



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

JANDRICE CARRASCO DE ANDRADE

**PREVALÊNCIA DE OSTEONECROSE DE CABEÇA FEMORAL EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS COM DISFUNÇÃO DO QUADRIL E ANEMIA FALCIFORME**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador-BA  
2014

JANDRICE CARRASCO DE ANDRADE

**PREVALÊNCIA DE OSTEONECROSE DE CABEÇA FEMORAL EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS COM DISFUNÇÃO DO QUADRIL E ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Tecnologia em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Almeida Matos

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marilda Castelar

Salvador-BA  
2014

Ficha Catalográfica elaborada pela  
Biblioteca Central da EBMSP

A553 Andrade, Jandrice Carrasco de  
Prevalência de osteonecrose de cabeça femoral em pacientes pediátricos  
com  
disfunção do quadril e anemia falciforme. / Jandrice Carrasco de Andrade. –  
Salvador. 2014.  
51f. il.

Dissertação (mestrado) apresentada à Escola Bahiana de Medicina e  
Saúde  
Pública. Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Almeida Matos  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marilda Castelar

Inclui bibliografia

1. Osteonecrose da cabeça femoral. 2. Anemia Falciforme. 3. Disfunção de  
quadril.  
4. Infante-juvenil. I. Título.

CDU: 616.15

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Andrade, Jandrice Carrasco de  
Título: Prevalência de Osteonecrose de cabeça femoral em pacientes pediátricos com disfunção do quadril e anemia falciforme.

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Saúde.

Aprovado em: 26 de setembro de 2014

### Banca Examinadora

Prof. Dr.: Jorge Eduardo de Schoucair Jambeiro  
Titulação: Doutor em Medicina e Saúde Humana  
Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP

Prof. Dr.: Marinho Marques da Silva Neto  
Titulação: Doutor em Patologia Humana  
Instituição: Universidade do Estado da Bahia - UNEB

Prof.<sup>a</sup> Dra.: Tânia Christiane Ferreira Bispo  
Titulação: Doutora em Saúde Coletiva  
Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à primeira turma de Mestrado em Tecnologias em Saúde da Faculdade Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pela oportunidade da convivência que possibilitou conhecimentos novos e troca de experiências que ficarão para sempre em minha memória;

A meu orientador, Prof. Dr. Marcos Almeida Matos; e à minha coorientadora, Prof.<sup>a</sup> Dra. Marilda Castelar, que não pouparam esforços para me orientar;

À minha Colega de Mestrado, Luanne Lislíe, que além de uma grande amiga conquistada no decorrer deste curso foi uma grande parceira;

À minha família, que sempre me apoiou na busca do conhecimento;

Ao amor de minha vida, José Wilson, cuja dedicação e amor incentivam os meus passos na busca de conhecimento e crescimento profissional;

A nossos filhos Felipe, Maria Eduarda e Ana Luiza, pela compreensão demonstrada durante minhas ausências no período do mestrado.

“A Dúvida é o princípio da sabedoria”  
Aristóteles

## RESUMO

Osteonecrose da Cabeça Femoral (ONCF) é uma das complicações da anemia falciforme, a doença hematológica hereditária mais prevalente no Brasil. O presente estudo teve como objetivo verificar a prevalência de ONCF em pacientes portadores de anemia falciforme com disfunção do quadril na faixa etária infanto-juvenil e identificar os fatores de risco associados à ONCF nestes indivíduos. Foi realizado estudo de corte transversal descritivo e analítico; para coleta dos dados utilizamos a entrevista, avaliação clínica e radiográfica realizadas em um serviço de referência ortopédica em Salvador. Foram avaliados 43 pacientes identificados como portadores de disfunção de Quadril. Destes, 10 não compareceram; dos 33 participantes, treze indivíduos compuseram o “grupo com ONCF” e 20 o “grupo comparação”. Diante da análise quantitativa, foi evidenciada uma prevalência de 39,4% de ONCF. A osteonecrose, nestes casos, esteve associada ao maior tempo de diagnóstico da doença (97 meses), trauma prévio do quadril em 92% dos casos, escore médio de Chanrley de 15 pontos. Houve também associação entre ONCF e menor taxa de hemoglobina fetal (7,2 versus 11,8), dando suporte à hipótese de que a hemoglobina fetal pode funcionar como fator de proteção contra a necrose avascular.

**Palavras-chave:** Osteonecrose da cabeça femoral. Anemia Falciforme. Disfunção de quadril. Infanto-juvenil.

## ABSTRACT

Osteonecrosis of the Femoral Head (ONCF) is one of the aggravating symptoms of sickle-cell, a hereditary blood disorder very prevalent in Brazil. This study aims to determine the prevalence of ONCF within patients affected by sickle-cell and hip joint dysfunction in juvenile age, as well to identify risk factors related to these individuals affected by ONCF. A descriptive and analytical cross-sectional study was conducted; data collecting by interviews, clinical and radiographic evaluation were performed in an excellent orthopedic center in Salvador, Bahia. A number of 43 patients identified as carriers of hip joint dysfunction were evaluated. Of these, 10 did not attend the study; from the 33 participants 13 individuals were composed as the "group with ONCF" 20 and as the "control group". Given the quantitative analysis we observed a prevalence of 39.4% of ONCF. Osteonecrosis in these cases is related with delayed diagnosis of the disease (97 months), previous hip trauma in 92% of cases, and an average of 15 points on the Chanrley score. We also found a relation between ONCF and a lower rate of fetal hemoglobin (7.2 vs. 11.8), supporting the hypothesis that fetal hemoglobin may function as a protective factor against avascular necrosis.

**Keywords:** Osteonecrosis of the femoral head. Sickle-cell. Dysfunction hip. Juvenile age.



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Proporção de nascidos-vivos com Doença Falciforme nos Estados que realizam o teste do pezinho .....	14
Quadro 2 – Classificação de Ficat et Arlet e Steingberg .....	23
Quadro 3 – Fluxograma de seleção da amostra .....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação das características demográficas dos pacientes dos dois grupos .....	30
Tabela 2 – Comparação das características clínicas nos sujeitos dos dois grupos .....	31
Tabela 3 – Comparação das características laboratoriais dos sujeitos dos dois grupos .....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS

ONCF	Osteonecrose da cabeça Femoral
OMS	Organização Mundial da saúde
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
DF	Doença Falciforme
PNAIPDF Falciforme	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme
HbS	Hemoglobina S
HbA	Hemoglobina A
HbC	Hemoglobina C
HbD	Hemoglobina D
HbF	Hemoglobina F
HU	Hidroxiuréia
HEMOBA	Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia
IVC	Insuficiência Venosa Crônica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
AF	Anemia Falciforme
IMC	Índice de Massa Corpórea
SUS	Sistema Único de Saúde
AVC	Acidente Vascular Cerebral
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
CHCM	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
VCAM 1	Molécula de Adesão Celular Vascular 1
ICAM 1	Molécula de Adesão Intercelular 1
BCAM/LU	Molécula de Adesão célula basal

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO</b> .....	<b>13</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 DOENÇA FALCIFORME</b> .....	<b>14</b>
3.1.1 INTRODUÇÃO .....	14
3.1.2 ASPECTOS SOCIOPOLÍTICOS DA DOENÇA FALCIFORME .....	15
3.1.3 ETIOLOGIA E PATOLOGIA DA DOENÇA FALCIFORME .....	17
<b>3.2 OSTEONECROSE AVASCULAR DA CABEÇA DO FÊMUR (ONCF) EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME</b> .....	<b>20</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>25</b>
4.1 AMOSTRA-BASE DA POPULAÇÃO ACESSÍVEL .....	25
4.2 AMOSTRA DO ESTUDO.....	26
4.3 TIPO DE ESTUDO.....	26
4.4 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO .....	27
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	28
4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	28
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>33</b>
6.1 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS .....	36
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>37</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>42</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>48</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme é descrita como a patologia hematológica hereditária mais comum no mundo e a mais prevalente no Brasil<sup>1,2</sup>. Estima-se que 3% da população brasileira seja portadora do traço falcêmico e que esta porcentagem represente, pelo menos, dois milhões de pessoas. Nos estados brasileiros, a Bahia apresenta a maior prevalência da doença (5,48%), seguida de Alagoas (4,83%), Piauí (4,77%) e Pará (4,40%)<sup>3,4,5</sup>.

A doença falciforme pode levar à anemia e graves complicações, geralmente associadas a fenômenos tromboembólicos e vaso-oclusivos que podem afetar vários tecidos e sistemas. Estima-se que 4 a 12% desses fenômenos ocorram na microcirculação óssea, propiciando crises dolorosas (crises falcêmicas), infecções, infartos ósseos e osteonecrose<sup>6,7,8</sup>. Especificamente a osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) tem sido descrita como uma condição muito frequente nos pacientes em comparação com a população em geral<sup>5</sup>.

A ONCF é um estado complexo e progressivo, resultado de uma complicação diretamente prevenível. Esta condição resulta da diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo para a cabeça femoral, levando à lesão macroscopicamente definida, à perda do trabeculado medular e ao colapso subcondral, gerando deformidade com destruição articular secundária<sup>5,6,9,10</sup>. Trata-se de uma condição que gera incapacidade funcional grave do quadril, associada à dor e consequente limitação para atividades de lazer e de vida diárias em adultos jovens, adolescentes e crianças, apesar de poucos relatos a respeito. Nos seus estágios iniciais, a ONCF pode ser tratada de forma conservadora ou com cirurgias pouco invasivas e ainda apresentar resultados satisfatórios e resolutivos para a melhora dos sintomas; entretanto, o atraso do tratamento requer procedimentos de alta complexidade e tem, na maioria das vezes, mau prognóstico<sup>11</sup>.

A ONCF na anemia falciforme tem uma relação direta com a idade, sendo sua prevalência de aproximadamente 3% em menores de 15 anos, subindo para 8,7 a 12,4% até 21 anos e progredindo para cifras maiores que 50% na população com idade maior que 35 anos<sup>12,13</sup>. A abordagem da osteonecrose na população pediátrica seria, portanto, o ponto de partida para evitar a instalação e progressão da doença articular. O conhecimento de fatores predisponentes para ONCF nesta

população seria de fundamental importância para identificação de pacientes em risco, levando à adoção de medidas preventivas adequadas ou de intervenção terapêutica precoce para minimizar as sequelas advindas desta desordem, colaborando com a Política Nacional de Atenção integral aos portadores da doença falciforme no que se refere a multidisciplinaridade do atendimento<sup>14,15,16</sup>.

