

2.16.5 : Você já recebeu transfusão durante a gravidez? (

- ) 1- Sim    (        ) 2- Não  
(        ) Cadastrar posteriormente    (        ) Não sabe

Se a paciente NÃO recebeu transfusão durante a gravidez e tem *18 ANOS OU MAIS*, vá para a *questão 2.18*

Se a paciente NÃO recebeu transfusão durante a gravidez e tem *MENOS 18 anos*, você chegou ao fim da entrevista

2.16.5.1 : Você recebeu transfusão em mais de uma gravidez? Marque "Não se aplica" se a paciente teve apenas uma gravidez

- (        ) 1- Sim    (        ) 2- Não  
(        ) Cadastrar posteriormente    (        ) Não sabe    (        ) Não se aplica

Agora nós iremos perguntar sobre o uso de tabaco, álcool e drogas. Algumas pessoas podem ter usado essas substâncias e outras não. Estamos fazendo essas perguntas, porque elas podem nos ajudar a entender como melhor tratar a doença falciforme e quais os fatores que influenciam a doença. Lembre-se de que suas respostas são confidenciais e o banco de dados para este estudo não inclui qualquer informação que possa ser usada para identificá-lo pessoalmente.

Idade - Pulo idade homens e mulheres maiores de 18 anos questões 2.18.1

2.18 Questões relacionadas a fumo:

2.18.1 : Alguma vez na sua vida, você fumou cigarros?

( ) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder

Se "Sim" em 2.18.1,

2.18.1.1 : Durante toda a sua vida você já fumou pelo menos 100 cigarros? (100 cigarros = 5 maços)

( ) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder

2.18.1.2 : Nos últimos 30 dias, quantos dias você fumou cigarros? Caso o paciente não tenha fumado cigarros nos últimos 30 dias, preencha "0".\_\_\_\_\_Dias

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 30 Dias

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder ( ) Não sabe

2.18.2 : Alguma vez na sua vida você fumou cigarro de palha?

( ) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder ( ) Não sabe

Se "Sim" em 2.18.2,

2.18.2.1 : Nos últimos 30 dias, quantos dias você fumou cigarro de palha? Caso o paciente não tenha fumado cigarro de palha nos últimas 30 dias, preencha "0".

\_\_\_\_\_Dias

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 30 Dias

(            ) Cadastrar posteriormente    (            ) Não quis responder    (            ) Não sabe

2.18.3 : Alguma vez na sua vida você usou tabaco de mascar ou cheirar (também conhecido como rapé ou fumo)?

{            } 1- Sim    (            ) 2- Não  
{            } Cadastrar posteriormente    (            ) Não quis responder

Se "Sim" em 2.18.3,

2.18.3.1 : Nos últimos 30 dias, quantos dias você usou tabaco de mascar ou cheirar (também conhecido como rapé ou fumo)? Caso o paciente não tenha usado tabaco nos últimas 30 dias, preencha "0".\_\_\_\_\_Dias

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 30 Dias

(            ) Cadastrar posteriormente    (            ) Não quis responder    (            ) Não sabe

## 2.19 Questões relacionadas a bebida alcoólica

2.19.1 : Alguma vez na sua vida, você tomou bebida alcoólica (cerveja, vinho, cachaça, uísque, etc)?

(            ) 1- Sim    (            )

2- Não

(            ) Cadastrar posteriormente

(            ) Não quis responder

Se "Sim" em 2.19.1,

2.19.2 : Nos últimos 30 dias, quantos dias você bebeu pelo menos um copo de qualquer bebida alcoólica (cerveja, vinho, cachaça, whisky, rum, etc)? Caso o paciente não tenha ingerido bebida alcoólica nos últimas 30 dias, preencha "0".

\_\_\_\_\_Dias

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 30

(            ) Cadastrar posteriormente (            ) Não quis responder (            ) Não sabe

Se maior que "00" em 2.19.2,

2.19.3 : Durante os últimos 30 dias, nos dias em que você bebeu, quanto em média você bebeu por dia? Registrar o número de doses de acordo com a seguinte definição: 1 taça de vinho (160mL) = 1 dose

1 latinha de cerveja (350mL) = 1 dose

1 bebida contendo algum destilado (cachaça, vodca, uísque, rum, etc) = 1 dose

\_\_\_\_\_dose(s)

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 1 e 99 dose(s)

(            ) Cadastrar posteriormente (            ) Não quis responder (            ) Não sabe

2.19.4 : Quantos dias, nos últimos 30 dias, você ingeriu 5 ou mais doses (para homens) ou 4 ou mais doses (para mulheres) numa mesma ocasião, considerando todos os tipos de bebidas alcoólicas? \_\_\_\_\_Dias

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 30

(            ) Cadastrar posteriormente (            ) Não quis responder (            ) Não sabe

2.20 Questões relacionadas a outras drogas:

2.20.1 : Alguma vez na sua vida você usou maconha? (

) 1- Sim

(            ) 2- Não

(            ) Cadastrar posteriormente

(            ) Não quis responder

Se "Sim" em 2.20.1,

2.20.1.1 : Nos últimos 30 dias, quantos dias você usou maconha? Caso o paciente não tenha usado maconha nos últimas 30 dias, preencha "0". \_\_\_\_\_Dias

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 30 Dias

(            ) Cadastrar posteriormente (            ) Não quis responder (            ) Não sabe

2.20.2 : Alguma vez na sua vida você usou crack?

( ) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder

Se "Sim" em 2.20.2,

2.20.2.1 : Nos últimos 30 dias, quantos dias você usou crack? Caso o paciente não tenha usado crack nos últimos 30 dias, preencha "0".\_\_\_\_\_Dias

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 30 Dias

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder ( ) Não sabe

2.20.3 : Alguma vez na sua vida você usou drogas injetáveis ilegais? (

) 1- Sim ( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder

Se "Sim" em 2.20.3,

2.20.3.1 : Nos últimos 30 dias, quantos dias você usou drogas injetáveis ilegais? Caso o paciente não tenha usado drogas injetáveis ilegais nos últimos 30 dias, preencha "0".

\_\_\_\_\_Dias

O valor de entrada deve estar dentro do intervalo entre 0 e 30 Dias

( ) Cadastrar posteriormente ( ) Não quis responder ( ) Não sabe

Se "00" em 2.20.3.1,

2.20.3.2 : Quais a(s) droga(s) injetável(is) ilegal (is) que você esta usando atualmente?

(favor separar as outras drogas injetáveis ilegais por “ ; ”)\_\_\_\_\_

( ) Cadastrar posteriormente

2.20.4 : Você atualmente usa quaisquer outras substâncias não prescritas ou não recomendadas pelo seu médico?

( ) 1- Sim

( ) 2- Não

( ) Cadastrar posteriormente

( ) Não quis responder

Se "Sim" em 2.20.4,

2.20.4.1 : Qual (is) a(s) substância(s) não prescrita(s) ou não recomendada(s) pelo seu médico você está usando? (favor separar as outras substancias por “ ; ”)

---

(        ) Cadastrar posteriormente    (        ) Não quis responder    (        )

Não sabe

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil e REDSIII

**Pesquisador:** Ester cerdeira Sabino

**Área Temática:** Área 8. Pesquisa com cooperação estrangeira.

**Versão:** 5

**CAAE:** 02790812.0.1001.0065

**Instituição Proponente:** FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

**Patrocinador Principal:** NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 347.972

**Data da Relatoria:** 29/07/2013

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se da análise de recurso, razão pela qual o item em questão faz parte do Parecer inicial.

**Objetivo da Pesquisa:**

Trata-se da análise de recurso, razão pela qual o item em questão faz parte do Parecer inicial.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Trata-se da análise de recurso, razão pela qual o item em questão faz parte do Parecer inicial.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa propõe a formação de banco de dados e de amostras armazenadas de indivíduos portadores de anemia falciforme no Brasil possibilitando o desenvolvimento de novos exames, tratamentos ou produtos que terão impacto na terapia transfusional da população falciforme no Brasil.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide abaixo em "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Vide abaixo em "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

1. Na pág. 4/7 do relatório de pesquisa lê-se: "Assim como em qualquer meio de armazenamento

**Endereço:** - SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.750-521

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5878

**E-mail:** conep@saude.gov.br

**Aprovação CONEP**



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança das informações pessoais e genéticas do paciente". É considerado eticamente inaceitável que o pesquisador responsável não garanta o sigilo e a confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa. Solicita-se adequação.

**RESPOSTA:** Para garantir a confidencialidade e sigilo dos participantes da pesquisa, nenhuma amostra será identificada nominalmente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.

**ANÁLISE:** A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações nos documentos intitulados "Anexo 3 TCLE adulto A e C.docx", página 3 de 6, item "Riscos de confidencialidade"; "Anexo 5 TCLE adulto B.docx", página 3 de 5, item "Riscos de confidencialidade"; "Anexo 4 TCLE menores A e C.docx", página 3 de 6, item "Riscos de confidencialidade"; "Anexo 6 TCLE menores B.docx", página 3 de 5, item "Riscos de confidencialidade". **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV, 1.b, que exige que o TCLE descreva "os desconfortos e riscos possíveis", a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: "existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança".

Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis.

Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida):

"Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** .conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

nome de cada participante da pesquisa.¿

Conforme solicitado, esse trecho foi alterado nos seguintes documentos: ¿TCLE adulto A e C julho 2013¿, ¿TCLE adultos B julho 2013¿.

Nos documentos ¿TCLE menores A e C julho 2013¿ e ¿TCLE menores B julho 2013¿, o trecho foi alterado para:

¿Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter os dados da criança ou adolescente, pelo qual você é responsável, em sigilo e garantir a privacidade dele/dela. Para garantir a confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com o nome da criança ou do adolescente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.¿

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Na página 4/7, item "Metodologia Proposta", lê-se: "Trata-se de um estudo longitudinal multicêntrico a ser desenvolvido com o acompanhamento por três anos da história clínica do paciente com doença falciforme. Estudos observacionais descritivos e comparativos serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa". Solicita-se que sejam detalhadas todas as etapas metodológicas a serem cumpridas para o desenvolvimento da pesquisa.

RESPOSTA: Este é um estudo de coorte onde um número considerável de variáveis será coletado (as variáveis estão descritas no apêndice do questionário). As frequências básicas destas variáveis ainda não são conhecidas. Inicialmente, será feita uma distribuição de frequências, para que possamos avaliar como as variáveis se comportam. Então, na medida em que conhecermos as frequências básicas das doenças poderá ser calculado o poder para determinadas análises associativas. O plano de análise inicial será o seguinte:

Distribuição das frequências demográficas - análise das características demográficas da população estudada: idade, sexo, cor da pele, escolaridade, dentre outras. Distribuição das complicações da Doença Falciforme na população estudada. Correlações entre as variáveis demográficas, sociais com as patologias apresentadas e o tratamento realizado pelos centros. Comparação dos centros entre si, tendo em vista as características da população e as complicações e quadro clínico, evolução da doença, tipo de tratamentos. A priori não poderemos descrever todas as análises possíveis, podemos descrever e estamos fazendo todas as variáveis que serão colhidas (o questionário foi anexado). Se houver qualquer proposta de modificação em relação ao tipo de

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO-A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

informação coletada ou exame realizado será feita uma re-submissão ao CEP, para aprovação prévia. Todos os procedimentos de análise e seus resultados, bem como as publicações produzidas serão reportados nos relatórios anuais do projeto.

