



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

MILA SEIXAS DE OLIVEIRA SANTOS

**QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM
USO E NÃO USO DA HIDROXIUREIA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2024

MILA SEIXAS DE OLIVEIRA SANTOS

**QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM
USO E NÃO USO DE HIDROXIUREIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Ana Marice Teixeira Ladeia

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

A finalização desse trabalho marca o ponto final de uma jornada de muito empenho e crescimento pessoal, para a qual olho, hoje, com enorme gratidão. Primeiramente, a Deus, por me proporcionar todas as condições para vivenciar mais uma importante etapa da minha vida. Da mesma forma, às pessoas com quem tive a sorte de contar nesse processo, sem as quais nada disso seria possível. Agradeço à minha orientadora, Dra. Ana Marice Ladeia, por quem hoje nutro admiração ainda maior do que a que me fez buscá-la para a orientação desse trabalho, e que se mostrou solícita, compreensiva e acolhedora comigo em todas as etapas dessa caminhada. Agradeço, também, à professora Maria de Lourdes Lima, pela leveza e pelo cuidado com que me deu todo o suporte em Metodologia da Pesquisa; a Nonato e Dra. Mara Lúcia, que, com admirável solícitude, foram peças fundamentais na coleta de dados no centro de referência em que a fiz; aos meus amigos que tanto me ampararam, em especial Carla Cajado e Maria Clara Castro, símbolos de cuidado e companheirismo ao longo de todo esse processo; e a meus pais, Clara e Eduardo, meu irmão, Felipe, e meus avós – especialmente minha avó Norma -, que são o grande alicerce da minha vida e para quem dedico cada passo que firmo em direção à profissão que almejo um dia me tornar. Por fim, agradeço ao fruto e, ao mesmo tempo, alvo de todo esse trabalho: os pacientes com Anemia Falciforme que me possibilitaram realizar a coleta de dados, disponibilizando-se enquanto fonte do meu estudo.

RESUMO

Introdução: A Anemia Falciforme (AF) é uma das doenças genéticas de maior prevalência no mundo, com números expressivos no Brasil, mas que é alvo de uma histórica negligência, devido à qual há ainda hoje um escasso aporte literário e científico a ela destinados. Trata-se de uma doença crônica e cujas formas de manifestação aguda trazem alto grau de sofrimento para seus portadores, gerando comprometimento tanto físico como biopsicossocial. Para o tratamento dessa enfermidade, tem-se, atualmente, um único medicamento aprovado pela ANVISA com potencial de modificação da doença: a Hidroxiureia (HU), fármaco cujo mecanismo molecular de ação para contrabalancear eventos fisiopatológicos da Anemia Falciforme são conhecidos, mas seu impacto macrodimensional, na Qualidade de Vida (QV) do paciente, ainda é pouco esclarecido. **Objetivos:** verificar o impacto da Hidroxiureia na QV de pacientes com Anemia Falciforme, bem como avaliar se o tempo de uso de HU influencia na qualidade de vida de pacientes com Anemia Falciforme e testar associação entre uso de Hidroxiureia e a presença de manifestações agudas da Anemia Falciforme. **Métodos:** estudo observacional de corte transversal que realizou a análise objetiva da qualidade de vida de pacientes adultos com diagnóstico de Anemia Falciforme, por meio da aplicação de um questionário internacional, validado e específico para QV em Doença Falciforme, o ASCQ-Me® (*Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement*), em pacientes atendidos no Centro Estadual de Referência às Pessoas com Doença Falciforme, em Salvador-BA. **Resultados:** Os resultados do estudo indicam que, entre os 84 pacientes com Anemia Falciforme, mais da metade (58,3%) faz uso de HU, com um tempo mediano de uso de 8 anos. Manifestações agudas da doença foram relatadas por 75% dos pacientes, sendo a mais frequente a crise vaso-oclusiva (60,7%). A análise dos domínios da qualidade de vida mostrou diferença significativa no Impacto no Sono e no Histórico Clínico entre usuários e não usuários de HU, com escores mais elevados nos que usam a medicação. O escore global de QV também foi significativamente maior no grupo em uso de HU. Além disso, na análise da QV categorizada em 3 níveis, uma maior proporção de pacientes em uso de HU teve boa qualidade de vida, enquanto os não usuários apresentaram maior frequência de qualidade de vida ruim. Foi observada correlação inversa entre o escore de qualidade de vida e o domínio episódios de dor. Contudo, não houve correlação significativa entre o tempo de uso de HU e a QV, nem diferença significativa na presença de manifestações agudas da doença entre usuários e não usuários de HU. **Conclusão:** Esse estudo demonstrou que a terapia com HU melhora a qualidade de vida do paciente adulto com Anemia Falciforme, especialmente no impacto positivo sobre a qualidade do sono. Assim, além da melhora em parâmetros laboratoriais, a HU proporciona benefícios mensuráveis perceptíveis ao paciente, promovendo uma modificação positiva na evolução da doença.

Palavras-chaves: Anemia Falciforme, Qualidade de Vida, Hidroxiureia

ABSTRACT

Introduction: Sickle Cell Anemia (SCA) is one of the most prevalent genetic diseases worldwide, with significant numbers in Brazil, yet it has been historically neglected, leading to a limited body of literature and scientific research dedicated to it. It is a chronic disease whose acute manifestations cause a high degree of suffering for patients, resulting in both physical and biopsychosocial impairment. Currently, there is only one medication approved by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) with the potential to modify the course of the disease: Hydroxyurea (HU). The molecular mechanism by which HU counterbalances the pathophysiological events of Sickle Cell Anemia is known, but its broader impact on patients' Quality of Life (QoL) remains unclear.

Objectives: To evaluate the impact of Hydroxyurea on the QoL of patients with Sickle Cell Anemia, as well as to assess whether the duration of HU use influences the quality of life of these patients, and to test the association between HU use and the presence of acute manifestations of SCA.

Methods: This is a cross-sectional observational study that conducted an objective analysis of the Quality of Life of adult patients diagnosed with Sickle Cell Anemia, through the administration of an international, validated, disease-specific QoL questionnaire, the ASCQ-Me® (Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement), to patients attending the State Reference Center for People with Sickle Cell Disease in Salvador, Bahia.

Results: The study results indicate that among the 84 patients with Sickle Cell Anemia, more than half (58.3%) were using Hydroxyurea (HU), with a median usage time of 8 years. Acute manifestations of the disease were reported by 75% of the patients, with the most frequent being vaso-occlusive crises (60.7%). The analysis of QoL domains showed significant differences in Sleep Impact and Clinical History between HU users and non-users, with higher scores observed in those using the medication. The overall QoL score was also significantly higher in the HU user group. Furthermore, when categorizing QoL into three levels, a greater proportion of HU users had good quality of life, whereas non-users showed a higher frequency of poor quality of life. There was an inverse correlation between the QoL score and the pain episodes domain. However, no significant correlation was found between the duration of HU use and QoL, nor was there a significant difference in the presence of acute manifestations of the disease between HU users and non-users.

Conclusion: This study demonstrated that HU therapy improves the quality of life of adult patients with Sickle Cell Anemia, particularly by positively impacting sleep quality. Thus, in addition to improvements in laboratory parameters, HU provides measurable benefits that are perceptible to the patient, promoting a positive modification in the disease's progression.

Key-words: Sickle Cell Anemia, Quality of Life, Hydroxyurea

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS.....	10
2.1	Objetivo primário	10
2.2	Objetivo secundário	10
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1	Anemia Falciforme	11
3.1.1	Epidemiologia.....	11
3.1.2	Fisiopatologia e gravidade da Anemia Falciforme	12
3.2	A Anemia Falciforme enquanto um problema de saúde pública historicamente negligenciado no Brasil	13
3.3	Anemia Falciforme e Qualidade de Vida	14
3.4	Hidroxiureia na Anemia Falciforme	16
4	MÉTODOS.....	18
4.1	Desenho de estudo.....	18
4.2	Local e período do estudo	18
4.3	População.....	18
4.3.1	População alvo	18
4.3.2	População acessível	18
4.3.3	Amostra	18
4.3.4	Critérios de inclusão	18
4.3.5	Critérios de exclusão.....	18
4.4	Coleta de dados	19
4.4.1	Instrumento da coleta de dados	19
4.4.2	Metodologia da coleta de dados.....	19
4.5	Variáveis do estudo	20
4.6	Análise estatística.....	21
4.7	Aspectos éticos.....	22

5	RESULTADOS	24
6	DISCUSSÃO.....	28
7	CONCLUSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS.....	33
	APÊNDICES.....	35
	ANEXOS	46

1 INTRODUÇÃO

Definida como a expressão clínica da forma homozigótica do gene associado à Hemoglobina S (HbS), a Anemia Falciforme (AF) é uma das doenças hereditárias de maior prevalência no mundo⁽¹⁾ e cuja incidência, no Brasil, é estimada em cerca de 3500 nascidos vivos por ano⁽²⁾. Na Bahia, a prevalência é de 1 para 650 nascidos vivos, sendo o estado brasileiro com maior frequência de indivíduos com AF⁽³⁾.

Apesar de sua relevância, dadas a alta prevalência e a expressiva morbimortalidade a ela associados, a Anemia Falciforme é uma doença historicamente negligenciada, tanto do ponto de vista científico, quanto no que tange a esforços públicos para conscientização, rastreio, tratamento e assistência aos doentes^(4,5). Esse descaso secular é, sobretudo, fruto da problemática da desigualdade social e da histórica “invisibilização” a que está submetida a população negra, uma vez que é nela que está inserida a imensa maioria dos casos de AF, com concentração entre os mais pobres e residentes de áreas periféricas das grandes cidades. Como consequência, faz-se escasso e, em muitos aspectos, desatualizado o panorama científico a respeito da Anemia Falciforme, o que alerta para a importância de maiores empenhos destinados à produção de conhecimento nesse âmbito. ^(5,6)

A falcização dos eritrócitos, principal marco fenotípico da AF⁽⁷⁾, tem diversas implicações clínicas, incluindo, sobretudo, o desenvolvimento de anemia hemolítica crônica e a ocorrência de eventos vaso-oclusivos, responsáveis pelo sintoma cardinal da doença: crises álgicas agudas, frequentes e de forte intensidade, cujo alívio, por vezes, só é obtido após a internação hospitalar⁽⁶⁾. A Anemia Falciforme é uma doença crônica, ainda considerada incurável e que traz alto grau de sofrimento para seus portadores, com comprometimento físico, emocional e social, o que impacta diretamente na qualidade de vida (QV)^(8,9). Nesse sentido, faz-se fundamental que seja dedicada especial atenção aos aspectos biopsicossociais da doença, para muito além do componente estritamente biológico, afinal, trata-se de uma patologia para a qual – na grande maioria dos casos - não há cura, mas que pode ser manejada de modo a

proporcionar a minimização dos impactos sobre a saúde e o bem-estar do paciente ao longo de toda a sua vida.