A despeito da importância epidemiológica da anemia falciforme no Brasil e da ONCF ser uma das mais incapacitantes complicações crônicas desta doença, não são muitos os trabalhos que têm como alvo abordar este tema com o objetivo de criar novos protocolos de prevenção e tratamento. A maioria dos artigos aborda a diversidade dos tratamentos empregados e não tem uma padronização a respeito das indicações nem de revisões existentes<sup>12</sup>.

O objetivo deste estudo é verificar a prevalência de ONCF em pacientes portadores de anemia falciforme na faixa etária infanto-juvenil com disfunção do quadril e identificar os fatores de risco associados à ONCF e a prevalência do fenômeno estudado nestes indivíduos. Para tanto, foi realizado um estudo seccional a partir de um banco de dados composto por resultados de exames rotineiramente empregados no acompanhamento ambulatorial de indivíduos que apresentavam sinais e sintomas de disfunção de quadril. Os mesmos foram reavaliados e foi diagnosticada a ONCF por um serviço de ortopedia e traumatologia de referência em Salvador-BA. Foram identificados os fatores de risco diretamente associados à ONCF e um alto índice de prevalência.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Verificar a prevalência de ONCF em pacientes portadores de anemia falciforme com disfunção do quadril na faixa etária infanto-juvenil.

### **2.2 Objetivo Específico**

Identificar fatores de risco associados à ONCF em pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme com sinais e sintomas de disfunção de quadril.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Doença Falciforme

##### 3.1.1 Introdução

A doença falciforme é uma condição clínica grave causada por uma alteração monogênica capaz de modificar estrutural e funcionalmente a molécula da hemoglobina. Esta alteração é considerada a doença hematológica mais frequente no mundo, sendo predominante na população negra. Reconhecida como prioridade de saúde pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelas Organizações das Nações Unidas, a doença falciforme vem sendo considerada um problema de saúde pública<sup>17,18</sup>. Acredita-se que apenas nos Estados Unidos a doença falciforme afete entre 70.000 e 100.000 crianças e adultos jovens, principalmente aqueles de descendência africana e latino-americana<sup>19</sup>.

No Brasil, conforme dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde, nascem aproximadamente 3.500 crianças por ano com a manifestação genotípica de doença falciforme, o que representa cerca de 1 criança a cada 1000 nascimentos/ano. A prevalência é maior nas regiões Norte e Nordeste, sendo a Bahia o Estado de maior percentual: 5,5% da população em geral apresenta traço falcêmico. Quando analisada a população afrodescendente, especificamente, a taxa sobe para 6,3% no Estado e 7,4% na capital baiana de pessoas acometidas<sup>18,20</sup>.

Quadro 1. Proporção de nascidos-vivos com doença falciforme nos estados que realizam o teste do pezinho.

Doença Falciforme	
Estados	Proporção de Nascidos-Vivos/Ano
Bahia	1 : 650
Rio de Janeiro	1 : 1.200
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais, Goiás	1 : 1.400
Espírito Santo	1 : 1.800
Rondônia	1 : 2.540
Acre	1 : 3.840
São Paulo	1 : 4.000
Mato Grosso do Sul	1 : 8.360
Rio Grande do Sul	1 : 11.000
Santa Catarina e Paraná	1 : 13.500

Fonte: Jesus, 2010

De acordo com o quadro acima percebe-se que o Estado da Bahia lidera com índices acima dos demais estados brasileiros. Sugere-se que tais dados ocorram em razão da colonização afrodescendente para o trabalho escravo, fato que influencia o aumento da anemia falciforme no país.

### 3.1.2 Aspectos Sociopolíticos da Doença Falciforme

Os primeiros registros clínicos brasileiros de DF ocorreram em 1930. Os estudos iniciais visaram apenas identificação das características clínicas e patológicas da doença. Entretanto, por volta de 1996, a literatura científica nacional já reconhecia a doença falciforme como um importante problema de saúde pública. A partir de então foram iniciadas políticas públicas voltadas para a questão, cuja consolidação só ocorreu de forma mais efetiva no ano de 2001<sup>18</sup>.

A partir do reconhecimento pela Organização Mundial da Saúde (OMS) das implicações econômicas e sociais da DF para as crianças afetadas, para seus familiares e para a comunidade, o impacto das alterações ocasionadas por esta doença passou a ser mais bem investigado na infância e na adolescência<sup>18,22</sup>. As crianças acometidas pela doença falciforme passaram, assim, a ser consideradas prioridade de atenção por parte do poder público. No Brasil, esta preocupação se materializou pela inclusão da pesquisa de hemoglobinopatias no PNTN, implementado pelo Ministério da Saúde em 2001, definido na Portaria de número 822/01<sup>18,23</sup>.

Em 2005, a Portaria de número 1.391/05 instituiu as bases da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF), com o objetivo de organizar a rede de atenção e reduzir a morbimortalidade pela DF. Esta política teve como finalidade combater as críticas a respeito da omissão do Estado para com esta população de pessoas com anemia falciforme, tentando garantir um atendimento especializado, com o intuito de minimizar gastos do governo com tratamentos cada vez mais complexos e onerosos e, do ponto das sequelas desta população, ampliar a prevenção e a qualidade de vida da mesma<sup>18,21</sup>.

Esta conquista foi proveniente da mobilização dos profissionais de saúde, gestores, movimento negro e das associações de homens e mulheres portadores da



doença falciforme vítimas de comorbidades decorrentes desta patologia, reconhecendo que o diagnóstico tardio e a falta de conhecimento dos profissionais de saúde podem agravar e muito o impacto negativo na vida dos indivíduos acometidos<sup>18, 23,24</sup>.

A PNAIPDF tem como diretrizes: o diagnóstico e acompanhamento precoce, a garantia da integralidade pela equipe multidisciplinar e a articulação de diferentes áreas técnicas do Ministério da Saúde. Para tanto, baseia-se também na educação permanente dos profissionais de saúde e gestores, fomentos de pesquisa que possam contribuir para a melhoria da qualidade de vida, para a garantia de medicamentos essenciais estabelecidos nos protocolos oficiais como: ácido fólico, penicilina oral (obrigatório até os 5 anos de idade), hidroxiuréia, antibióticos, analgésicos e antiinflamatórios<sup>18</sup>.

O estigma social ligado à anemia falciforme também se reveste de especial importância. Dados epidemiológicos revelam que esta doença afeta principalmente crianças da parcela economicamente mais carente, principalmente aquelas originárias da população afrodescendente. Estes indivíduos e seus familiares já enfrentam sérios problemas de inclusão social e o fato de muitas mães se tornarem cuidadoras dessas crianças, abdicando de outras atividades que poderiam proporcionar renda familiar, agrava a situação<sup>18</sup>.

A anemia falciforme apresenta também uma série de comorbidades agudas e crônicas, sendo algumas delas associadas a alto índice de letalidade, tais como infecções e lesões neurológicas. As comorbidades crônicas, como a osteonecrose da cabeça femoral (ONCF), pioram muito o impacto negativo desta doença no sofrimento humano e na qualidade de vida dos indivíduos. Além disto, o impacto funcional da ONCF no sistema musculoesquelético, ocorrendo durante a infância e persistindo durante toda a vida, afeta a vida produtiva dos pacientes, resultando em agravamento das questões psicossociais e econômicas<sup>12</sup>.

Embora a Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF) pretenda oferecer atenção integral aos pacientes, no caso da necrose de cabeça femoral, observa-se que muito pouco tem sido estudado e

efetivamente realizado sobre a patologia. Esta comorbidade tem prevalência crescente com a idade, sendo de aproximadamente 9%, em crianças e 30%, em adultos jovens. A incapacidade produzida pela destruição progressiva e pela disfunção do quadril pode atingir até 70% da população adulta portadora de anemia falciforme<sup>12</sup>.

A abordagem precoce da ONCF durante a infância poderia evitar sequelas de uma complicação desastrosa para o portador de doença falciforme. Ocorre que a maioria dos serviços de referência para falcemia não conta sequer com profissionais capacitados na avaliação do sistema osteoarticular. Este equívoco deveria ser corrigido pelo programa nacional de apoio integral a doença falciforme, tendo em vista que investir na atenção, prevenção e tratamento precoce da necrose da cabeça femoral em crianças pode ser a única estratégia para minimizar o sofrimento e evitar maiores perdas sociais e de qualidade de vida entre os falcêmicos<sup>12</sup>.

### 3.1.3 Etiologia e Patologia da Doença Falciforme

A doença falciforme é uma condição genética causada pela mutação pontual no gene que codifica a cadeia beta da globina. Esta alteração produz uma hemoglobina anormal, conhecida como hemoglobina S (HbS), caracterizada pela substituição do ácido glutâmico em lugar da valina na cadeia beta-globulina. Esta hemoglobina alterada, produzida em lugar da hemoglobina normal, conhecida como hemoglobina A (HbA), apresenta propriedades físico-químicas distintas que são responsáveis pelas alterações fisiopatológicas encontradas nas hemácias que carregam HbS<sup>25,26,27</sup>.

Quando o indivíduo apresenta heterozigose para o gene da hemoglobina S (também chamado HbAS) apresenta simultaneamente os dois genes, da HbS e da HbA, sendo esta condição conhecida como traço falciforme. Neste caso ocorre a produção dos dois tipos de hemoglobina, sendo que a concentração da HbA é sempre mais elevada que a da HbS. Desta forma, indivíduos heterozigotos não possuem qualquer sintomatologia clínica em condições normais e são diagnosticados em estudos populacionais ou pela presença de HbS em algum membro da família<sup>24,28</sup>.

Os indivíduos que possuem homozigose para a HbS, também chamados HbSS, produzem predominantemente HbS. Esta condição é conhecida como anemia falciforme, siclemia ou drepanocitose. O gene da HbS também pode aparecer combinado com outras hemoglobinas anormais, tais como a hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD) e beta-talassemia. Nestes casos, são denominadas respectivamente HbSC, HbSD e HbS/beta-talassemia. Todas estas formas de apresentação do gene HbS são clinicamente sintomáticas, seja em homozigose (anemia falciforme) ou em combinações com outras hemoglobinas anormais; entretanto, quando em combinação, estas condições clínicas, em conjunto, são denominadas de doença falciforme.