**ANÁLISE:** A pesquisadora responsável apresenta como resposta a esta pendência, a descrição das etapas metodológicas a serem cumpridas durante o estudo. Entretanto não foi descrito no item "Metodologia Proposta" do projeto de pesquisa, as etapas a serem cumpridas durante o estudo. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** segue em anexo o projeto, arquivo "Projeto Falciforme julho 2013" incluindo no item Metodologia as etapas metodológicas descritas acima.

**ANÁLISE:** PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Na página 4/7, item "Metodologia Proposta", lê-se: "Estudos observacionais descritivos e comparativos serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa". É necessário que sejam esclarecidos quais os estudos que serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa e quais estratégias metodológicas serão utilizadas para o desenvolvimentos dos mesmos. Solicita-se adequação.

**RESPOSTA:** Esta questão está respondida no item 2, acima.

**ANÁLISE:** A pesquisadora responsável apresenta como resposta a esta pendência, a descrição das etapas metodológicas a serem cumpridas durante o estudo. Entretanto não foi descrito no item "Metodologia Proposta" do projeto de pesquisa, quais os estudos que serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa e quais estratégias metodológicas serão utilizadas para o desenvolvimento dos mesmos. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** Todos os estudos foram descritos no projeto de pesquisa. Segue em anexo o projeto, incluindo no item Metodologia as etapas metodológicas descritas acima. O que queremos dizer com estudos observacionais é, por exemplo: suponhamos que 600 casos apresentem síndrome torácica aguda. Se isso acontecer teremos numero suficiente para fazer uma análise sobre as variáveis associadas a esta morbidade entre pacientes com anemia falciforme. Entretanto, caso essa síndrome seja encontrada em apenas 6 indivíduos, não será possível achar correlação com esta morbidade. Nós não sabemos a priori qual a frequência das comorbidades. No entanto enviaremos relatórios anuais aos CEP e informaremos todos os achados e os novos passos.

**ANÁLISE:** PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quanto ao TCLE intitulado "TCLE para adulto, etapas A e C.pdf":

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br





## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

- a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- b) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- c) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

f) Na página 2/5 do documento, item "O que vai acontecer se eu concordar em participar do estudo e doar meu material biológico?" lê-se: "Suas amostras ficarão armazenadas permanentemente no repositório". É importante que seja estabelecido o tempo de guarda do material biológico no repositório. O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos (item 12 da Resolução CNS 441). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Em atenção à solicitação do parecer CONEP e à Resolução 441/11, item 12.I, o trecho foi alterado para: "Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização dessa pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais, caso o Biorrepositório seja renovado pelo Comitê de Ética".

ANÁLISE: O trecho alterado acima citado pelo pesquisador responsável, não se encontra de forma idêntica (ipsis litteris) ao apresentado no documento intitulado "TCLE para adulto, etapas A e C.pdf", apesar do sentido da frase continuar o mesmo. PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: Conforme solicitado, o trecho "Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização dessa pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais, caso o Biorrepositório seja renovado pelo Comitê de Ética" foi recortado e colado nos anexos "TCLE adultos A e C julho 2013" e "TCLE menores A e C julho 2013".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

g) Nas páginas 2 e 3/5, do documento, item "Riscos de confidencialidade" lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Contudo, trabalharemos muito para manter seus dados em sigilo". É considerado eticamente inaceitável a não garantia do pesquisador responsável quanto à confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Foi acrescentada a seguinte frase: "Para garantir sua confidencialidade e sigilo, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

**ANÁLISE:** A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações obtidas. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV, 1.b, que exige que o TCLE descreva "os desconfortos e riscos possíveis", a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: "existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança". Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis. Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa." Conforme solicitado, o trecho acima foi alterado no anexo "TCLE adultos A e C julho 2013".

**ANÁLISE:** PENDÊNCIA ATENDIDA.

- h) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- i) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- j) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- k) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- l) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- m) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- n) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

5. Quanto ao TCLE intitulado "TCLE para adultos etapa B.pdf":

a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

6. No documento TCLE intitulado "TCLE para adultos etapa B.pdf":

a) Nas páginas 2 e 3/4 do documento, item "Riscos de confidencialidade", lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Contudo, trabalharemos muito para manter os seus dados em sigilo". O termo "trabalharemos muito para manter os seus dados em sigilo" não traz a garantia do pesquisador responsável quanto à manutenção da confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa, o que é eticamente inaceitável. Solicita-se adequação. RESPOSTA: Foi acrescentada a seguinte frase, na sequência da frase citada: "Para garantir sua confidencialidade e sigilo, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos, como por exemplo, AB123. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações dos documentos. Ademais, a frase não se encontra de forma idêntica (Ipsis litteris) ao apresentado no documento intitulado "Anexo 5 TCLE adulto B.docx". PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV, 1.b, que exige que o TCLE descreva "os desconfortos e riscos possíveis", a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: "existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança.". Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis.