A qualidade de vida é um conceito inerentemente associado à percepção que o paciente tem acerca de sua própria vida, como um todo. Dada a importância do impacto que doenças e intervenções em saúde exercem sobre esse aspecto, a Organização Mundial da Saúde (OMS), perante o incremento da prevalência das doenças crônicas, estabeleceu o conceito de “qualidade de vida relacionada à saúde” (QVRS)⁽⁹⁾, dado cuja mensuração, na Anemia Falciforme, se faz especialmente útil para melhor compreender e manejar a doença, tendo em vista o expressivo comprometimento da integridade física, mental e social dos pacientes^(8,9). Portanto, a QV faz-se aspecto basilar a ser analisado quando se pensa em Anemia Falciforme, principalmente no que tange às medidas terapêuticas adotadas.

Nessa perspectiva, sabe-se que, até o momento, o medicamento mais utilizado no mundo para tratar AF e único até então aprovado pela ANVISA com potencial modificador da doença é a Hidroxiureia (HU)⁽⁷⁾, fármaco que age aumentando a produção de hemoglobina fetal (HbF), o que diminui a polimerização da HbS - responsável pela falcização da hemácia -, além de reduzir a hemólise e inflamação crônicas, estimular a produção de óxido nítrico e diminuir a adesão celular, promovendo, assim, melhora clínica do paciente, com redução da morbimortalidade associada à doença^(2,10). No entanto, apesar da comprovada eficácia e da inegável importância dessa alternativa, a literatura a respeito da terapia com Hidroxiureia na Anemia Falciforme ainda é exígua e os impactos desse medicamento em vários componentes macro e microdimensionais da doença, como a qualidade de vida do paciente, continuam muito pouco esclarecidos.

Nesse sentido, esse estudo visa avaliar se o benefício clínico da HU manifesta-se com impacto positivo concreto e perceptível para os pacientes, traduzindo-se em melhora na qualidade de vida. Analisar de que forma se dá essa implicação do tratamento com HU é de grande importância para a compreensão integral da aplicabilidade desse fármaco como terapia medicamentosa na Anemia Falciforme.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Verificar o impacto da Hidroxiureia na qualidade de vida de pacientes com Anemia Falciforme.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar se o tempo de uso de Hidroxiureia influencia na qualidade de vida dos pacientes com Anemia Falciforme.

Testar associação entre uso de Hidroxiureia e a presença de manifestações agudas da Anemia Falciforme.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anemia Falciforme

A Anemia Falciforme (AF) é a doença de maior relevância clínica dentro do espectro das doenças falciformes, o qual também é composto pela Talassemia Beta e por outras condições mais raras. É definida como Doença Falciforme a enfermidade genética e hereditária de caráter autossômico recessivo causada por uma mutação no gene que produz a hemoglobina A (HbA), originando hemoglobinas mutantes, como a HbS, a “S/BetaTAL” (S beta-talassemia), a HbSC, HbSD, HbSE, entre outras, causando defeitos na estrutura ou na síntese da hemoglobina^(7,11).

Já a AF, especificamente, é definida pela presença do gene HbS em homozigose (genótipo HbSS), ou seja, condição em que o indivíduo recebe de cada um de seus genitores um gene para a hemoglobina S. É oportuna a ressalva de que, quando em heterozigose, o gene HbS determina apenas a condição denominada traço falciforme, que não configura uma doença e geralmente não apresenta manifestações fenotípicas clinicamente observáveis⁽¹¹⁾. A hemoglobina S (HbS) resulta da substituição do ácido glutâmico pela valina na sexta posição da cadeia β -globina da hemoglobina, no braço curto do cromossomo 11⁽¹²⁾.

3.1.1 Epidemiologia

Essa é uma doença presente em todos os continentes, como consequência das migrações populacionais, mas, no que tange à epidemiologia, chama a atenção a sua distribuição assimétrica no Brasil e no mundo, dada a maior concentração no continente africano e nas populações afrodescendentes fora dele.

No Brasil, a maior prevalência da AF ocorre nas regiões Norte e Nordeste, onde há maior número de negros (pretos e pardos). Conforme apontou o Ministério da Saúde em 2012, a cada ano 3000 nascidos vivos são diagnosticados com Anemia Falciforme no Brasil, sendo que, na Bahia - estado brasileiro com maior prevalência de AF – a proporção é de 1 para 650 nascidos vivos^{.(3,7)}. Projeções demográficas estimam que o número anual de recém-nascidos com AF em todo o mundo passará de 400.000 até 2050⁽¹³⁾.

3.1.2 Fisiopatologia e gravidade da Anemia Falciforme

A hemoglobina S (HbS) - resultante da mutação no gene produtor de hemoglobina β , quando desoxigenada, perde sua conformação quaternária e assume uma estrutura primária (polimerização), além de tornar-se insolúvel, o que resulta num dano irreversível à estrutura eritrocitária, que deixa de ser um disco bicôncavo para adquirir uma forma rígida e semelhante à de uma foice, fenômeno da eritrofalção (ou falcização da hemácia), ao qual foi atribuído o nome da doença. Os eritrócitos ditos “falcêmicos” sofrem alterações de membrana e são removidos e destruídos no interior dos vasos, no processo de hemólise intravascular - hoje reconhecido como um dos fatores centrais da fisiopatogenia da AF β , ocasionando anemia hemolítica crônica, além de alterar o metabolismo do óxido nítrico, o que interfere na mecânica endotelial dos vasos e gera vasculopatia proliferativa e maior ativação plaquetária e leucocitária ⁽¹⁴⁾.

Dessa forma, a eritrofalção, a vasculopatia proliferativa, o estado inflamatório crônico e a hipercoagulabilidade configuram-se como pilares fisiopatogênicos da vaso-oclusão típica da Anemia Falciforme, evento responsável pelos principais sinais e sintomas da doença: crises algícas agudas e intensas - responsáveis por mais de 70% dos cuidados intensivos de pacientes com AF⁽¹²⁾ -, comprometimentos cardiopulmonares como a Síndrome Torácica Aguda, infartos, AVCs e embolia pulmonar, além da predisposição a infecções e outras manifestações clínicas aguda e crônicas.

Observa-se, pois, que a Anemia Falciforme se apresenta enquanto condição crônica que promove alto grau de sofrimento ao portador, ao passo que também é responsável por eventos agudos e potencialmente fatais, o que resulta nas altas taxas de morbidade e mortalidade. Assim, embora a gravidade clínica seja variável a depender da expressão de diversos modificadores genéticos, a expectativa de vida geral na AF junto às outras expressões genéticas da Doença Falciforme é reduzida em 30 anos em relação à população geral, mesmo para aqueles submetidos a tratamento ⁽¹⁵⁾.

Nesse panorama, um estudo realizado por Loureiro e Rosenfeld (2005)⁽¹⁶⁾, analisou as internações por Doença Falciforme no Brasil, tendo confirmado a morbidade elevada entre a população jovem e a predominância de óbitos entre

adultos e jovens. O estudo destaca que a Bahia possui a média mais precoce de idade dos casos que evoluíram para óbito, que é de 26,5 anos. ⁽⁵⁾

3.2 A Anemia Falciforme enquanto um problema de saúde pública historicamente negligenciado no Brasil

A mutação que leva à Anemia Falciforme surgiu há cerca de 50 a 100 mil anos, no continente africano, onde se perpetuou devido às condições ambientais e genéticas que favoreciam a sobrevivência dos portadores de traço falciforme (HbS em heterozigose), e, com a massiva extradição forçada da população africana para ser escravizada em países como os Estados Unidos e o Brasil, a AF espalhou-se pelo mundo, permanecendo sempre majoritariamente presente entre os afrodescendentes. No Brasil, o processo de exploração da população negra por meio da escravização, que durou mais de 3 séculos, condenou esses indivíduos a uma intensa segregação social e econômica, refletida hoje num cenário em que, conforme apontou em 2019 o IBGE, dos 13,5 milhões de brasileiros vivendo em extrema pobreza, 75% são negros (pretos ou pardos)^(4,5).

Como consequência disso, a Anemia Falciforme – presente em cerca de 8% dos negros no Brasil - está inserida num contexto de profundas desigualdades sociais, em que as pessoas da raça negra vivem as repercussões desse processo, que vão se perpetuando ao longo da história. No Brasil, os estratos populacionais afrodescendentes acumulam os piores indicadores sociais de escolaridade, emprego, renda e moradia, criando um cenário em que a pobreza e a doença convergem de modo a compor um quadro sanitário no qual a mortalidade precoce na AF é gritante, com a maioria dos óbitos entre a 2ª e a 3ª década de vida⁽⁴⁾. Assim, a Anemia Falciforme constitui um inegável problema de Saúde Pública no país, especialmente no estado da Bahia, que conta com a maior proporção de negros e, conseqüentemente, maior prevalência da doença. Por essa razão, essa enfermidade está incluída na lista do Ministério da Saúde de doenças e agravos relevantes que são mais comuns na população negra.

Além disso, a invisibilidade social com que sofrem as parcelas pobre e negra no Brasil também se faz presente no que tange à saúde, estabelecendo um cenário em que os problemas sanitários típicos dessas camadas sociais são

negligenciados, como ocorre com a Anemia Falciforme, por conta da “predileção étnica” da doença por afrodescendentes. Afinal, a despeito da alta prevalência e da importância clínica que assume no Brasil, a Anemia Falciforme nunca foi alvo da devida atenção do ponto de vista de investimento público em assistência, estudo científico, conscientização, rastreio ou tratamento, e, apesar dos recentes avanços – especialmente nas últimas duas décadas – é, ainda, uma doença muito pouco explorada cientificamente e alvo de muita desinformação entre a população, inclusive entre os profissionais de saúde, como apontam os estudos^(5,7,15).

Um estudo feito por pesquisadores da FAPESP no Hemocentro da Universidade de Campinas (UNICAMP) em 1992 apontou a Anemia Falciforme como “grave problema de saúde pública no Brasil”, com dados como o de que a sobrevivência média do brasileiro com AF era de $16,4 \pm 12,1$ anos⁽⁶⁾. No entanto, como o avanço na dedicação pública a esse tema nunca foi proporcional à sua relevância no país, apenas em 2004 foi criado, pelo Ministério da Saúde, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, como fruto de uma antiga reivindicação da população negra. As lacunas deixadas por tantos anos de negligência pública ainda são nítidas no que tange à AF, e a doença ainda está longe de alcançar a visibilidade que precisa.

