



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS  
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO AMAZONAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
APLICADAS A HEMATOLOGIA**

**SINDROME TORÁCICA AGUDA EM PACIENTES COM DOENÇA  
FALCIFORME: CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E IDENTIFICAÇÃO  
DE FATORES PREDISPONENTES**

**RUTH-VALINE ETIENNE**

**MANAUS  
2023**

**RUTH-VALINE ETIENNE**

**SINDROME TORÁCICA AGUDA EM PACIENTES COM DOENÇA  
FALCIFORME: CARACTERIZAÇÃO DEMOGRAFICA E IDENTIFICAÇÃO  
DE FATORES PREDISPOANTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, para obtenção do grau de Mestre em *Ciências aplicadas à Hematologia*.

**Orientador:** Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji

**Coorientador (a):** Prof. Dra. Sonia Rejane de Senna Frantz

**MANAUS  
2023**

### Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

E84ss	<p>Etienne, Ruth-Valine Síndrome torácica aguda em pacientes com doença falciforme: caracterização demográfica e identificação de fatores predisponentes / Ruth-Valine Etienne. Manaus : [s.n], 2023. 74 f.: color.; 29 cm.</p> <p>Dissertação - PGSS - Ciências Aplicadas à Hematologia (Mestrado) - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2023. Inclui bibliografia Orientador: Nelson Abrahim Fraiji Coorientador: Sonia Rejane de Senna Frantz</p> <p>1. Síndrome Torácica Aguda. 2. Doença falciforme. 3. Gravidade. I. Nelson Abrahim Fraiji (Orient.). II. Sonia Rejane de Senna Frantz (Coorient.). III. Universidade do Estado do Amazonas. IV. Síndrome torácica aguda em pacientes com doença falciforme: caracterização demográfica e identificação de fatores predisponentes</p>
-------	---



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À HEMATOLOGIA – UEA/HEMOAM



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 019/2023

1  
2  
3 Ao primeiro dia do mês de dezembro do ano de 2023, às 14h00min. realizou-se  
4 remotamente, via plataforma Google Meet, a Defesa de Dissertação da discente **Ruth-**  
5 **Valine Etienne**, sob o título: “**Síndrome torácica aguda em pacientes com doença**  
6 **falciforme: Caracterização demográfica e identificação de fatores**  
7 **predisponentes**”, tendo como orientador o Prof. Dr. **Nelson Abrahim Fraiji** e  
8 coorientadora a Prof.ª Dr.ª **Sonia Rejane de Senna Frantz**, segundo encaminhamento  
9 da Prof.ª Dr.ª **Andréa Monteiro Tarragô**, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação  
10 em Ciências Aplicadas à Hematologia e de acordo com os registros constantes na  
11 Secretaria Geral da Universidade do Estado do Amazonas, a Banca julgadora foi  
12 composta pelos seguintes componentes, que deram o parecer final sobre a Defesa,  
13 tendo sido atribuído a discente o conceito discriminado no parecer da referida  
14 Comissão.

Membros	Parecer	Assinatura
Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji – Presidente (HEMOAM)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: 022.561.852-00
Prof.ª Dr.ª Leny Nascimento da Motta Passos – Membro (HEMOAM)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: 039.836.462-00
Prof. Dr. Erich Vinicius de Paula – Membro (UNICAMP)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: 55.616.6006-41

16 O parecer final da Defesa de Dissertação foi:

17  Aprovado ( ) Não Aprovado

18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
  
Presidente da Banca Examinadora

## AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as suas bênçãos, por me guiar no caminho certo, apesar de todas as dificuldades e por sempre colocar pessoas maravilhosas em meu caminho. Obrigada Pai, sem a sua graça essa conquista não seria possível.

Aos meus pais, Ruth Jacques Etienne e Volace Etienne, pelo seu amor incondicional, por todo o esforço investido na minha educação e formação e por acreditarem em mim. Obrigada mãe, por ter sacrificado seus sonhos, para permitir realizar os meus. A você, minha eterna gratidão. Obrigada pai pela sua presença na minha vida e por me fazer ter confiança nas minhas decisões.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji pelas suas orientações, pela paciência, pela dedicação do seu tempo ao meu projeto e por me ajudar em todas as etapas desta pesquisa. Muito obrigada por tudo.

À minha coorientadora Profa. Dra. Sonia R. de Senna Frantz, por ter me dado a oportunidade de trabalhar com ela, pela confiança, e pela dedicação para que este projeto tivesse êxito.

À Professora Dra. Andréa M Tarragô, Coordenadora do PPGH, por todo o apoio oferecido durante essa jornada.

À minha Irmã Vaudeline Etienne e meu sobrinho Karl-Evens Etienne pela confiança e apoio incondicional e a atenção dedicados quando sempre precisei.

Aos meus primos, sinônimo de amor e união, pelo carinho e por desejarem sempre o melhor para mim. Amo vocês.

Aos meus tios, agradeço todo amor, apoio, confiança e também os conselhos valiosos. Obrigada por suas orações.

A meu companheiro R.M.J pela compreensão, pela paciência, por acreditar em mim, por me acompanhar em todos os momentos e por sempre ter uma palavra de incentivo nos momentos difíceis apesar da distância.

Às minhas amigas Cirina, Emmanuela, Olbichoo e Rebecca. Obrigada pela amizade construída, por todos os momentos felizes compartilhados e pelo apoio ao longo deste período de muito estudo e esforço.

Aos docentes do PPGH, por seus ensinamentos e dedicações a todos os estudantes; e também pela disponibilidade para esclarecer as dúvidas.

À Universidade do Estado do Amazonas (UEA) e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH) pela oportunidade de integrar-me a este programa.

À Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) pela oportunidade de fazer estágio durante minha formação.

A secretária do PPGH, por todo suporte ao longo deste período de formação.

Aos membros da banca de qualificação, por sua disponibilidade e pelas sugestões que permitiram melhorar o trabalho.

Às turmas 10 e 11 do PPGH, especialmente minha colega Dra. RMS, pelas trocas de ideias e a ajuda no caminho.

Aos meus afilhados Phara, Richardson, Mikenley, Maya Grace e Ruth Michaela.

Ao Dr. Purim Cesar, por ter sido como um pai para mim neste período. Muito obrigada pelos conselhos.

À Dra. Myuki Alfaia Crispim e à Sra. Alessandra Ferreira de Araújo pelo apoio desde o primeiro dia e por todas as palavras de incentivo durante o período do mestrado.

Ao programa de bolsas Brasil PAEC/ OEA/GCUB, pela oportunidade oferecida para realizar o mestrado.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Muito obrigada!

## DEDICATÓRIA

A Deus, Minha Força e meu sustento.

À minha mãe, Ruth Jacques Etienne (in memoriam),  
por todos os sacrifícios na realização dos meus sonhos e por sempre acreditar em mim.  
Foste minha força ao longo do caminho e sempre serás meu modelo a ser seguido.

Ao Prof. Dr. Nelson A. Fraiji e à Profa. Dra. Sonia Rejane de Senna Frantz por todo o apoio durante a jornada.

## **EPÍGRAFE**

Tudo posso naquele que me fortalece (**Filipenses 4:13**)



## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome torácica aguda (STA) constitui a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com Doença Falciforme (DF), em qualquer faixa etária. A STA é responsável por cerca de 25% dos óbitos e, cerca de 75% deles ocorre na faixa etária de até 29 anos, sobretudo na primeira década de vida. A etiologia da STA é multifatorial, sendo implicadas causas infecciosas e não infecciosas. Nas causas infecciosas, encontramos bactérias, microrganismos atípicos e vírus; as causas não infecciosas incluem a embolia gordurosa e o infarto pulmonar. Entretanto, em elevado número de casos não é possível definir a etiologia da STA. Sua fisiopatologia compreende pneumonia, infartos, atelectasias e falcização intrapulmonar. Nos pulmões, a STA provoca lesão pulmonar complexa e sequelas potencialmente devastadoras.

**Objetivos:** Analisar a prevalência e incidência de STA na coorte REDS-III DF e verificar a associação entre variáveis sociodemográficas, clínicas e biológicas, segundo a presença ou ausência de STA.

**Metodologia:** Estudo transversal e descritivo realizado através de dados relacionados com Síndrome Torácica, coletados no projeto multicêntrico REDS III. O Projeto REDS III é uma colaboração entre pesquisadores americanos do Vitalant Research Institute, em São Francisco, Califórnia e pesquisadores em vários Hemocentros do Brasil: Hemope, Hemorio, Hemominas e Instituto da criança no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo de coorte REDS-III Brasil DF foi desenhado para avaliar a patogênese da DF e o impacto da transfusão nos resultados da doença. Nosso estudo foi realizado em pacientes de 0-77 anos, através de entrevista com os participantes do projeto, revisão dos prontuários médicos dos participantes e coleta de material biológico. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), portanto não foi necessária sua aprovação pelo Comitê de Ética do Hemoam.

**Resultados:** Participaram deste estudo 2793 pacientes com diagnóstico de doença falciforme de ambos os sexos. 1833 tiveram STA pelo menos 1 vez na vida determinando uma prevalência de 65.6%. A taxa de incidência global foi de 8.3% e de 9,5 % em crianças. A taxa de mortalidade global foi 13.4%, tendo sido maior entre os adultos, 11.2 %. A maioria dos casos de STA ocorreu na faixa etária de 11-20 anos (72.4%) e 67.9 % dos participantes cursaram o ensino fundamental. Os subtipos de DF mais associados ao desenvolvimento de STA, foram HbSS e HbS $\beta$ 0. Antecedentes de asma em pacientes com ou sem STA, foi registrado em 88.3% e 11.7 % respectivamente. Na maioria dos pacientes com STA (94.4%), foi registrado história pregressa de STA. O nível de hemoglobina foi mais baixo e as contagens de plaquetas, leucócitos e reticulócitos foram mais elevados em pacientes com STA.

**Conclusão:** Os resultados obtidos mostram a elevada prevalência de STA em pacientes com Doença Falciforme. Esses dados, assim como a taxa de mortalidade encontrada, explicam porque a STA é considerada uma das complicações mais frequentes e mais grave da doença.

**Palavras-chave:** Síndrome Torácica Aguda; doença falciforme; gravidade.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute chest syndrome (ACS) is the leading cause of morbidity and mortality in patients with sickle cell disease in any age group. Acute chest syndrome is responsible for about 25% of deaths and about 75% of them occur in the age group up to 29 years old, especially in the first decade of life. The etiology of ACS is multifactorial, with both infectious and non-infectious causes being implicated. In infectious causes, we find bacteria, atypical microorganisms, and viruses; noninfectious causes include fat embolism and pulmonary infarction. However, in a large number of cases it is not possible to define the etiology of ACS. Its pathophysiology comprises pneumonia, infarcts, atelectasis, and intrapulmonary falcization. In the lungs, ACS includes complex lung injury and potentially devastating sequelae. **Aims:** To analyze the prevalence and incidence of ACS in the REDS-III DF cohort and to verify the association between sociodemographic variables, as well as clinical and biological variables, according to the presence or absence of ACS, **Methodology:** Cross-sectional and descriptive study conducted using data related to Acute Chest Syndrome collected in the multicenter REDS III project. The REDS-III Brazil DF cohort study was designed to assess the pathogenesis of DF and the impact of transfusion on disease outcomes, which is a collaboration between American researchers at the Vitalant Research Institute in San Francisco, California, and researchers at several Hemocenters in Brazil: Hemope, Hemorio, Hemominas, and Instituto da Criança at the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo. The cohort included patients aged 0-77 years, through interview with project participants, review of participants' medical records and collection of biological material. The project has already been approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo (FMUSP), as well as the Research Ethics Committee of Hemoam. **Results:** A total of 2793 patients with a diagnosis of sickle cell disease of both sexes took part in this study. 1833 had experienced ACS at least once in their lives, giving a prevalence of 65.6%. The general incidence was 8,3 %, but in children it was 9,5 % . The overall mortality rate was 13.4%, and was higher among adults, 11.2%. The majority of ACS cases occurred in the 11-20 age group (72.4%) and the majority of participants had attended elementary school: 67.9%. The SCD subtypes most associated with the development of STA were HbSS and HbSB0. The history of asthma in STA patients was 88.3% and patients without STA accounted for 11.7%. The majority of patients with ACS had a previous history of VOE: 94.4%. Hemoglobin level was lower and platelet, leukocyte and reticulocyte counts were higher in patients with ACS. **Conclusion:** The results obtained show the high prevalence of STA in patients with sickle cell disease. These data, especially the mortality rate found, explain why it is considered one of the most frequent and serious complications of the disease.

**Key words:** Acute Chest Syndrome; sickle cell disease; severity.

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> – Mecanismo fisiopatológico básico da doença falciforme .....	20
<b>Figura 2</b> – Polimerização de HbS e deformação de eritrócitos .....	21
<b>Figura 3</b> – Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo REDS-III DF .....	36

**LISTA DE QUADRO E TABELAS**

<b>Quadro 1</b> –Complicações agudas e crônicas que ocorrem na Doença Falciforme .....	22
<b>Tabela 1</b> – Frequência absoluta de STA, do histórico e dos casos ocorridos no ano anterior.....	37
<b>Tabela 2</b> – Dados sociodemográficos dos pacientes com Doença Falciforme.....	38
<b>Tabela 3</b> – Fatores associados ao desenvolvimento de STA nos pacientes incluídos no estudo REDS III DF .....	39
<b>Tabela 4</b> – Comparação dos dados laboratoriais dos pacientes segundo presença ou ausência de STA.....	40
<b>Tabela 5</b> – Uso de hidroxiureia e transfusão em tratamento dos pacientes com DF incluídos no estudo .....	41
<b>Tabela 6</b> – Prevalência e incidência de STA por grupo etário .....	42
<b>Tabela 7</b> – Taxa de Mortalidade por grupo etário segundo ocorrência ou não de STA	42

**LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS**

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CF	Capacidade Funcional
CHCM	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
CVO	Crise Vaso-Oclusiva
DF	Doença Falciforme
EUA	Estados Unidos da América
Hb	Hemoglobina
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSC	Hemoglobinopatia SC
Hb $\beta$ 0	Hemoglobinopatia $\beta$ 0
HbSS	Hemoglobinopatia SS
Hb $\beta$ +	Hemoglobinopatia $\beta$ +
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HEMOAM	Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
NO	Oxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
STA	Síndrome Torácica Aguda
UEA	Universidade do Estado do Amazonas
VCM	Volume Corpuscular Médio
$\geq$	Maior ou igual que
$\leq$	Menor ou igual que
%	Porcentagem

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1 Doença Falciforme: Definição e aspectos gerais.....	16
2.2 Fisiopatologia.....	18
2.3 Complicações.....	21
2.3.1 Síndrome Torácica Aguda em pacientes com Doença Falciforme.....	23
2.3.2 Diagnóstico.....	26
2.3.3 Tratamento.....	27
2.3.4 Complicações e prevenção da STA.....	29
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo Geral.....	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	32
4.1 Modelo de estudo.....	32
4.2 População de Estudo.....	32
4.3 Critérios de inclusão.....	32
4.4 Critérios de exclusão.....	32
4.5 Local do estudo.....	32
4.6 Coleta dos dados.....	33
4.7 Análise dos dados.....	34
4.8 Aspectos éticos e legais da pesquisa.....	35
5 RESULTADOS.....	36
5.1 Características sociodemográficas dos pacientes segundo presença ou ausência de STA.....	37
6 DISCUSSÃO.....	43
7 CONCLUSÃO.....	46
8 REFERÊNCIAS.....	47
9 ANEXOS.....	57

## 1 INTRODUÇÃO

Síndrome torácica aguda é um termo genérico descrito pela primeira vez por Charache, em 1979, para designar as complicações pulmonares da doença falciforme (1,2).