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): *¿* Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa. *¿* Conforme solicitado, o trecho acima foi alterado no anexo *¿* TCLE adulto B julho 2013 *¿*.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- b) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- c) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- f) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

7. Quanto ao TCLE intitulado "TCLE para menores etapas A e C.pdf":

- a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

b) Na página 2/5 do documento, item: "O que vai acontecer se eu concordar com a participação do meu depende no estudo e doação material biológico dele?", lê-se: "As amostras do paciente ficarão armazenadas permanentemente no repositório". Deve ser informado que as amostras que constituirão o biorrepositório poderão ser armazenadas por até 10 anos, de acordo com o Art. 1º, item 12 da Resolução CNS 441/2011: "O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos.". Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Em atenção à solicitação do parecer CONEP e à Resolução 441/11, item 12.I e 12.II, o trecho foi alterado para: "Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização dessa pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais caso o Comitê de Ética em Pesquisa aprove".

ANÁLISE: A pesquisadora responsável acrescentou a frase ao documento intitulado "Anexo 4 TCLE menores A e C.docx", esclarecendo o tempo de permanência das amostras em Biorepositório, em

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

atendimento a essa solicitação. Entretanto, não retirou a frase do parágrafo em que é dito: "As amostras do paciente ficarão armazenadas permanentemente no repositório", o que pode vir a gerar dúvidas aos participantes em relação ao tempo de retenção do material biológico coletado, se permanentemente ou se por dez anos. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** O trecho: "As amostras do paciente ficarão armazenadas permanentemente no repositório", foi excluído do TCLE menores A e C julho 2013 e do TCLE adultos A e C julho 2013.

**ANÁLISE:** PENDÊNCIA ATENDIDA.

c) Na página 3/5 do documento, item "Riscos de confidencialidade", lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Contudo, trabalharemos muito para manter os dados do paciente em sigilo." O termo "trabalharemos muito para manter os seus dados em sigilo" não traz a garantia do pesquisador responsável quanto à manutenção da confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa, o que é eticamente inaceitável. Solicita-se adequação.

**RESPOSTA:** Foi acrescentada a seguinte frase: "Para garantir sua confidencialidade e sigilo, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

**ANÁLISE:** A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações dos documentos. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

**RECURSO:** Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV, 1.b, que exige que o TCLE descreva os desconfortos e riscos possíveis, a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis.

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte\* **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): **¿Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter os dados da criança ou adolescente, pelo qual você é responsável, em sigilo e garantir a privacidade dele/dela. Para garantir a confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com o nome da criança ou do adolescente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.¿** Conforme solicitado, o trecho acima foi alterado no anexo **¿TCLE menores A e C julho 2013¿**.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- f) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

8. Quanto ao documento TCLE para menores etapa B:

- a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

b) Na página 3/4 do documento, item "Riscos de confidencialidade", lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança.". É eticamente inaceitável que o pesquisador não garanta a confidencialidade dos dados coletados e originados durante a realização da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Foi incluído o seguinte: "Para garantir a confidencialidade e sigilo do paciente, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações dos documentos. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva os desconfortos e riscos possíveis, a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis. Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter os dados da criança ou adolescente, pelo qual você é responsável, em sigilo e garantir a privacidade dele/dela. Para garantir a confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com o nome da criança ou do adolescente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa. Conforme solicitado, alteramos o trecho acima no anexo TCLE menores B julho 2013.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- c) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

9. Solicita-se que seja elaborado e apresentação dos Termos de Assentimento aos participantes menores de 18 anos. Os documentos devem ser elaborados em linguagem adequada às diferentes faixas etárias, podendo ser ilustrado.

RESPOSTA: Foram incluídos 3 modelos de Termos de Assentimento.

ANÁLISE:

a-Na página 1/3 do documento intitulado "CD REDS Aim B Assent Control Group\_Portuguese receberam transfusão enviado.docx". O título da pesquisa apresentado no documento não é o mesmo apresentado na Folha de Rosto (mesmo se tratando de uma segunda fase de pesquisa, o título original deverá constar no documento, com um breve esclarecimento da fase da pesquisa).

Recurso: Incluímos, na verdade, 2 Termos de Assentimentos, agora renomeados para

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

Assentimento A e C julho 2013 e Assentimento B julho 2013. Para atender à solicitação CONEP, incluímos nos 2 Termos de Assentimento o título original e o de cada subprojeto. Incluímos ainda um breve esclarecimento da fase da pesquisa. O texto do Assentimento A e C julho 2013 ficou assim: PROJETO: Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil - REDSIII Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização. Este é o primeiro subprojeto onde vamos coletar informações e sangue de crianças que tenham a mesma doença que você. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender porque o sangue transfundido causa ou não reação em você. Incorporamos essa alteração também no TCLE Adulto A e C julho 2013, esse trecho foi alterado para: Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil REDS III Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização. Você está sendo convidado a participar desse primeiro subprojeto, onde vamos coletar informações e sangue de pessoas que tenham a mesma doença que você. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender porque o sangue transfundido causa ou não reação em você. Incorporamos essa alteração também no TCLE menores A e C julho 2013, esse trecho foi alterado para: Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil REDS III - Parte I. Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização.