A troca dos aminoácidos, ácido glutâmico por valina na molécula de hemoglobina, resulta em uma série de alterações físico-químicas importantes. O ácido glutâmico na posição 6 da globina beta da HbA auxilia no afastamento das moléculas desoxigenadas. A HbS no estado desoxigenado torna-se esticada e as globinas beta S se aproximam, facilitando o contato das regiões da desoxiemoglobina. A partir daí, vários tetrâmeros de HbS formam inúmeras moléculas agregadas que geram longos polímeros (fenômeno conhecido como polimerização da HbS), alterando a morfologia do eritrócito para a forma de foice <sup>29</sup>.

A contínua alteração da morfologia da hemácia com HbS provoca alterações crônicas da membrana celular e o eritrócito torna-se irreversivelmente falcizado. Estas células irreversivelmente falcizadas somam aproximadamente de 4 a 44% do total circulante e são rapidamente eliminadas por hemólise ou por fagocitose.

O processo de falcização eleva a viscosidade sanguínea e aumenta a adesão eritrocitária ao endotélio vascular. Desta forma, a grande quantidade de hemácias aderidas ao endotélio diminuem a luz dos capilares provocando estase que conduz à hipóxia tecidual, formando um círculo vicioso “falcização-agregação-hipóxia-polimerização-falcização”. Esta situação conduz à lesão tecidual por má perfusão, gerando infarto com necrose e reparação fibrótica. Os órgãos que sofrem maiores riscos são aqueles onde a circulação é lenta e cuja tensão de oxigênio e pH são relativamente baixos, como por exemplo, rim, fígado e medula óssea ou aqueles

com aporte limitado de sangue arterial, como é o caso dos olhos e da cabeça femoral.

As manifestações clínicas ocorrem pela presença da HbS. Alguns fatores genéticos interferem nestas manifestações clínicas: fatores ambientais; o genótipo da doença; fatores genéticos individuais e fatores genéticos que influenciam no processo de polimerização da HbS, entre estes a presença da HbF<sup>4</sup>. A Hemoglobina Fetal (HbF) é formada por duas cadeias alfa e duas cadeias gama, e representa menos de 1% das hemoglobinas totais em adultos normais, possui uma afinidade maior com oxigênio, o que melhora alguns sintomas provenientes das hemoglobinopatias, sendo um importante modulador das características clínicas e hematológicas dos pacientes com anemia falciforme<sup>32,34</sup>. Sabe-se que em crianças até o 6º mês de vida, devido ao alto índice de HbF a anemia falciforme pode permanecer assintomática; após este período, o nível de HbF tende a diminuir seus índices até o atingir da vida adulta. Em indivíduos adultos os fatores genéticos que possibilitam uma maior quantidade de HbF são pouco esclarecidos; entretanto, os níveis altos de hemoglobina F também funcionam como proteção em relação aos eventos de eritrocitose e por consequência vaso-oclusão, melhorando, desta forma, o prognóstico da doença<sup>20,30</sup>. Níveis elevados de HbF têm sido associados a manifestações mais brandas em hemoglobinopatias, como por exemplo redução dos episódios de crises falcêmicas, fenômenos vaso-oclusivos, úlceras de perna e sequestro esplênico; desta forma, níveis mais altos de HbF possibilitam proteção em relação a comorbidades como vaso-oclusão e aumento da viscosidade<sup>31,32,33</sup>.

Os níveis de HbF tem relação com a variabilidade genética dos haplótipos da globina beta da doença, provenientes da alteração do padrão de combinação dos sítios polimórficos. O estudo dos haplótipos tem demonstrado relação com as manifestações clínicas, bem como a intensidade diferente que a doença se apresenta em indivíduo com AF, determinando inclusive a gravidade da doença.

Estes haplótipos estão relacionados as migrações africanas após endemia de malária, sendo denominados Senegal, Benin, Bantu e Camarões. Os haplótipos benin e banto com níveis mais baixos de HbF tem demonstrado uma gravidade maior para os pacientes com doença falciforme<sup>4,26</sup>.

A fisiopatologia da anemia falciforme é dependente da falcização dos eritrócitos em consequência da polimerização da hemoglobina S e da sobrevivência das hemácias. As células contendo alto teor de HbF (cerca de 20%), chamadas células F, têm uma sobrevivência mais prolongada que as células chamadas não-F que contêm apenas HbS. Em estudos experimentais também já foi possível revelar que altos níveis de HbF presentes nos eritrócitos são capazes de atrasar o processo de polimerização da hemoglobina, tendo em vista que a mistura HbF-HbS produz um efeito antipolimerizador com potencial de inibir até 50% da polimerização da HbS<sup>35</sup>. No caso da ONCF este efeito polimerizador relacionado a níveis de HbF acima de 10% poderia estar relacionado à redução significativa da incidência de necrose avascular<sup>30</sup>.

Existem agentes que induzem e estimulam as sínteses de hemoglobina fetal (HbF), como a hidroxiuréia, fatores de crescimento como a eritropoetina e ácidos graxos de cadeia curta. Estes agentes são capazes de aumentar os níveis de hemoglobina F e diminuir os riscos associados a DF<sup>25</sup>. A Hidroxiuréia (HU) é indicada para crianças e adultos com mais de três episódios de crises vaso-oclusivas e é capaz de aumentar em aproximadamente 60% o nível de hemoglobina F<sup>20, 36</sup>.

### **3.2 Osteonecrose Avascular da Cabeça do Fêmur (ONCF) em indivíduos com Anemia Falciforme**

A ocorrência de falcização faz com que as hemácias venham a aderir ao endotélio, desencadeando um processo inflamatório, ativação da coagulação, hipóxia, isquemia e infarto local<sup>29</sup>. A oclusão dos vasos sanguíneos devido à falcização tem etiologia multifatorial e depende do número de polímeros de HbS presentes nos eritrócitos. Este fenômeno ocorre nos capilares sanguíneos e aumenta o risco de crises vaso-oclusivas que provocam dor súbita pela interrupção da circulação e isquemias subsequentes<sup>20,24,29,36</sup>.

Os componentes da hemostasia como função plaquetária, mecanismos procoagulantes, anticoagulantes e sistema fibrinolítico nos casos da AF podem apresentar alterações. Os níveis de trombina elevados desencadeiam a ativação da fibrinólise, diminuindo os níveis de proteínas anticoagulantes, caracterizando, desta forma, a AF como um estado de hipercoagulabilidade, mesmo em indivíduos estáveis<sup>29</sup>.

Os fenômenos vaso-oclusivos proporcionados pela presença da HbS são responsáveis pela maioria das manifestações clínicas agudas e crônicas desta doença. Estas manifestações ocorrem em etapas distintas: nas moléculas e células através da falcização e alteração da membrana, levando a exposição a moléculas de adesão; tecidos e órgãos na presença de hemólise e por consequência anemia, hipóxia, isquemia, inflamação, depleção de óxido nítrico; no organismo completo ocorre Osteomielite, hipertensão pulmonar, AVC, úlcera de perna e ONCF<sup>37</sup>. Uma das complicações crônicas mais desastrosas originárias de vaso-oclusão é a osteonecrose, especificamente a necrose da cabeça femoral, associada à viscosidade sanguínea elevada que retarda a passagem das células pela microvasculatura e as influências entre células falciformes, leucócitos e endotélio. Na atualidade vários estudos questionam os mecanismos que desencadeiam a vaso-oclusão; estes estudos evidenciam que os fenômenos mecânicos de obstrução dos vasos sanguíneos, por si só, não poderiam explicar o fenômeno. Explicações mais modernas relatam o papel das moléculas de adesão na vaso-oclusão.<sup>(38)</sup>

As moléculas de adesão favorecem a ligação com outras células através de um ligante, dentre estas as glicoproteínas ligadas à trombospondina: CD36 através da ligação direta VCAM-1 (Molécula de adesão celular vascular 1); CD47, que tem como receptor a vitronectina responsável pela quimiotaxia dos leucócitos; o BCAM/LU (molécula de adesão célula basal) adere célula a célula com o ligante laminina e com a fosfatidilserina, que aumenta em três vezes a adesão dos eritrócitos, utilizando como mediador a vitronectina, que atua na produção da trombina e consequentemente na cascata de coagulação.

A ONCF estudos encontraram predominância do BCAM/Lu nos reticulócitos e eritrócitos presentes em abundância na medula óssea, podendo estes desempenhar um papel importante na vaso-oclusão e infarto ósseo<sup>(39)</sup>.

Episódios de infarto ósseo com aparecimento de crises falcêmicas podem conduzir cronicamente à lesão tecidual óssea, ocasionando infecções, tais como a osteomielite e também a ONCF<sup>36</sup>. Estas manifestações osteoarticulares, na anemia falciforme, representam 80% das indicações de internações hospitalares e são consideradas a segunda causa de internação com maior tempo de permanência, com uma média de 20,3 dias<sup>24,40</sup>.

ONCF é um estado que resulta da diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo para a cabeça femoral, levando à necrose óssea, perda do trabeculado medular e colapso subcondral, gerando deformidade com destruição articular. No processo inicial ocorre lesão inflamatória evidenciada pela presença de linfócitos, sem a contaminação bacteriana. Nos estágios mais avançados, observa-se a presença de tecido de granulação, necrose trabecular, fibrose e aposição de tecido ósseo novo em trabéculas isquêmicas<sup>41</sup>.

O diagnóstico da ONCF é realizado através do exame clínico e exames de imagem, mas habitualmente só ocorre após instalação dos sintomas ou quando o quadro já tem pouca possibilidade de reversão. A partir do diagnóstico, a osteonecrose pode ser classificada em 4 estágios clínico-radiográficos, conforme os sistemas preconizados por Ficat-Arlet e Steingberg (descrito no Quadro 2). Para realização eficaz do estadiamento é necessária avaliação por radiografia convencional, cintilografia e ressonância magnética.

A radiografia simples em 2 planos poderá não demonstrar anormalidades nos primeiros momentos da fase aguda de uma crise vaso-oclusiva. O exame radiográfico convencional detecta a ONCF no estágio inicial somente em 41% dos casos. Entretanto, as alterações radiográficas, certamente estarão presentes após um período máximo de seis meses, quando o colapso do osso subcondral já está instalado. Nestes casos serão identificadas áreas translúcidas mal definidas e esclerose irregular, além de deformidade da cabeça femoral. A cintilografia poderá detectar áreas de infarto mesmo na fase aguda; porém, este exame necessita de contraste radioativo e está restrito a casos especiais. A ressonância magnética detecta alterações mais precocemente (antes de seis meses) por sua maior sensibilidade; no entanto, todos esses métodos poderão falhar nos casos iniciais ou para diagnóstico diferencial entre osteonecrose, infarto ósseo e infecção<sup>42,43</sup>.