Clinicamente, os sintomas mais comuns são: febre, tosse e dores no peito, produção de escarro, dispneia e taquipneia (2,3). De acordo com Cohen e colaboradores (4) estudos anteriores mostraram que mais de 50% dos pacientes com síndrome torácica aguda têm achados normais no exame físico, durante a avaliação inicial para dor ou febre, o que dificulta o diagnóstico de STA por parte dos médicos.

Existem vários fatores associados ao desenvolvimento de STA, entre eles:

- a) Pacientes mais jovens, com contagem mais alta de leucócitos e menor concentração de hemoglobina fetal (HbF);
- b) Pacientes com genótipos mais graves, exemplo S talassemia, HbSS e HbS $\beta$ 0;
- c) Pacientes com mais de 3 episódios de crise álgica no ano anterior;
- d) História de STA nos primeiros 3 anos de vida;
- e) Tabagismo em adultos;
- f) Pacientes com história de asma (4,6,7).

Certos fatores de risco, como gradiente alvéolo/arterial  $> 30$  em ar ambiente, envolvimento multilobar, contagem de plaquetas  $< 200.000/mm^3$  no diagnóstico e histórico de doença cardíaca, são sinais de perigo para um curso grave de STA (5).

A STA está associada a todos os genótipos, mas ocorre com mais frequência em pacientes com doença homozigótica (HbSS) (8). Sua etiologia é multifatorial. Os três principais mecanismos estudados incluem pneumonia ou infecção sistêmica, embolia gordurosa e infarto pulmonar causado por eritrócitos contendo HbS (9).

Estudos para determinar a etiologia da STA, identificou que um agente infeccioso pode ser encontrado em 38% dos casos. As infecções são mais comuns em crianças do que em adultos e os agentes mais comuns são: *Mycoplasma pneumoniae* e o vírus sincicial respiratório. A *Chlamydia pneumoniae* é mais comum em adultos. Outros agentes bacterianos, como *Streptococcus pneumoniae*, também podem causar STA (10).

Esse agente, por ser frequente na condição de asplenia funcional da doença falciforme e é um gatilho clássico da síndrome torácica aguda (11).

As crises de STA em crianças, geralmente, são precedidas por febre; enquanto nos adultos, o pródromo costuma ser um evento vaso-oclusivo, que evolui para STA entre 24 a 72 horas, após seu início (12).

Após o início dos sintomas, a STA pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo ou falência multissistêmica de órgãos (13).



## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Doença Falciforme: Definição e aspectos gerais

A doença falciforme foi descrita por Herrick em 1910, sendo originária da África vindo para a América através do comércio de escravos e disseminando-se, heterogeneamente, pelo Brasil até metade do século XIX (14,15).

É considerada, pela Organização Mundial de Saúde, como um grande problema de saúde porque tem grande influência na morbidade e mortalidade dos pacientes (16,17).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mundialmente, 270 milhões de pessoas carregam genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais (18). Estimativas populacionais mundiais, propõem que todos os anos cerca de 300.000 a 400.000 pessoas nascem com DF, sendo cerca de 75% na África Subsaariana África (19,20).

A Doença falciforme (DF) é o distúrbio sanguíneo hereditário mais prevalente em todo o mundo (19,20) e a doença hereditária mais frequente na população brasileira (21). No Brasil tem uma incidência de aproximadamente 1–3/1.000 nascidos vivos e, em estados como Bahia onde predomina a ascendência africana, essa taxa chega a 1/650 recém-nascidos (22).

Segundo o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde, nascem no Brasil 3.500 crianças por ano com doença falciforme, estimando-se que 7.200.000 pessoas sejam portadoras do traço (HbAS) e entre 25.000 a 30.000 pessoas, vivam com DF (23).

O termo doença falciforme, é um termo usado para um grupo de condições resultantes da herança da hemoglobina S, tanto para a forma homozigota (HbSS), como também para as formas heterozigóticas mistas ou em combinação com outras hemoglobinas como HbAS, HbSC, HbSD, HbSE, HbSo, assim como com beta-talassemia  $\beta^0$  e  $\beta^+$  (26-28).

Os genótipos da doença falciforme determinam a presença ou não de sintomas clínicos, assim como a gravidade. Os genótipos S beta-talassemia, SC e SD determinam, doença de gravidade média, enquanto o genótipo AS, é responsável pelo traço falciforme. O genótipo SS, que caracteriza a Anemia Falciforme, possui maior relevância clínica (29).

O defeito genético produz alterações na hemoglobina fazendo com que, em baixas tensões de oxigênio, essas moléculas sofram um processo de polimerização levando à perda da flexibilidade típica dos eritrócitos, deixando-os com aspecto de "foice". As hemácias falcizadas, aglomeram-se no interior dos capilares sanguíneos, causando obstrução parcial ou total da luz vascular, vaso-oclusão, processos inflamatórios pró-trombóticos e disfunção endotelial (30).

Tanto fatores hereditários como ambientais, contribuem para a variabilidade clínica. Dentre os fatores ambientais estão a umidade do ambiente, o frio e a poluição, que influenciam negativamente o paciente, principalmente pelo aumento dos eventos vaso-oclusivos (31).

As manifestações clínicas da doença incluem repetidos episódios dolorosos, vaso-oclusivos, hemolíticos, aplásticos e crises de sequestro. As complicações podem afetar vários órgãos e sistemas, principalmente esquelético, geniturinário, gastrointestinal, baço, hepatobiliar, cardiopulmonar e sistema nervoso central (32).

As Complicações clínicas da DF varriam com a idade. As crianças pequenas, com DF, têm maior risco de infecção bacteriana, sequestro esplênico e acidente vascular cerebral. Os adolescentes e adultos, sofrem danos em órgãos-alvo que causam hipertensão pulmonar, doença renal, necrose avascular, úlceras de perna, etc (33).

## 2.2 Fisiopatologia

A doença falciforme é caracterizada por anemia hemolítica crônica e fenômenos vasoclusivos que provocam as crises dolorosas agudas. A obstrução vascular e isquemia são seguidas por uma recomposição do fluxo vascular, causando danos tecidual mediado por reperfusão (31,34). Estas alterações decorrem da falcização das hemácias, resultando em alterações na deformação da membrana eritrocitária e no fluxo dos glóbulos vermelhos. O fenômeno de falcização não é instantâneo, ocorre após um retardo, de forma que se a hemoglobina voltar a se oxigenar, a falcização não acontece; assim, para que ocorra falcização, é necessário que a hemácia sofra um retardo na circulação (20,35).

Os glóbulos vermelhos falciformes não apenas interagem com o endotélio vascular, mas também desencadeiam a ativação de neutrófilos, monócitos e plaquetas. A neutrofilia tem sido consistentemente correlacionada com a gravidade da DF porque os neutrófilos desempenham um papel central na vaso-oclusão por meio de suas interações com os eritrócitos e o endotélio, regulando positivamente a expressão de moléculas de citoadesão, como as selectinas P e E, que são os alvos terapêuticos atuais. A interação repetida entre as hemácias e o endotélio promove a expressão de proteínas pró-adesivas e pró-coagulantes, evidenciada pelo aumento dos níveis de fatores de coagulação plasmática, fator tecidual (FT) e interações entre monócito-endotélio, plaqueta-neutrófilo e plaqueta- hemácia (36).

A DF é causada pela substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia  $\beta$  da globina, causado por uma mutação no gene da globina, originando a hemoglobina S (22, 36,37).

A HbS, em presença de baixas pressões de  $O_2$ , se polimeriza, deforma o eritrócito, fazendo com que a célula perca seu formato discoide, tornando-se alongada com filamentos na sua extremidade (38) (Figura 1).

A deformação dos eritrócitos discoides em falcizadas, altera a funcionalidade da bomba de sódio e potássio, tendo como consequência a perda de potássio e água, tornando os eritrócitos mais densos e favorecendo a concentração de HbS. Além disso, ocorre a elevação da concentração intracelular de cálcio, pela perda da bomba de cálcio/ATPase e

dos íons monovalentes, aumentando a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e diminuindo a permeabilidade celular (39) (Figura 2).

Após repetidos episódios de polimerização e despolimerização, as células falciformes tendem a ser irreversivelmente falcizadas (40). A Falcização pode causar fenômenos vaso oclusivos que podem causar lesões nos tecidos e infartos com necrose e formação de fibrose, principalmente no baço, medula óssea e placenta. Esses eventos podem resultar em lesões tissulares agudas, com crises dolorosas, assim como anormalidades sistêmicas crônicas (41).

Os níveis de hemoglobina fetal (HbF), a concomitância com alfa talassemia e os haplótipos associados ao gene da HbS, são as características que geneticamente determinam a gravidade da evolução clínica (42,43).

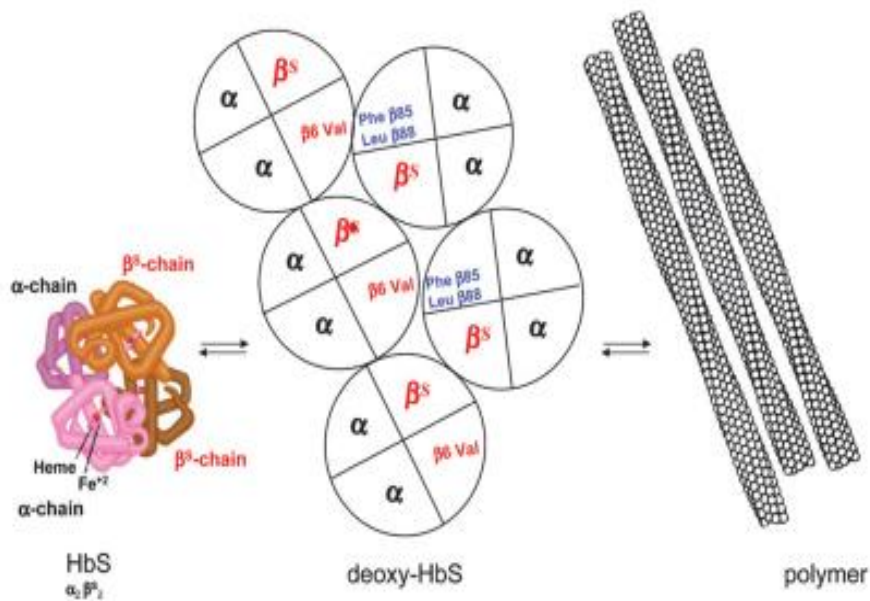
As elevações da hemoglobina fetal, no eritrócito, têm um papel muito importante na modulação do quadro clínico das doenças falciformes. Os genótipos que produzem uma elevação de HbF, dificultam a polimerização e a falcização, reduzindo a gravidade e intensidade das manifestações clínicas.

A presença do gene da talassemia  $\alpha$ , em indivíduos com Doença Falciforme, reduz a disponibilidade desta cadeia, reduzindo sua incorporação na molécula de HbS, com redução de sua concentração. Esses indivíduos têm taxa menor de hemólise, elevada concentração de Hb, um volume corpuscular médio mais baixo e menos complicações associadas à hemólise.

O gene da HbS está associado a 5 diferentes haplótipos, denominados conforme a origem de sua procedência geográfica: Senegal, Benin, Banto, Camarões e Árabe-Indiano. A doença falciforme associada aos haplótipos Senegal, raro no Brasil e Árabe-Indiano que quase não ocorre no Brasil, é muito mais benigna do que aquela associada aos demais haplótipos porque têm os níveis mais elevados de HbF (42).

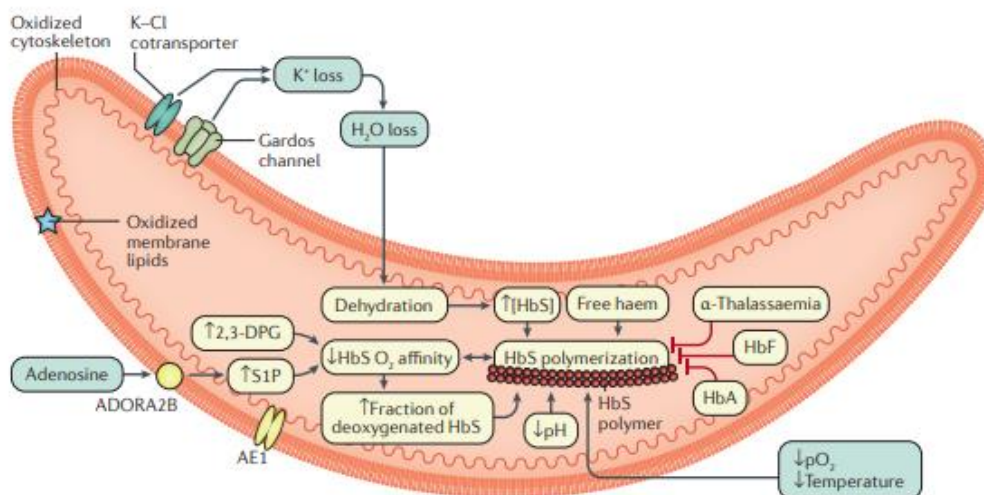
As alterações presentes nas anemias hemolíticas ocorrem, também, nas doenças falciformes e são: a redução dos valores da hemoglobina e do hematócrito, associados ao aumento do número de reticulócitos e à diminuição da vida média dos eritrócitos. A

hemólise ocorre por destruição extravascular e intravascular. Como outras alterações laboratoriais indicativas de hemólise aumentada, também, podemos observar: aumento de bilirrubina indireta, aumento de desidrogenase lática e diminuição da haptoglobina (35).



**Figura 1** – Mecanismo fisiopatológico básico da doença falciforme

*Polimerização da desoxi-HbS. A substituição de um ácido glutâmico por um resíduo de valina na posição 6 da cadeia polipeptídica da  $\beta$ -globina caracteriza a hemoglobina anormal da DF: a HbS. Em baixa pressão de oxigênio, a desoxi-HbS polimeriza e se organiza em longas fibras de polímero que deformam, enrijecem e enfraquecem o glóbulo vermelho (não mostrado). Esse processo representa os mecanismos básicos que levam à anemia hemolítica e a eventos vaso-oclusivos na microcirculação. Adaptação (44).*



**Figura 2** – Polimerização de HbS e deformação de eritrócitos

Os polímeros longos da hemoglobina falciforme (HbS) se alinham em fibras, que então se alinham em hastas paralelas. A polimerização da HbS depende de muitos fatores, incluindo a concentração de HbS, a pressão parcial de oxigênio ( $pO_2$ ), temperatura, pH, concentração de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) e a presença de diferentes moléculas de Hb. O hemo citoplasmático livre pode aumentar a atração das moléculas de HbS e a velocidade de nucleação e formação de polímeros. A homeostase catiônica é anormal nos eritrócitos falciformes, levando à desidratação das células. A perda de potássio ocorre por meio do canal de potássio ativado por cálcio de condutância intermediária ativado por cálcio (também conhecido como canal putativo de Gardos) e pelo cotransportador de K-Cl 1 (KCC1), KCC3 e/ou KCC4. Adaptação (26).

### 2.3 Complicações

As complicações mais frequentes da DF são as crises dolorosas. Estas são causadas pelo dano tissular isquêmico, secundário à obstrução do fluxo sanguíneo pelas hemácias falcizadas. As dores podem ser agudas ou crônicas. As crises dolorosas são geralmente resultado de vaso oclusão da microcirculação e subsequentes infartos de órgãos, podendo ocorrer em todo o corpo, incluindo ossos, músculos, mesentério e outros órgãos (45).