O paciente, menor de 18 anos, sob sua responsabilidade, está sendo convidado a participar desse primeiro subprojeto, onde vamos coletar informações e sangue de pessoas que tenham a doença falciforme. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender porque o sangue transfundido causa ou não reação nas crianças ou adolescentes. O texto do Assentimento B julho 2013 ficou assim: ...projeto Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil REDSIII. Sub-projeto: Mudanças nos perfis de expressão do RNAm e perfis de quimiocinas/citocinas associados a transfusões em subpopulações falciformes selecionadas. Estamos convidando você a fazer parte desta pesquisa para entender melhor o que ocorre no sangue dos pacientes com doença falciforme após a transfusão de sangue. Incorporamos essa alteração também no TCLE menores B julho 2013, esse trecho foi alterado para:

Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil REDS III Sub-projeto: Mudanças nos perfis de expressão do RNAm e perfis de quimiocinas/citocinas associados a transfusões em subpopulações falciformes selecionadas. O paciente, menor de 18 anos que esta sob sua responsabilidade, está sendo convidado a participar desta etapa, que tem o

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.750-521  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

objetivo de caracterizar o que ocorre no sangue dos pacientes com doença falciforme após a transfusão de sangue. ζ Incorporamos essa alteração também no ζTCLE adultos B julho 2013ζ, a redação ficou assim: ζ Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil ζ REDS III Sub-projeto: ζMudanças nos perfis de expressão do RNAm e perfis de quimiocinas/citocinas associados a transfusões em subpopulações falciformes selecionadasζ. Você está sendo convidado a participar desta etapa, que tem o objetivo de caracterizar a resposta imunológica e as variações genéticas que ocorrem após a transfusão de sangue em pacientes com doença falciforme. ζ Desta maneira, os dois termos de assentimento e os 4 TCLE informam o título da pesquisa, tal como consta na folha de rosto, o título do respectivo subprojeto e um breve esclarecimento da fase da pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

b-Na página 1/3 do documento intitulado "SCD REDS Aim B Assent Control Group\_Portuguese receberam transfusão enviado.docx", na frase: "Você pode escolher se deseja ou não que fazer parte deste estudo.". O texto necessita de revisão gramatical.

c-Na página 1/3 do documento intitulado "CD REDS Aim B Assent Control Group\_Portuguese receberam transfusão enviado.docx", na frase: "Eu tenho que participar deste estudo de pesquisa? Você não tem que participapr nesta pesquisa, se você não quiser.". O texto necessita de revisão gramatical.

d-Na página 2/3 do documento intitulado "SCD REDS Aim B Assent Control Group\_Portuguese receberam transfusão enviado.docx", na frase: "Sempre que possível, iremos colher amostra de sangue junto com o sangue que precisa ser colhido para o seu tratamento, mas algumas vezes isso não será possível e teremos que colher uma amostra de sangue só para a pesquisa". A frase está redigida de maneira confusa. Deverá ser escrita de forma mais clara e compreensível.

e-Na página 1/3 do documento intitulado "Informed Assent Aim A and C in Portuguese enviado.docx" O título da pesquisa apresentado no documento não é o mesmo apresentado na Folha de Rosto (mesmo se tratando de uma segunda fase de pesquisa, o título original deverá constar no documento, com um breve esclarecimento da fase da pesquisa).

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: Esta resposta encontra-se no item 9a, acima.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

### Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde  
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br



COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

BRASILIA, 06 de Agosto de 2013

Assinador por:

**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
(Coordenador)

**Endereço:** SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.750-521

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5878

**E-mail:** conep@saude.gov.br



## Aprovação CEP

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP

### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil  $\zeta$  REDSIII

**Área Temática:** Área 8. Pesquisa com cooperação estrangeira.

**Pesquisador:** Ester cerdeira Sabino

**Versão:** 2

**Instituição:** Fundação Faculdade de Medicina - ICESP

**CAAE:** 02790812.0.1001.0065

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 75795

**Data da Relatoria:** 08/08/2012

#### Apresentação do Projeto:

A doença falciforme (DF) é um tipo de doença do sangue, hereditária das mais prevalentes que existem, com milhões de pessoas afetadas no mundo, sendo que aproximadamente 300.000 crianças nascem com a doença a cada ano. Sua patologia e mecanismos patofisiológicos são complexos e as pessoas acometidas pela doença sofrem graves complicações em praticamente todos os órgãos e sistemas corporais.

O Brasil tem atualmente entre 25.000 e 30.000 casos de doença falciforme e aproximadamente 7 milhões de portadores heterozigotos (AS), com o nascimento, por ano, de cerca de 3.500 novos bebês com a doença. A prevalência, o acompanhamento e assistência médica variam consideravelmente por estado. No Brasil, pacientes falciformes normalmente recebem atendimento na rede de hemocentros públicos ou universidades. Entretanto, muitos casos ainda permanecem sem diagnóstico ou com tratamento inadequado.

No período entre 2001 e 2005, o governo brasileiro elaborou uma série de novos regulamentos sobre a doença introduzindo a triagem de crianças para doença falciforme e o maior cuidado no acompanhamento dos casos.

Entretanto, não há ainda uma base de dados nacional ou uma rede organizada para pesquisas na área.

Pacientes com DF necessitam de transfusões intermitentemente para manifestações agudas, e a síndrome torácica aguda (STA) é o indicativo mais comum nesta situação. O estudo de um grupo americano sobre a STA, demonstrou que transfusões durante STA aumentam a oxigenação em média de 63 a 71mmHg demonstrando que a transfusão pode aliviar a disfunção de órgãos em portadores de DF. Investigações na caracterização da modulação imunológica pós-transfusão podem ajudar a elucidar os mecanismos dos benefícios transfusionais nos pacientes com doença falciforme.

