



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**ASPECTOS FÍSICOS E MENTAIS DE
PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME:
UM ESTUDO SOBRE QUALIDADE DE VIDA**

CAMILA FREITAS DE ANDRADE RODRIGUES

**São Luís
2019**

CAMILA FREITAS DE ANDRADE RODRIGUES

**ASPECTOS FÍSICOS E MENTAIS DE
PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME:
UM ESTUDO SOBRE QUALIDADE DE VIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para a obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Doenças Infeciosas e Endêmicas no Maranhão

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

Coorientador:

Dr. Thiago Alves Rodrigues

Coordenadora:

Prof^a. Dr^a. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

São Luís
2019

CAMILA FREITAS DE ANDRADE RODRIGUES

**ASPECTOS FÍSICOS E MENTAIS DE
PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME:
UM ESTUDO SOBRE QUALIDADE DE VIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para a obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública considerou o candidato aprovado em 07.08.2019.

Prof^a. Dr^a. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes
Orientadora
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Thiago Alves Rodrigues
Coorientador
Hospital Universitário – Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Lilaléa Gonçalves França
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Geusa Felipa de Barros Bezerra
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade
Universidade Federal do Maranhão

A Deus, onipresente,
Aos meus filhos, Larissa, Davi e Daniel, continuação da minha vida,
Ao meu super-marido Thiago,
Aos meus pais e sogros,
Aos pacientes com Doença Falciforme.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a DEUS, por sua infinita bondade em me permitir concluir mais um ciclo de minha vida.

Ao meu Thiago, meu super-marido, que se dedica inteiramente aos meus projetos; meu maior incentivador a fazer este mestrado. Os meus sonhos não seriam possíveis sem a sua ajuda. Obrigada por você existir!

Aos meus pais, por sempre me mostrarem que estudar é o caminho mais certo para se obter sucesso.

Aos meus sogros, Socorro e Totó, pela dedicação com que cuidam de mim e de meus bens mais preciosos.

Aos meus filhos, que choravam quando eu me ausentava para cumprir esta missão, mas me recebiam de volta com alegria peculiar. Eles foram impecáveis. Mamãe ama demais.

A minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes, pela sensibilidade com que conduziu esta relação aluno x professor, adequando-se aos meus horários. Todas as suas considerações foram preciosas demais para este trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, coordenadora do Programa de Pós-graduação Saúde do Adulto da UFMA, por dirigir tão bem o referido programa.

A todos os professores do Programa de Saúde do Adulto, pelos incentivos e sábias correções ao longo das disciplinas realizadas.

Aos colegas da turma 15 do Programa de Pós-graduação Saúde do Adulto, por compartilharem comigo muitas experiências enriquecedoras nessa caminhada.

À Universidade Federal do Maranhão pela oportunidade e apoio na realização deste mestrado.

À Direção Geral do HEMOMAR, à época na pessoa do Prof. Dr. Dario Nicolau Itapary, que me permitiu realizar o trabalho na instituição.

À assistente social do ambulatório do HEMOMAR, Francisca, por sua ajuda fundamental, realizando a triagem dos participantes da pesquisa.

E por último, não menos importante, aos portadores de Doença Falciforme, por tornarem possível esta pesquisa, disponibilizando um pouco do seu tempo para serem entrevistados por mim. Gratidão!