Outros fatores que também podem contribuir para a ocorrência de CVO são, ativação de células endoteliais, adesão de eritrócitos e leucócitos, vasoconstrição, ativação da coagulação, desidratação celular, resposta inflamatória, lesão de reperusão e prejuízo do fluxo sanguíneo pela diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico. A dor crônica está sempre associada, na maioria das vezes, à necrose asséptica da cabeça do

úmero ou do fêmur, causada pela isquemia óssea crônica em partes pouco vascularizadas (12,46).

As crises dolorosas ocorrem de maneira espontânea, geralmente a dor está localizada na coluna lombar, nas articulações ou nas extremidades (fêmur e joelhos) (38,39). Em alguns casos, a dor se localiza na região torácica e se manifesta como síndrome torácica aguda (STA); essa, se caracteriza por dor torácica, tosse, dispneia, hipoxemia, calafrios e alteração na radiológica do tórax: infiltrado pulmonar (35).

Outras complicações são: acidente vascular cerebral, priapismo, crise aplástica, úlceras crônicas nos membros inferiores, insuficiência renal, complicações cardíacas, oculares, pulmonares, endocrinológicas e nutricionais (40) (Quadro 1).

**Quadro 1** –Complicações agudas e crônicas que ocorrem na Doença Falciforme

<b>Complicações agudas da doença Falciforme</b>	<b>Complicações crônicas da doença Falciforme</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Crises vaso oclusivas</li> <li>-STA</li> <li>-AVC</li> <li>-Infeções</li> <li>-Priapismo</li> <li>-Sequestro esplênico</li> <li>-Lesão renal aguda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Doença cerebrovascular</li> <li>-Hipertensão pulmonar</li> <li>-Retinopatia</li> <li>-Colelitíase</li> <li>-Insuficiência renal</li> <li>-Insuficiência cardíaca</li> <li>-Necrose avascular</li> <li>-Lesão óssea</li> </ul>

**Fonte:** Adaptado de Kato et al., 2018; Tanabe et al., 2019

### 2.3.1 Síndrome Torácica Aguda em pacientes com Doença Falciforme

A síndrome torácica aguda (STA) é definida como um novo infiltrado na radiografia de tórax e um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: febre, dor torácica, taquipnéia, hipóxia, tosse ou chiado no peito em um paciente com doença falciforme (47-49).

É estimado que, aproximadamente, metade dos pacientes adultos com doença falciforme apresenta, pelo menos, um episódio de STA durante a vida e que 13% deles necessitam de ventilação mecânica, com um período médio de internação hospitalar, de 10,5 dias e uma taxa de mortalidade de 3% (31,50,51). Os fatores associados a internações mais longas, incluem idade avançada, dor nos braços e pernas no momento da crise, febre, baixa contagem de plaquetas no momento do diagnóstico, alterações radiográficas extensas, transfusão e insuficiência respiratória (52).

A STA é considerada uma das principais causas de morte relacionada à doença falciforme (cerca de 25% dos óbitos) e a segunda causa mais comum de hospitalização, após crise vaso-oclusiva (11,53-56).

A idade do paciente afeta a apresentação, a etiologia e a gravidade da STA. Apesar de sua gravidade, dados epidemiológicos precisos, sobre a STA, são escassos. A prevalência de STA após um CVO varia de 12,5% a 42% (57). A incidência é maior em crianças de 2-4 anos de idade, mas a gravidade tende a ser maior em adultos, com 25,3 eventos contra 8,8 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente; a mortalidade relacionada a esses episódios é quatro vezes maior em adultos do que em crianças (13,58,59). Os pacientes com idade  $\geq 20$  anos têm uma mortalidade de 9%, em comparação com aqueles com idade  $< 20$  anos, que têm uma mortalidade de 2% (52).

Em estudos observacionais de grande escala publicados anteriormente, a mortalidade na STA pediátrica foi estimada em 1 a 2% e, em sua maior parte, devido à insuficiência respiratória secundária a êmbolos pulmonares e/ou broncopneumonia infecciosa (60).



De acordo com o estudo de Klings e Steinberg (61), a incidência de STA foi inversamente relacionada à idade. Crianças de 2 a 4 anos com o fenótipo somente HbS (HbS homozigoto ou talassemia HbS-β0) tiveram uma incidência de 25/100, enquanto a incidência em adultos foi de 9/100 pacientes-ano.

Os três principais mecanismos estudados incluem pneumonia ou infecção sistêmica, embolia gordurosa e infarto pulmonar causado por oclusão vascular pulmonar (62,63). Essas diferentes causas de STA, têm em comum, a capacidade de criar hipóxia regional e lesão pulmonar, que são seguidas por uma série de eventos possibilitados pela fisiopatologia inerente da doença falciforme. A hipóxia regional impede a reoxigenação dos glóbulos vermelhos que retornam ao pulmão e as deixam em sua forma falcizada (8).

A embolia gordurosa pulmonar, com ou sem infecção pulmonar, pode causar STA em todos os grupos etários. Durante episódios de dor aguda, a medula óssea infartada e necrosada (especialmente da pelve e do fêmur) libera gotículas de gordura na corrente sanguínea, que embolizam para os pulmões. Os êmbolos de gordura na vasculatura pulmonar são metabolizados em ácidos graxos livres, incluindo fosfolipase A2 secretora (sPLA2), que causam inflamação alveolar e lesão endotelial ao produzir leucotrienos e prostaglandinas inflamatórias. Os pacientes com embolia gordurosa pulmonar têm uma evolução hospitalar mais longa e mais grave, com maior redução da hemoglobina e da contagem de plaquetas do que aqueles sem embolia gordurosa (6,64,65).

A embolia gordurosa pulmonar e da medula óssea pode estar envolvida em até 77% dos episódios de STA em adultos e tem um curso clínico distinto e grave, associado a uma alta prevalência de dor óssea e torácica, sintomas neurológicos e diminuição do tempo de recuperação. A embolia gordurosa pode ser diagnosticada pela presença de macrófagos carregados de lipídios no fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) de pacientes com STA. Porém, devido à necessidade de broncoscopia, esse método não é realizado rotineiramente e a verdadeira incidência de embolização é desconhecida (66).

A oclusão vascular pulmonar devido à trombose, está se tornando cada vez mais reconhecida como um fator importante na patogênese da STA. A oclusão vascular pulmonar pode ser devido à trombose microvascular ou macrovascular (62).

Estudos para determinar a etiologia da STA, identificaram que um agente infeccioso pode ser encontrado em 38% dos casos. As infecções são mais comuns em crianças do que em adultos e os agentes mais comuns são: *Mycoplasma pneumoniae* e o vírus sincicial respiratório. A *Chlamydia pneumoniae* é mais comum em adultos. Outros agentes bacterianos, como *Streptococcus pneumoniae*, também podem causar STA (10). Esse agente, por ser frequente na condição de asplenia funcional da doença falciforme, é um gatilho clássico da síndrome torácica aguda (11). Em crianças menores de 10 anos de idade, a Infecção viral é a causa mais comum de STA (67). De acordo com Dolakthah e Dastgiri (68); e Martí-Carvajal, Conterno e Knight-Madden (2), as taxas de infecção foram relatadas como: clamídia 7,2%; micoplasma, 6,6%; vírus, 6,4%; e *Streptococcus pneumoniae*, 4,3%.

Segundo Patterson e colaboradores (69), os fatores ambientais, como infecções virais e patógenos infecciosos atípicos, incluindo organismos *Mycoplasma* e *Chlamydia*, normalmente causam STA em jovens. Já na população idosa é mais frequente a embolia gordurosa na vasculatura pulmonar decorrente de infarto da medula óssea, relacionado à crise vaso-oclusiva. A STA também pode ocorrer como complicação pós-operatória em pacientes com DF, principalmente após cirurgias abdominais (3). Pacientes submetidos a uma cirurgia abdominal, como esplenectomia e/ou colecistectomia, têm se mostrado correm um risco maior de desenvolver STA (70). A STA é considerada a principal complicação de cirurgia e anestesia em pacientes com doença falciforme, ocorrendo em aproximadamente 25% do pós-operatório das cirurgias de grande porte (71,72). Outros fatores, associados à insuficiência respiratória decorrente do uso de opioides após a cirurgia, podem precipitar a STA (69).

A vaso-oclusão na microvasculatura pulmonar provoca um ciclo vicioso de desoxigenação da hemoglobina S, falcização dos eritrócitos, hemólise, lesão endotelial, maior oclusão microvascular e subsequente isquemia tecidual, podendo causar a STA (73).

Na STA existe aumento da endotelina 1 que é um potente vasoconstritor e redução do óxido nítrico considerado como potente vasodilatador. A hipóxia e os eritrócitos falcizados, inibem a produção de NO por diminuição da NO-sintase (NOS) no endotélio.

A inibição desta enzima proporciona um acréscimo na resistência vascular do pulmão (72).

Esses eventos, estão relacionados à embolia pulmonar gordurosa, decorrente da necrose da medula óssea e da liberação de êmbolos (30%), de infarto abdominal, de costela ou vertebral e/ou narcose por opiáceos (16%) e infecções pulmonares (9%) (71,74).

Os sintomas e as complicações da STA podem variar bastante entre as pessoas com DF. A gravidade das manifestações clínicas varia de uma pessoa para outra, de acordo com o estado geral de saúde, a idade e a etiologia de um episódio específico de STA. Alguns indivíduos enfrentam um risco maior de mortalidade, enquanto outros têm uma expectativa de vida mais longa, se receberem um bom atendimento médico (75).

Em crianças, os sinais e sintomas mais frequentes são: febre, tosse e sibilos; enquanto nos adultos, as características predominantes são a dor e a dispneia (67). Na maioria das vezes, a STA se desenvolve após 24 a 72 horas de uma CVO) (59,76).

Em cerca de um terço dos pacientes com STA as primeiras radiografias de tórax podem estar normais e, dependendo da evolução, que pode variar de horas a dias, surgirão os achados radiológicos típicos de STA, que são: consolidação segmentar, lobar ou multilobar, geralmente envolvendo os lobos inferiores, ou derrame pleural. Crianças são menos propensas a ter derrames pleurais, mas são mais propensas a ter doença do lobo superior ou médio (67,77).

Eventos neurológicos surgem em 25% dos pacientes adultos com STA, estando associados a pior prognóstico (78).

### **2.3.2 Diagnóstico**

Os critérios diagnósticos para STA são: presença de infiltrado novo na radiografia de tórax e, pelo menos um dos seguintes parâmetros:

- a) Dor torácica
- b) Taquipnéia

- c) Sibilos
- d) Estertores
- e) Temperatura > 38,5°C
- f) Tosse
- g) Hipoxemia (79,80).

A STA afeta mais o lobo superior em crianças; embora a doença multilobar e doença do lobo inferior afeta mais frequentemente os adultos (61).

Os exames complementares incluem:

- a) Gasometria arterial, no caso de saturação de oxigênio  $\leq 94\%$  em ar ambiente.
- b) Hemocultura e cultura de escarro.
- c) Hemograma completo e contagem de reticulócitos.
- d) Ureia e creatinina.
- e) Enzimas hepáticas (79,80).

### 2.3.3 Tratamento

A STA é uma emergência terapêutica, devido à mortalidade significativa associada a essa doença e à sua rápida evolução desfavorável em determinados casos (57).

Este deve ser feito em hospital por profissionais qualificados e tem como objetivo combater a hipóxia, tratar os agentes infecciosos mais frequentes, evitar a sedação excessiva e a hiper-hidratação, elevar os níveis da hemoglobina e reduzir a quantidade de HbS.

O tratamento consiste em:

- a) Administração de analgesia adequada para a dor;
- b) Hidratação cuidadosa, especialmente em adultos que já apresentam comprometimento cardíaco;
- c) Fisioterapia respiratória;
- d) Antibióticos de amplo espectro como associação de cefalosporina de terceira geração ou penicilina (nos casos mais leves) com macrolídeos (exemplo eritromicina e claritromicina). As fluoroquinolonas representam um regime antibiótico alternativo para pacientes com alergias à penicilina ou cefalosporinas.;

- e) Oxigenoterapia, se saturação de oxigênio for inferior a 95% em ar ambiente;
- f) Broncodilatadores em pacientes com broncoespasmo;
- g) Óxido nítrico inalatório
- h) Transfusão, se: Hemoglobina  $>1$  g/dL abaixo da linha de base; especialmente se a linha de base  $< 9$  g/dL;
- i) Ventilação não invasiva;
- j) Ventilação massiva, nos casos mais graves, etc (2,68,82-84).

O uso de hidroxiuréia pode diminuir a taxa de dor e eventos de STA em adultos gravemente afetados e entre crianças não selecionadas quanto à gravidade da doença. Também pode aumentar a concentração de hemoglobina (Hb) e os valores de hemoglobina fetal (HbF), além de promover um aumento paralelo no volume corpuscular médio dos glóbulos vermelhos (VCM) e na hemoglobina corpuscular média (HCM) (85).

Estudos de alta qualidade, demonstraram que o uso de hidroxiuréia, atua diminuindo significativamente o risco de síndrome torácica aguda (STA), episódios vasooclusivos, transfusões, hospitalização e mortalidade (86,87).

De acordo com Elendu e colaboradores (88), a hidroxiureia demonstrou ser eficaz na redução da frequência e da gravidade das crises de dor na DF, ao aumentar a produção de hemoglobina fetal (HbF). A HbF inibe a falcização dos glóbulos vermelhos, melhorando sua sobrevivência e os resultados clínicos gerais.

O estudo de Strouse e colaboradores (89), publicado na revista *Pediatrics* em 2008 também demonstrou que a hidroxiuréia aumenta a HbF e diminui a taxa de hospitalização em crianças com HbSS.

A transfusão de sangue é usada frequentemente como uma intervenção terapêutica em pacientes com doença falciforme, incluindo STA. É utilizada para aumentar a capacidade de transporte de oxigênio do sangue e reduzir as complicações da crise vasooclusiva, por meio da redução da Hb S (6).

Dois tipos de modalidades de transfusão são usados para o tratamento de STA: transfusões de troca e transfusões simples. Apesar de que a maioria dos pacientes com

STA responda adequadamente às transfusões simples, alguns estudos demonstraram a eficácia das transfusões de troca como terapia de primeira linha na STA (70).

Segundo Vadehra e colaboradores (90), a transfusão é a base do tratamento em casos moderados a graves. Transfusões de sangue simples são administradas em casos moderados para manter a Hb em  $\sim 7$ g/dL. Em casos graves ou moderados, que não respondem aos cuidados de suporte convencionais, é necessária uma transfusão de sangue de troca.

A transfusão simples é apropriada quando encontramos as seguintes situações:

Saturação de oxigênio  $< 95\%$  em ar ambiente; hemoglobina  $< 5$  g/dL; hematócrito ou hemoglobina 10 a 20% abaixo da linha de base do paciente; diminuição da hemoglobina ou do hematócrito durante a hospitalização; progressão clínica ou radiológica da doença sem insuficiência respiratória iminente e, como medida temporária enquanto se aguarda/prepara a transfusão de troca (91).

A transfusão de troca é apropriada para indivíduos com histórico anterior de STA grave ou doença cardiopulmonar, doença multilobar ( $> 1$  lobo afetado) na imagem do tórax, STA rapidamente progressiva ou síndrome de falência de múltiplos órgãos e progressão da STA apesar de transfusão simples e hipoxemia grave ( $\text{SaO}_2 \leq 85\%$  ou  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mm Hg) (91).

### **2.3.4 Complicações e prevenção da STA**

A síndrome torácica aguda, após vários episódios repetidos pode levar à formação de cicatrizes, fibrose pulmonar e doença pulmonar falciforme crônica, incluindo hipertensão pulmonar. Tanto em crianças quanto em adultos, episódios anteriores de STA estão associados a uma pior função pulmonar e, em adultos, a doença pulmonar crônica falciforme está associada com STA anterior (9,92).