3.3 Anemia Falciforme e Qualidade de Vida

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define Qualidade de Vida (QV) como sendo “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores no qual ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e seus interesses”. Portanto, é uma definição que engloba, desde o estado de saúde, a interação com o meio ambiente, os recursos econômicos disponíveis, os relacionamentos interpessoais, dentre outros aspectos essenciais à vida humana. ^(9,17)

Com o desenvolvimento tecnológico e as mudanças nos padrões de vida das pessoas nas últimas décadas, houve o incremento da expectativa de vida e da

prevalência de doenças crônico-degenerativas⁽¹⁷⁾. Diante disso, percebeu-se, com o passar do tempo, a importância da qualidade de vida no conhecimento científico, uma vez que permite uma melhor avaliação do impacto global das doenças crônicas sobre os pacientes. Nesse contexto, a OMS passou a considerar também a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS), conceito que se refere, mais especificamente, a como a saúde do indivíduo afeta sua vida nas diferentes dimensões dela, permitindo, assim, um melhor delineamento de metas das abordagens e planos terapêuticos a serem destinados em cada doença, sobretudo nas crônicas.

O que se percebe, no entanto, é que a compreensão da importância da QV no âmbito da saúde é algo recente e ainda pouco difundido e aplicado na prática médica, haja vista a reiterada priorização dos aspectos meramente biológicos das doenças em detrimento da análise multidimensional e subjetiva do paciente. Esse modelo de abordagem 'biologicista' restrita e ultrapassada acaba por deixar passarem despercebidos inúmeros aspectos inerentes ao processo saúde-doença que são os pilares a verdadeiramente definir o impacto de uma enfermidade ou uma intervenção médica como fator de melhora ou piora na vida do paciente. A análise da QVRS, por sua vez, representa o avanço em direção a uma verdadeira compreensão de como a saúde do paciente se traduz em sua vida.

Na Anemia Falciforme, bem como em demais doenças crônicas, os aspectos psicossociais afetam a adaptação emocional e social dos portadores durante toda a sua vida. O caráter de cronicidade inerente à AF impacta tanto direta como indiretamente a capacidade funcional de uma pessoa, além, é claro, do seu estado psicossocial como um todo. Assim, na fase adulta, problemas socioeconômicos, como o desemprego, podem se fazer presentes, além de problemas emocionais e psicológicos, incluindo as dificuldades nos relacionamentos, a baixa autoestima e preocupação com a própria saúde. Além disso, os portadores de AF convivem com a instabilidade da doença e apresentam períodos de 'reagudização' periódica, nos quais se registra a exacerbação dos sinais e sintomas, como as intensas crises algicas, que,

conforme os estudos apontam, estão significativamente associadas a piora na qualidade de vida^(5,9,11).

Compreender a percepção do indivíduo com doença crônica sobre sua QV possibilita conhecer os processos de ajustamento necessários diante da cronicidade da doença e criar subsídios que fundamentem as intervenções dos profissionais de saúde⁽⁹⁾. Inquestionavelmente, a manutenção da boa qualidade de vida é um desafio para os pacientes com AF. Diante disso, a QV se destaca como uma meta a ser alcançada por pacientes, familiares e profissionais de saúde, configurando, portanto, um aspecto fundamental a ser analisado quando se fala em eficácia de determinada abordagem terapêutica para a doença, como é o caso da Hidroxiureia. Afinal, no que tange a doenças crônicas e à forma como elas impactam a vida do enfermo, só se pode afirmar que um tratamento oferece real benefício clínico se esse for traduzido em melhora mensurável pelo paciente em sua própria vida^(7,10).

3.4 Hidroxiureia na Anemia Falciforme

No que tange ao tratamento para Anemia Falciforme, o que ganha destaque absoluto – sobretudo no cenário nacional -, hoje, é a Hidroxiureia (HU). Utilizado, originalmente, para o tratamento de alguns tipos de câncer, o medicamento teve seu uso '*off-label*' para tratar Anemia Falciforme descoberto na década de 80, nos Estados Unidos⁽²⁾. Hoje, é tido como pilar maior da terapia modificadora da doença⁽⁷⁾.

A Hidroxiureia é um antimetabólito que inibe seletivamente a enzima ribonucleosídeo difosfato redutase, impedindo a conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos, interrompendo o ciclo celular na fase G1/S e, portanto, tem atividade de sensibilização à radiação, mantendo as células na fase G1 e interferindo no reparo do DNA. Na Anemia Falciforme, esse medicamento aumenta os níveis de hemoglobina fetal (HbF) e o conteúdo líquido dos eritrócitos, agindo sobre a deformabilidade das células falciformes e alterando a adesão dos glóbulos vermelhos ao endotélio⁽¹⁰⁾. Seu principal mecanismo de ação na AF está na elevação dos níveis de HbF, o que, comprovadamente, provoca a diminuição da polimerização de hemácias

defeituosas, diminuindo, portanto, o risco de eventos vaso-oclusivos. Um estudo norte-americano multicêntrico denominado *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD), de 1994, observou que as pessoas com AF que apresentavam valores de Hb fetal maior que 8% sobreviviam mais do que aqueles com um valor abaixo desse ponto de corte. ^(2,7)

Observa-se, então, que é comprovada a segurança e a eficácia da Hidroxiureia como terapia modificadora da fisiopatogênese das principais complicações da AF. No entanto, apesar da redução dos sintomas já indicar uma provável melhora na Qualidade de Vida, pouco se encontra, na literatura, sobre reais impactos dessa terapia na QV dos indivíduos que apresentam Anemia Falciforme, assim como não há informações conclusivas sobre variáveis no uso dessa terapia que podem vir a interferir em seus possíveis impactos na qualidade de vida desses pacientes, a exemplo do tempo de uso.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Estudo observacional de caráter transversal, analítico.

4.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado com pacientes da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (HEMOBA)/Centro de Referência às Pessoas com Doença Falciforme, instituição ligada à Secretaria de Saúde-SESAB para atendimento de pacientes do SUS da cidade de Salvador – BA.

4.3 População

4.3.1 População alvo

Pacientes adultos portadores de Anemia Falciforme.

4.3.2 População acessível

Pacientes adultos portadores de AF acompanhados no Centro Estadual de Referência às Pessoas com Doença Falciforme, instituição vinculada ao HEMOBA, em Salvador-BA.

4.3.3 Cálculo de tamanho amostral

Considerando que, no grupo sem uso Hidroxiureia, 55% dos indivíduos teriam escore de qualidade de vida global inferior ao desejável para definir boa qualidade de vida, e que, no grupo com Hidroxiureia, 20% teriam escore global inferior ao desejável para definir boa qualidade de vida, utilizando-se da regra das proporções, para um alfa bidirecional de 0,05 e beta de 0,20, foram necessários no mínimo 34 indivíduos por grupo.

4.3.4 Critérios de inclusão

- Ter Hb SS diagnosticado por sequência de DNA, eletroforese de Hb e/ou cromatografia líquida de alta performance;
- Ter entre 18 e 65 anos.

4.3.5 Critérios de exclusão

- Outras hemoglobinopatias;

- Síndromes genéticas associadas;
- Diabetes Mellitus;

4.4 Coleta de dados

4.4.1 Instrumento da coleta de dados

Foi utilizado, como instrumento para a coleta de dados do estudo, o questionário ASCQ-Me® (*Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement*) (ANEXO A), ferramenta de pesquisa desenvolvida em 2005 pela *American Institutes for Research* (AIR) junto à *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), voltada especificamente para adultos com Doença Falciforme, e que se utiliza de perguntas que avaliam qualitativa e quantitativamente a qualidade de vida dessa população, por meio da análise do impacto físico, social e emocional da Doença Falciforme conforme a percepção individual do próprio paciente. Não existe versão oficial desse questionário disponível em língua portuguesa, então, a fim de garantir a compreensão dos pacientes, as perguntas foram traduzidas livremente pelos autores do estudo para o português (APÊNDICE B).

4.4.2 Metodologia da coleta de dados

A coleta de dados foi feita a partir de fonte primária, por meio da aplicação do referido questionário, de maneira presencial, no ambulatório do Centro Estadual de Referência às Pessoas com Doença Falciforme, instituição vinculada ao HEMOBA, em Salvador-BA. Os pacientes foram selecionados para inclusão na pesquisa e entrevistados conforme os critérios de inclusão e exclusão, tendo sido incluídos todos os pacientes que, após momento de consulta ambulatorial no local, concordaram em participar da pesquisa, preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e disponibilizaram-se a responder os questionamentos para preenchimento da ficha-padrão de identificação e de dados clínicos (APÊNDICE A), além do questionário de qualidade de vida (ASQC-Me®).

Foi percebida grande dificuldade de compreensão do questionário ASCQ-Me por parte dos pacientes, devido ao baixo nível de escolaridade, então, foi necessário que os autores do estudo aplicassem o questionário ao paciente, lendo as

perguntas e as alternativas integralmente e deixando que o entrevistado indicasse a resposta de escolha. A aplicação do questionário foi feita sem que houvesse, por parte do entrevistador, qualquer conhecimento prévio a respeito do uso ou não de Hidroxiureia pelo paciente, obtendo-se essa informação apenas após o completo preenchimento do instrumento, no momento de preencher a ficha clínica.

4.5 Variáveis do estudo

As variáveis categóricas estudadas foram: Sexo (F ou M), presença de manifestações agudas da AF, uso de Hidroxiureia, qualidade de vida (categorizada), crise vaso-oclusiva, Síndrome Torácica Aguda, AVC, embolia pulmonar, úlcera em membros inferiores, sequestro esplênico, priapismo, osteomielite e necessidade de transfusão de hemácias.

As variáveis contínuas estudadas foram: idade (anos), tempo de uso da Hidroxiureia (anos), escore de qualidade de vida (pontuação bruta), impacto emocional (pontuação bruta), impacto da dor (pontuação bruta), impacto no sono (pontuação bruta), impacto na vida social (pontuação bruta), rigidez articular (pontuação bruta), episódios de dor (pontuação bruta) e histórico clínico (pontuação bruta).

O uso de Hidroxiureia foi analisado como variável preditora e a qualidade de vida, como desfecho.

A qualidade de vida é avaliada pelo instrumento aplicado – o questionário ASCQ-Me® – a partir de 7 domínios que a compõem, havendo para cada um uma pontuação obtida enquanto variável numérica, contínua, que representa a soma das pontuações de cada pergunta respondida no domínio em questão, sendo que dois deles (Episódios de dor e Histórico clínico) têm uma mecânica de pontuação “invertida” em relação ao demais, de modo que, quanto maior a pontuação, melhor o resultado, enquanto nos demais 5 domínios, uma pontuação mais alta indica pior resultado, ou seja, maior prejuízo causado pela Anemia Falciforme nesse aspecto da QV.

Considerando o escore global de qualidade de vida como resultado da soma bruta das pontuações dos questionários de Impacto Emocional, Impacto da Dor,

Impacto no Sono, Rigidez Articular e Impacto na Vida Social, que são os 5 subitens do ASCQ-Me cuja maior pontuação indica melhor desempenho, foi calculada a mediana e o intervalo-interquartil da pontuação da amostra total no escore global de QV, e esses valores foram categorizados em 3 níveis com base na distribuição: todos os pacientes com escore igual ou superior ao do percentil 75 foram classificados em “qualidade de vida boa”, o intervalo entre os percentis 25 e 75 corresponde a “qualidade de vida razoável” e as pontuações iguais ou inferiores ao valor do percentil 25 foram consideradas “qualidade de vida ruim”.