Quadro 2 – Classificação de Ficat et Arlet e Steingberg

	<b>Dor</b>	<b>Radiologia</b>	<b>Ressonância Magnética</b>
Estágio I	+	Normal	+
Estágio II	+	Alterações no trabeculado ósseo com áreas de esclerose ou Osteolise	+
Estágio III	+	Fratura osteocondral com formação de sequestro e achatamento da cabeça	+
Estágio IV	+	Lesões avançadas	+

Fonte: Daltro, 2008

A ONCF tem sido relatada como um fator limitante com incapacidade parcial temporária ou definitiva, para as atividades físicas diárias. A dor instalada desde o processo inicial e limitações no arco de movimento do quadril com perda de função diminuem a qualidade de vida <sup>41,44</sup>. Atividades normais como deambular, por exemplo, aumentam a pressão no local da osteonecrose, agravando a doença e dificultando ainda mais seu tratamento <sup>41</sup>.

A ONCF produz colapso e degeneração progressivos da articulação do quadril e estima-se que em apenas cinco anos 87% dos pacientes já apresentarão sequelas graves. O tratamento também varia de acordo com o estágio da doença. As trepanações ou perfurações com o intuito de revascularizar a cabeça femoral constituem o procedimento de escolha nos estágios iniciais e apresentam bom prognóstico em cinco anos; já nos casos mais avançados a artroplastia total do quadril é a única opção. A artroplastia, entretanto, é procedimento de alto risco e complexidade, alto custo, com resultados bons em aproximadamente 50% dos pacientes, mas falência da prótese está estimada para o período de dez a vinte anos <sup>11,13,36,45</sup>.

As crises falcêmicas, que normalmente precedem a osteonecrose, podem ser recorrentes com melhora aparente e sem maiores complicações. No entanto, quando envolvem a cabeça femoral podem ocorrer derrames articulares



semelhantes à artrite séptica, dificultando o diagnóstico diferencial entre crise, infecção e osteonecrose <sup>42</sup>. As manifestações clínicas, nestes casos, incluem dor intensa, sensibilidade aumentada, edema e eritema sobre o local acometido, podendo ainda em alguns casos apresentar febre e leucocitose. A fisiopatologia de todas estas lesões ósseas segue o padrão descrito acima: falcização-vaso-oclusão-hipercoagulabilidade-isquemia-lesão óssea. Apesar disto, ainda não está claro porque apenas alguns pacientes com doença falciforme são propensos a não evoluir para o estágio de osteonecrose, enquanto outros apresentam ONCF em idades precoces <sup>42</sup>.

Não havendo explicações claras para a vulnerabilidade da ocorrência da osteonecrose em indivíduos com anemia falciforme, a única maneira de evitar esta desastrosa complicação é focar no diagnóstico precoce da ONCF. Neste sentido, a caracterização desta condição em falcêmicos ganha especial importância. Sabe-se, por exemplo, que a ONCF tem uma relação direta com a idade dos pacientes, com prevalência de aproximadamente 3% em menores de 15 anos, subindo para 8,7 a 12,4% até 21 anos e progredindo para cifras maiores que 50% na população acima de 35 anos <sup>12,13</sup>. Ainda há, entretanto, um déficit de informações sobre o perfil destes indivíduos, o que dificulta a triagem e a identificação precoce.

Apesar da limitação da maioria dos estudos, alguns fatores de risco já relatados para necrose avascular da cabeça femoral, em geral, despontam como associados à osteonecrose, especificamente em falcêmicos. Entre estes fatores encontra-se idade, gênero, níveis elevados de hemoglobina, hematócrito e redução dos níveis de HbF <sup>40,41,45</sup>. Ainda assim, percebe-se carência de protocolos clínicos definidos para os pacientes portadores de DF em relação à investigação para ONCF, carência de estudos sobre este tema e, especialmente, falta de caracterização do perfil desta comorbidade nestes indivíduos. Por este motivo, estudos com este objetivo garantiriam melhor entendimento dos fatores de risco associados à vulnerabilidade de pacientes com doença falciforme a adquirirem osteonecrose, possibilitando triagem, diagnóstico em estágios iniciais, abordagens e terapêuticas precoces, prevenindo complicações e comorbidades <sup>40</sup>. Também levando-se em consideração que a ONCF é uma comorbidade que tem incidência menor na infância, aumentando na vida adulta, a avaliação na faixa etária infantil é de suma importância para tratamentos em fase inicial, prevenindo complicações.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Amostra-base da população acessível

No período de dezembro de 2008 a fevereiro de 2009 foi realizado estudo de corte transversal em um grupo de pacientes originários da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (HEMOBA). Este estudo avaliou a condição clínica dos quadris de 92 indivíduos menores de 21 anos, com anemia falciforme, matriculados no referido Centro.

Os pacientes foram selecionados por amostragem do tipo não-probabilística sequencial, incluindo-se todos os pacientes que aceitaram participar do estudo e cujos progenitores deram autorização e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos pacientes neuropatas, com déficit cognitivo, com doenças reumáticas articulares e aqueles portadores de sequela de fratura ou cirurgia em quadril. No grupo de pacientes elegíveis (n=92), o quadril foi avaliado clinicamente utilizando-se o escore de Charnley (Quadro 2) <sup>43</sup>. Neste escore são avaliados arco de movimento (seis pontos), nível de dor (seis pontos) e capacidade de marcha (seis pontos): o quadril normal alcança um total de 18 pontos, enquanto quadris com alterações somam um máximo de 17 pontos, sendo considerados como portadores de disfunção ou disfuncionais <sup>12</sup>.

Do total de pacientes avaliados, 43 apresentaram quadris considerados disfuncionais, ou seja, com escore de Charnley abaixo de 18. Estes pacientes foram subsequentemente convidados a realizar avaliação ortopédica no ambulatório de Ortopedia Pediátrica do Hospital Santa Izabel. O objetivo desta avaliação foi verificar a presença de osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) por meio de exames clínicos e de imagem. Apenas oito pacientes dos que compareceram para avaliação tiveram confirmação radiográfica da ONCF, sendo que 20 pacientes não compareceram e outros 15 não tiveram confirmação do diagnóstico de ONCF.

Os 92 pacientes avaliados inicialmente, incluindo-se os oito portadores de necrose avascular da cabeça femoral, foram reunidos em uma publicação que teve como objetivo avaliar a prevalência de ONCF em pacientes com doença falciforme. Este estudo, entretanto, apresentou pequeno número de indivíduos acometidos por ONCF e teve possível subestimação do verdadeiro número de portadores, tendo em

vista que 33 pacientes suspeitos não compareceram para a reavaliação ortopédica (ver fluxograma no Quadro 3).

#### **4.2 Amostra do Estudo**

Seis meses depois da abordagem inicial, todos os 43 pacientes portadores de disfunção do quadril (Charnley abaixo de 18) foram novamente recrutados para avaliação no ambulatório de Ortopedia Pediátrica do Hospital Santa Izabel. Esta reavaliação se estendeu de julho de 2010 a novembro de 2011. Dos 43 pacientes recrutados, trinta e três pacientes compareceram para a avaliação de necrose avascular da cabeça femoral e outros 10 pacientes não responderam à solicitação.

Todos os 33 pacientes que compareceram para reavaliação foram incluídos no estudo. Os critérios gerais de inclusão e exclusão foram os mesmos adotados para a população base acessível (descritos acima). Entretanto, no presente estudo, somente foram incluídos os indivíduos considerados portadores de disfunção no quadril por ocasião da primeira avaliação. Não houve cálculo do tamanho amostral por tratar-se de metodologia assemelhada aos estudos caso-controle utilizados para avaliação de doenças de baixa prevalência, cuja utilização de todos os indivíduos é essencial para conferir maior poder estatístico à amostra.

#### **4.3 Tipo de Estudo**

Foi realizado estudo seccional comparativo (descritivo e analítico) em um grupo de pacientes portadores de doença falciforme e disfunção do quadril originários da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (HEMOBA), avaliados também no ambulatório de Ortopedia Pediátrica do Hospital Santa Izabel para verificação da presença de necrose avascular da cabeça femoral (ONCF).

Não foi realizado estudo caso-controle clássico, tendo em vista que não foi feito pareamento das características dos pacientes; entretanto, os indivíduos foram divididos em um grupo denominado “Grupo ONCF”, que reuniu os pacientes com diagnóstico confirmado de ONCF; e em outro grupo denominado “Grupo Comparação”, que reuniu os não-portadores de ONCF.

#### 4.4 Procedimentos do Estudo

Os 33 indivíduos selecionados foram avaliados por meio de anamnese, exame clínico e questionário padronizado para coleta de dados sociodemográficos no ambulatório de Ortopedia Pediátrica do Hospital Santa Izabel. Os dados laboratoriais relativos ao hemograma foram coletados dos prontuários dos pacientes na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (HEMOBA), considerando-se exames feitos em um período não superior a três meses. A avaliação laboratorial de hemoglobina F foi coletada também da mesma forma, tomando-se como base o último exame deste tipo realizado no HEMOBA pelo paciente.

As características clínicas de interesse coletadas foram gênero, idade, altura, peso, tempo de diagnóstico, associação com trauma, número de infecções no último ano, internamentos no último ano, transfusões no último ano; também foi registrada a presença de hemorragias, icterícia, úlcera venosa em membros inferiores e esplenomegalia. As variáveis laboratoriais avaliadas foram os níveis de hemoglobina, ferritina, contagem de plaquetas e leucograma (incluindo linfócitos). De todos os pacientes também foram buscadas histórias familiares de trombose, infarto e insuficiência venosa crônica (IVC) <sup>5,9,10</sup>.

Todos os sujeitos da pesquisa também foram submetidos novamente à avaliação do quadril pelos critérios do score de Charnley, tendo em vista que a maioria tinha sido avaliada por este critério há mais de seis meses. Os pacientes que persistiram com pontuação menor que 18 foram considerados suspeitos para necrose da cabeça femoral; entretanto, decidiu-se realizar avaliação radiográfica em todos os pacientes.

A avaliação radiográfica foi realizada por meio de exposição da articulação do quadril nas incidências em ântero-posterior e perfil (ou frog-leg, quando possível). Para diagnóstico radiográfico de ONCF foram utilizados os critérios de Ficat e Arlet para pacientes com anel epifisário fechado, e de Catterral e Lloyd-Roberts para pacientes com anel epifisário aberto <sup>47</sup>.