A estratégia preventiva mais documentada para a síndrome torácica aguda é o uso de espirometria de incentivo, durante as internações hospitalares devido a eventos de dor vaso-oclusiva (93).

Segundo Van Tuijn e colaboradores (98), a espirometria de incentivo é uma técnica não invasiva para prevenir a hipoventilação e as complicações pulmonares, incentivando a inspiração profunda regular. Eles afirmam que 2 estudos realizados em 1995 e 2011 relataram que esse método é eficaz como prevenção primária do desenvolvimento de STA em crianças com doença falciforme hospitalizadas por crises vaso-oclusivas.

Outra alternativa para prevenir a síndrome torácica aguda inclui a padronização do atendimento médico hospitalar e a educação dos médicos e da equipe de enfermagem para garantir que os pacientes recebam doses ideais de opioides para aliviar a dor (mas sem causar sedação que leve à atelectasia) e fluidos intravenosos e orais adequados (93).

Neste contexto, a existência e disponibilidade de banco de dados de estudo multicêntrico, realizado previamente em pacientes com DF de diferentes hemocentros do país, nos permitirá avaliar diversos aspectos da STA nessa coorte. Este estudo poderá contribuir para a melhor compreensão da STA em pacientes com DF no Brasil e assim melhorar a qualidade de assistências desses pacientes.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar a prevalência, a incidência e a mortalidade em STA na coorte REDS-III DF e verificar a associação entre variáveis sociodemográficas, clínicas e biológicas, segundo a presença ou ausência de STA.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Descrever, entre os pacientes com DF e STA, o perfil sociodemográfico: sexo, faixa etária, nível de escolaridade.
- Identificar a incidência, a prevalência e a mortalidade em STA na coorte REDS III de pacientes com DF recrutados e acompanhados entre 2013-2015.
- Caracterizar os fatores associados ao desenvolvimento de STA.



## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Modelo de estudo**

Trata-se de um estudo transversal de dados já coletados pelo estudo multicêntrico REDs-III DF numa coorte com 2793 pacientes, recrutados e acompanhados em diferentes momentos e distintos hemocentros brasileiros, entre 2013-2015.

### **4.2 População de Estudo**

A população de estudo foi constituída por indivíduos com diagnóstico confirmado de Doença Falciforme, de ambos os sexos, com idade entre 0 e 77 anos que participaram na coorte REDs-III Falciforme entre 2013 e 2015.

### **4.3 Critérios de inclusão**

- Ter participado do estudo multicêntrico REDs-III DF
- Pacientes diagnosticados com Doença falciforme.
- Ter apresentado sinais e sintomas de STA.

### **4.4 Critérios de exclusão**

- Não ter participado do estudo multicêntrico REDs III DF.
- Pacientes com dados incompletos.
- Pacientes que realizaram transplante de medula óssea, durante o período de acompanhamento.

### **4.5 Local do estudo**

Os centros participantes foram o HEMOPE, localizado em Recife, Pernambuco; HEMORIO, na cidade do Rio de Janeiro; HEMOMINAS nas cidades de Belo Horizonte (BH), Montes Claros (MC) e Juiz de Fora (JF) no estado de Minas Gerais, região sudeste;

e o Instituto da Criança-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo na cidade de São Paulo, SP.

#### **4.6 Coleta dos dados**

Este estudo é uma colaboração entre pesquisadores americanos do *Vitalant Research Institute*, em São Francisco, Califórnia, e dos seis hemocentros brasileiros participantes.

Foi criada uma lista com 9.676 pacientes com DF ativos (pelo menos uma consulta nos últimos três anos) nos seis hemocentros brasileiros participantes e obtida uma amostra aleatória de aproximadamente 50% dessa lista, a fim de se atingir uma meta de recrutamento de 3.000 pacientes. Os dados do estudo foram coletados de pacientes com DF de seis hemocentros brasileiros: Hemominas Belo Horizonte, Hemominas Juiz de Fora, Hemominas Montes Claros, Hemorio, Hemope e ITACI-SP, pertencentes ao estudo The Recipient Epidemiology and Donor Evaluation REDS-III Brazil (REDS-III Brazil). Este estudo faz parte do componente internacional do programa REDS-III multicêntrico dos USA National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), que conduz pesquisas com foco na segurança e adequação do suprimento de sangue e impacto de transfusão de sangue em receptores nos EUA, Brasil, China e África do Sul. Vários projetos de pesquisa foram implementados por meio do REDS-III, o programa Brasil é o único dentro programa REDS-III a estabelecer uma coorte de DF para caracterizar desfechos de saúde (incluindo desfechos de transfusão) em pacientes com DF. A aleatorização foi conduzida considerando estratos proporcionais às idades (crianças e adultos), genótipos da DF e gênero. A coorte do REDS-III analisada neste estudo conta com 2.793 pacientes seguidos de 2013 a 2017.

O banco de dados contém informações coletadas anualmente em três visitas. O questionário inclui perguntas obtidas por meio de entrevistas e dados obtidos nos prontuários médicos dos pacientes. Na ocasião do recrutamento, as perguntas da entrevista e os dados obtidos nos prontuários coletavam informações de toda a vida dos pacientes. Nas duas visitas de acompanhamento, o foco foram os acontecimentos dos 12 meses anteriores.

A variável resposta de ocorrência de STA foi determinada no caso do paciente ter relatado a ocorrência de STA ou se esse diagnóstico estivesse registrado em seu prontuário.

De características sociodemográficas, foram avaliadas o sexo, idade ao último acompanhamento e o nível de escolaridade. Para os dados laboratoriais: dosagem da hemoglobina, contagem de leucócitos, plaquetas e reticulócitos e quantificação da hemoglobina fetal. Foram calculados os valores médios das três visitas, considerando que esses valores não se alteraram de forma relevante ao longo do tempo, exceto para pacientes que mudaram o status de tratamento com hidroxiuréia em caso de transfusão crônica.

Variáveis clínicas analisadas foram, tratamentos com hidroxiureia e/ou transfusão. Com exceção do genótipo, para todas as outras variáveis a resposta era “sim” se o paciente teve alguma dessas condições/tratamentos reportadas.

#### **4.7 Análise dos dados**

As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências, e as quantitativas submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e apresentadas por média e desvio-padrão se tiverem distribuição normal, ou mediana e distância interquartilica caso contrário.

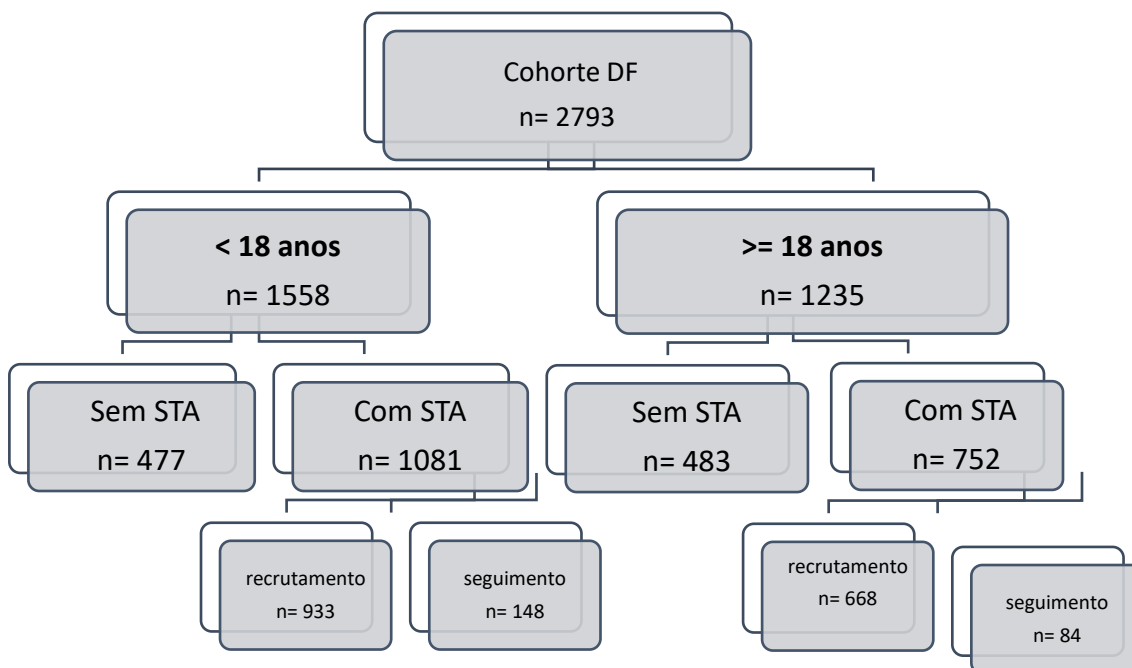
Foi utilizado teste de Mann-Whitney para comparação da mediana para amostras com distribuição anormal (Tabela 3). O teste de QUI-QUADRADO foi utilizado para avaliar se a diferença na distribuição proporcional observada na se deve ao acaso (Tabela 4).

Para avaliação da associação entre cada uma das características dos pacientes e a ocorrência de STA foi utilizado o modelo logístico binário simples, e os resultados foram apresentados por odds ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

#### **4.8 Aspectos éticos e legais da pesquisa**

Este projeto de pesquisa faz parte do macro-projeto REDS-III doença falciforme, realizado em vários Hemocentros do Brasil, portanto já foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), por meio de parecer CAAE: 02790812.0.1001.0065, de acordo com o que determina a Resolução CNS 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## 5 RESULTADOS



**Figura 3** – Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo REDS-III DF

Fonte: Autora (2023).

Legenda: DF= doença falciforme; STA= síndrome torácica aguda; N= número amostral de pacientes.

Participaram deste estudo 2793 pacientes com diagnóstico de doença falciforme de ambos os sexos e destes, 1833 tiveram STA (65,6%). Com idade menos que 18 anos, tivemos 1558 indivíduos dos quais 933 tiveram STA (59,9%) e no grupo com idade  $\geq$  maior ou igual a 18 anos, foram 1235 indivíduos e destes, 668 tiveram STA (54,1%). Casos novos de STA, registrados no ano de acompanhamento foram 148 (9,5%) e 84 (6,8%) nos indivíduos com idade menor e maior ou igual a 18 anos, respectivamente.

**Tabela 1** – Frequência absoluta de STA, do histórico e dos casos ocorridos no ano anterior

<b>Grupo etário</b>	<b>Número de casos totais</b>	<b>Número de casos novos</b>	<b>População sob risco</b>
<18 anos	933	148	1558
>=18 anos	668	84	1235
<b>População total</b>	<b>1833</b>	<b>232</b>	<b>2793</b>

### **5.1 Características sociodemográficas dos pacientes segundo presença ou ausência de STA**

As características sociodemográficas como, sexo, faixa etária, o grau de escolaridade, dos pacientes com DF são apresentadas na tabela 1. Dos 2793 participantes entre 0 e 77 anos do estudo de coorte REDS-III DF, 1313 pacientes são do sexo masculino (47,0%) e 1480 do sexo feminino (53,0%).

Dos 2793 participantes 1833 tiveram STA: 892 do sexo masculino correspondendo a 67,9% da população masculina e 941 que corresponde a 63,6% da população feminina. Dos 960 pacientes que nunca tiveram STA: 421 no sexo masculino correspondendo a 32,6 % da população masculina e 539 no sexo feminino, correspondendo a 36,4 % da população feminina.

Comparando os 2 grupos segundo presença ou ausência de STA, a faixa etária com maior prevalência de STA foi de 11-20 anos (32,6%), seguido da faixa de 21- 40 anos (27,9%). A maioria dos pacientes completou o ensino fundamental (54,9%); seguido do ensino médio (24,7%) e somente 5,1 % completou o ensino superior. O grupo que nunca foi a escola ou foi alfabetizado na vida adulto representou 3,5 % dos investigados. Não observamos diferença significativa para o nível de escolaridade ( $P = 0.1$ ).

**Tabela 2** – Dados sociodemográficos dos pacientes com Doença Falciforme

<b>Características</b>	Nunca teve STA N=960 (34,4)	Teve pelo menos 1 vez N=1833 (65,5)	Total 279 (100%)	Qui quadrado (p valor)	OR (CI 95%)
<b>Sexo</b>					
Masculino	421 (32.6)	892 (67.9)	1313		
Feminino	539 (36.4)	941 (63.6)	1480	<b>5.84 (0.016)</b>	<b>0.82 (0.7-0.96)</b>
<b>Faixa etária (recrutamento)</b>					
<b>1. 0-5</b>	130 (40.9)	188 (59.1)	318		
<b>2. 6-10</b>	159 (30.7)	359 (69.3)	518		
<b>3. 11-20</b>	251 (27.6)	660 (72.4)	911		
<b>4. 21-40</b>	290 (37.2)	490 (62.8)	780		
<b>5. 41-60</b>	114 (47.5)	126 (52.5)	240		
<b>6. 60 ou +</b>	16 (61.5)	10 (38.5)	26	<b>57.4(&lt;0.000)</b>	
<b>Nível de escolaridade</b>					
1.Nunca foi escola/alfabetiza ção adulto	40 (41.2)	57 (58.8)	97		
2.Ensino fundamental	493 (32.1)	1041 (67.9)	1534		
3.Ensino médio	238 (34.4)	453 (65.6)	691		
4Curso técnico	4 (50)	4 (50)	8		
5.Curso superior	55 (39)	86 (61)	141	7.03 (0.134)	
Ignorado	130 (40.4)	192 (59.6)	322		

\*\* O valor de p foi calculado usando o teste de qui-quadrado

A Síndrome Torácica Aguda (STA) foi mais frequentemente observada em indivíduos com o genótipo SS, com uma taxa de ocorrência de 50,3%, afetando 71,4% dos indivíduos com esse genótipo. Em seguida, 11,4% dos casos ocorreram em indivíduos com o genótipo SC, afetando 49,4% dos indivíduos com esse genótipo e 2,04 % dos casos o em indivíduos com o genótipo  $\beta 0$ , afetando 65.5% dos pacientes com esse genótipo.

Foi identificado associação significativa entre o passado de asma e a presença de STA; porém, em relação ao tabagismo não houve esse mesmo comportamento ( $p>0,05$ ).

Conforme era previsto, constatou-se a presença de crises vasculares oclusivas em 89,6% dos pacientes com doença falciforme, com 69,1% dessas crises ocorrendo em pacientes que apresentaram síndrome torácica aguda.

Na doença falciforme, a história de asma e a história progressa de crise vaso-oclusiva foram significativamente associados à Síndrome Torácica Aguda ( $P < 0,000$ ) (Tabela 2).