4.6 Análise estatística

A partir dos dados coletados, foi construído um banco de dados no programa REDCap e a análise dos dados com realização de cálculos estatísticos foi feita no programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 14.0.

Quanto à distribuição de dados, essa foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, e, então, as variáveis contínuas, quando em distribuição normal, foram descritas pela média e por desvio padrão, ao passo que as de distribuição não normal foram descritas por mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram descritas por proporção e frequências simples.

Os pacientes foram divididos em dois grupos quanto a uso e não uso de Hidroxiureia e foi realizada a análise comparativa desses grupos (variável categórica binária) em relação a cada domínio da qualidade de vida (variáveis contínuas), utilizando o Teste-T de Student para os domínios que apresentaram distribuição normal e Teste de Mann-Whitney para a associação com os domínios de distribuição não normal.

Também foi testada possível associação entre uso de Hidroxiureia (categórica) e a presença de manifestações agudas da AF (categórica), utilizando o teste do Qui-Quadrado.

Obtendo-se o escore de qualidade de vida enquanto variável numérica (contínua) e de distribuição não normal, foi realizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparar as medianas dessa pontuação quanto ao uso e não uso de Hidroxiureia (variável categórica binária).

Além disso, através do teste do Qui-Quadrado, foi analisada, entre os que usam e os que não usam HU, a diferença na qualidade de vida enquanto variável categorizada em 3 níveis.

Por fim, realizou-se o teste de correlação bivariada e não paramétrica de Spearman para correlacionar a qualidade de vida, enquanto variável contínua, com a pontuação no domínio “episódios de dor”, variável também contínua, bem como para testar possível correlação da qualidade de vida com o tempo de uso de Hidroxiureia (ambas numéricas e de distribuição assimétrica).

4.7 Aspectos éticos

Esse estudo é um trabalho que integra o projeto guarda-chuva intitulado “estratégias de avaliação multidimensional dos efeitos da hidrixiureia (hu) nos agravos de saúde de indivíduos com Anemia Falciforme (AF)”, o qual foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências (CAAE: 29126120.6.0000.5544; parecer de número 4.000.668, de 2020 (ANEXO B)), e os pesquisadores envolvidos se comprometeram a seguir todas as determinações das resoluções 466/12 e 510/16 do Ministério da Saúde. Todos os participantes alocados na pesquisa leram e assinaram, previamente, o TCLE referente ao projeto guarda-chuva do qual esse estudo faz parte, tendo sido também disponibilizada para o paciente uma via do documento assinado por ambas as partes.

Os possíveis riscos relacionados à pesquisa são os que dizem respeito à privacidade e ao constrangimento. Para prevenir, todos os questionários foram aplicados de maneira reservada, de modo que apenas os pesquisadores responsáveis e cada paciente em questão estivessem cientes e tivessem acesso ao momento da coleta de dados. Além disso, é assegurado o sigilo quanto à identificação do sujeito e os dados são arquivados no armário exclusivo sob a responsabilidade do pesquisador principal no período de dez anos, e após esse período as informações serão incineradas. A participação dos pacientes foi voluntária e não envolveu custo ou ganho financeiro algum para eles. O nome de cada paciente foi e permanecerá preservado em anonimato e todos resultados foram usados para fins científicos ou didáticos.

Os benefícios se relacionam a fornecer informações aos participantes, relativas aos resultados das avaliações, e foram informados os benefícios e limitações do uso da HU. Também ao final da pesquisa os participantes receberam um relatório relativo à sua condição clínica. O conhecimento obtido com a pesquisa poderá fornecer bases científicas para novos investimentos terapêuticos. Os resultados obtidos foram divulgados independentemente de serem favoráveis ou não, garantido sempre o anonimato do participante.

5 RESULTADOS

A amostra do estudo é composta por 84 pacientes, sendo que, desses, 51,2% (43) são do sexo feminino e 48,8% (41), masculino, e a mediana da idade nessa amostra foi 29 anos, sabendo que só foram incluídos pacientes maiores de 18 e menores de 65 anos, conforme os critérios pré-estabelecidos. Além disso, pouco mais da metade - 58,3% - desses pacientes relataram fazer uso de Hidroxiureia para tratamento da Anemia Falciforme. A presença de manifestações agudas da AF – ou seja, ocorrência, nos últimos 12 meses, de pelo menos um episódio de crise álgica vaso-oclusiva, Síndrome Torácica Aguda, AVC, embolia pulmonar, úlcera em membros inferiores, infecções recorrentes, sequestro esplênico, priapismo, osteomielite ou necessidade de transfusão de hemácias –, foi relatada por 75% do total de pacientes da amostra. Além disso, a mediana do tempo de uso da HU foi de 8 anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Variáveis clínicas e demográficas de pacientes com Anemia Falciforme atendidos no Centro Estadual de Referência às Pessoas com Doença Falciforme. Salvador, Bahia, 2024

Variáveis	Grupo total (n= 84)
Idade (anos)	29 [23,00-37,75]
Sexo (%)	
Feminino	51,2%
Masculino	48,8%
Uso da Hidroxiureia (%)	58,3%
Presença de manifestações agudas da AF (%)	75,0%
Tempo de uso da Hidroxiureia (anos)	8,0 [4,5-10,0]

Fonte: próprio autor

Analisando a distribuição dos tipos de manifestação aguda em proporção, considerando apenas os pacientes que relataram presença de alguma manifestação, observou-se que a mais frequente foi crise vaso-oclusiva (60,7%), seguida por necessidade de transfusão sanguínea (17,9%), Síndrome Torácica Aguda (9,5%) e úlcera em membros inferiores (8,3%), ao passo que as outras manifestações foram relatadas por 13,1% desses pacientes.

Foi feita a análise individual de cada um dos 7 domínios da qualidade de vida em relação a uso e não uso de Hidroxiureia. Nessa comparação, foi obtida diferença estatisticamente significativa no Impacto no Sono (melhor no grupo em uso de HU) e no Histórico clínico (pior no grupo em uso de HU) (Tabela 2).

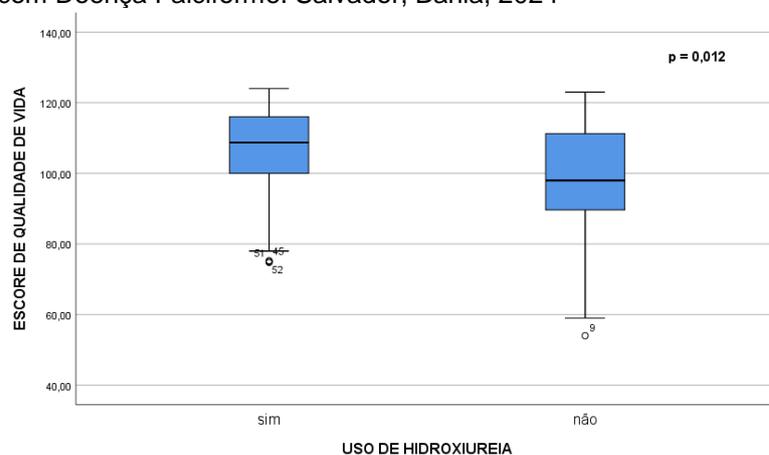
Tabela 2 – Distribuição dos domínios da qualidade de vida em relação a uso de Hidroxiureia em pacientes com Anemia Falciforme atendidos no Centro Estadual de Referência às Pessoas com Doença Falciforme. Salvador, Bahia, 2024

Domínios	Uso de Hidroxiureia		P
	Sim (n=49)	Não (n=35)	
Impacto emocional	21,00 [16,12-23,87]	20 [13,75-22,50]	0,259
Impacto na vida social	19,00 [15,00-22,00]	19,00 [13,00-22,00]	0,335
Impacto no sono	21,00 [18,00-24,00]	16,00 [13,00-21,00]	0,000
Impacto da dor	25,00 [25,00-25,00]	25,00 [25,00 -25,00]	0,838
Rigidez articular	25,00 [21,00-25,00]	25,00 [19,00-25,00]	0,422
Episódios de dor	21,50 [19,00-24,00]	22,00 [18,00-26,00]	0,792
Histórico clínico	2,00 [1,00-2,50]	1,00 [0,00-2,00]	0,021

Fonte: próprio autor

Considerando o escore global de qualidade de vida como resultado da soma bruta das pontuações dos questionários de Impacto Emocional, Impacto da Dor, Impacto no Sono, Rigidez Articular e Impacto na Vida Social, que são os 5 subitens do ASCQ-Me® cujas mecânicas de pontuação são equivalentes, foi comparada a mediana do escore global de QV entre usuários e não usuários de Hidroxiureia. Observou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,012$), sendo a mediana do grupo em uso da HU igual a 108,75 e a dos que não usam, 98,00 (Gráfico 1).

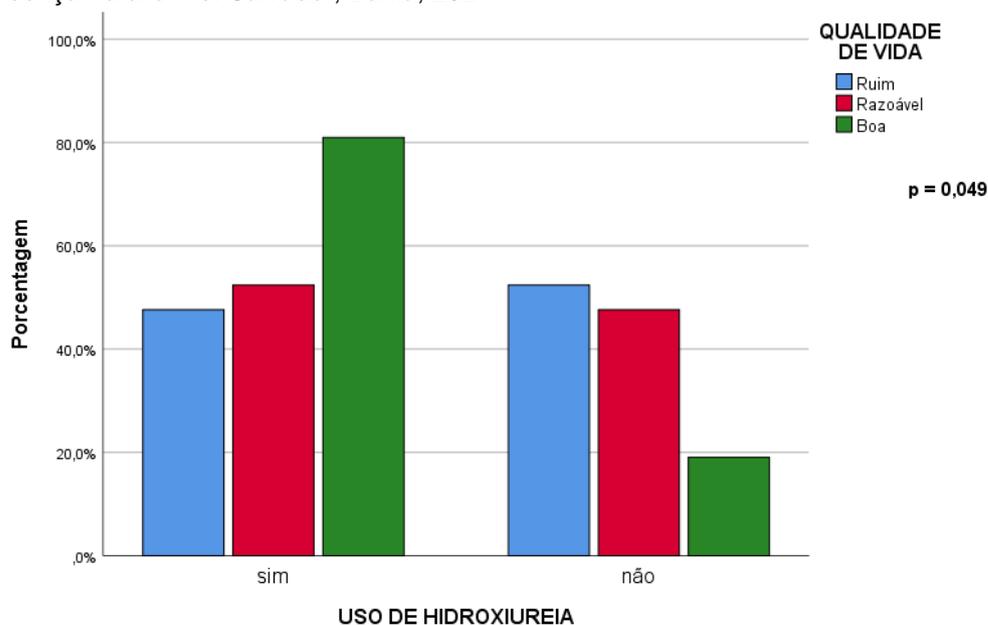
Gráfico 1 – Mediana do escore de qualidade de vida em relação a uso e não uso de Hidroxiureia em pacientes com Anemia Falciforme atendidos no Centro Estadual de Referência às Pessoas com Doença Falciforme. Salvador, Bahia, 2024



Fonte: próprio autor

Tomando como base a distribuição dos escores de Qualidade de Vida em toda a amostra do estudo, essa variável foi categorizada em 3 níveis a partir dos percentis 25 e 75 e da mediana dessa pontuação entre todos os pacientes, dividindo-os em 3 categorias: QV boa, QV razoável e QV ruim. Nesse sentido, foi feita uma análise da distribuição dos pacientes nesses 3 níveis, comparando entre uso e não uso de Hidroxiureia. Observou-se uma maior proporção de pacientes com QV boa no grupo que usa Hidroxiureia (34,7%, contra 11,4% no grupo que não usa), além de uma menor proporção de pacientes com QV ruim entre esses que usam o medicamento (20,4% contra 31,4% no grupo que não usa), com valor de $p < 0,05$ (Gráfico 2).