Não foi levado em consideração o estágio da ONCF, apenas presença ou ausência foram registradas. Todos os pacientes com presença de ONCF foram

alocados no grupo denominado “Grupo ONCF”, enquanto aqueles sem necrose foram alocados no grupo denominado “Grupo Comparação”.

#### **4.5 Análise estatística**

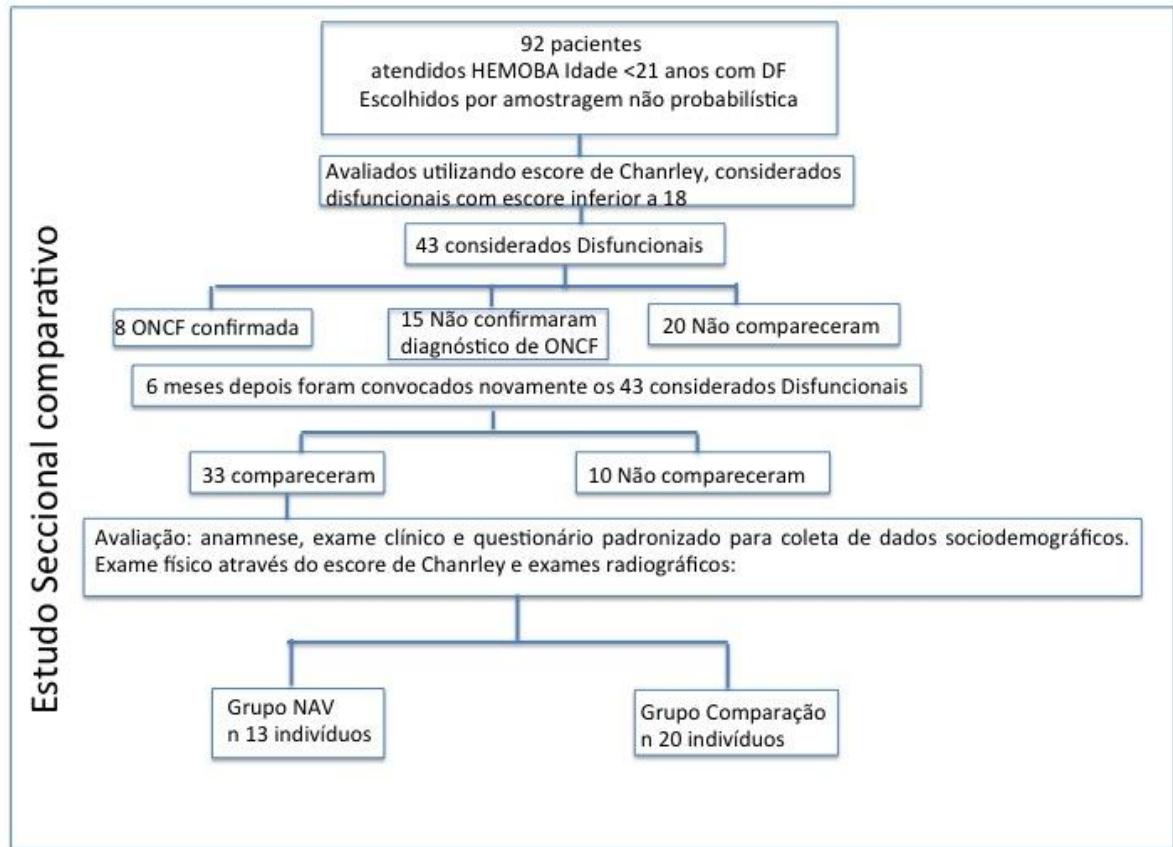
Os dados foram apresentados para os dois grupos descritivamente, utilizando-se média e desvio padrão para variáveis contínuas e em distribuição por frequência para variáveis discretas. Os grupos ONCF e Comparação foram avaliados em busca de fatores associados à osteonecrose da cabeça femoral por meio de testes de hipóteses. A comparação foi realizada utilizando-se o teste t de student ou Mann-Whitney quando apropriado para dados contínuos e o teste do Qui-quadrado ou Fisher quando 20% das observações foram inferiores a 5, para dados discretos. Todos os testes de hipóteses foram avaliados adotando-se 0,05 como nível de significância.

#### **4.6 Considerações éticas**

O protocolo utilizado no presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública sob o parecer número 109.369/2012. Todos os pacientes e seus responsáveis, envolvidos no presente estudo, foram devidamente esclarecidos dos objetivos, risco e benefícios da pesquisa e aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os pacientes, independentemente da participação na pesquisa, encontram-se em acompanhamento clínico regular tanto no HEMOBA (todos os pacientes) quanto no ambulatório de Ortopedia Pediátrica do Hospital Santa Izabel (pacientes com disfunção do quadril), não havendo qualquer prejuízo do acompanhamento médico ou qualquer relação com a realização da pesquisa.

Quadro 3 Fluxograma da seleção da amostra



## 5. RESULTADOS

Tomando-se como base o número original de 92 sujeitos no estudo-base, 43 indivíduos apresentaram disfunção do quadril, o que representa 46,7% do total. Dos pacientes que compareceram para reavaliação após 6 meses do estudo inicial (33 no total), 13 tiveram o diagnóstico de osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) confirmado. Isto significa que a prevalência global de ONCF no nosso estudo foi de 39,4% entre os pacientes com disfunção do quadril.

Do total de 43 pacientes recrutados, apenas 33 compareceram para avaliação, significando uma perda de 10 sujeitos (23,2%). Dos indivíduos que foram avaliados, 13 tiveram diagnóstico de ONCF (30,2%), enquanto 20 não confirmaram este diagnóstico (46,5%). Desta forma, o Grupo ONCF foi composto por 13 indivíduos e o Grupo Comparação alocou 20 outros indivíduos.

As variáveis demográficas dos dois grupos não apresentaram diferenças significativas, excetuando-se uma altura discretamente maior no grupo ONCF (Tabela 1). A comparação das características clínicas entre os dois grupos demonstrou diferenças significantes no tempo de diagnóstico de falcemia, história de trauma prévio no quadril, presença de dor no quadril e na média dos escores funcionais tanto no quadril direito como no esquerdo (Ver Tabela2). Finalmente na avaliação das variáveis laboratoriais percebe-se que o grupo Comparação teve maior taxa percentual de hemoglobina fetal, maior contagem de plaquetas e menor taxa de hemoglobina total (Tabela 3).

Tabela 1. Comparação das características demográficas dos pacientes dos dois grupos.

Parâmetro	Grupo ONCF Média ( $\pm$ desvio padrão) ou N(%)	Grupo Comparação Média ( $\pm$ desvio padrão) ou N(%)	P
N	13	20	
Idade	170,7 ( $\pm$ 37,3)	147 ( $\pm$ 48,4)	0,14
Gênero			
Masculino	7 (53,8%)	10 (50%)	0,88
Feminino	6 (46,1%)	10 (50%)	
Peso (Kg)	41,80 ( $\pm$ 13,4)	34,15 ( $\pm$ 10,8)	0,08
Altura (m)	1,53 ( $\pm$ 0,1)	1,41 ( $\pm$ 0,1)	0,03
IMC	17,47 ( $\pm$ 4,4)	16,60 ( $\pm$ 2,5)	0,48

Legenda: IMC – índice de massa corpórea

Tabela 2. Comparação das características clínicas nos sujeitos dos dois grupos.

Parâmetro	Grupo ONCF Média ( $\pm$ desvio padrão) ou N(%)	Grupo Comparação Média ( $\pm$ desvio padrão) ou N(%)	P
N	13	20	
Tempo Diagnóstico (meses)	96,61 ( $\pm$ 77,3)	8,55 ( $\pm$ 4,6)	<0,01
Número Internações	1,53 ( $\pm$ 2,8)	1 ( $\pm$ 1,5)	0,49
Número Infecções	1,46 ( $\pm$ 1,6)	1,55( $\pm$ 2,5)	0,91
Trauma Prévio no Quadril	12 (92,3%)	3 (15%)	<0,01
Icterícia	7 (53,8%)	17 (85%)	0,11
Esplenomegalia	3 (20,1%)	4 (20%)	1,00
Puberdade Atrasada	2 (15,4%)	7 (35%)	0,25
Palidez	10 (76,9%)	17 (85%)	0,65
Úlcera Membro Inferior	2 (15,4%)	2 (10%)	0,60
Sinal Hemorragia	2 (15,4%)	6 (30%)	0,67
Uso Crônico Medicação	13 (100%)	20 (100%)	0,62
Transfusões no Último Ano	7 (53,8%)	8 (40%)	0,67
Quantidade de Transfusões	2,69 ( $\pm$ 4,0)	3,15 ( $\pm$ 5,2)	0,79
Fumante Passivo	6 (46,15%)	7 (35%)	0,70
História Familiar de IVC	2 (15,3%)	4 (30,7%)	0,90
História Familiar de Embolia	-	-	
História Familiar de	2 (15,4%)	1 (5%)	0,69
Trombose	3 (23,9%)	6 (30%)	0,97
História Familiar de Infarto	8 (61,5%)	4 (20%)	0,04
Presença de Dor no			
Quadril*	5	-	
Lateralidade da dor	2	1	
Direito**	1	3	
Esquerdo**	14,76 ( $\pm$ 3,8)	17,40 ( $\pm$ 1,4)	0,01
Bilateral**	15,61 ( $\pm$ 3,4)	17,55 ( $\pm$ 0,9)	0,02
Escore do Quadril D			
Escore do Quadril E			

\*variável contínua \*\* variável categórica



Tabela 3. Comparação das características laboratoriais dos sujeitos dos dois grupos.