**Tabela 3** – Fatores associados ao desenvolvimento de STA nos pacientes incluídos no estudo REDS III DF

<b>Características</b>	Nunca teve STA	Teve pelo menos 1 vez	Total 2793 (100)	(p valor)
<b>Subtipo da DF</b>				
SS	562 (28.6)	1405 (71.4)	1967 (70,0)	
SC	326 (50.6)	318 (49.4)	644 (23,1)	
SB0	30 (34.5)	57 (65.5)	87 (3,1)	
SB+	36 (43.4)	47 (56.6)	83 (3,0)	
Outros	6(50)	6(50)	12 (0,4)	<b>109 (&lt;0.000)</b>
<b>História Tabagismo (≥18 anos)</b>				
Sim	135 (27.9)	197 (26.3)		
Não	348 (72.1)	551 (73.7)		0.38 (0.53)
<b>História de asma</b>				
Sim	39 (11.7)	295 (88.3)	334	
Não	906 (37.4)	1516 (62.6)	2422	<b>86.24 (&lt;0.000)</b>
Ignorado	15 (40.5)	22 (59.5)	37	
<b>História progressa de CVO</b>				
Não	108 (19.6)	103 (5.6)		
Sim	772 (80.4)	1730 (94.4)		<b>131 (&lt;0.000)</b>

\*\*O valor de p foi calculado usando o teste de qui-quadrado



**Tabela 4** – Comparação dos dados laboratoriais dos pacientes segundo presença ou ausência de STA

<b>Características</b>	<b>Nunca teve STA</b>	<b>Teve pelo menos 1 vez</b>	<b>(p value)*</b>
<b>Hemoglobina</b>			
N válido	941	1781	
Média	9.45	8.98	<b>6.2 (&lt; 0.000)</b>
IQR	2.96	2.31	
Percentil 25	7.96	7.75	
Percentil 75	10.93	10.06	
<b>Leucócitos</b>			
N válido	940	1782	
Média	10415	11167	<b>- 4.61 (&lt;0.000)</b>
IQR	2978	4973	
Percentil 25	7622	8300	
Percentil 75	12600	13273	
<b>Plaquetas</b>			
N válido	939	1787	
Média	354867	395339	<b>-7.1 (&lt;0.000)</b>
IQR	202366	191000	
Percentil 25	245300	296667	
Percentil 75	447667	487667	
<b>Reticulócitos</b>			
N válido	902	1713	
Média	7.82	8.87	<b>- 6.3 (&lt;0.000)</b>
IQR	7.35	6.6	
Percentil 25	3.85	5.17	
Percentil 75	11.2	11.78	

\*\* O valor de p foi calculado usando o teste Mann-Whitney U

Ao compararmos os grupos de pacientes com e sem Síndrome Torácica Aguda (STA), observamos diferenças estatisticamente significativas nos níveis de hemoglobina, leucócitos, plaquetas e reticulócitos ( $p < 0.000$ ). Identificamos que os pacientes com STA apresentaram níveis de hemoglobina significativamente mais baixos (8.98), enquanto as contagens de leucócitos, plaquetas e reticulócitos foram significativamente mais altas em comparação com aqueles sem STA.

**Tabela 5** – Uso de hidroxiureia e transfusão em tratamento dos pacientes com DF incluídos no estudo

<b>Tratamento</b>	<b>Nunca teve STA</b>	<b>História de STA</b>	<b>(p valor)</b>
<b>Transfusão</b>			
Média (Mediana) de idade da primeira transfusão	9.05 (5)	5.27 (3)	<b>40.6(&lt;0.000)</b> *
<b>História transfusão</b>			
Nunca recebeu transfusão	361 (37.6)	235 (12.8)	
Pelo menos 1 vez na vida	599 (62.4)	1598 (87.2)	<b>230.5(&lt;0.000)</b>
<b>Recrutamento (toda a vida)</b>			
Sim	581 (60.5)	1567 (85.5)	
Não	379 (39.5)	266 (14.5)	<b>221.1 (&lt;0.000)</b>
<b>F1 (últimos 12 meses)</b>			
Sim	171 (17.8)	597(32.6)	
Não	781 (81.3)	1225 (66.8)	<b>68.4 (&lt;0.000)</b>
Ignorado	8 (0.8)	11 (0.6)	
<b>F2 (últimos 12 meses)</b>			
Sim	145 (15.1)	474 (25.9)	
Não	799 (83.2)	1325 (72.3)	<b>42.8 (&lt;0.000)</b>
Ignorado	16 (1.7)	34 (1.8)	
<b>Uso de Hidroxiuréia ao menos 1 vez na vida</b>			
Sim	652 (67.9)	847 (46.2)	
Não	308 (32.1)	986 (53.8)	<b>119 (&lt;0.000)</b>

\*\* O valor de p foi calculado usando um teste de qui-quadrado

No grupo de pacientes que sofreram Síndrome Torácica Aguda (STA), foi constatado um aumento significativo na frequência de transfusões sanguíneas. Além disso, verificou-se que a média de idade da realização da primeira transfusão foi substancialmente menor, com uma média de idade de 5,27 anos e uma mediana de 3 anos.

Em contraste, no grupo de pacientes que não apresentaram STA, a média de idade da realização da primeira transfusão foi mais elevada, ocorrendo aos 9,05 anos, e a mediana de idade também foi superior, aos 5 anos.

A maioria dos pacientes com Síndrome Torácica Aguda (53,8%) usaram hidroxiuréia pelo menos uma vez durante toda a vida (986/1833).

**Tabela 6** – Prevalência e incidência de STA por grupo etário

<b>Grupo etário</b>	<b>Visita</b>	<b>Número de casos totais (A)</b>	<b>Número de casos novos (B)</b>	<b>População sob risco (C)</b>	<b>Taxa (%)</b>
<18 anos	Recrutamento	933		1558	59.9% (Tx prevalência)
	seguimento	-	148	1558	9.5% (Tx incidência)
≥18 anos	Recrutamento	668		1235	54.1% (Tx prevalência)
	Seguimento		84	1235	6.8% (Tx incidência)
População total		1833	232	2793	65.6% (tx prevalência) 8.3% (tx incidência)

A taxa de prevalência de Síndrome Torácica Aguda, foi de 65,6%, enquanto a taxa de incidência foi de 8,3%. As taxas de prevalência e incidência foram mais elevadas no grupo com menos de 18 anos, atingindo 59,9% e 9,5%, respectivamente. Enquanto nos adultos (maior que 18 anos), essas taxas foram 54,1% e 6,8 %.

No grupo de pacientes com Síndrome da Torácica Aguda, a taxa de mortalidade foi 13,4 %, sendo 11,0 % nos adultos e 2,2 % nas crianças. Por outro lado, essas taxas de mortalidade entre os adultos e as crianças que não tiveram STA, foram 9,5 e 1,05 % respectivamente (Tabela 7).

**Tabela 7** – Taxa de Mortalidade por grupo etário segundo ocorrência ou não de STA

<b>Grupo</b>	<b>&lt;18 anos</b>	<b>Taxa de mortalidade</b>	<b>Taxa de mortalidade</b>	<b>≥18 anos</b>	<b>Taxa de mortalidade</b>	<b>Taxa de mortalidade</b>
	STA não	STA sim		STA não	STA sim	
Número de óbitos	5	24		46	84	
População	477	1081	2.2%	483	752	11.2%

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos a prevalência, a incidência e a taxa de mortalidade na coorte REDS-III DF, assim como a associação entre variáveis sociodemográficas, clínicas e biológicas e a presença ou ausência de STA.

Nesse grupo de portadores de doença falciforme, a frequência da Síndrome Torácica Aguda não mostrou diferença significativa em relação ao sexo, apesar de haver mais homens acometidos do que as mulheres. Nosso achado se aproxima, de outros estudos em que o maior acometimento nos homens foi estatisticamente significativo (9,83,95). Novamente, diferente dos resultados de estudos de maior frequência de STA no grupo de 2 a 4 anos, em nossa população a maior frequência ocorreu no grupo com idade entre 11 a 20 anos (13,58,59,69). Essa diferença se explica, certamente, por serem estudos em diferentes populações, que devem ter distribuições diferentes dos genótipos da doença falciforme. Não encontramos nenhuma diferença em relação ao nível de escolaridade.

A Síndrome torácica aguda é considerada a complicação mais grave da Doença Falciforme, a segunda causa de hospitalizações nestes pacientes e a principal causa de morte em adultos com DF (53,82,96,97).

Em nosso estudo, dos 2793 pacientes que participaram, 1833 foram diagnosticados com Síndrome Torácica Aguda (STA), o que resultou em uma taxa de prevalência de 65,6% e uma incidência de 8,3%. Essa elevada prevalência é bem diferente dos 30 % encontrada por Cohen e colaboradores (4) e muito próxima da registrada por outros autores (30,50,51,98).

A incidência, foi mais elevada em crianças, atingindo 9,5%, em comparação com os adultos, que apresentaram uma taxa de 6,8%. Possíveis explicações para a maior incidência em criança seriam a maior frequência de infecções virais, assim como a presença de asma. A ocorrência de asma neste estudo revelou-se fortemente associada à presença de STA e essa associação foi, também, identificada em coortes especificamente de crianças (98,99).

Diferentemente do que foi observado com a ocorrência de asma, a história de tabagismo não foi associada à ocorrência de STA em nosso estudo. Embora o tabagismo tenha sido relatado estar associado a STA por Yousef e colaboradores (6) e Bhasin e colaboradores (7), um estudo conduzido por Helvaci e colaboradores (100), não mostrou diferença significativa para STA, apesar da prevalência de tabagismo ser maior no grupo com STA. Além disso, na nossa coorte, ter ou não história de tabagismo não mostrou diferença proporcional, com presença ou não de STA. Igual achado foi observado no estudo de Knight-Madden e colaboradores (101) realizado em um grupo de pacientes na Jamaica.

Na maioria das vezes, a STA se desenvolve após 24 a 72 horas de uma crise vasoclusiva, especialmente em adultos (12,59,76,102), e segundo alguns autores, a prevalência de STA após um CVO varia de 12,5% a 42% (57).

A incidência de STA, nesse estudo, foi fortemente influenciada pela história pregressa de CVO, o que faz desse evento um indicador de gravidade da doença, pois 94.4% dos pacientes com STA tiveram história pregressa de CVO.

A STA pode afetar crianças e adultos com qualquer tipo de hemoglobinopatia falciforme, mas é mais prevalente em indivíduos com doença falciforme homocigótica (HbSS) (1).

Nesse estudo, a frequência de STA foi maior entre os portadores de doença homocigoto SS, seguido dos portadores de genótipo S $\beta$ <sup>0</sup>, indicando uma forte associação dos genótipos que produzem doença Falciforme mais severa com a STA. Estes resultados são compatíveis com outros estudos que identificaram os subtipos HbSS e HbS $\beta$ <sup>0</sup> como subtipos mais associados ao desenvolvimento dos casos de STA (74,84). Nossos achados também estão em concordância com o estudo de Pahl e Mullen (103) que constatou que todos os genótipos de Doença falciforme apresentaram risco de STA, mas os pacientes com genótipos SS ou Hb $\beta$ <sup>0</sup> mostraram maior risco.

A identificação de maior contagem de leucócitos e menor nível de hemoglobina entre os indivíduos com STA podem indicar doença mais severa ou grave, assim como expressa a própria presença de STA. Semelhantes resultados foram encontrados no estudo

de Madhi e colaboradores (74). No estudo de Buchanan, Woodward e Reed (104) realizado em 3 hospitais pediátricos em Atlanta, também encontraram maior contagem de leucócitos e menor nível de hemoglobina em pacientes com Síndrome torácica aguda.

Foi identificado que a STA está associada a um tempo de internação hospitalar significativamente mais longo, maior probabilidade de internação em uma unidade de terapia intensiva e uma maior frequência de transfusão de hemácias (57). Nosso estudo não avaliou internações hospitalares, contudo observamos que a frequência de transfusões foi fortemente associada aos casos de STA, indicando juntamente com os níveis de hemoglobina significativamente mais baixos, a maior morbidade nos casos de STA.

Por outro lado, o uso de Hidroxiuréia não mostrou um efeito protetor, pois encontramos uma forte associação com STA entre aqueles que utilizaram a Hidroxiuréia. Linder e Chou (92) demonstraram que hidroxiuréia é o principal tratamento para a prevenção de STA recorrente.

Estudamos apenas as taxas de mortalidade geral e estratificada por grupo com idade menor que 18 e grupo com idade maior ou igual a 18 anos. As taxas observadas assemelham-se àquelas já registradas (52,60). No entanto, foi observado que a taxa de mortalidade foi quase 5 vezes maior entre os adultos, atingindo 11,2%, enquanto em menores de 18 anos foi de 2,2%. É importante destacar que esses resultados estão consistentes com os dados previamente relatados em outras publicações, como os estudos de Tanabe e colaboradores (13), Allareddy e colaboradores (58), Sundd e colaboradores (76) e Gordon (52).

Em grandes estudos observacionais publicados anteriormente, a mortalidade na STA em pacientes pediátricos foi estimada em 1 a 2% e, em sua maioria, devido à insuficiência respiratória secundária a embolia pulmonar e/ou broncopneumonia infecciosa (60).

## 7 CONCLUSÃO

Este estudo mostrou o perfil demográfico e os vários fatores que são associados a ocorrência de STA em um grupo de pacientes com Doença Falciforme que formaram parte da coorte REDS-III em vários hemocentros do Brasil. Diante dos resultados obtidos, podemos concluir que:

- a) A incidência e a prevalência de STA na nossa população de Doença Falciforme, foram bastante elevadas em comparação com a literatura.
- b) Os genótipos HbSS e HbSβ<sup>o</sup> foram os mais associados a ocorrência de Síndrome Torácica Aguda.
- c) Verificamos uma forte associação de Asma, Crise Vaso oclusiva e Transfusão sanguínea, com a ocorrência da Síndrome Torácica Aguda.
- d) Associação verificada entre mais baixos valores da dosagem da Hemoglobina e número aumentado de leucócitos com a Síndrome Torácica só pode ser explicado como parte do contexto da maior gravidade da Doença Falciforme nessa condição.
- e) A mortalidade nos portadores de STA é elevada e nos indivíduos com idade acima de 18 anos é 5 vezes maior do que nos com idade menor que 18 anos.

A síndrome torácica aguda é uma complicação grave e frequente da Doença Falciforme. Os pacientes precisam ser conscientizados sobre a possibilidade de sua ocorrência e suas complicações e os profissionais de saúde devem saber como estabelecer um diagnóstico precoce para poder manejar esses casos com o máximo de cuidado possível e assim reduzir o número de possíveis fatalidades.

## 8 REFERÊNCIAS

- 1- Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, Vera JC, Levy PS. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. American Society of Hematology, *Blood* 1994; 84: 643–649.
- 2- Martí-Carvajal AJ, Conterno LO, Knight-Madden JM. Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; Issue 9. Art. No.: CD006110. DOI: 10.1002/14651858.CD006110.pub5.
- 3- Paul, R N. Castro, OL, Aggarwal A, OnealPA. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *European Journal of Haematology* .2011;87: 191–207.
- 4- Cohen SG, Malik ZM, Friedman S, Russell S, Hagbom R, Alazraki A, McCracken CE, Figueroa J, Adisa OA, Mendis RD, Manoranjithan S. Utility of point-of-care lung ultrasonography for evaluating acute chest syndrome in young patients with sickle cell disease. *Annals of Emergency Medicine*. 2020 Sep 1;76(3): S46-55.
- 5- Jain S. Bakshi N. Krishnamurti, L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr. Allergy. Immunol. Pulmonol.* 2017; 30:191–201
- 6- Bhasin N, Sarode R. Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *Transfusion Medicine Reviews*. 2023 Sep 3:150755:1-6.
- 7- Yousef AA, Shash HA, Almajid AN, Binammar AA, Almusabeh HA, Alshaqqaq HM, et al. Predictors of Recurrent Acute Chest Syndrome in Pediatric Sickle Cell Disease: A Retrospective Case-Control Study. *Children* 2022;9(6):894. [Adoi.org/10.3390/children9060894](https://doi.org/10.3390/children9060894).
- 8- Bernard AW, Yasin Z, Venkat A. Acute chest syndrome of sickle cell disease. *Hospital Physician*. 2007 Jan;44(5):23.
- 9- Nansseu JR, Alima Yanda AN, Chelo D, Tatab SA, Mbassi Awa HD, Seungue J, Koki PO. The Acute Chest Syndrome in Cameroonian children living with sickle cell disease. *BMC pediatrics*. 2015 Dec;15(1):1-8.
- 10- Abboud M R. Standard management of sickle cell disease complications., June 2020;13: 285-90.
- 11- Raffetin A, Melica G, Audureau E, Habibi A, Decousser JW, Fourati S, Razazi K, Lepeule R, Guillaud C, Khellaf M, Bartolucci P. Molecular testing for respiratory pathogens in sickle cell disease adult patients presenting with febrile acute chest syndrome. *Médecine et maladies infectieuses*. 2020 Feb 1;50(1):49-56.