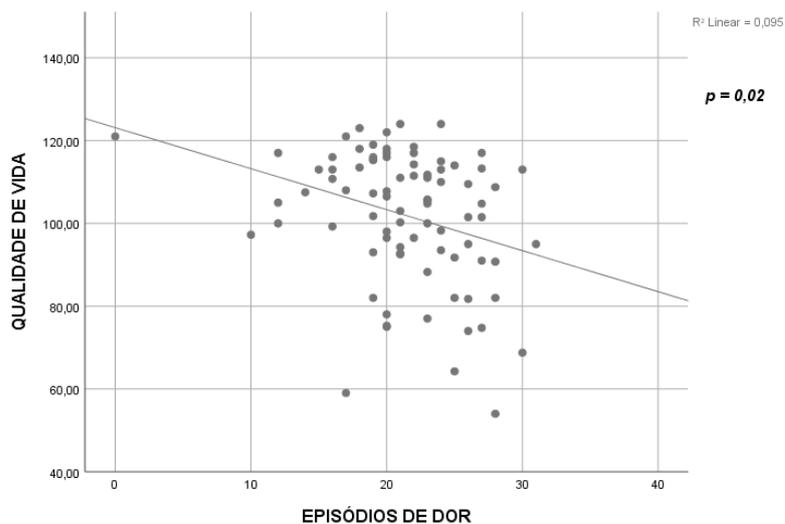
Gráfico 2 – Associação entre uso ou não uso de Hidroxiureia e nível de qualidade de vida em pacientes com Anemia Falciforme atendidos no Centro Estadual de Referência às Pessoas com Doença Falciforme. Salvador, Bahia, 2024



Fonte: próprio autor

Ao correlacionar o escore de Qualidade de Vida e a pontuação no domínio Episódios de Dor, foi obtida uma correlação inversa, de coeficiente igual a -0,330, com valor de $p < 0,05$ (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Dispersão do escore global de Qualidade de Vida em relação ao escore no domínio Episódios de Dor em pacientes com Anemia Falciforme atendidos no Centro Estadual de Referência às Pessoas com Doença Falciforme. Salvador, Bahia, 2024



Fonte: próprio autor

Na análise de possível correlação entre o escore de Qualidade de Vida e o tempo de uso de Hidroxiureia, em anos (considerando apenas os pacientes usuários da medicação), não se observou correlação entre as duas variáveis ($p=0,827$).

Foi testada, por fim, a associação entre a presença de manifestações agudas da Anemia Falciforme em relação a uso e não uso de Hidroxiureia, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,701$).

6 DISCUSSÃO

No limitado conjunto de estudos que avaliam a qualidade de vida em indivíduos adultos com Anemia Falciforme, este se destaca como pioneiro na utilização de um instrumento específico de avaliação da QV nessa patologia para avaliar o efeito do uso da Hidroxiureia, análise fundamental no avanço científico rumo à compreensão plena dos efeitos dessa terapia.

No que se refere às particularidades da amostra selecionada para esse estudo, destaca-se que, dentre os pacientes entrevistados, 75% relataram a presença de manifestações agudas da doença, evidenciando que a amostra é composta majoritariamente por indivíduos em estado atual de sofrimento clínico decorrente da Anemia Falciforme. Esse dado é condizente com a expectativa, uma vez que reflete o perfil dos indivíduos que procuram atendimento em um centro de referência. Além disso, aproximadamente 58% da população avaliada nessa pesquisa relatou estar em tratamento com Hidroxiureia, o que corrobora o objetivo previamente estabelecido de garantir uma distribuição balanceada entre usuários e não usuários do fármaco.

Quanto à avaliação da qualidade de vida entre o grupo que usa e o que não usa a Hidroxiureia, observou-se que, na análise isolada de cada domínio investigado pelo questionário, houve diferença significativa em dois deles: o Histórico Clínico e o Impacto no Sono. Esse primeiro, cujo desempenho foi pior no grupo que usa o medicamento, trata-se de uma lista de complicações agudas e crônicas da Anemia Falciforme ocorridas ao longo da vida do paciente. Assim, a maior - e, portanto, menos favorável - pontuação entre os usuários da HU, provavelmente, deve-se às exigências estabelecidas pelo Ministério da Saúde no mais recente protocolo clínico ⁽⁷⁾, para indicação de um paciente a uso de Hidroxiureia, que são critérios crônicos e/ou agudos de gravidade da doença, como retinopatia e eventos isquêmicos.

No domínio Impacto no Sono, observou-se maior pontuação (portanto, pior desempenho) entre os que não usam Hidroxiureia, o que possivelmente reflete uma série de alterações que a Hidroxiureia propicia a nível celular, como o aumento dos níveis de Hemoglobina fetal e a vasodilatação pulmonar por elevação dos níveis de óxido nítrico ^(10,18). Essas modificações melhoram a

oxigenação e a capacidade respiratória, reduzindo sintomas como a dispneia, que, conforme demonstrado por estudos, é um inequívoco fator comprometedor da qualidade do sono em pacientes com anemia falciforme, por gerar os conhecidos distúrbios do sono, muito prevalentes nessa população ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Além disso, um mecanismo plausível para esse achado é o impacto psicológico positivo gerado pelo acompanhamento médico e pela adesão às terapias prescritas, que tendem a proporcionar ao paciente uma maior sensação de segurança e redução dos níveis de ansiedade por saber que está recebendo um tratamento adequado.

A análise do escore global de qualidade de vida na amostra desse estudo evidenciou melhor desempenho entre os usuários de Hidroxiureia, com diferença estatisticamente significativa tanto na comparação das medianas desse escore, como na análise mais específica, categorizada em 3 níveis de qualidade de vida. Esse resultado é consoante o que é evidenciado por estudos anteriores acerca do impacto da Hidroxiureia na AF, que enfatizam seu potencial como droga modificadora da doença e sugerem melhora na qualidade de vida, ainda que de maneira indireta (ou seja, assumindo uma melhora na QV a partir da melhora em manifestações da doença) ou com uso de instrumento de QV não específico para Anemia Falciforme, como no estudo realizado por Ballas e colaboradores, que demonstra melhora de alguns aspectos da QV em pacientes adultos que já sofrem de AF moderada a grave. ^(10,22)

Nos estudos disponíveis acerca do impacto da Hidroxiureia na AF, está bem estabelecido seu papel na redução da ocorrência de complicações agudas da doença, sobretudo as crises algicas vaso-oclusivas ^(10,18,22,23). No entanto, nesse estudo, não foi obtida diferença no relato de manifestações agudas entre uso e não uso de Hidroxiureia, a despeito do uso continuado do fármaco (tempo mediano de uso de 8 anos na amostra). Esse achado pode estar associado ao fato de a população desse estudo ser inteiramente composta por pacientes em atendimento ambulatorial em um centro estadual de referência em doença falciforme, serviço que é, majoritariamente, procurado pelo paciente em estado atual de sofrimento decorrente da doença, independentemente do uso ou não da Hidroxiureia. Assim, é esperado que os pacientes na vigência desse tratamento

e sem queixas atuais relativas à doença busquem com muito menor frequência um atendimento médico especializado.

Apesar de não ter sido obtida melhora no índice de manifestações agudas, a Qualidade de Vida global parece ser superior quando em uso de Hidroxiureia, achado favorável à constatação da importância de se considerar, como preditores da qualidade de vida, aspectos para além das complicações agudas da doença, a exemplo do sono, que demonstrou, no presente estudo, melhor desempenho associado ao uso da Hidroxiureia. Assim, considerando ter sido esse o domínio que de forma isolada demonstrou melhor QV entre os usuários da HU, o Impacto no Sono parece ter exercido importante efeito na melhora da QV desses pacientes.

Além disso, foi observada correlação inversa entre a ocorrência de episódios de dor e a QV, dado esperado, considerando o prejuízo que crises algicas vaso-oclusivas geram no desempenho físico, social, no bem-estar e na percepção individual do paciente acerca de sua saúde. (17,24)

O tempo de uso da Hidroxiureia parece não ter associação com a qualidade de vida do paciente ($p>0,05$), o que condiz com a pesquisa que realizou observação estendida de pacientes de um grande estudo multicêntrico por 9 e por 17 anos, em que Steinberg e colaboradores sugerem que a exposição cumulativa à Hidroxiureia, após os primeiros 6 meses de uso, parece reduzir mortalidade, mas não demonstrou diferença na ocorrência de eventos agudos e na morbidade. (23,25)

O presente estudo apresentou como limitação a realização de tradução livre do questionário utilizado (ASCQ-Me®) para a língua portuguesa, medida adotada tendo em vista a inexistência de questionário específico para QV na Anemia Falciforme com versão oficial em português. Assim, a despeito do conhecimento dessa fragilidade, optou-se por traduzir livremente para que o estudo pudesse conter maior especificidade no instrumento de pesquisa. Outra limitação desse trabalho foi a aplicação do questionário pelo entrevistador, ao invés da autoaplicação pelo paciente. Essa opção decorreu da grande dificuldade de compreensão por parte dos pacientes diante das perguntas do questionário, devido ao baixo nível de escolaridade. Assim, para viabilizar a coleta de dados,

o entrevistador aplicou o questionário para os pacientes, sem, no entanto, haver o conhecimento prévio acerca do uso ou não uso da Hidroxiureia, a fim de assegurar a imparcialidade.

Apesar dessas limitações, esse estudo, pioneiro no grau de especificidade do instrumento utilizado, trouxe dados importantes acerca do impacto da Hidroxiureia na qualidade de vida, com resultados que destacam o valor de aspectos pouco valorizados na literatura, como o impacto no sono.