O uso de uma base de dados centralizada está bem estabelecido na população com doença falciforme dos EUA, desde a criação, em 1978, da coorte do Estudo Cooperativo da Doença Falciforme dos EUA (US Cooperative Study of Sickle Cell Disease). Esta coorte ajudou a definir a história natural da doença e estabeleceu as bases para décadas de pesquisas que continuam a orientar o gerenciamento atual da doença. Baseado neste sucesso, os Centros Inclusivos de Doença Falciforme (Comprehensive Sickle Cell Centers  $\zeta$  CSCC) lançaram o CSCC Collaborative Data Project (CSCC C-Data) sob a direção do NHLBI em 2004. Esta base de dados envolveu avaliação exaustiva de complicações clínicas e parâmetros laboratoriais de todos os pacientes inscritos e rendeu muitas publicações importantes. Um protocolo auxiliar para coletar e armazenar o material biológico de pacientes inscritos no C-Data foi desenvolvido em 2005.

O Projeto Colaborativo de Dados (CSCC C-Data) e o protocolo genótipo-fenótipo relacionado servirão como um modelo para o estabelecimento da base de dados abrangente de informações clínicas e material biológico para a população falciforme do Brasil, sendo adaptados à realidade brasileira pelo grupo de pesquisadores deste estudo.

O estudo propõe o desenvolvimento de uma base de dados abrangente da população brasileira, com informações clínicas detalhadas, e a criação de um estoque de amostras biológicas (biorrepositório). O biorrepositório será no Laboratório de Virologia e Hematologia Tropical do Instituto de Medicina Tropical (IMT) da Universidade de São Paulo. Não será necessária a formação de um biorrepositório no exterior, pois as amostras serão enviadas apenas para a realização dos testes específicos previstos nos objetivos do projeto. Todo o material biológico humano, coletado e armazenado será mantido conforme normas técnicas, éticas e operacionais da instituição responsável e sob gerenciamento da pesquisadora principal, Ester Cerdeira Sabino, e estando de acordo com as normas da resolução CNS 347/2005 e 441/2011.

Em uma nova etapa do projeto, para avaliar o impacto das transfusões de sangue, serão selecionados pacientes para o estudo, de mudanças nos perfis de expressão do RNAm através do sistema Illumina



HumanHT-12 v3 Expression BeadChip, de perfis de quimiocinas através de ensaios "multiplex", assim como o estudo de genotipagem para identificar polimorfismos de um único nucleotídeo, estudo associados com aloimunização de hemácias. Amostras serão enviadas para o Laboratório Central do REDS III (Blood Systems Research Institute (BSRI) - Estados Unidos), onde serão realizados estes estudos. A remessa das amostras será feita com a autorização concedida pelo CNPq, publicada no Diário Oficial 16022012 Portaria 129 (anexo), obedecendo à legislação brasileira vigente para remessa das amostras biológicas para o exterior. O estudo envolve participação de 3 hemocentros públicos brasileiros: Fundação Hemominas (Minas Gerais), Fundação Hemope (Pernambuco) e Fundação Hemorio (Rio de Janeiro).

#### Recrutamento de pacientes:

Antes de qualquer procedimento, o sujeito da pesquisa será solicitado a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Para cada etapa do estudo terá um TCLE específico. TCLE Parte I será para registrar a concordância do paciente em participar das etapas A e C. TCLE Parte II foi elaborado para aceite do paciente na etapa B. Para pacientes menores de 18 anos, o consentimento devera ser assinado pelos pais ou responsáveis.

Na etapa A espera-se inscrever aproximadamente de 6 a 7 mil pacientes com doença falciforme no estudo (70-80% dos 9000 existentes nos três hemocentros). Na etapa B será utilizado um painel de análise de quimiocinas e citocinas para avaliar mudanças em mediadores inflamatórios pós-transfusionais. Participarão dessa etapa 200 pacientes portadores de Doença Falciforme com histórico de transfusão, 200 pacientes hospitalizados com síndrome torácica aguda e 100 pacientes não transfundidos como controles. Na etapa C, serão selecionados do banco de dados 500 pacientes aloimunizados e 500 não aloimunizados, para caracterização de autoanticorpos e comparação da base genética.

#### Objetivo da Pesquisa:

Criar uma base de dados e um biorrepositório para estudo da doença falciforme na população brasileira para estudos futuros.

#### Detalhamento:

- ↳ Estruturar uma base de dados eletrônica centralizada e abrangente sobre doença falciforme centralizando dados clínicos, laboratoriais e históricos de transfusões de pacientes atendidos nos três hemocentros participantes;
- ↳ Estabelecer um banco de amostras para dar suporte a estudos biológicos sobre a patogenia falciforme e complicações transfusionais;
- ↳ Caracterizar a modulação imunológica e as mudanças na expressão do RNAm que ocorrem após a transfusão em pacientes com doença falciforme, pela análise de painéis de citocinas e perfis da expressão genética serial;
- ↳ Investigar a expressão genética e mudanças protéicas que ocorrem com a transfusão de sangue, investigar também as bases genéticas da aloimunização em pacientes com doença falciforme.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Risco/desconforto:

Na coleta de sangue: pode causar uma dor leve quando a agulha é introduzida na veia, mas normalmente, não a longo prazo. Após o sangue ser coletado pode haver um pequeno hematoma onde a agulha foi inserida, que pode durar algumas horas ou dias.

Em ocasiões muito raras pode haver pequeno ferimento ou infecção onde a agulha foi inserida.

Risco na confidencialidade dos dados armazenados - As informações prestadas são confidenciais com a garantia de que o nome dos pacientes, seus dados pessoais e genéticos não serão usados em nenhum relatório publicado de pesquisa.

##### Benefícios:

Consta no TCLE que os participantes do estudo não terão nenhum benefício imediato direto, nem mesmo financeiro, no entanto através desta base de dados que será gerada, a pesquisa poderá ter um impacto na terapia transfusional para a população de doença falciforme no Brasil através do desenvolvimento de novas drogas, exames, tratamentos ou produtos, inclusive de valor comercial.