- 12- Brunetta DM, Clé DV, Haes TM, Roriz-Filho JS, Moriguti JC. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *InCID: Revista de Ciência da Informação e Documentação*. 2010 Sep 30;43(3):231-7.
- 13- Tanabe P, Spratling R, Smith D, Grissom P, Hulihan M. CE: Understanding the Complications of Sickle Cell Disease. *Am J Nurs*. 2019 Jun;119(6):26-35. doi: 10.1097/01.NAJ.0000559779.40570.2c. PMID: 31135428; PMCID: PMC6674980.
- 14- Monteiro AC, Dorigatti DH, Rodrigues AG, da Silva JB. Sickle cell anemia, a genetic disorder characterized by the change in shape of red blood cells. *Saúde em Foco, Edição nº*. 2015; 7:107- 118.
- 15- Usmani A, Machado RF. Vascular complications of sickle cell disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2018;68: 205–221.
- 16- da Silva AH, Bellato R, de Araújo L F S. The everyday life of families who experience the chronic condition of sickle-cell anemia. *Rev. Eletr. Enf. abr/jun* 2013; 15: 437-446. doi.org/10.5216/ree. v15i2.17687,
- 17- Pinto VM, Balocco M, Quintino S. et al. Sickle cell disease: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2019 14, 1051–1064 . doi.org/10.1007/s11739-019-02160-x
- 18- Zanatta T, Manfredini V. Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de Doenças Falciformes. *NewsLab*, 2009; 94:180-194.
- 19- Belisário AR, Blatyta PF, Vivanco D, Oliveira CDL. Association of HIV infection with clinical and laboratory characteristics of sickle cell disease. *BMC Infect Dis*. 2020 Aug 27;20(1):638. doi: 10.1186/s12879-020-05366-z. PMID: 32854639; PMCID: PMC7457248.
- 20- Conran N, De Paula EV. Thromboinflammatory mechanisms in sickle cell disease - challenging the hemostatic balance. *Haematologica*. 2020 Oct 1;105(10):2380-2390. doi: 10.3324/haematol.2019.239343. PMID: 33054078; PMCID: PMC7556678.
- 21- Mehari A, Klings ES. Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016 May;149(5):1313-24. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.016. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26836905; PMCID: PMC6026273.
- 22- Carneiro-Proietti ABF, Kelly S, Miranda Teixeira C. Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-centre sickle cell disease cohort in Brazil. *Br J Haematol*. 2018 Sep;182(6):895-908. doi: 10.1111/bjh.15462. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30027669; PMCID: PMC8019534.

- 23- Hostyn SV, Johnston C, Braga JA, Carvalho WB, Nogueira SC. Fisioterapia respiratória em crianças com doença falciforme e síndrome torácica aguda. *Revista Paulista de Pediatria*. 2011;29:663-8.
- 24- Arduini, GA, Rodrigues LP, Trovo de Marqui AB. Mortality by sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2017. 39(1): 52-56.
- 25- Felix, AA, Souza HM, Ribeiro FB. Epidemiological and social aspects of sickle cell disease: *Rev. Bras. Hemato e Hemo* 2010; 32: 203-208.
- 26- Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018; 4: 1–22.
- 27- Houwing ME, De Pagter PJ, Van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijneveld AW, Schols EM, Philipson JN, Tamminga RY, van Draat KF, Nur E. Sickle cell disease: clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood reviews*. 2019 Sep 1; 37:100580.
- 28- Jain D, Atmapoojya P, Colah R, Lodha P. Sickle Cell Disease and Pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Jul 1;11(1):e2019040. doi: 10.4084/MJHID.2019.040. PMID: 31308916; PMCID: PMC6613624
- 29- de Almeida R A; Remédio A L Z B. Sickle Cell Disease and laboratory approach: a brief literature review *RBAC* ; 2017; 49: 131-134.
- 30- Sudário LC, Kroger FL, de Paula NC, dos Santos OF, Cintra RB, Rodrigues DD. Doença Falciforme e aspectos previdenciários. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020 Dec 10;3(6):18259-70.
- 31- Alvarez O, Wietstruck, M.A. Sickle Cell Disease. In: Bertrand, P; Sanchez, I. (eds) *Pediatric Respiratory Disease*. Springer, Cham. Feb2020:529-541. doi.org/10.1007/978-3-030-26961-6\_52.
- 32- Asnani M R, Knight Madden J, Reid M, Greene L G, Lyew-Ayee, P. Socio-environmental exposures and health outcome among persons with sickle cell disease. *PLoS ONE* one,12,2017, e0175260: 1-12.
- 33- Driscoll M C. Sickle Cell Disease. *Pediatrics in Review*. July 2007; 28: 259-268.
- 34- Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, Inusa BP, El Rassi F, Francis-Gibson B, Nero A, Trimnell C, Abboud MR, Arlet JB, Colombatti R. Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). *American Journal of Hematology*. 2021 Apr;96(4):404-17.

- 35- Zago, M A; Silva Pinto A C; The physiopathology of sickle cell disease: From the genetic mutation to multiorgan dysfunction. *Rev. Bras de Hemato e Hemo.* 2007; 29: 207-214.
- 36- Salinas Cisneros G, Thein SL. Recent advances in the treatment of sickle cell disease. *Frontiers in physiology.* 2020 May 20;11: 435: 1-15.
- 37- Jang T, Poplawska M, Cimpeanu E, Mo G, Dutta D, Lim SH. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: a vicious cycle of secondary events. *Journal of Translational Medicine.* 2021 Dec;19(1):1-1.
- 38- Darbari D S, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: definition, pathophysiology, and management. *European journal of haematology.* 2020 Sep;105(3):237-46.
- 39- de Souza, J M; Rosa P E L; Souza R L; de Castro G F P. FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME *Rev. Transf.* 2016; Itaperuna 8:162-177.
- 40- Martins P R J, Moraes-Souza H, Braga S T. Morbidity-mortality in sickle cell disease. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2010; 32:378-383.
- 41- Manfredini V, Castro S, Wagner S, Benfato M S. A Fisiopatologia da anemia falciforme. *Infarma*, 2007, v.19, nº 1/2, :3-6.
- 42- Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1561-1573. doi: 10.1056/NEJMra1510865. PMID: 28423290.
- 43- Heeney M M; Ware Russell E. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Disease. *Ped. Clinic Of North America*, 2008; 55: 483–501.
- 44- Odièvre MH, Verger E, Silva-Pinto AC, Elion J. Pathophysiological insights in sickle cell disease. *The Indian journal of medical research.* 2011 Oct;134(4): 532-537.
- 45- Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Revista de Saúde Pública.* 2005; 6, 39: 943-949.
- 46- Aragão de Jesus J, Cortez de Araújo P I. Doença Falciforme, Condutas básicas para tratamento. *Serie B, textos básicos da Saude.* Brasilia,2012.
- 47- Chamba C, Iddy H, Tebuka E, Tluway F, Osati E, Budodi N et al . "Limited Exchange Transfusion Can Be Very Beneficial in Sickle Cell Anemia with Acute Chest Syndrome: A Case Report from Tanzania", *Case Reports in Hematology*.vol. 2018, Article ID 5253625, 3 pages, 2018.doi.org/10.1155/2018/5253625
- 48- Badaki-Makun O, Casella JF, Tackett S, Tao X, Chamberlain JM. Association of antibiotic choice with hospital length of stay and risk factors for readmission in patients with sickle cell disease and acute chest syndrome: an observational cohort study. *Annals of emergency medicine.* 2020 Sep 1;76(3): 37-45.

- 49- Saleh M, Asemota J. Severe Acute Chest Syndrome in a Sickle Cell Patient That Required Repeated Exchange Transfusion. *Cureus*. February 01, 2021 13(2): e13066. DOI 10.7759/cureus.13066
- 50- Novelli EM, Gladwin MT. Crises in sickle cell disease. *Chest*. 2016 Apr 1;149(4):1082-93.
- 51- Assad Z, Michel M, Valtuille Z, Lazzati A, Boizeau P, Madhi F, Gaschignard J, Pham LL, Caseris M, Cohen R, Kaguelidou F. Incidence of acute chest syndrome in children with sickle cell disease following implementation of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *JAMA Network Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2225141; 1-14.
- 52- Gordon A. Laurie. Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *Internal medicine journal*. 2010, vol 40 (5) p. 372-376.
- 53- Leonard A, Godiwala N, Herrera N, McCarter R, Sharron M, Meier ER. Early initiation of inhaled corticosteroids does not decrease acute chest syndrome morbidity in pediatric patients with sickle cell disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2018 Jul 1;71:55-62.
- 54- Vinchisky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, *et al*. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000;342: 1855-1864.
- 55- Nourani AR, Fazlur Rahman AK, Pernell B, Maddox MH, Hilliard L, Lebensburger J, Alishlash AS. Nocturnal hypoxemia measured by polysomnogram is associated with acute chest syndrome in pediatric sickle cell disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021 Feb 1;17(2):219-26.
- 56- Annadatha A, Talwar D, Acharya S, Kumar S, Lahane V. Acute Chest Syndrome, Avascular Necrosis of Femur, and Pulmonary Embolism All at Once: An Unexpected Encounter in the First-Ever Admission of a Sickle Cell Patient. *Cureus*. 2021 Sep 1;13(9): 2-7.
- 57- Cheminet G, A. Mekontso-Dessap, J. Pouchot, J.-B. Arlet, Syndrome thoracique aigu chez les patients drépanocytaires adultes, *La Revue de Médecine Interne*, 2023 ;43, Issue (8)470-478,ISSN02488663, doi.org/10.1016/j.revmed.2022.04.019.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.008
- 58- Allareddy V, Roy A, Lee MK, Nalliah RP, Rampa S, Allareddy V, Rotta AT. Outcomes of acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease: predictors of mortality. *PLoS One*. 2014 Apr 16;9(4):e94387.

- 59- Koehl JL, Koyfman A, Hayes BD, Long B. High risk and low prevalence diseases: Acute chest syndrome in sickle cell disease. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022 Aug 1;58:235-44.
- 60- Takahashi T, Okubo Y, Pereda MA, Handa A, Miller S. Factors associated with mechanical ventilation use in children with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018 Sep 1;19(9):801-9.
- 61- Klings ES, Steinberg MH. Acute chest syndrome of sickle cell disease: Genetics, risk factors, prognosis, and management. *Expert Review of Hematology*. 2022 Feb 1;15(2):117-25.
- 62- Seaman CD, Novelli E, De Castro L, Ragni MV. Unfractionated heparin in acute chest syndrome: a pilot feasibility randomized controlled trial of unfractionated heparin vs. standard of care in acute chest syndrome. *Pilot and Feasibility Studies*. 2020 Dec;6(1):1-8.
- 63- Allen B, Molokie R, Royston TJ. Early Detection of Acute Chest Syndrome Through Electronic Recording and Analysis of Auscultatory Percussion. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*. 2020 Sep 30;8:1-8.
- 64- Ogunlesi F, Heeney MM, Koumbourlis AC. Systemic corticosteroids in acute chest syndrome: friend or foe?. *Paediatric respiratory reviews*. 2014 Mar 1;15(1):24-7.
- 65- Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011 May 19;117(20):5297-305.
- 66- Sysol JR, Machado R. Sickle cell disease and acute chest syndrome: epidemiology, diagnosis, management, outcomes. *Hematologic Abnormalities and Acute Lung Syndromes*. 2017:67-87.
- 67- Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B, BCSH Committee. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *British journal of haematology*. 2015 May;169(4):492-505.
- 68- Dolatkah R, Dastgiri S. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(1). Art. No.: CD007843. DOI: 10.1002/14651858.CD007843.pub4.
- 69- Patterson GD, Mashegu H, Rutherford J, Seals S, Josey D, Karlson C, McNaull M, May W, Carroll C, Barr FE, Majumdar S. Recurrent Acute Chest Syndrome in Pediatric Sickle Cell Disease: Clinical Features and Risk Factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan;40(1):51-55. doi: 10.1097/MPH.0000000000001012. PMID: 29200151; PMCID: PMC10182404.

- 70- Abbas HA, Kahale M, Hosn MA, Inati A. A review of acute chest syndrome in pediatric sickle cell disease. *Pediatric annals*. 2013 Mar 1;42(3):115-20.
- 71- da Costa Pinto FP, da Silva HC, Pozzobon CR. Síndrome torácica aguda grave com evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo. *Pulmão RJ*. 2006;15(2):117-20.
- 72- Gualandro SF, Fonseca GH, Gualandro DM. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29:291-8.
- 73- Omar M, Jabir AR, Khan I, Novelli EM, Xu JZ. Diagnostic Test Accuracy of Lung Ultrasound for Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022 Dec 9.
- 74- Madhi F, Kamdem A, Jung C, Carlier-Gonod A, Biscardi S, Busca J, Arnaud C, Hau I, Narbey D, Epaud R, Pondarre C. Identification of clinical and laboratory parameters associated with the development of acute chest syndrome during Vaso-occlusive episodes in children with sickle cell disease: A preliminary step before assessing specific and early treatment strategies. *Journal of clinical Medicine*. 2019 Nov 1;8(11):1839.
- 75- Dastgiri S, Dolakath R. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. CD007843, DOI: 10.1002/14651858.CD007843.pub3
- 76- Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. 2019 Jan 24;14:263-92.
- 77- BOK YOO HH, Pelegriño NR, CARLOS AL, GODOY ID, Queluz TT. Acute chest syndrome as the first manifestation of sickle cell disease in a middle aged adult. *Jornal de Pneumologia*. 2002;28:237-40.
- 78- Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *New England journal of medicine*. 2008 Nov 20;359(21):2254-65.
- 79- Alhashimi D, Fedorowicz Z, Alhashimi F, Dastgiri S. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1). Art. No: CD00784, 2010.
- 80- Lopinto J, Elabbadi A, Gibelin A, Voiriot G, Fartoukh M. Infectious aetiologies of severe acute chest syndrome in sickle-cell adult patients, combining conventional microbiological tests and respiratory multiplex PCR. *Scientific Reports*. 2021 Mar 1;11(1):4837.doi: 10.1038/s41598-021-84163-3.
- 81- Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil JA, Bartolucci P, Lionnet F. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte:

- actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne*. 2015 May 11;36(5):5S3-84..doi.org/10.1016/S0248-8663(15)60002-9.
- 82- Meier E, Rampersad A. Pediatric sickle cell disease: past successes and future challenges. *Pediatric research*. Jan 2016; 81:249-258.
- 83- Bundy DG, Richardson TE, Hall M, Raphael JL, Brousseau DC, Arnold SD, Kalpatthi RV, Ellison AM, Oyeku SO, Shah SS. Association of guideline-adherent antibiotic treatment with readmission of children with sickle cell disease hospitalized with acute chest syndrome. *JAMA pediatrics*. 2017 Nov 1;171(11):1090-9.
- 84- Munaretto V, Corti P, Bertoni E, Tripodi SI, Guerzoni ME, Cesaro S, Arcioni F, Piccolo C, Mina T, Zecca M, Cuzzubbo D. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease: Data from a national AIEOP cohort identify priority areas of intervention in a hub-and-spoke system. *British Journal of Haematology*. 2023 Sep 6:1–6. DOI: 10.1111/bjh.19084
- 85- Lopes de Castro Lobo, C., Pinto, J.F.C., Nascimento, E.M., Moura, P.G., Cardoso, G.P. and Hankins, J.S. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013, 161: 852-860.
- 86- Torres LD, Silva DG, Belini Junior E, Almeida EA, Lobo CL, Cançado RD, Ruiz MA, Bonini-Domingos CR. The influence of hydroxyurea on oxidative stress in sickle cell anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2012; 34:421-5.
- 87- Beck CE, Trottier ED, Kirby-Allen M, Pastore Y. Acute complications in children with sickle cell disease: Prevention and management. *Paediatrics & Child Health*. 2022 Mar 1;27(1):50-5. doi.org/10.1093/pch/pxab096
- 88- Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, Elendu TC, Elendu RC, Ayabazu CP, Aina TO, Aborisade O, Adenikinju JS. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. *Medicine*. 2023 Sep 22;102(38):e35237.
- 89- Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, Haywood C, Park H, Witkop C, Wilson RF, Bass EB, Segal JB. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics*. 2008 Dec 1;122(6):1332-42.
- 90- Vadehra D, Davino T, Datta D. Treating a Patient with Your Hands Tied: Acute Chest Syndrome in a Jehovah's Witness. *Cureus*. 2020 Apr 21;12(4). p. 1-5
- 91- Field JJ, Willen S, DeBaun MR. Acute chest syndrome (ACS) in sickle cell disease (adults and children). *UpToDate*, Waltham, MA. Accessed on July. 2022 Nov 10;19.