Assim, a despeito dos achados favoráveis à constatação de que a Hidroxiureia é um fármaco fundamental para o tratamento da Anemia Falciforme, seu uso isolado parece não ser suficiente para alterar, de maneira significativa, alguns aspectos da qualidade de vida que são fortemente prejudicados pelas manifestações da AF. Isso destaca a necessidade de se ampliar os esforços científicos voltados ao desenvolvimento de terapias adjuvantes à Hidroxiureia, visando a uma abordagem mais abrangente no manejo dessa patologia com um incremento da modificação da doença e, conseqüentemente, da qualidade de vida desses pacientes.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a terapia medicamentosa com Hidroxiureia melhora a qualidade de vida do paciente adulto com Anemia Falciforme, chamando atenção para seu impacto na qualidade do sono. Esses achados indicam que a Hidroxiureia é um medicamento que, para muito além da já evidenciada melhora em parâmetros laboratoriais, age modificando a doença de modo a refletir-se em um impacto positivo mensurável e tangível à percepção dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Manual da Anemia Falciforme para a População. Souza J, de Castro PH, Souza A, Mariano D, editors. Brasília - DF: Editora MS ; 2007.
2. Silva-Pinto AC, Angulo IL, Brunetta DM, Neves FIR, Bassi SC, Santis GC De, et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *Sao Paulo Medical Journal* [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 10];131(4):238–43. Available from: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.1314467>
3. Ministério da Saúde. Doença Falciforme: o que se deve saber sobre herança genética [Internet]. Brasília - DF; 2014 [cited 2023 Oct 2]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_deve_saber_sobre_heranca.pdf
4. Lobo CL de C, Nascimento EM do, Jesus LJC de, Freitas TG de, Lugon JR, Ballas SK. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2018 Jan [cited 2023 Sep 11];40(1):37–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.09.006>
5. Ferreira SL, Cordeiro RC. Qualidade de vida e cuidado às pessoas com Doença Falciforme. Salvador, Bahia: EDUFBA ; 2013.
6. Silva RB de P e, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 1993 Feb [cited 2023 Sep 10];27(1):54–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/QRjfXSGCW9xMtFXqtyQSKpL/?lang=pt>
7. Ministério da Saúde S de A à S. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Doença Falciforme. 2018 Feb 19 [cited 2023 Sep 11]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/doenca-falciforme-pcdt.pdf>
8. Menezes AS de O da P, Len CA, Hilário MOE, Terreri MTRA, Braga JAP. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. *Revista Paulista de Pediatria* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Sep 11];31(1):24–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/qdVDC39sVHy94rg9wDLqd8Q/>
9. Freitas SLF de, Ivo ML, Figueiredo MS, Gerk MA de S, Nunes CB, Monteiro F de F. Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2018 Feb [cited 2023 Sep 11];71(1):195–205. Available from: <https://www.scielo.br/j/reben/a/cJzWZWwgBzZXmJGRP3yBm5x/?format=pdf&lang=pt>
10. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2015 Nov 2 [cited 2023 Sep 9];14(11):1749–58. Available from: <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1088827>
11. Ministério da Saúde. Doença Falciforme: Atenção integral à saúde das mulheres. Soares A, Silva K, Souza T, editors. Brasília - DF: Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência; 2015.

12. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2023 Oct 28];15(1):20. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01237-z>
13. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. *PLoS Med*. 2013 Jul 16;10(7):e1001484.
14. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Apr 20 [cited 2023 Sep 11];376(16):1561–73. Available from: <https://sci-hub.se/10.1056/NEJMra1510865>
15. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 15;4(1):18010.
16. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por Doença Falciforme no Brasil. *Revista de Saúde Pública* . 2005;
17. Toledo SL de O, Trindade GC, Pimenta CT, Lopes A de F, Alpoim PN, Rios DRA, et al. Evaluation of the quality of life of patients with Sickle Cell Disease. *Revista Médica de Minas Gerais* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 28];30. Available from: <https://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20200013>
18. Cokic VP, Smith RD, Beleslin-Cokic BB, Njoroge JM, Miller JL, Gladwin MT, et al. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide–dependent activation of soluble guanylyl cyclase. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Jan 15;111(2):231–9.
19. Salles C, Ramos RTT, Matos MA. Apneia obstrutiva do sono em portadores da anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010 Feb;32(1):70–5.
20. Rhodes A, Martin S, Wolters P, Rodriguez Y, Toledo-Tamula MA, Struempf K, et al. Sleep disturbance in adults with sickle cell disease: relationships with executive and psychological functioning. *Ann Hematol*. 2020 Sep 27;99(9):2057–64.
21. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V., et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *New England Journal of Medicine*. 1995 May 18;332(20):1317–22.
22. Ballas SK, Barton FB, Waclawiw MA, Swerdlow P, Eckman JR, Pegelow CH, et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia: effect on quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Dec 31;4(1):59.
23. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia. *JAMA*. 2003 Apr 2;289(13):1645.
24. Drahos J, Boateng-Kuffour A, Calvert M, Valentine A, Mason A, Pakbaz Z, et al. Health-Related Quality of Life, Disease Impacts, and Health Equity Concerns in Adults with Sickle Cell Disease with Recurrent Vaso-Occlusive Crises: Preliminary Results from a Global Longitudinal Survey. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):1387–8.
25. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol*. 2010 Jun 12;85(6):403–8.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Ficha-padrão de identificação e dados clínicos

Projeto Multidisciplinar de Anemia Falciforme
Page 1

Questionário sociodemográfico

Número do prontuário

Nome completo

Data de nascimento

Sexo

Feminino
 Masculino

Endereço

Telefone 1

Telefone 2

Naturalidade

Dados antropométricos e dados vitais

Peso

Altura

IMC

Saturação

Pressão arterial (PA)

Frequência cardíaca (FC)

Frequência respiratória (FR)

Circunferência abdominal

Dados clínicos

Último episódio de crise algica

Tratamento utilizado para a crise algica

Número de crises no último ano _____

Uso de opióide Sim
 Não

Atendimento em emergência por crise álgica Sim
 Não

Número de vezes _____

Internamento por crise álgica Sim
 Não

Número de vezes _____

Durante a crise álgica tem incapacidade para realizar suas AVDs Sim
 Não

Último episódio de Síndrome Torácica Aguda (STA) _____

Tempo de internamento _____

Uso de oxigênio Sim
 Não

Necessidade de transfusão sanguínea Sim
 Não

Números de vezes no último que teve STA _____

Já teve AVC Sim
 Não

Idade que ocorreu _____

Sequelas _____

Regime de hipertransfusão Sim
 Não

Recidivas Sim
 Não

Número de ocorrências _____

Pneumonia Sim
 Não

Último episódio de pneumonia _____

Quantos episódios _____

Precisou de internamento Sim
 Não

Osteomielite Sim
 Não

Idade de quando diagnosticou _____

Já realizou transfusão sanguínea Sim
 Não

Data da última transfusão sanguínea _____

Número de transfusões _____

Reações transfusionais Sim
 Não

Priapismo Sim
 Não

Sequestro esplênico Sim
 Não

Idade de quando ocorreu _____

16.09.2022 00:04

projectredcap.org

Esplenectomia	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
---------------	--

Idade de quando ocorreu

Sente dispneia aos esforços	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
-----------------------------	--

Quais esforços

Síncope	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
---------	--

Enurese	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
---------	--

Faz uso de hidroxiureia	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
-------------------------	--

Qual foi a indicação do uso

Dose

Data do início

Efeitos colaterais

Houve suspensão da droga	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
--------------------------	--

Período que suspendeu

Uso de antibióticos nos últimos 3 meses	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
---	--

Quais

O que predomina no quadro clínico diante do que foi perguntado

Projeto Multidisciplinar de Anemia Falciforme
Page 6

APÊNDICE B – Questionário ASCQ-Me traduzido**IMPACTO EMOCIONAL**

1. Nos últimos 7 dias, com que frequência você se sentiu completamente sem esperanças por causa da sua saúde?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Frequentemente
- Sempre

2. Nos últimos 7 dias, quão solitário você se sentiu por causa dos seus problemas de saúde?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Mais ou menos
- Consideravelmente
- Muito

3. Nos últimos 7 dias, quão deprimido/triste você se sentiu por causa dos seus problemas de saúde?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Mais ou menos
- Consideravelmente
- Muito

4. Nos últimos 7 dias, o quanto vc se preocupou com ficar doente?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Mais ou menos
- Consideravelmente
- Muito

5. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc se preocupou com a possibilidade de precisar ir ao hospital?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Frequentemente
- Sempre

EPISÓDIOS DE DOR

1. Nos últimos 12 meses, quantas crises de dor oclusiva vc teve?

- Não tive crise de dor nos últimos 12 meses.
- 1
- 2
- 3
- 4 ou mais

2. Quando foi sua última crise de dor vasoclusiva?

- Nunca tive crise de dor
- Há mais de 5 anos
- 1-5 anos atrás
- 7-11 anos atrás
- 1-6 meses atrás
- 1-3 semanas atrás
- Há menos de 1 semana
- Estou tendo uma agora

3.

Numa escala de 0 a 10, em que 0 é ausência de dor e 10 é a pior dor possível, como vc classifica a dor da sua última crise algica?

- 0 Nenhuma dor
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10 Pior dor imaginável
- Nunca tive crise de dor

4. O quanto sua última crise algica interferiu na sua vida?

- Nunca tive uma crise de dor
- Nada, fiz tudo que normalmente faço
- Tive que abrir mão de algumas coisas que costumo fazer
- Não consegui fazer a maior parte das coisas que costumo fazer
- Não pude cuidar de mim mesmo e precisei da ajuda de amigos ou familiares
- Não pude cuidar de mim mesmo e precisei do cuidado constante de familiares, amigos, médicos ou enfermeiros

5. Quanto tempo durou sua última crise de dor?

- Nunca tive 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

IMPACTO DA DOR

1. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc teve dor tao forte que voce nao pôde fazer nada o dia inteiro?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Frequentemente
- Sempre

2. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc teve dor tao forte que te impediu de levantar da cama?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Frequentemente
- Sempre

3. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc teve dor muito forte?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Frequentemente
- Sempre

4. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc teve dor tao forte que vc teve que parar de fazer o que estava fazendo?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Frequentemente
- Sempre

5. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc teve dor tao forte que foi difícil finalizar o que vc estava fazendo?