Parâmetro	Grupo ONCF Média ( $\pm$ desvio padrão) ou N(%)	Grupo Comparação Média ( $\pm$ desvio padrão) ou N(%)	P
N	13	20	
HbF (g/dl)	7,24 ( $\pm$ 4,3)	11,84 ( $\pm$ 2,8)	<0,01
Ferritina (ng/ml)	636,23 ( $\pm$ 815,4)	522,40 ( $\pm$ 673,9)	0,66
Hemoglobina (g/dl)	10,8 ( $\pm$ 3,1)	8,11 ( $\pm$ 1,3)	<0,01
Hematócrito (%)	26,08 ( $\pm$ 7,8)	25 ( $\pm$ 4,2)	0,60
Plaquetas ( $\mu$ l)	327.000 ( $\pm$ 95021,1)	411.275	<0,01
Leucograma ( $\mu$ l)	11.566,66 ( $\pm$ 5008,7)	( $\pm$ 21256,2)	0,77
Linfócitos ( $\mu$ l)	3.745,87 ( $\pm$ 2114,9)	12.051 ( $\pm$ 4445,6) 3.918 ( $\pm$ 1589,4)	0,79

Legenda: HbF – Hemoglobina Fetal

## 6. DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstraram que a prevalência de necrose avascular da cabeça femoral em pacientes pediátricos com AF portadores de disfunção clínica do quadril é de 39,4%. Também foi possível evidenciar que a osteonecrose esteve associada significativamente com maior altura dos pacientes, maior tempo de diagnóstico, trauma prévio e presença de dor no quadril, menor média do escore de Chanrley, menor taxa de hemoglobina fetal e maior valor de hemoglobina.

Esses achados devem ser considerados e analisados detalhadamente à luz dos conhecimentos atuais sobre o tema, tendo em vista o pioneirismo do estudo, que não permite comparações com outros trabalhos similares. Também há uma provável impossibilidade de consolidar seus achados por si, devido às limitações inerentes ao modelo do estudo e pelo poder estatístico limitado. Assim, a força dos resultados só pode ser evidenciada por meio de sua plausibilidade biológica referida em outros artigos relacionados.

A necrose avascular é uma complicação associada à idade. Observamos que a altura maior dos pacientes justifica-se pela idade também levemente maior no grupo com ONCF. Assim, espera-se maior incidência em pacientes mais velhos. Milner et al. dividiram seus pacientes portadores de anemia falciforme de acordo com a idade e, neste estudo, revelaram que a prevalência de ONCF aumentava com a idade, sendo em torno de 3% nos menores de 15 anos e em torno de 50% nos maiores de 35 anos. Em estudo prévio, realizado com população envolvendo crianças, Matos et al. também reforçaram esta hipótese ao encontrarem média de idade maior no grupo com ONCF quando comparados com não-portadores desta condição <sup>13</sup>.

Trauma prévio, presença de dor no quadril e menor escore de Chanrley são três variáveis intrinsecamente associadas. Em última análise, o escore de Chanrley nada mais é do que uma avaliação funcional capaz de detectar dor, marcha e perda de amplitude de movimentos na articulação do quadril. A ONCF é doença incapacitante, que causa disfunção do quadril e que pode afetar gravemente a qualidade de vida dos seus portadores <sup>49</sup>. Malheiros et al. apresentaram a

associação de dor e trauma prévio com disfunção do quadril em pacientes portadores de anemia falciforme, sendo que neste estudo as três variáveis, em conjunto, demonstraram ser preditoras independentes para pior qualidade de vida dos pacientes <sup>49</sup>.

Nosso estudo demonstrou um  $p < 0,01$  para HbF, apresentando no grupo ONCF(7,24) e (11,84) para o grupo comparação, evidenciando uma menor taxa em indivíduos com ONCF. A presença de altos níveis de hemoglobina fetal em grupos específicos de pacientes com anemia falciforme ainda não foi esclarecida completamente. Sabe-se apenas que estes níveis parecem ser determinados geneticamente através das alterações polimórficas dos haplótipos determinando maior gravidade para haplótipos Benin e Banto devido a velocidade de substituição do HbF e HbS. <sup>4,26,30</sup>. Por outro lado, parece consenso que a HbF é o mais importante modulador das características clínicas e hematológicas de pacientes com anemia falciforme. Altos níveis de HbF já foram relatados como fator de proteção contra crises falcêmicas dolorosas, úlceras de perna, osteonecrose em geral e síndrome torácica aguda; esses altos níveis também estão associados à menor gravidade geral da doença <sup>32</sup>. Powars et al. estudaram a relação entre taxa de hemoglobina fetal e incidência de eventos mórbidos em pacientes com anemia falciforme e encontraram uma incidência significativamente menor de necrose avascular (considerando qualquer localização) quando os níveis de HbF estavam acima de 10% <sup>30</sup>.

É possível que altos níveis de HbF atuem como proteção, especialmente contra co-morbidades que se relacionam com vaso-oclusão e aumento da viscosidade. A proteção em relação aos fenômenos vaso-oclusivos ocorre quando o HbF está somado à HbS, atrasando assim o processo de polimerização, o que, por consequência, produz um efeito antipolimerizador <sup>33,35</sup>.

Há grande variação nos níveis médios de HbF em populações etnicamente diferentes, havendo também variação nos resultados que apontam a HbF como fator de proteção para morbidades associadas à falcemia <sup>35</sup>. Silva et al., estudando pacientes brasileiros, relataram que níveis altos de HbF estão associados à menor frequência de crises vaso-oclusivas e de úlceras de perna, embora não tenham

encontrado relação significativa com necrose femoral <sup>25</sup>. Esses autores confirmaram em população semelhante à do nosso estudo que a HbF é possível fator de proteção para complicações dependentes de crises vaso-oclusiva, como é o caso da necrose avascular da cabeça femoral. Acreditamos, entretanto, que pelo reduzido número de casos de ONCF (sete no total) o trabalho citado não teve poder estatístico para definir o papel da HbF nesta complicação.

Akinyoola et al demonstram que pacientes com ONCF apresentaram maior frequência de hospitalizações e de crises falcêmicas dolorosas que pacientes falcêmicos sem ONCF. Esses autores também identificaram atividade fibrinolítica diminuída nos pacientes do grupo ONCF, sugerindo papel importante da hipofibrinólise por decréscimo de inibidores naturais da coagulação na ONCF em pacientes com falcemia <sup>40</sup>. Os artigos estudados apontam para as implicações de fenômenos vaso-oclusivos e/ou trombolíticos associadas à osteonecrose, e embora a dor no quadril esteja claramente relacionada a crises falcêmicas não foi possível dar suporte ao aumento da frequência de hospitalizações.

O achado de taxas de hemoglobina levemente mais altas no grupo com ONCF, porém sem diferença significativa no hematócrito, parece não ter sentido clínico em nosso estudo. A despeito disto, vários estudos, à semelhança do nosso, encontraram associação entre níveis altos de hematócrito e/ou hemoglobina com ONCF <sup>13,50,51</sup>. Milner et al encontraram crise vaso-oclusiva, hematócrito alto, menor volume corpuscular médio e nível baixo de aspartato aminotransferase como fatores de risco para necrose avascular em pacientes com anemia falciforme. Nossos achados, entretanto, não são consistentes e não podem ser avaliados com tanta segurança <sup>13</sup>.

Do total de pacientes avaliados (92) inicialmente, 43 foram considerados disfuncionais, perfazendo um total de 46,7% de disfunção do quadril em portadores de anemia falciforme na faixa etária pediátrica. Entre os quadris disfuncionais, a prevalência de osteonecrose da cabeça femoral chegou a 39,4%. Esses dados apontam a relevância de avaliar precocemente o quadril de crianças portadoras de anemia falciforme e também de buscar fatores de risco associados à ONCF nesses indivíduos. Esta busca poderia resultar em maior prevenção, tratamento precoce e

possível diminuição de sequelas que aumentam o sofrimento físico e social dessas crianças (futuros adultos incapacitados) ou de consequências que diretamente diminuem a qualidade de vida de pessoas com anemia falciforme.

### **6.1 Limitações e perspectivas**

Nossos dados são consistentes quando comparados aos estudos semelhantes sobre o tema; entretanto, trata-se de estudo cujo poder pode não ser suficiente para detectar todas as diferenças existentes entre os dois grupos. Por tratar-se de estudo seccional comparativo com parte dos dados sendo colhida de prontuários, os resultados também não conferem muita força para confirmar associação etiológica entre as variáveis. Os valores da hemoglobina fetal, por exemplo, foram realizados sem supervisão dos pesquisadores. Seriam necessários estudos com maior poder e de desenhos prospectivos para confirmar, em definitivo, nossos achados. A não realização de ressonância magnética para detectar ONCF assintomática e em estágios iniciais poderia ser outro fator limitante. Porém, todos os pacientes foram avaliados com mais de seis meses de sintomatologia no quadril, tempo considerado mais que suficiente para aparecimento de sinais na radiografia convencional em pacientes pediátricos<sup>14,45</sup>. Além disto, outros trabalhos atuais também realizaram este tipo de avaliação apenas com estudos radiográficos<sup>45,52</sup>.

## **7. CONCLUSÃO**

Nosso estudo permitiu concluir que pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme tratados em um serviço de hematologia do estado da Bahia, com disfunção do quadril apresentam prevalência de 39,4% de ONCF. A osteonecrose, nestes casos, esteve associada a um maior tempo de diagnóstico da doença (97 meses), trauma prévio do quadril em 92% dos casos, escore médio de Chanrley de 15 pontos. Houve também associação entre ONCF e menor taxa de hemoglobina fetal (7,2 versus 11,8), dando suporte à hipótese de que a hemoglobina fetal pode funcionar com fator de proteção contra a necrose avascular.

## REFERÊNCIAS

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001; 79(8):704-12.
2. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1992; 326:605-10. DOI: 10.1056/NEJM199202273260905
3. Naoum PC, Domingos CRB, Mazziero PA, Castilho EM, Gomes CT. Hemoglobinopatias no Brasil. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter.* 1986; 8(141):180-90.
4. Zago MA, Costa EF. Hereditary hemoglobin disorders in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1985; 79:385-8. DOI: 10.1016/0035-9203(85)90389-X.
5. Minayo MCS, Deslandes SF, Cruz NO, Gome R. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasília. 2002; 9-11. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>. Acesso em: 14/02/2014.
6. Gallo HA, Cursino MB. Anemia falciforme: estudo de 98 casos. *Rev Inst Est Hem.* 1992; 9(1/2):5-11.
7. Chambers JB, Forsythe DW, Bertrand SL, Iwinski HJ, Steflik DE. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J Pediat Orthop.* 2000; 20(5):682-5.
8. Nuzzo DP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Ped.* 2004; 80(5):347.
9. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med.* 1991; 325(1):11-6. DOI: 10.1056/NEJM199107043250103
10. Wang WC, Lukens JN, Lee R, Lukens J, Greer JP, Rodger GM, Paraskevas F, et al. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Baltimore Williams & Wilkins. 1998; 1346-97.
11. Hernigou P, Bachir D, Galacteros F. The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85(3):500-504.
12. Matos MA, Silva LLS, Fernandes RB, Malheiros CD, Silva BVP. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2012; 14(2):155-160. DOI: 10.5604/15093492.992286.

13. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med.* 1991; 325(21):1476-81. DOI: 10.1056/NEJM199111213252104
14. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 1985; 67B(1):3-9.
15. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med.* 1986; 314(25):1593-9.
16. Salzano FM, Tondo CV. Incidence, effects and management of sickle cell disease in Brazil. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1985; 7(3):240-4.
17. Giovelli LL, Danieli K, Bortolotto AN, Mastella AK, Prior MP, Castro SM, et al. Comparative study between methods of screening for detection of hemoglobin S in the blood banks. *J Bras Patol Med Lab.* 2011 Abril; 47(2):137-140.
18. Dias AL. A (re) construção do caminhar: Itinerário terapêutico de pessoas com doença falciforme com histórico de úlcera de perna [dissertação]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Bahia, 2013.
19. Kavanagh PL, Sprinz PG, Vinci SR, Bauchner H, Wang CJ. Management of children with sickle cell disease: a comprehensive review of literature. *Americ acad of ped.* 2011; 28(6):1552-74. DOI: 10.1542/peds.2010-3686.
20. Silva MC, Shimauti EL. Eficácia e Toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. *Rev Bras Hematol.* 2006; 28(2):144-148.
21. Jesus J. Sckle cell disease in Brazil. *Gaz Med Bahia.* 2010; 80(3):8-9.
22. Brasil. Ministério da Saúde; Organização mundial da saúde. Comitê regional Africano- AFR/RC56/17. Disponível em: [http://www.afro.who.int/pt/downloads/doc\\_download/2590-afrrc5617.html](http://www.afro.who.int/pt/downloads/doc_download/2590-afrrc5617.html). Acesso em: 14/02/2014.
23. Silva WS, Lastra A, Oliveira SF, Klautau-Guimarães N, Grisólia CK. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do Recôncavo Bahiano, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2006; 22(12).
24. Martins PRJ, Souza HM, Silveira TB. Morbimortalidade em doença Falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(5):378-383.
25. Silva LB, Gonçalves RP, Martins MF. Study of the correlation between fetal hemoglobin levels and the prognosis of patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31(6). [Epub 2009 Nov 27].

26. Rees DC, Willians TN, Gladwin MT. Sickle cell disease. *Lancet*. 2010; 376:2018-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X
27. Gualandro SF. The association: Sickle cell disease and fetal hemoglobin. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009; 31(6):403-404.
28. Brasil. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciforme. Brasília: ANVISA; 2002.
29. Stypulkowski JB, Manfredini V. Changes in hemostasis in sickle cell disease patients. *Rev Bras Hemoter Hematol*. 2010; 32(1). [Epub 2010 Fev 26].
30. Powars RD, Welss JN, Chan LS, Schroeder WA. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? *Blood*. 1984; 63(4):921-6.
31. Santos NJ. Avaliação de marcadores associados à síntese de hemoglobina fetal em indivíduos com anemia falciforme e persistência hereditária da hemoglobina fetal [dissertação]. Salvador: Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Fundação Oswaldo Cruz, Bahia, 2011.
32. Steimberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. *Scientific World Journal*. 2009; 18(9):46-67. DOI: 10.1100/tsw.2009.10.
33. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007; 21(1):37-47. [Epub 2006 Nov 7].
34. Zamaro PJA, Hidalgo CA, Bonini-Domingos CR. Quantitative and molecular analysis of fetal hemoglobin in individuals from the Brazilian population. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2003; 25(4):223-9.
35. Akisheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastian P, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood Rev*. 2011; 118(1):19. DOI: 10.1182/blood-2011-03-325258. [Epub 2011 Apr 13].
36. Daltro GC, Fortuna VA, Araújo MA, Lessa PI, Sobrinho UA, Borojevic R. Femoral head necrosis treatment with autologous stem cells in sickle cell disease. *Acta Ortop Bras*. 2008; 16(1):23-27.
37. Zago MA, Pinto ACS. The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):207-214.
38. Passos CP, Machado PDC, Toralles MBP, Silva MCB, Aguiar MC, et al. VEGF and sickle cell disease: a review. *R ci méd boil*. 2010; 9(1):83-8.
39. Picot J, Goudot C, Berkenou J, Galacteros F, Colin Y, Bartolucci P et al. Flow cytometry analyses reveal association between Lu/BCAM adhesion molecule



- and osteonecrosis in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2014; 89(1):115-17. DOI: 10.1002/ajh.23597.
40. Akinyoola, AL, Adediram IA, Asaleye CM, Bolarinwa AR. Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. *Int Orthop.* 2009; 33:923-926. DOI: 10.1007/S00264-008-0584-1.
41. Mukisi-Mukasa, Saint Martin C, Etienne-Julan M, Donkerwolcke M, Burny ME, Burny I. Risk factors and impact of orthopaedic monitoring on the outcome of avascular necrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease: 215 patients case study with control group. *Othopaedics e Traumatology: surgery e research.* 2011; 97(8):814-20. DOI:10.1016/j.otsr.2011.09.011
42. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2005; 129(4): 482-90. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05476.x.
43. Stoica Z, Dumitrescu D, Popescu M, Gheonea I, Gabor M, Bogdan N. Imaging of avascular necrosis of femoral head: Familiar methods and newer trends. *Curr Health Sci J.* 2009; 35(1):23-8.
44. Johansson HR, Zywiell MG, Marker DR, Jones LC, McGrath MS, Mont MA. Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. *Int Orthop.* 2011 April; 35(4):465-73. DOI: 10.1007/s00264-010-0979-7.
45. Mahadeo KM, Oyeku S, Taragin B, Rajpathak SN, Moody K, Santizo R, et al. Increased Prevalence of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2011 sept; 86(9):806-8. DOI: 10.1002/ajh.22103.
46. Charnley J. The long term results of low friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention. *J Bone Joint Surg Br.* 1972; 54B:61-76.
47. Cabral FP, Rondinelli PC, Cortes S. Exame físico em ortopedia. São Paulo: Salvier; 2002; 224-25.
48. Catterall A. The natural history of Perthe's disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1971; 53B(1):37-53.
49. Malheiros CD. Disfunção de quadril e qualidade de vida em pacientes com anemia falciforme [dissertação]. Bahia: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, 2012.
50. Mukisi-Mukaza M, Elbaz A, Samuel-Leborgne Y, Kéclard L, Le Turdu-Chicot C, Christophe-Duchange E, Mérault G. Prevalence, clinical features, and risk factors of osteonecrosis of the femoral head among adults with sickle cell disease. *Orthopedics.* 2000; 23(4):357-63.

51. Hawker H, Neilson H, Hayes RJ, Serjeant GR. Haematological factors associated with avascular necrosis of the femoral head in homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol.* 1982; 50(1):29–34. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb01887.x
52. Akakpo-Numado GK, Gnassingbe K, Sakiye KS, Boume MA, Amadou A, Tekou H. Les osteonecroses aseptiques de la tete femorale chez l'enfant drepanocytaire. *Cahiers Santé.* 2008; 18(4):231-33.

## APÊNDICES

### Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**Título: “AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA NECROSE AVASCULAR DA CABEÇA FEMORAL NA DOENÇA FALCIFORME EM PACIENTES PEDIÁTRICOS”.**

**Objetivo do projeto de pesquisa:** Esta é uma pesquisa para os pacientes com Anemia Falciforme, com o objetivo de estudar os problemas e limitações do quadril associados à necrose avascular da cabeça do fêmur. Você responderá um questionário e será atendido e examinado no HEMOBA (tel.: 3116-5689. Avenida Vasco da Gama s/ nº, Rio Vermelho). **Procedimentos a serem realizados nos pacientes:** Durante sua consulta de rotina no ambulatório, você responderá um questionário.

Caso haja sinais ou sintomas de risco para a doença óssea, será avaliado por um ortopedista, pode haver necessidade de avaliação complementar com radiografias das articulações doloridas, usualmente solicitados para investigação, não interferindo na conduta médica rotineira.

**Benefícios para o participante:** Todas as pessoas com anemia falciforme têm avaliação ortopédica independente de aceitar ou não participar da pesquisa. Sua participação levará a benefícios para toda a população, sendo incentivo à melhoria da saúde e da qualidade de vida das pessoas com anemia falciforme.

**Garantia de acesso:** Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos pesquisadores para retirar possíveis dúvidas. Os principais pesquisadores serão: dr. Marcos Almeida Matos que pode ser encontrado no endereço Hospital Santa Izabel, tel.: (71)33588886, enf. Jandrice Carrasco de Andrade tel.: (71)92414283 e dra. Luanne Lísle tel: (71)2203-8069.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento na Instituição.

**Direito de confidencialidade e acesso às informações:** As respostas obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada sua identificação; você terá direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas.

**Despesas e compensações:** Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. O procedimento a que você será submetido já são rotineiros na avaliação da falcemia e não oferecem riscos adicionais a sua saúde, mas em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do que li ou que foi lido para mim, descrevendo o estudo “Estudo comparativo dos fatores de risco de Necrose avascular da cabeça femoral na doença falciforme”.

Eu discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus possíveis desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
Assinatura do paciente ou de seu representante legal  
Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



-----  
Assinatura da testemunha ou impressão digital ao lado\*  
Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\* Para casos de pacientes menores de 18 anos, portadores de deficiência auditiva ou visual, analfabetos ou semi-analfabetos.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Em caso de dúvida ou denúncia contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Av. D. João VI, 274 – Brotas - CEP. 40.285-01- Salvador-BA. Tel. (71)2101-1900.