- 92- Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica*. 2021 Jul 1;106(7): 1805-1815.doi: 10.3324/haematol.2020.270546. PMID: 33792218; PMCID: PMC8252926.
- 93- DeBaun MR, Strunk RC. The intersection between asthma and acute chest syndrome in children with sickle-cell anemia. *The Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037): 2545-53.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00145-8.
- 94- van Tuijn CF, Gaartman AE, Nur E, Rijnveld AW, Biemond BJ. Incentive spirometry to prevent acute chest syndrome in adults with sickle cell disease; a randomized controlled trial. *American Journal of Hematology*. 2020 Jul;95(7): E160.
- 95- Alkindi S, Al-Busaidi I, Al-Salami B, Raniga S, Pathare A, Ballas SK. Predictors of impending acute chest syndrome in patients with sickle cell anaemia. *Scientific Reports*. 2020 Feb 12;10(1); 2470; 128-33.
- 96- Dubois G, Virot E, Marie M, Poutrel S, Cannas G, Hot A. Impact of COVID-19 on incidence, clinical presentation, and prognosis of acute chest syndrome in patients with sickle cell disease. *eJHaem*. 2023:1-7
- 97- Daswani DD, Shah VP, Avner JR, Manwani DG, Kurian J, Rabiner JE. Accuracy of Point-of-care Lung Ultrasonography for Diagnosis of Acute Chest Syndrome in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease and Fever. *Acad Emerg Med*. 2016 Aug;23(8):932-40. doi: 10.1111/acem.13002.
- 98- Boyd, J.H.; Macklin, E.; Strunk, R.C.; DeBaun, M.R. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood* 2006, 108, 2923–2927.
- 99- Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax*. 2005 Mar;60(3):206-10. doi: 10.1136/thx.2004.029165.
- 100- Helvaci MR, Acipayam C, Aydogan A, Akkucuk S, Oruc C, Gokce C. Acute chest syndrome in severity of sickle cell diseases. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):5790-5.
- 101- Knight-Madden JM, Barton-Gooden A, Weaver SR, Reid M, Greenough A. Mortality, asthma, smoking and acute chest syndrome in young adults with sickle cell disease. *Lung*. 2013 Feb;191:95-100.doi.org/10.1007/s00408-012-9435-3
- 102- Jadhav U, Babu R, Ghewade B, Lanjewar A, Gandhasiri D. Acute chest syndrome, a distinctive manifestation in sickle cell disease—A case study. *Journal of Datta Meghe*



Institute of Medical Sciences University. 2020 Jul 1;15(3):492-4. DOI: 10.4103/jdmimsu.jdmimsu\_166\_20

- 103- Pahl K, Mullen CA. Original Research: Acute chest syndrome in sickle cell disease: Effect of genotype and asthma. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016 Apr;241(7):745-58. doi: 10.1177/1535370216636720.
- 104- Buchanan ID, Woodward M, Reed GW. Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Oct 15;45(5):716-24. doi: 10.1002/pbc.20403.

## 9 ANEXOS

### 10.1 Codebook

#### Entrevista

#### – Medições

**0.1** Peso: ( ) kg ( ) Sem resposta

**0.2** Data da medição do peso: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aaaa )

**0.3** Altura: ( )cm ( ) Sem resposta

**0.4** Data da medição da altura: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aaaa )

**0.5** Pressão arterial sistólica: ( )mmHg ( ) Sem resposta

**0.6** Pressão arterial diastólica: ( )mmHg ( ) Sem resposta

**0.7** Data da medição da pressão arterial: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa )

**0.8** Saturação de oxigênio: \_\_\_\_\_ % ( ) Sem resposta

**0.9** Data da medição da saturação de oxigênio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_dd/mm/aaaa

**0.10** Você está em tratamento com Hidroxiureia atualmente?

( ) Sim ( ) Não

Se 0.10 = 2, ir para Fim do Modulo 0

**0.11** Você (ou seu filho) se esquece de tomar a hidroxiuréia:

( ) Nunca / Raramente esquece ( ) De vez em quando esquece

( ) Às vezes esquece ( ) Geralmente esquece

( ) Durante todo o tempo esquece

### 1 - Qualidade de Vida

**1.0** Qual sua idade? ( ) anos

#### Frequência e gravidade dos episódios de dor

**1.1** Nos últimos 12 meses, quantas crises de dor você teve

( ) 4 ou mais ( ) 3 ( ) 2

( ) 1 ( ) Eu não tive crises de dor nos últimos 12 meses

**1.2** Quando foi a sua última crise de dor?

( ) Eu nunca tive um episódio de dor ( ) Há mais de 5 anos atrás

( ) Há 1-5 anos atrás ( ) Há 7-11 meses atrás

( ) Há 1-6 meses ( ) Há 1-4 semanas atrás

( ) Há menos de 1 semana atrás ( ) Eu estou tendo um episódio de dor agora

**1.3** Como você classificaria a gravidade da dor em sua última crise de dor?

- 0 - sem                       1                       2                       3  
 4                               5                       6                       7  
 8                               9                       10 - a pior dor imaginável

**1.4** O quanto a sua última crise de dor interferiu na sua vida?

- Eu nunca tive uma crise de dor  
 Nem um pouco, eu fiz tudo o que eu costumo fazer  
 Eu tive que reduzir cortar algumas atividades que eu costumo fazer  
 Eu não pude fazer a maioria das atividades que costumo fazer  
 Eu não pude cuidar de mim e precisei da ajuda de familiares

**1.5** Quanto tempo durou a sua última crise de dor?

- Eu nunca tive uma crise de dor     Menos de 1 hora  
 1-12 horas     13-23 horas     1-3 dias  
 4-6 dias     1-2 semanas     Mais de 2 semanas

**1.6** Nos últimos 7 dias, com que frequência você teve crises de dor tão fortes que você não pôde fazer nada por um dia inteiro?

- Nunca     Raramente     Às vezes  
 Frequentemente     Sempre

**1.7** Nos últimos 7 dias, com que frequência você teve crises de dor tão fortes que você não pôde sair da cama?

- Nunca     Raramente     Às vezes  
 Frequentemente     Sempre

**1.8** Nos últimos 7 dias, com que frequência você teve dor muito forte?

- Nunca     Raramente     Às vezes  
 Frequentemente     Sempre

**1.9** Nos últimos 7 dias, com que frequência você teve crises de dor tão fortes que você teve que parar de fazer o que estava fazendo?

- Nunca     Raramente     Às vezes  
 Frequentemente     Sempre

**1.10** Nos últimos 7 dias, com que frequência você teve crises de dor tão fortes que foi difícil terminar o que você estava fazendo?



**1.18** Nos últimos 30 dias, com que frequência sua saúde tornou mais difícil para você realizar suas atividades?

- Nunca                                       Raramente                                       Às vezes  
 Frequentemente                                       Sempre

**1.19** Nos últimos 30 dias, com que frequência sua saúde te impediu de sair?

- Nunca                                       Raramente                                       Às vezes  
 Frequentemente                                       Sempre

### **Sobre Sua Dor (Problemas Com...)**

**1.20** Eu sinto muita dor

- Nunca                                       Quase Nunca                                       Algumas Vezes  
 Frequentemente                                       Quase sempre

**1.21** Eu sinto dor em todo meu corpo

- Nunca                                       Quase Nunca                                       Algumas Vezes  
 Frequentemente                                       Quase sempre

**1.22** Eu sinto dor em meus braços

- Nunca                                       Quase Nunca                                       Algumas Vezes  
 Frequentemente                                       Quase sempre

**1.23** Eu sinto dor em minhas pernas

- Nunca                                       Quase Nunca                                       Algumas Vezes  
 Frequentemente                                       Quase sempre

**1.24** Eu sinto dor em meu estômago

- Nunca                                       Quase Nunca                                       Algumas Vezes  
 Frequentemente                                       Quase sempre

**1.25** Eu sinto dor em meu peito

- Nunca                                       Quase Nunca                                       Algumas Vezes  
 Frequentemente                                       Quase sempre

**1.26** Eu sinto dor nas minhas costas

- Nunca                                       Quase Nunca                                       Algumas Vezes  
 Frequentemente                                       Quase sempre

**1.27** Eu tenho dor todos os dias

- Nunca                                       Quase Nunca                                       Algumas Vezes  
 Frequentemente                                       Quase sempre

**1.28** Eu sinto tanta dor que preciso tomar remédio

- Nunca                                       Quase Nunca                                       Algumas Vezes  
 Frequentemente                                       Quase sempre

**SOBRE SEU MANEJO E CONTROLE DA DOR QUESTIONS****1.29** É difícil manejar minha dor

- (  )Nunca (  )Quase Nunca (  )Algumas Vezes  
 (  )Frequentemente (  )Quase sempre

**1.30** É difícil controlar minha dor

- (  )Nunca (  )Quase Nunca (  )Algumas Vezes  
 (  )Frequentemente (  )Quase sempre

**SOBRE SEUS HABITOS****1.31** Você fuma?

- (  ) Sim (  ) Não

**1.32** Quantos cigarillos você fuma ao dia?

- (  ) 1 -5 (  ) 6-10 (  ) mais de 10

**1.33** você bebe álcool?

- (  ) Sim (  ) Não

**1.34** Que tipo de álcool você bebe?

- (  ) Cerveja (  ) vinho (  ) vodka  
 (  ) rum

**1.35** quantos copos você bebe diariamente?

- (  ) 1 (  ) 2 (  ) 3 (  ) 4 ou mais

**2 – Entrevista****2.1** Qual o sexo do paciente (  )Masculino (  )Feminino**2.2** Qual a sua idade? (  )anos**2.3** Atualmente você esta estudando

- (  )Sim (  )Não

Se 2.3 = Não ir para Alerta: Perguntas sobre trabalho ir para 2.5

**2.4** Nos últimos 30 dias, quantos dias de escola você teve que faltar por causa da dor devido à doença falciforme (  )Dias**Perguntas sobre trabalho****2.5** Atualmente você esta trabalhando? (  )Sim (  )Não

**2.6** Qual o tipo do seu trabalho?

- Autonomo
- Emprego de tempo integral ( 8 ou mais horas diárias)
- Emprego de meio horário (menos de 8 horas diárias)

**2.7** Nos últimos 30 dias, quantos dias de trabalho você teve que faltar por causa da dor devido à doença falciforme

- Dias

**2.8** Qual é a razão de você não estar trabalhando? (marcar todos que se aplicam)

- Dor freqüente
- Dificuldade para respirar
- Dificuldade em lembrar das tarefas
- Fadiga (cansaço o tempo todo)
- Não consegue obter um emprego
- Optou por não trabalhar
- Aposentado por tempo de serviço
- Aposentado por complicações de saúde
- Outros

**2.9** Especifique outra razão de o paciente não estar trabalhando: (Separe por ; os outros motivos) \_\_\_\_\_**2.10** Qual é a sua ocupação? (Agora ou no passado. Se você tem ou teve mais de uma ocupação, escolha a que você se manteve por mais tempo)

- Nunca trabalhou / Não tem ocupação
- Dona de casa / Dono de casa (organizar, limpar, cozinhar, fazer compras para a casa)
- Empresas de tecnologia / informação / programação de computadores / Finanças / Contabilidade
- Pesquisa Científica (biotecnologia, biólogo, físico, químico, psicólogo, epidemiologista, sociólogo)
- Educação (professor, assistente, diretor)
- Arte / entretenimento (artista, desenhista, cantor, dançarino, escritor, televisão / cinema, fotógrafo)
- Saúde (médico, dentista, enfermeiro, assessor de casa de saúde, assistente dental, auxiliar de enfermagem, técnico de laboratório)
- Serviços militares ou de segurança (polícia, bombeiro, agente de segurança)
- Preparação de alimentos e serviços relacionados (cozinheiros, garçons, barman, auxiliar de cozinha)
- Manutenção e limpeza (faxineiro, zelador, jardineiro)
- Cuidados pessoais (cabeleireiro, manicure, pedicure, massagista)
- Vendas (caixas, corretor imobiliário, vendedor)
- Escritório (advogado, secretaria, administração, recepção, bancário)

Trabalho rural (Agricultura, Pesca)

Construção ou Manutenção / Reparo (construção de estradas, casas, escritórios, mecânico, encanador)

Transporte (motorista de ônibus/táxi, entregador)

Outros

**2.11** Especifique a sua outra ocupação: \_\_\_\_\_

**2.12** Nos últimos 30 dias, quantos dias você não foi capaz de realizar suas atividades diárias devido à dor falciforme?

Dias

**2.13** Você recebe algum tipo de benefício social? Não considerar aposentadoria por tempo de serviço/contribuição como benefício social

Sim       Não       Não quis responder

**2.14** Qual tipo de benefício social você recebe? Não considerar aposentadoria por tempo de serviço/contribuição como benefício social

LOAS - Lei orgânica da assistência social

TFD - Tratamento fora do domicílio

Aposentadoria por invalidez – INPS / INSS (não considerar aposentadoria por tempo de serviço/contribuição)

Auxílio doença

BPC - Benefício de prestação continuada

Bolsa família

Cartão carioca

Auxílio moradia

Bolsa escola

Outros

**2.15** Especifique o outro benefício social que você recebe

\_\_\_\_\_

**2.16** Você tem plano de saúde?  Sim       Não       Não quis responder

Se 2.17 = Não ir para 2.19

**2.17** Qual o tipo do seu plano de saúde? (marque todas que se aplicam)

Próprio

Empresarial



**Menstruação/Gravidez**

**2.18** Você já teve a primeira menstruação? ( )Sim ( )Não

Se 2.27 = Não ir para 2.35

**2.19** Você entrou na menopausa (sem ciclo menstrual por 1 ano)?

( )Sim ( )Não

**Gravidez**

**2.20** Você está grávida? ( )Sim ( )Não ( )Não sabe

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

( )Sim ( )Não

**Planilha de repetição**

**2.22** Você recebeu transfusão crônica durante a gravidez (regular ou mensal)

( )Sim ( )Não

**2.23** Você recebeu transfusão durante ou 5 dias após o parto?

( )Sim ( )Não ( )Não sabe

**2.24** Qual foi o tipo de parto?

( )Parto normal ( )Cesario

**2.25** A gravidez resultou em:

( )Nascimento a termo (9 meses completos e bebe nascido vivo)

( )Nascimento prematuro ( não completou 9 meses e bebe nascido vivo)

( )Aborto (induzido ou espontaneo)

**2.26** Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_dd/mm/aaaa

**2.27** Tipo de entrevista?

( )Presencial ( )Por telefone

**3- Internações hospitalares**

**3.1** O paciente teve internações hospitalares no período de acompanhamento?

( ) Sim ( ) Não ( ) Sem resposta

**3.2** Data da internação \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_dd/mm/aaaa ( ) Sem resposta

**3.3** Data da alta: (caso o paciente ainda esteja internado, marque “Não se aplica”

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_dd/mm/aaaa ( ) Sem resposta ( ) Não se aplica

**3.4** Diagnóstico:

#### 4 - Histórico de cirurgias

**4.1** O paciente já foi submetido a algum procedimento cirúrgico no período de acompanhamento 2?

Sim       Não       Sem resposta

**4.2** O paciente tem histórico de tonsilectomia no período de acompanhamento?

Sim       Não       Sem resposta

**4.3** Data da tonsilectomia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**4.5** Houve transfusão durante ou após a tonsilectomia?