- Nunca
 - Raramente
 - Às vezes
 - Frequentemente
 - Sempre
-

HISTÓRICO MÉDICO

1. **Voce ja teve feridas abertas (úlceras) nas pernas ou pés?**
 Sim
 Não
2. **Algum médico ou enfermeiro já te disse que vc tem dano pulmonar?**
 Sim
 Não
3. **Algum médico ou enfermeiro já te disse que vc tem dano no figado?**
 Sim
 Não
4. **Algum médico ou enfermeiro já te disse que vc tem um problema no olho chamado retinopatia?**
 Sim
 Não
5. **Algum médico ou enfermeiro já te disse que vc tem problema no ombro ou quadril devido à doença falciforme?**
 Sim
 Não
6. **Algum médico ou enfermeiro já te disse que vc teve um AVC?**
 Sim
 Não
7. **Seu baço foi removido ou seriamente prejudicado por causa da doença falciforme?**
 Sim
 Não
8. **Vc recebe transfusoes sanguineas regularmente por causa da doenca falciforme?**
 Sim
 Não
9. **Voce faz uso diario de algum remedio para dor por causa da doenca falciforme?**
 Sim
 Não

IMPACTO NO SONO

1. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc passou a maior parte da noite acordado pq nao conseguia dormir?
- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente
 Sempre
2. Nos últimos 7 dias, com que frequência foi muito facil para vc pegar no sono?
- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente
 Sempre
3. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc teve muito problema para pegar no sono?
- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente
 Sempre
4. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc passou a noite toda acordado pq nao conseguia dormir?
- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente
 Sempre
5. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc ficou metade da noite acordado pq nao conseguia dormir?
- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente
 Sempre

IMPACTO NA VIDA SOCIAL

1. Nos últimos 30 dias, o quanto vc confiou em outras pessoas para cuidarem de vc por causa da sua saude?
- Nem um pouco
 Um pouco
 Mais ou menos
 Consideravelmente
 Muito
2. Nos últimos 30 dias, com que frequência sua saude te deixou pra baixo?
- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente
 Sempre
3. Nos últimos 30 dias, com que frequência sua saude fez com que fosse dificil para vc fazer as coisas?
- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente
 Sempre
4. Nos últimos 30 dias, com que frequência sua saude te fez nao sair de casa?
- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente
 Sempre
5. Nos últimos 30 dias, com que frequência sua saude fez com que fosse dificil para vc fazer as coisas com seus a amigos?
- Nem um pouco
 Um pouco
 Mais ou menos
 Consideravelmente
 Muito

RIGIDEZ ARTICULAR

1. Nos últimos 7 dias, com que frequências suas articulações estavam mt rígidas quando voce acordou?
- Nunca
 - Raramente
 - Às vezes
 - Frequentemente
 - Sempre
2. Nos últimos 7 dias, com que frequência suas articulações ficaram muito rígidas durante o dia?
- Nunca
 - Raramente
 - Às vezes
 - Frequentemente
 - Sempre
3. Nos últimos 7 dias, com que frequência suas articulações ficaram tao rígidas durante o dia que vc nao conseguiu se mover?
- Nunca
 - Raramente
 - Às vezes
 - Frequentemente
 - Sempre
4. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc acordou tao rígida que nao conseguia se mover?
- Nunca
 - Raramente
 - Às vezes
 - Frequentemente
 - Sempre
5. Nos últimos 7 dias, com que frequência vc precisou de muito tempo para levantar da cama por causa ds rigidez?
- Nunca
 - Raramente
 - Às vezes
 - Frequentemente
 - Sempre
-

ANEXOS

ANEXO A – Questionário ASCQ-Me versão original

ASCQ-Me Emotional Impact

Survey Instructions

◆ Answer all the questions by checking the box to the left of your answer.

1. In the past 7 days, how often did you feel completely hopeless because of your health?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

2. In the past 7 days, how lonely did you feel because of your health problems?

- Not at all
- A little
- Somewhat
- Quite
- Very

3. In the past 7 days, how depressed were you about your health problems?

- Not at all
- A little
- Somewhat
- Quite
- Very

4. In the past 7 days, how much did you worry about getting sick?

- Not at all
- A little bit
- Somewhat
- Quite a bit
- Very much

5. In the past 7 days, how often were you very worried about needing to go to the hospital?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

ASCQ-Me SCD Medical History Checklist

1. **Have you ever had open sores on your legs or feet (leg ulcers)?**
 Yes
 No
2. **Has a doctor or nurse ever told you that you have lung damage?**
 Yes
 No
3. **Has a doctor or nurse ever told you that you have kidney damage?**
 Yes
 No
4. **Has a doctor or nurse ever told you that you have eye damage called retinopathy?**
 Yes
 No
5. **Has a doctor or nurse ever told you that you have damage to your hip or shoulder due to sickle cell disease?**
 Yes
 No
6. **Has a doctor or nurse ever told you that you have had a stroke?**
 Yes
 No
7. **Has your spleen either been removed or seriously damaged due to sickle cell disease?**
 Yes
 No
8. **Do you get regular blood transfusions for your sickle cell disease?**
 Yes
 No
9. **Do you take pain medicine every day for your sickle cell disease?**
 Yes
 No

Thank you!

ASCQ-Me Pain Episodes Frequency and Severity

1. In the past 12 months, how many sickle cell pain attacks (crises) did you have?

- I did not have a pain attack (crisis) in the past 12 months
- 1
- 2
- 3
- 4 or more

2. When was your last pain attack (crisis)?

- I've never had a pain attack (crisis)
- More than 5 years ago
- 1-5 years ago
- 7-11 months ago
- 1-6 months ago
- 1-3 weeks ago
- Less than a week ago
- I have one right now

3. Using any number from 0 to 10, where 0 is no pain and 10 is the worst pain imaginable, how severe was your pain during your last pain attack (crisis)?

- 0 No pain
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10 Worst pain imaginable
- I've never had a pain attack (crisis)

4. How much did your last pain attack (crisis) interfere with your life?

- I've never had a pain attack (crisis)
- Not at all, I did everything I usually do
- I had to cut down on some things I usually do
- I could not do most things I usually do
- I could not take care of myself and needed some help from family or friends
- I could not take care of myself and needed constant care from family, friends, doctors, or nurses

5. About how long did your most recent pain attack (crisis) last?

- I've never had a pain attack (crisis)
- Less than 1 hour
- 1-12 hours
- 13-23 hours
- 1-3 days
- 4-6 days
- 1-2 weeks
- More than 2 weeks

ASCQ-Me Pain Impact

Survey Instructions

- ◆ Answer all the questions by checking the box to the left of your answer.

1. In the past 7 days, how often did you have pain so bad that you could not do anything for a whole day?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

2. In the past 7 days, how often did you have pain so bad that you could not get out of bed?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

3. In the past 7 days, how often did you have very severe pain?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

4. In the past 7 days, how often did you have pain so bad that you had to stop what you were doing?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

5. In the past 7 days, how often did you have pain so bad that it was hard to finish what you were doing?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

ASCQ-Me Sleep Impact

Survey Instructions

- ◆ Answer all the questions by checking the box to the left of your answer.

1. In the past 7 days, how often did you stay up most of the night because you could not fall asleep?

- Never
 Rarely
 Sometimes
 Often
 Always

2. In the past 7 days, how often was it very easy for you to fall asleep?

- Never
 Rarely
 Sometimes
 Often
 Always

3. In the past 7 days, how often did you have a lot of trouble falling asleep?

- Never
 Rarely
 Sometimes
 Often
 Always

4. In the past 7 days, how often did you stay up all night because you could not fall asleep?

- Never
 Rarely
 Sometimes
 Often
 Always

5. In the past 7 days, how often did you stay up half of the night because you could not fall asleep?

- Never
 Rarely
 Sometimes
 Often
 Always

ASCQ-Me Social Functioning Impact

Survey Instructions

- ◆ Answer all the questions by checking the box to the left of your answer.

- 1. In the past 30 days, how much did you rely on others to take care of you because of your health?**
 - Not at all
 - A little bit
 - Somewhat
 - Quite a bit
 - Very much
- 2. In the past 30 days, how often did your health slow you down?**
 - Never
 - Rarely
 - Sometimes
 - Often
 - Always
- 3. In the past 30 days, how often did your health make it hard for you to do things?**
 - Never
 - Rarely
 - Sometimes
 - Often
 - Always
- 4. In the past 30 days, how often did your health keep you from going out?**
 - Never
 - Rarely
 - Sometimes
 - Often
 - Always
- 5. In the past 30 days, how much did your health make it hard for you to do things with your friends?**
 - Not at all
 - A little bit
 - Somewhat
 - Quite a bit
 - Very much

ASCQ-Me Stiffness Impact

Survey Instructions

- ◆ Answer all the questions by checking the box to the left of your answer.

1. In the past 7 days, how often were your joints very stiff when you woke up?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

2. In the past 7 days, how often were your joints very stiff during the day?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

3. In the past 7 days, how often were your joints so stiff during the day that you could not move?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

4. In the past 7 days, how often did you wake up so stiff that you could not move?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

5. In the past 7 days, how often did it take you a very long time to get out of bed because of stiffness?

- Never
- Rarely
- Sometimes
- Often
- Always

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estratégias de avaliação multidimensional dos efeitos da hidroxiuréia (HU) nos agravos da saúde de indivíduos com Anemia Falciforme (AF)

Pesquisador: ANA MARICE TEXEIRA LADEIA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 29126120.6.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDEC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.000.668

Apresentação do Projeto:

Anemia Falciforme (AF) é uma doença monogênica mais prevalente em nosso meio (1: 650 nascidos vivos na Bahia) com fisiopatologia complexa, manifestações multissistêmicas agudas e dano crônico progressivo limitantes para o tempo e impacto na qualidade de vida desses indivíduos. Avanços na tecnologia tem permitido a identificação de novos marcadores bioquímicos e moleculares e maior compreensão das vias metabólicas envolvidas em sua fisiopatologia. Até o momento a Hidroxiuréia (HU) é o tratamento farmacológico mais eficiente e autorizado para uso. Sua ação benéfica na redução das crises vasoclusivas dolorosas e necessidade de internamentos, redução da leucometria, aumento da hemoglobina fetal e do óxido nítrico estão bem documentadas, entretanto, o impacto desta droga em outras manifestações macro e microdimensionais desta doença continuam pouco esclarecidos.