## Apêndice B – Questionário Clínico-Demográfico

DATA DA AVALIAÇÃO:

Identificação	
Informante/ Responsável legal:	
Idade:	
Criança/adolescente:	
Gênero <input type="checkbox"/>	Idade <input type="text"/>
Altura: <input type="text"/>	Peso: <input type="text"/>
Endereço	
Bairro	Telefones
Auto-definição de raça	Parentesco
História Clínica	
Fumante passivo/ativo ( ) SIM ( ) NÃO	História familiar ( ) SIM ( ) NÃO
Puberdade atrasada ( ) SIM ( ) NÃO	Palidez ( ) SIM ( ) NÃO
Trauma prévio no quadril ( ) SIM ( ) NÃO	
Infecções no último ano ( ) SIM ( ) NÃO	Local: <input type="text"/>
Fisioterapia ( ) SIM ( ) NÃO	Há quanto tempo? <input type="text"/>
Desempenho na escola ( ) Ruim ( ) Bom ( ) Ótimo	
Cirurgia prévia ( ) SIM ( ) NÃO	Quantas: <input type="text"/>
Idade da 1ª cirurgia <input type="text"/>	Nº de internações no último ano: <input type="text"/>
Uso crônico de medicações: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
a) Corticóide em uso nos últimos seis meses	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nome:	
b) Anticoagulantes em uso nos últimos seis meses	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nome:	
c) Anticonvulsivantes em uso nos últimos seis meses	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nome:	
d) Outros em uso nos últimos seis meses:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nome:	
Icterícia ( ) SIM ( ) NÃO Grau: <input type="text"/>	Palidez ( ) SIM ( ) NÃO Grau: <input type="text"/>
Úlcera em membros inferiores ( ) SIM ( ) NÃO	Esplenomegalia ( ) SIM ( ) NÃO
Puberdade atrasada ( ) SIM ( ) NÃO	Hepatite ( ) SIM ( ) NÃO

Acompanhamento com outros especialistas? ( ) SIM ( ) NÃO Quais:	
Idade do início dos sintomas:	
Idade do diagnóstico:	Qual:
Início do tratamento cirúrgico:	
Presença de dor no quadril: ( ) SIM ( ) NÃO QUAL:	
a)Escore do quadril direito:	
b)Escore do quadril esquerdo:	
Exame físico do quadril	
Quadril direito	Quadril esquerdo
<p>Dor: †</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intensa e espontânea.</li> <li>- Intensa ao caminhar – impede atividades.</li> <li>- Tolerável, permitindo atividade limitada.</li> <li>- Dor só após alguma atividade, desaparecendo logo após o repouso.</li> <li>- Dor ao início da marcha, desaparecendo com a atividade normal.</li> <li>- Sem dor.</li> </ul> <p>Marcha: †</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não anda ou percorre pouca distância usando duas bengalas ou muletas.</li> <li>- Tempo e distância muito limitados, com ou sem muletas.</li> <li>- Limitada com uma bengala; difícil sem ela.</li> <li>- Distâncias longas com uma bengala; limitada sem ela.</li> <li>- Sem bengala, mas mancando.</li> <li>- Normal.</li> </ul> <p>Arco de Movimento: †</p> <p>0° 0° a 45° 46° a 90° 91° a 135° 136° a 180° &gt; 180°</p>	<p>Dor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intensa e espontânea.</li> <li>- Intensa ao caminhar – impede atividades.</li> <li>- Tolerável, permitindo atividade limitada.</li> <li>- Dor só após alguma atividade, desaparecendo logo após o repouso.</li> <li>- Dor ao início da marcha, desaparecendo com a atividade normal.</li> <li>- Sem dor.</li> </ul> <p>Marcha: †</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não anda ou percorre pouca distância usando duas bengalas ou muletas.</li> <li>- Tempo e distância muito limitados, com ou sem muletas.</li> <li>- Limitada com uma bengala; difícil sem ela.</li> <li>- Distâncias longas com uma bengala; limitada sem ela.</li> <li>- Sem bengala, mas mancando.</li> <li>- Normal</li> </ul> <p>Arco de Movimento:</p> <p>0° 0° a 45° 46° a 90° 91° a 135° 136° a 180° &gt; 180°</p>

<b>Exames laboratoriais</b>			
Eletroforese de Hemoglobina	HbF		
Albumina	Globulina		
Ferritina	Transferrina		
Colesterolemia (última dosagem, data)	LDH		
Trigliceridemia (última dosagem, data)	Creatinina		
Anticardiolipina (última dosagem, data)	Ácido úrico		
Antitrombina III (última dosagem, data)	Talassemia alfa: S( ) N( )		
Proteína S funcional (última dosagem, data)			
Proteína C funcional (última dosagem, data)			
Hemograma (última dosagem, data) Plaquetas (última dosagem, data)			
Leucometria (nº absoluto)	Linfócitos típicos (nº absoluto)		
<b>Exames de imagem</b>			
Radiografia da bacia em AP e Rã- Classificação de Bucholz-Ogden:			
Grau 1 ( )	Grau 2 ( )	Grau 3 ( )	Grau 4 ( )



**ANEXOS**  
**Anexo A – Aprovação do Comitê de**  
**Ética**

ESCOLA BAHIANA DE  
 MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA /  
 FUNDAÇÃO BAHIANA



**PROJETO DE PESQUISA**

**Título:** Estudo de prevalência de Disfunção do Quadril com ênfase em osteonecrose da cabeça femoral em pacientes portadores de anemia falciforme.

**Área Temática:**

Área 7. Biossegurança.

**Versão:** 2

**CAAE:** 04260212.4.0000.5544

**Pesquisador:** Marcos Antônio Almeida Matos

**Instituição:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Número do Parecer:** 109.369

**Data da Relatoria:** 26/09/2012

**Apresentação do Projeto:**

A literatura científica brasileira apresenta prevalência de ONCF em anemia falciforme em torno de 10%, mas ainda não há comprovação estatística de fatores de risco associados. Objetivo: Verificar a prevalência de disfunção do quadril com ênfase em osteonecrose da cabeça femoral em pacientes portadores de anemia falciforme.

Trata-se de um estudo seccional, observacional e analítico baseado em entrevista por avaliação clínica e radiográfica realizados em Centro de Hematologia e Hemoterapia. Serão avaliados 110 pacientes, com diagnóstico de doença falciforme e idade acima de oito anos de idade. Após a verificação da prevalência de ONCF em pacientes com anemia falciforme, serão analisados fatores de riscos associados a este grupo populacional, posteriormente subdividido da seguinte maneira: os indivíduos portadores de ONCF comporão o subgrupo denominado Estudo e os sem ONCF comporão o subgrupo denominado Comparação. Este trabalho apresenta a singularidade de investigar fatores de riscos para prevenção dos mesmos e diagnósticos precoces mais adequados.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Verificar a hipótese que a prevalência de osteonecrose da cabeça femoral, com ênfase em disfunção de quadril, em pacientes portadores de anemia falciforme.

**Objetivo Secundário:**

Identificar as características sociodemográficas e clínicas associadas à disfunção do quadril em portadores de anemia falciforme; Traçar perfil sociodemográfico e clínico de pacientes portadores de osteonecrose neste grupo de pacientes. Identificar fatores de risco associados à ONCF em pacientes portadores de anemia falciforme.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O autor informa que os riscos a que os pacientes serão expostos, notadamente em função da realização de radiografias que em excesso predispõe o paciente ao desenvolvimento de câncer.

Os benefícios estão associados ao reconhecimento da prevalência de ONCF em portadores de anemia

**Endereço:** Av D. JOÃO VI, Nº 274

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.290-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep-ebmsp@bahina.edu.br

## Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética



### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Salvador, 31 de outubro de 2008

**OFÍCIO N. 229/2008**

### REFERENTE AO PROTOCOLO N.86/2008

“Estudo comparativo dos fatores de risco de necrose avascular da cabeça femoral de doença falciforme”  
Julgado em Sessão Plenária de 29.10.86.

Pesquisador: Prof. Marcos Almeida Matos

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, após a análise do ponto de vista bioético do Protocolo acima citado considera que o Protocolo atende aos princípios éticos em pesquisa em seres humanos, segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP CNS-MS). Diante do exposto julga o protocolo supracitado **APROVADO**.

Lembramos a necessidade do envio de relatório anual do andamento da pesquisa, dentro do cronograma citado no mesmo protocolo.

  
Profª Drª Lucíola Maria Lopes Crisóstomo  
Coordenadora do CEP/FBDC.

Ilmo. Sr.  
PROF. MARCOS ALMEIDA MATOS  
Praça Almeida Couto, 500 – Nazaré  
CEP.40.050-410 Salvador-Bahia.

### Anexo C – Escala de Chanrley

Presença de dor no quadril: ( ) SIM ( ) NÃO QUAL:	
a)Escore do quadril direito:	
b)Escore do quadril esquerdo:	
Exame físico do quadril	
Quadril direito	Quadril esquerdo
<p>Dor: †</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1)- Intensa e espontânea.</li> <li>(2)- Intensa ao caminhar – impede atividades.</li> <li>(3)- Tolerável, permitindo atividade limitada.</li> <li>(4)- Dor só após alguma atividade, desaparecendo logo após o repouso.</li> <li>(5)- Dor ao início da marcha, desaparecendo com a atividade normal.</li> <li>(6)- Sem dor.</li> </ul> <p>Marcha: †</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(6) - Não anda ou percorre pouca distância usando duas bengalas ou muletas.</li> <li>(5)- Tempo e distância muito limitados, com ou sem muletas.</li> <li>(4)- Limitada com uma bengala; difícil sem ela.</li> <li>(3)- Distâncias longas com uma bengala; limitada sem ela.</li> <li>(2)- Sem bengala, mas mancando.</li> <li>(1)- Normal.</li> </ul> <p>Arco de Movimento: †</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(6) 0°</li> <li>(5) 0° a 45°</li> <li>(4) 46° a 90°</li> <li>(3) 91° a 135°</li> <li>(2) 136° a 180°</li> <li>(1) &gt; 180°</li> </ul>	<p>Dor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1)- Intensa e espontânea.</li> <li>(2)- Intensa ao caminhar – impede atividades.</li> <li>(3)- Tolerável, permitindo atividade limitada.</li> <li>(4)- Dor só após alguma atividade, desaparecendo logo após o repouso.</li> <li>(5)- Dor ao início da marcha, desaparecendo com a atividade normal.</li> <li>(6)- Sem dor.</li> </ul> <p>Marcha: †</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(6)- Não anda ou percorre pouca distância usando duas bengalas ou muletas.</li> <li>(5)- Tempo e distância muito limitados, com ou sem muletas.</li> <li>(4)- Limitada com uma bengala; difícil sem ela.</li> <li>(3)- Distâncias longas com uma bengala; limitada sem ela.</li> <li>(2)- Sem bengala, mas mancando.</li> <li>(1)- Normal</li> </ul> <p>Arco de Movimento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(6) 0°</li> <li>(5) 0° a 45°</li> <li>(4) 46° a 90°</li> <li>(3) 91° a 135°</li> <li>(2) 136° a 180°</li> <li>(1) &gt; 180°</li> </ul>