**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é uma iniciativa muito importante a longo prazo na medida em que pode trazer benefícios para os pacientes com a doença falciforme no Brasil. Investigações na modulação imunológica pós-transfusão podem ajudar a elucidar os mecanismos dos benefícios transfusionais aos pacientes com doença falciforme.

O TCLE nos seus termos está de acordo com a resolução CNS 196/96 e 441 de 12 maio de 2011 e por envolver uma instituição fora do Brasil, - Blood Systems Research Institute (BSRI) - Estados Unidos- existe também um documento formal desta Instituição declarando estar em cumprimento com a resolução 196/96. Diante do exposto e considerando que a metodologia, a avaliação de riscos/benefícios, procedimentos, e a utilização dos sujeitos na pesquisa (TCLE) está em conformidade com as exigências das resoluções do CNS/CONEP (196/96) pertinentes ao estudo com seres humanos e 441/11 relacionado ao uso de biorrepositório, este Comitê de Ética (CEP) se manifesta pela aprovação deste projeto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Nada a declarar

**Recomendações:**

Nada a Declarar

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Considerando que a metodologia, a avaliação de riscos/benefícios, procedimentos, e a utilização dos sujeitos na pesquisa (TCLE) está em conformidade com as exigências das resoluções do CNS/CONEP (196/96) pertinentes ao estudo com seres humanos e 441/11 relacionado ao uso de biorrepositório, este Comitê de Ética (CEP) se manifesta pela aprovação deste projeto.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

SAO PAULO, 16 de Agosto de 2012

---

Assinado por:  
Roger Chammas



## Aprovação CEP FMUSP

 <b>MEDICINA</b>  <b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>		
<b>COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP</b>		
<b>NÚMERO DE PROJETO</b> <small>(Preenchimento do CEP)</small>	<b>TIPO (humano, banco de dados, metadisse...)</b> <small>(Preenchimento do Pesquisador)</small>  Banco de dados	<b>Instituto:</b> <small>(Preenchimento do Pesquisador)</small> Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**1 - Título do Protocolo de Pesquisa:**

Fatores associados à presença de úlceras de pernas na coorte de Doença Falcoforme, REDSII, Brasil, 2013-2017.

**2 - Este Projeto envolve:**

Pacientes HC ..... (  ) Sim (  ) Não

Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa) ..... (  ) Sim (  ) Não

Documentos HC (Prontuários e Outros) ..... (  ) Sim (  ) Não

Materiais estocados no HC ..... (  ) Sim (  ) Não

Peças anatómicas de cadáveres ..... (  ) Sim (  ) Não

**3 - Pesquisador Responsável:**

**3.1 - Endereço virtual de Curriculum Lattes Atualizado (Máx. 6 meses):** <http://lattes.cnpq.br/8552118818432525>

**3.2 - Graduação:** Medicina

1

3.3 – Instituição de vínculo do Pesquisador: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**4 – Pesquisador Executante:**

4.1 – Endereço virtual de Curriculum Lattes Atualizado (Máx. 6 meses):  
<http://lattes.cnpq.br/9736018103295590>

4.2 – Graduação: Ciências Biológicas

4.3 – Instituição de vínculo do Pesquisador:

5 – Possui co-autores? (  ) Sim (  ) Não

5.1 – Nome dos co-autores: Valquíria Reis de Souza, Ester Carneira Sabino, Anna Bárbara Carneiro Proietti, Paula Loureiro, Paula Frayman Blatytz, Marlene Garanito, Brian Custer, Shannon Kelly, Cláudia Maximo, Carolina Miranda, Tassila Salomon, Barbara Malta, Franciane Mendes, Liliana Preiss.

6 – Onde a Pesquisa será realizada? (Departamento, Instituição, UIM...)

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

7 – Haverá utilização de amostras provenientes de necropsia? (  ) Sim (  ) Não

7.1 – Possui o Termo de SVD (Serviço de Verificação de Óbitos)? (  ) Sim (  ) Não

8 – O projeto envolverá OGM (Organismo geneticamente modificado)? (  ) Sim (  ) Não

8.1 – Possui a anuência da CIBio (Comissão Interna de Biossegurança)? (  ) Sim (  ) Não

9 – O projeto envolve Transplante de Órgãos e Tecidos? (  ) Sim (  ) Não

9.1 – Possui anuência da CTOT (Comissão de Transplante de Órgãos e Tecidos)? (  ) Sim (  ) Não

10 – O projeto envolve animais? (  ) Sim (  ) Não

11 – Existe entidade externa envolvida? (  ) Sim (  ) Não

11.1 – Nome da Instituição: Fundações Hemominas, Hemope e Hemorio

12 – Possui Participação estrangeira? ( x ) Sim ( ) Não

12.1 – Nome da Instituição: Blood System Research Institute

13 – O projeto é multicêntrico? ( x ) Sim ( ) Não

13.1 – Nome das Instituições participantes: Fundação Hemominas (MG), Fundação Hemope (PE), Fundação Hemorio (RJ), ITACI- Instituto de tratamento do Câncer Infantil (SP).