Objetivo da Pesquisa:

Primário:

Avaliar o impacto multidimensional em função do tempo de uso da HU nas complicações agudas e crônicas em indivíduos com Anemia Falciforme através da avaliação clínica,funcional, laboratorial e da metabólica.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71) 2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.000.668

Secundários:

- 1-Avaliar os marcadores laboratoriais de perfil lipídico, inflamação, estresse oxidativo e da função endotelial em função do tempo de uso da HU, em indivíduos com AF;
- 2-Avaliar o perfil hematológico antes e após o uso de hidroxiureia em indivíduos com AF;
- 3-Observar se há melhoria nos desfechos clínicos dos pacientes que utilizam HU (redução de eventos vasculares, redução da necessidade transfusional, percentual de aumento da Hb fetal, dentre outros) em indivíduos com AF;
- 4-Avaliar a repercussão cardíaca estrutural e funcional em função do tempo de uso da HU, em indivíduos com AF;
- 5-Avaliar a função pulmonar espirométrica, qualidade de vida e de sono consumo alimentar de macronutrientes e micronutrientes em indivíduos com AF antes e após o uso de HU;
- 6-Avaliar a capacidade aeróbica em função do tempo de uso da HU, em indivíduos com AF;
- 7-Avaliar a força muscular respiratório antes e após o uso de HU em indivíduos com AF; Correlacionar as disfunções espirométricas com a capacidade aeróbica de indivíduos com AF;
- 8-Identificar alterações metabólicas não corrigidas em indivíduos falcêmicos tratados com HU em indivíduos com AF;
- 9-Correlacionar alterações metabólicas com a efetividade do tratamento com HU em indivíduos com AF;
- 10-Verificar a prevalência e consumo alimentar de macronutrientes e micronutrientes em indivíduos com AF;
- 11-Avaliar a composição corpórea, em função do tempo de uso da HU, em indivíduos com AF;
- 12-Characterizar mudanças metabólicas no soro de indivíduos falcêmicos tratados com HU; Avaliar o tipo, a intensidade, locais e descritores para a dor em função do tempo de uso da HU, em indivíduos com AF;
- 13-Avaliar o impacto do uso da HU quanto a medida do tecido linfóide e dessaturações da oxihemoglobina em indivíduos com AF;
- 14-Avaliar o sistema auditivo periférico e central em indivíduos com AF antes e após o uso de HU;
- 15-Investigar a influência da HU no funcionamento do sistema auditivo periférico e central em indivíduos com AF;
- 16-Estudar os principais achados angiotomográficos da retina de indivíduos que apresentam doença falciforme;
- 17-Avaliar a frequência de doença cária em indivíduos com AF;
- 18-Avaliar a correlação entre o fluxo salivar e capacidade tampão da saliva nos índices preditores

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)2101-1321 E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.000.668

de saúde bucal em indivíduos com AF tratados com HU;

19-Avaliar a condição periodontal bem como reações adversas em mucosa oral associadas ao tratamento com HU em indivíduos com AF;

20-Avaliar a dor em uma perspectiva multidimensional;

21- Investigar o efeito da hidroxauréia na intensidade e frequência da dor em indivíduos com AF;

22-Avaliar o estado cognitivo em indivíduos com AF em indivíduos com AF antes e após o uso de HU;

23-Avaliar as disfunções ortopédicas visando a osteonecrose da cabeça de fêmur em indivíduos com AF antes e após o uso de HU;

24-Avaliar a presença de retinopatia em indivíduos com AF antes e após o uso de HU; Analisar o impacto da HU na qualidade de vida de crianças, adolescentes e adultos com anemia falciforme; e

25-Verificar os efeitos adversos e o perfil de tolerância ao uso de HU em indivíduos com AF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam,

-Riscos:

Os possíveis riscos relacionados a pesquisa são: a privacidade, constrangimento, presença de hematoma no local da punção, para a coleta de sangue; risco de queda, desconfortos e dores musculares, cansaço respiratório e MMII, modificações da PA, FC e FR, riscos eminentes dos exames clínicos e dos testes funcionais. Os riscos serão prevenidos e quando não for possível serão tratados. Riscos : 1. Aplicação da ficha de avaliação clínica, os dados sociodemográficos, todos os questionários serão aplicados em uma sala reservada; por profissionais especialistas nas áreas ; 2.Risco de quedas no TC6 minutos serão prevenidos através do acompanhamento de um fisioterapeuta, com calçado seguro no terreno plano; 3.Os riscos relacionados ao cansaço respiratório durante o exame de espirometria e medida de força muscular serão minimizados, o exame será realizado por um profissional habilitado para realizar os exames. Se o participante apresentar cansaço durante os exames, serão interrompidos os exames e testes. O participante será monitorado através de ausculta e monitorização da oximetria, até a estabilização do quadro. Se não estabilizar o quadro, o profissional responsável acompanhará o participante até o serviço de emergência, permanecendo até a estabilização do quadro. Se os parâmetros acima referidos apresentarem uma resposta inadequada (aumento ou queda dos parâmetros), presença de cansaço os testes serão interrompidos. Após a interrupção do teste o fisioterapeuta vai continuar a

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)2101-1921 E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.000.668

monitorização das variáveis que estão alteradas de 3 em 3 minutos por 10 minutos ou até retornar aos valores basais. Se após 10 minutos se manter alterada o participante será acompanhado por um profissional de saúde da equipe de pesquisa para um serviço de emergência.

Será assegurado o sigilo quanto a identificação do sujeito e os dados serão arquivados no armário exclusivo sob a responsabilidade do pesquisador principal no período de dez anos, após esse período as informações serão incineradas. Todas as avaliações e os exames serão realizados por especialistas, seguido os protocolos dos serviços. Serão gratuitos e a participação do paciente será voluntária. O nome de cada paciente será preservado o anonimato e todos resultados serão usados para fins científicos ou didáticos.

-Benefícios:

Os benefícios se relacionam a fornecer informações aos participantes, relativas aos resultados das avaliações, serão informados dos benefícios e limitações do uso da HU, , também ao final da pesquisa os participantes receberão um relatório relativo a sua condição clínica. O conhecimento obtido com a pesquisa poderá fornecer bases científicas para novos investimentos terapêuticos. Os resultados obtidos serão divulgados ao público independentemente de serem resultados favoráveis ou não garantido o anonimato do participante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desenho de pesquisa: Coorte prospectivo

Local: HEMOBA e EBMSP.

População: Pacientes com AF em acompanhamento no HEMOBA.

Amostra: aleatória estratificada, respeitando aspectos fisiológicos por faixa etária: escolares de 6 a 10 anos de idade, adolescentes de 10 a 19 anos e adultos de 20 a 45 anos de idade. N= 104 (cálculo amostral=26 participantes em cada. Considerando perdas para 52 indivíduos em cada grupo).

Critério de Inclusão:

Crianças e adolescentes com idade de 6 a 18 anos e adultos jovens com idade de 19 a 40 anos; Hb SS diagnosticado por sequência de DNA, eletroforese de Hb e/ou cromatografia líquida de alta

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)2101-1321 E-mail: cap@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.000.698

performance; Não ter apresentado quadro de infecção respiratória.

Critério de Exclusão:

Outras hemoglobinopatias S genéticas associadas diabetes mellitus; Transfusão sanguínea nos últimos 3 meses; eventos agudos há menos de 1 mês; diagnóstico de SAOS; dificuldade de compreensão dos instrumentos de avaliação ou incapacidade de realização dos exames previstos; incapacidade para caminhar ; diagnóstico de Asma Brônquica e Fibrose Cística, HAS, Obesidade e Fumantes no mês que antecede a inclusão no estudo; Não ter feito uso de HU há pelo menos um ano da inclusão no estudo.

Desenvolvimento da pesquisa:

Os participantes serão alocados na pesquisa após concordarem em participar mediante assinatura de TCLE e TALE.

Os indivíduos serão avaliados antes do uso de HU(ponto 0), em seguida serão avaliados após 3, 6, 9 e 12 meses. Envolverá pesquisadores especializados em Hematologia, Bioquímica, Pediatria, Pneumologia, Otorrinolaringologia, Especialistas em Sono, Ortopedia, Cardiologia, Nutrição, Psicologia, Odontologia, Fonoaudiologia, Oftalmologia e Fisioterapia.

Os participantes do estudo serão procedentes do HEMÓBA, os procedimentos específicos da pesquisa serão realizados nos ambulatórios de especialidades da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Será realizado:

Avaliação clínica, diagnóstico e classificação da AF pelo hematologista;

Encaminhados para a realização dos exames laboratoriais propostos;

- Coleta de sangue para dosagem de marcadores de hemólise, inflamação, de lesão hepática, de ativação endotelial, lipidograma e metabólica;

- Segunda etapa do estudo: os procedimentos específicos da pesquisa serão realizados nos ambulatórios de especialidades da Escola Bahiana de Medicina: Ecocardiografia; espirometria; Teste de Caminhada de Seis Minutos; avaliação da via aérea superior através de exame clínico e fibronasofaringoscopia e ;Polissonografia; avaliação odontológica; audiometria; avaliação multidimensional da dor; avaliação cognitiva através do Teste Verbal de Rey, Escala de Inteligência de Wechsler abreviada e a Tarefa dos Cubos de Corsi; avaliação da qualidade de vida e do sono; avaliação do consumo alimentar através do recordatório alimentar de 24h e a análise da

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: csp@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.000.668

adequação de macro e micronutrientes através do programa Nutrition Data System for Research;; Avaliação ortopédica através de exame clínico, goniometria para mensurar a amplitude articular.

Análise dos dados: Estatística descritiva, testes indicados e nível de significância estatística <0,05.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto: adequadamente apresentada, assinada por pesquisador responsável e Pró Reitor de Pesquisa da EBMSP;
- Termo de anuência do Saúde Bahiana: apresenta em papel timbrado e devidamente assinado pelo responsável técnico;
- Termo de anuência do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia (UFBA): em papel timbrado e assinado pelo diretor do referido instituto;
- Termo de anuência da UNEB: em papel timbrado e assinado pelo diretor do Departamento de Ciências da Vida;
- TCLE: apresenta com correção (as inadequações indicadas em parecer anterior "3.939.462" foram sanadas).
- TALE: apresenta com correção (as inadequações indicadas em parecer anterior "3.939.462" foram sanadas).
- Orçamento: no valor de R\$3.817.932,40, aguardando resposta da FAPESB à solicitação de financiamento;
- Cronograma: coleta de dados prevista para 01/06/2020 a 06/06/2022; informa envio de relatórios parcial e final ao CEP-BAHIANA.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise bioética embasada na Res. 466/12 e documentos afins, as pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado de nº 3.939.462 relativas a TCLE, TALE, cronograma e metodologia foram devidamente sanadas garantindo a execução deste projeto dentro da metodologia e objetivos propostos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001
 UF: BA Município: SALVADOR E-mail: cep@bahiana.edu.br
 Telefone: (71)2101-1321



Continuação do Parecer: 4.000.668

aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_1509137.pdf	14/04/2020 17:52:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Novo.doc	14/04/2020 17:48:20	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_novo.docx	14/04/2020 17:47:40	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO_ATUAL.docx	14/04/2020 17:46:31	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Outros	Resposta.doc	14/04/2020 17:45:51	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Declaração de concordância	carta_HEMOBA.pdf	14/04/2020 17:43:51	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	17/02/2020 12:12:11	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.docx	17/02/2020 11:44:53	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento.docx	17/02/2020 11:41:35	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1321

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.000.688

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	17/02/2020 11:10:48	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Outros	Termo_UFBA.pdf	17/02/2020 00:35:13	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Outros	anuencia_UNEB.jpg	17/02/2020 00:33:59	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_ADAB.jpeg	17/02/2020 00:32:44	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 30 de Abril de 2020

Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)2101-1821 E-mail: cep@bahiana.edu.br