Sim       Não       Sem resposta

**4.6** Qual foi a razão para a transfusão na tonsilectomia? (marcar apenas um)

Agudização da anemia       Desenvolvimento de síndrome torácica aguda

Outro       Sem resposta

**4.7** O paciente tem histórico de esplenectomia no período de acompanhamento?

Sim       Não       Sem resposta

**4.8** Data da esplenectomia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**4.9** Houve transfusão durante ou após a esplenectomia?

Sim       Não       Sem resposta

**4.10** Qual foi a razão para a transfusão na esplenectomia? (marcar apenas um)

Agudização da anemia

Desenvolvimento de síndrome torácica aguda

Outro

Sem resposta

**4.11** O paciente tem histórico de colecistectomia no período de acompanhamento?

Sim       Não       Sem resposta

**4.12** Data da colecistectomia:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**4.13** Houve transfusão durante ou após a colecistectomia?

Sim       Não       Sem resposta

**4.14** Qual foi a razão para a transfusão na colecistectomia? (marcar apenas um)

- Desenvolvimento de síndrome torácica aguda  
 Outro  
 Sem resposta

**4.15** O paciente tem histórico de artroplastia de quadril no período de acompanhamento?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.16** Data da artroplastia de quadril: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**4.17** Houve transfusão durante ou após a artroplastia de quadril?

- Sim       Não       Sem resposta

Se 4.23 = 2, ir para 4.26

**4.18** Qual foi a razão para a transfusão na artroplastia de quadril? (marcar apenas um)

- Agudização da anemia       Desenvolvimento de síndrome torácica aguda  
 Outro       Sem resposta

**4.19** O paciente tem histórico de vitrectomia no período de acompanhamento?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.20** Data da vitrectomia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**4.21** Houve transfusão durante ou após a vitrectomia?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.22** Qual foi a razão para a transfusão na vitrectomia? (marcar apenas um)

- Agudização da anemia  
 Desenvolvimento de síndrome torácica aguda  
 Outro  
 Sem resposta

**4.23** O paciente tem histórico de inserção de cateter venoso permanente no período de acompanhamento?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.24** Data da inserção de cateter venoso:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**4.25** Qual foi o tipo de cateter venoso?

- Cateter totalmente implantado de lumen simples  
 Cateter totalmente implantado de duplo lumen

- Cateter semi implantado/ tunelizado (Hickman, Broviac or Permcath) lumen simples
- Cateter semi implantado/ tunelizado (Hickman, Broviac or Permcath) duplo lumen
- Cateter Central de Inserção Periférica - PICC
- Outro

**4.26** Houve transfusão durante ou após a inserção de cateter venoso?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.27** Qual foi a razão para a transfusão na inserção de cateter venoso? (marcar apenas um)

- Agudização da anemia       Desenvolvimento de síndrome torácica aguda
- Outro       Sem resposta

**4.28** O paciente tem histórico de remoção de cateter venoso permanente no período de acompanhamento 2?  Sim       Não       Sem resposta

**4.29** Data da remoção de cateter venoso:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**4.30** Houve transfusão durante ou após a remoção de cateter venoso?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.31** Qual foi a razão para a transfusão na remoção de cateter venoso? (marcar apenas um)

- Agudização da anemia       Desenvolvimento de síndrome torácica aguda
- Outro       Sem resposta

**4.32** O paciente tem histórico de apendicectomia no período de acompanhamento 2?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.33** Data da apendicectomia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**4.34** Houve transfusão durante ou após a apendicectomia?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.35** Qual foi a razão para a transfusão na apendicectomia? (marcar apenas um)

- Agudização da anemia       Desenvolvimento de síndrome torácica aguda
- Outro       Sem resposta

**4.36** O paciente tem histórico de adenoidectomia no período de acompanhamento 2?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.37** Data da adenoidectomia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**4.38** Houve transfusão durante ou após a adenoidectomia?

- Sim       Não       Sem resposta

**4.39** Qual foi a razão para a transfusão na adenoidectomia? (marcar apenas um)

- ( ) Agudização da anemia                      ( ) Desenvolvimento de síndrome torácica aguda  
 ( ) Outro    ( ) Sem resposta

**4.40** O paciente foi submetido a outras cirurgias no período de acompanhamento 2?

- ( ) Sim            ( ) Não            ( ) Sem resposta

**4.41** Especifique qual a outra cirurgia: \_\_\_\_\_ ( ) Sem resposta

**4.42** Data da outras cirurgias: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa) ( ) Sem resposta

**4.43** Houve transfusão durante ou após a outra cirurgia?

- ( ) Sim            ( ) Não            ( ) Sem resposta

**4.44** Qual foi a razão para a transfusão na outra cirurgia?

- ( ) Agudização da anemia                      ( ) Desenvolvimento de síndrome torácica aguda  
 ( ) Outro    ( ) Sem resposta

### Uso de medicamentos

**5.1** O paciente fez uso de algum medicamento no período de acompanhamento 2? (O paciente deve estar utilizando o medicamento por, pelo menos, 30 dias)

- ( ) Sim            ( ) Não            ( ) Sem resposta

**5.2** Selecione todos os medicamentos usados pelo paciente **no período de acompanhamento** : (marque todas as opções que se aplicam)

- ( ) Algum antibiótico profilático regularmente  
 ( ) Analgésicos por 30 dias seguidos ou mais  
 ( ) Anticonvulsivantes para crises convulsivas  
 ( ) Anticonvulsivantes para dores neuropáticas  
 ( ) Antidepressivos    ( ) Anti-hipertensivo  
 ( ) Bronco dilatador inalável    ( ) Deferasirox  
 ( ) Deferiprona    ( ) Desferoxamina  
 ( ) Eritropoietina    ( ) Hidroxiuréia  
 ( ) IECA – Inibidor da Enzima catalizadora da angiotensina  
 ( ) Oxigênio    ( ) Varfarina  
 ( ) Vitamina D ( )    Outro(s) medicamento(s)

**5.3** Especifique qual o outro medicamentos (separe por ; os outros medicamentos)

\_\_\_\_\_

## 6 - Exames Laboratoriais

**6.1** O paciente tem exames laboratoriais realizados **no período de acompanhamento que cumprem os critérios citados acima?**

Sim       Não

**6.2** O paciente realizou Hemograma **no período de acompanhamento?**

Sim       Não       Sem resposta

**6.3** Data do Hemograma **mais recente**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**6.4** Resultado **mais recente** de hemoglobina: \_\_\_\_\_(g/dL)  Sem resposta

**6.5** Resultado **mais recente** de VCM: \_\_\_\_\_ (fl)  Sem resposta

**6.6** Resultado **mais recente** de leucócitos: \_\_\_\_\_(mm<sup>3</sup>)  Sem resposta

**6.7** Resultado **mais recente** de plaquetas: \_\_\_\_\_ (mm<sup>3</sup>)  Sem resposta

**6.8** No período do Hemograma o paciente estava em uso de Hidroxiureia?

Sim       Não       Sem resposta

**6.9** No período do Hemograma o paciente estava em tratamento com transfusão crônica?

Sim       Não       Sem resposta

**6.10** O paciente realizou exame de reticulócitos?

Sim       Não       Sem resposta

**6.11** Data do exame de reticulócitos **mais recente**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

Sem resposta

**6.12** Resultado **mais recente** de reticulócitos (**contagem relativa**) \_\_\_\_\_(%)

Sem resposta

**6.13** O paciente realizou exame de desidrogenase láctica **no período de acompanhamento 2?**  Sim       Não       Sem resposta

**6.14** Data do exame de desidrogenase láctica **mais**

**recente**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aaaa)  Sem resposta

**6.15** Resultado **mais recente** de desidrogenase láctica: \_\_\_\_\_(U/L)  Sem resposta

**6.16** O paciente realizou exame de creatinina **no período de acompanhamento 2?**

Sim       Não       Sem resposta

**6.17** Data do exame de creatinina **mais recente**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aaaa)

( ) Sem resposta

**6.18** Resultado **mais recente** de creatinina: \_\_\_\_\_(mg/dL) ( ) Sem resposta

**6.19** O paciente realizou exame bilirrubina total **no período de acompanhamento** ?

( ) Sim ( ) Não ( ) Sem resposta

**6.20** Data da bilirrubina total **mais recente**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa) ( ) Sem resposta

**6.21** Resultado **mais recente** da bilirrubina total: \_\_\_\_\_ mg/dL ( ) Sem resposta

**6.22** O paciente realizou exame bilirrubina direta **no período de acompanhamento 2?** ( )

Sim ( ) Não ( ) Sem resposta

**6.23** Data da bilirrubina direta **mais recente**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa) ( ) Sem resposta

**6.24** Resultado **mais recente** da bilirrubina direta: \_\_\_\_\_ mg/dL ( ) Sem resposta

## 7 - Diagnósticos pulmonares: síndrome torácica

**7.1** O paciente teve síndrome torácica aguda/pneumonia **no período de acompanhamento** :

( ) Sim ( ) Não ( ) Sem resposta

**7.2** Quantas vezes esse indivíduo teve síndrome torácica aguda **no período de acompanhamento** ?

( ) ( ) quantas vezes ( ) Sem resposta

**7.3** Data do episódio de STA (registre o primeiro dia do episódio, caso o episódio tenha durado mais de 1 dia):

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ (dia/mês/ano) ( ) Sem resposta

**7.4** Saturação de oxigênio mais baixa neste episódio de STA: ( ) ( ) % ( ) Sem resposta

**7.5** Menor pressão de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) neste episódio de STA (Marque “Não se aplica” se não houver resultado da menor pressão de oxigênio

( ) ( ) ( ) mmHg ( ) Sem resposta

**7.6** Registre os sintomas presentes no dia em que a síndrome torácica aguda foi diagnosticada (marcar todos que se aplicam)

( ) Tosse ( ) Febre ( ) Dor no peito

( ) Retração intra-costal ( ) Queimação nasal ( ) Sibilância

( ) Estertores ( ) Outro ( ) Sem resposta

**7.7** Especifique o outro sintoma presente no dia do diagnóstico da síndrome torácica aguda

(Separe por ; os outros sintomas):

**7.8** Foi necessário oxigênio suplementar neste episódio de STA

Sim       Não       Sem resposta

**7.9** Quantos dias de oxigênio suplementar foram necessários neste episódio de STA ( ) dias

**7.10** Foi feita ventilação não invasiva com pressão positiva neste episódio de STA? (Por exemplo, CPAP)

Sim       Não       Sem resposta

**7.11** Quantos dias de ventilação não invasiva com pressão positiva foram necessários neste episódio de STA?

dias       Sem resposta

**7.12** Foi necessária ventilação mecânica neste episódio de STA?

Sim       Não       Sem resposta

**7.13** Quantos dias de ventilação mecânica foram necessários neste episódio de STA? ( ) dias

**7.14** O indivíduo foi transfundido nesse episódio de síndrome torácica aguda?

Sim       Não       Sem resposta

**7.15** O paciente foi tratado com broncodilatadores inalatórios durante o episódio de STA?

Sim       Não       Sem resposta

**7.16** O paciente foi tratado com esteróides durante o episódio de STA?

Sim       Não       Sem resposta

**7.17** Durante quantos dias o paciente recebeu esteróides durante o episódio de STA

dias       Sem resposta

**7.18** O paciente fez cultura do trato respiratório durante o episódio de STA?

Si       Não       Sem resposta

**7.19** O resultado cultura do trato respiratório durante o episódio de STA foi:

Positivo       negativo       Sem resposta

**7.20** Especifique o microrganismo identificado na cultura do trato respiratório durante o episódio de STA (Separe por ; os outros microrganismos):

**7.21** O paciente teve asma **no período de acompanhamento?**:

Sim       Não       Sem resposta

**7.22** Data do diagnóstico de asma: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ ( ) Sem resposta



## 9.2 Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa


<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>
<p><b>Título da Pesquisa:</b> Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil e REDSIII</p> <p><b>Pesquisador:</b> Ester Cerdeira Sabino</p> <p><b>Área Temática:</b> Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;</p> <p><b>Versão:</b> 16</p> <p><b>CAAE:</b> 02790812.0.1001.0085</p> <p><b>Instituição Proponente:</b> FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA</p> <p><b>Patrocinador Principal:</b> NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH</p>
<b>DADOS DA NOTIFICAÇÃO</b>
<p><b>Tipo de Notificação:</b> Envio de Relatório Parcial</p> <p><b>Detalhe:</b></p> <p><b>Justificativa:</b> Para adequação às exigências do comitê de ética nos Estados Unidos, necessitamos</p> <p><b>Data do Envio:</b> 25/11/2019</p> <p><b>Situação da Notificação:</b> Parecer Consubstanciado Emitido</p>
<b>DADOS DO PARECER</b>
<p><b>Número do Parecer:</b> 3.731.802</p> <p><b>Apresentação da Notificação:</b> relatório parcial das atividades deste estudo de agosto 2018 a 20 de Novembro de 2019.</p> <p><b>Objetivo da Notificação:</b> A fase de recrutamento dos pacientes iniciou em 04 de novembro de 2013 e terminou em 31 de Março de 2015. Os acompanhamentos começaram em novembro de 2014 e terminaram em agosto de 2018. Há aproximadamente 9676 pacientes ativos (pacientes com pelo menos um encontro clínico nos últimos 3 anos) nos seis Hemocentros participantes. Uma lista aleatória randomizada foi gerada pela Research Triangle Institute (RTI) para se atingir uma meta de aproximadamente 3.000 pacientes ativos população. Em 2018 encerrou-se a coleta de dados das etapas do estudo (abaixo) e as análises estão em andamento. <b>Objetivo A:</b> Desenvolvimento da Base de Dados e Estoque de Amostras.</p>
<p><b>Endereço:</b> DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  <b>Bairro:</b> PACAEMBU <b>CEP:</b> 01.246-903  <b>UF:</b> SP <b>Município:</b> SAO PAULO  <b>Telefone:</b> (11)3893-4401 <b>E-mail:</b> cep.fm@usp.br</p>
Página 01 de 03

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



Continuação do Parecer: 3.731.822

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

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

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	Relatorio_CEPs_Anemia_Falciforme_Novembro2019.pdf	25/11/2019 14:46:02	Ester Cerdeira Sabino	Postado

**Situação do Parecer:**  
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**  
Não

SAO PAULO, 28 de Novembro de 2019

Assinado por:  
Maria Aparecida Azevedo Koike Fogueira  
(Coordenador(a))

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