14 – Há outros serviços / divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa? (Incluir carta de anuência) ( x ) Sim ( ) Não

14.1 – Quais: ITACI-Instituto de tratamento do Câncer Infantil

15 – Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação:

Mestrado

16 – Investigação (Prospectiva / Retrospectiva)

Retrospectiva

17 – Materiais e métodos:

Foi realizado um estudo transversal em pacientes com e sem úlceras de perna que participaram da coorte brasileira de Doença Falciforme do Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III) de 2013 a 2017. As características sociodemográficas dos participantes foram avaliadas entre aqueles com e sem úlcera de perna. Os participantes foram recrutados na Fundação Hemominas (MG), na Fundação Hemope (PE), na Fundação Hemorio (RJ) e no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (SP) durante o desenvolvimento do projeto REDS III, onde foi aplicada uma entrevista sobre características sócio-demográficas e hábitos de vida. Além disso, foi feita uma revisão de seus registros médicos e a coleta de amostras de sangue para exames laboratoriais, incluindo genótipos da Anemia Falciforme.

18 – Gênero, classificação da pesquisa:

Estudo observacional, transversal, analítico.

19 – Áreas temáticas previstas na Res. 466/2012:

R14 - pesquisa envolvendo seres humanos - pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos;

**20 – Patrocínio:**

Financiamento próprio

**21 – Valor do financiamento:****22 – Cronograma de execução da pesquisa:**

4º trimestre 2017 = Revisão de literatura e aprovação do projeto

1º trimestre 2018 = Revisão de literatura

2º trimestre 2018 = Revisão de literatura

3º trimestre 2018 = Extração e análise dos dados

4º trimestre 2018 = Extração e análise dos dados

1º trimestre 2019 = Elaboração da dissertação

2º trimestre 2019 = Elaboração do manuscrito para publicação

3º trimestre 2019 = qualificação

4º trimestre 2019 = revisão do texto

1º trimestre 2020 = revisão do texto

2º trimestre 2020 = apresentação da dissertação de mestrado

**23 – Assinaturas**

Jr. Cesar de Almeida Melo  
Chefe de Dept. de Anest.  
COP 05, 567 - FFCM/UFPA

*Cesar de Almeida Melo*

Assinatura, data e Carimbo do Pesquisador

Aprovado "ad-externum" pelo Conselho de Pós-graduação em 15/07/18  
Pesquisa de Faculdade de Medicina do USP - COP 05, 567 - FFCM/UFPA

*Rosa Maria Rodrigues Pereira*

Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Assinatura, data e carimbo do Chefe de Departamento

(onde a pesquisa será realizada)

**Plataforma Brasil** MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP  
**FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

1. Projeto de Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE ÚLCERAS DE FERRAS NA COORTE DE DOENÇA FALCIFORME. REDS II, BRAGL, 2013-2017			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 2003			
3. Área Temática:			
4. Área de Conhecimento: Grande Área 2: Ciências Biológicas - Grande Área 4: Ciências da Saúde, Epidemiologia			
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>			
5. Nome: CESAR DE ALMEIDA NETO			
6. CPF: 116.555.038-54	7. Endereço (Rua, nº): OLIMPIANA, JARDIM PAULISTA 551 APTO 221, SAO PAULO, SAO PAULO (11425991)		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (11) 3857-2760	10. Outro Telefone:	11. E-mail: cesarn@oi.com.br
Termo de Compromisso: Declaro que criei e cumpri os requisitos da Resolução CNS 466/12 e seus complementares. Comprometo-me a zelar os melhores e éticos cuidados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados assim como levá-los ao público. Assumo as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto e devidamente assinada por todos os responsáveis e faz parte integrante da documentação do resumo.			
Data: 18, 10, 2013		Cesar de Almeida Neto Assinatura	
<b>INSTITUIÇÃO PROPONENTE</b>			
12. Nome: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	13. CNPJ: 63.025.530/0018-02	14. Unidade/Orgão: POS-pós-graduação Ciências Médicas	
15. Telefone: (11) 3061-7000	16. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Resolução CNS 466/12 e seus complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: Cesar de Almeida Neto	CPF: 116.555.038-54		
Cargo/Função: Médico Responsável da Clínica de Hematologia	Data: 18, 10, 2013		
		Cesar de Almeida Neto Assinatura	
<b>PATROCINADOR PRINCIPAL</b>			
NÃO se aplica.			

*Rosa Maria*  
 Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira  
 Chefe do Departamento de Clínica Médica

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE ÚLCERAS DE PERNAS NA COORTE DE DOENÇA FALCIFORME, REDS III, BRASIL, 2013-2017

**Pesquisador:** CESAR DE ALMEIDA NETO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 94644817.3.1001.0065

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.841.566

**Apresentação do Projeto:**

Adequada

**Objetivo da Pesquisa:**

O projeto propõe uma análise da frequência, porcentagem, média e mediana de diversas variáveis demográficas, sociais e clínicas, relacionadas à presença de úlcera de perna em indivíduos com Doença Falciforme

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há riscos em relação ao projeto

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

não há

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não há

**Recomendações:**

Não há

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não existem pendências do ponto de vista ético

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.841.566

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1012700.pdf	30/07/2018 09:33:42		Aceito
Outros	Relatoriocep2018.pdf	30/07/2018 09:33:19	CESAR DE ALMEIDA NETO	Aceito
Outros	CartaDraEster.pdf	25/07/2018 11:15:31	CESAR DE ALMEIDA NETO	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_projeto.pdf	20/07/2018 09:59:13	CESAR DE ALMEIDA NETO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodeMestradoUlcera_Finalizado.pdf	18/10/2017 11:27:32	CESAR DE ALMEIDA NETO	Aceito
Folha de Rosto	Untitled_20171018_184322.PDF	18/10/2017 11:25:36	CESAR DE ALMEIDA NETO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 24 de Agosto de 2018

Assinado por:  
Antonio de Padua Mansur  
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br