*“O sucesso é constituído por
1% de inspiração e 99% de transpiração”.*

Thomas Edison

RESUMO

A Doença Falciforme (DF) é uma alteração genética caracterizada por um tipo de hemoglobina mutante designada por hemoglobina S (ou HbS), que provoca a distorção das hemácias, fazendo-as tomar a forma de “foice” ou “meia-lua”. Os eventos clínicos dessa doença são: anemia crônica, crises dolorosas, infecções recorrentes, acidente vascular cerebral, icterícia, complicações oculares, cálculo biliar, entre outros. Essas complicações interferem na qualidade de vida dessas pessoas precocemente, quando se iniciam os sintomas. O Estado do Maranhão possui alta prevalência de DF e Políticas Públicas precisam ser adotadas e continuamente revisadas para condução destes pacientes. O objetivo do trabalho foi avaliar a qualidade de vida em indivíduos com doença falciforme. Para isso, aplicou-se um questionário genérico de qualidade de vida, o SF-36, a pacientes que frequentam o ambulatório de hemoglobinopatias no HEMOMAR – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão. Foram entrevistados 113 falcêmicos e colhidos dados sociodemográficos, de características da doença e exames laboratoriais (hemograma, hemoglobina fetal, DHL e reticulócitos). Em seguida, foi aplicado o questionário SF-36. Dos 113 pacientes, 62,8% era do gênero feminino, com média de idade de 26 anos; 56,7% declarando ter cor parda; 80,5% moravam no interior do Estado, tendo baixa renda e com baixa escolaridade. Cerca de 92% era do subtipo SS, o subtipo mais grave. A porcentagem de diagnóstico neonatal foi de somente 27,4%. Classificou-se como ruim a qualidade de vida no que diz respeito ao componente físico e boa quanto ao componente mental. O uso de hidroxiureia, única medicação aprovada no Brasil para o controle e prevenção das crises de dor, promoveu melhora no aspecto físico dos portadores de DF, entretanto, sem ter relação com prevalência de complicações clínicas. Os níveis de HbF maiores ou iguais a 20% tiveram efeitos positivos no componente mental dos portadores da doença. Tendo sua qualidade de vida prejudicada pela doença, os pacientes falcêmicos necessitam de ações contundentes e significativas do Estado em relação a este problema de Saúde Pública.

Palavras-chaves: Doença falciforme; qualidade de vida; SF-36; hidroxiureia.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is a genetic disorder characterized by a type of hemoglobin mutant called hemoglobin S (or HbS), which causes distortion on red blood cells, leading them to take the form of a sickle or "half-moon". The clinical events of this disease are: chronic anemia, painful crises, recurrent infections, stroke, jaundice, ocular complications, gallstones, among other ones. These complications interfere with the quality of life (QoL) of these patients at an early stage when symptoms begin. The State of Maranhão has high SCD prevalence and Public Policies need to be adopted and continuously revised for the management of these patients. The objective of this study is to evaluate the QoL in individuals with SCD. For this purpose, a generic QoL questionnaire - called SF-36 - was applied to patients attending HEMOMAR outpatient clinic (Hematology and Hemotherapy Center of Maranhão), a state reference for monitoring hemoglobinopathies. 113 sickle cell patients were interviewed and sociodemographic, disease characteristics and laboratory tests (hemogram, fetal hemoglobin, lactate dehydrogenase and reticulocytes) were collected. The SF-36 questionnaire was then applied. From 113 patients, 62,8% were female, with an average of 26 years old, 52,7% declaring themselves to have brown skin color and 80,5% living in the country side of the State, with low-income and with low level of education. About 92% had the SS subtype, the most serious one. The percentage of neonatal diagnosis was only 27.4%. Regarding the SF-36 questionnaires, the quality of life was classified as poor in relation to the physical component and good in the mental component. The use of hydroxyurea - the only medication approved in Brazil for the control and prevention of pain crises - promoted an improvement in the physical domain of patients with SCD, however, without relation to the prevalence of clinical complications. HbF levels greater than or equal to 20% had positive effects on the mental component of patients with the disease. Having had their QoL impaired by the disease, sickle cell patients need State actions sensitive to this Public Health problem.

Key words: Sickle cell disease; quality of life; SF-36; hydroxyurea

LISTA DE FIGURAS

	p.
Figura 1 – Mecanismo de vaso-oclusão na doença falciforme. ET1: endotelina-1; FT: fator tissular; FAP: fator ativador de plaquetas; FvW: Fator de von Willebrand; ICAM-1: <i>intercelular adhesion molecule 1</i> ; IL: interleucinas; ROS: Espécies reativas de oxigênio; TNF- α : fator de necrose tumoral α ; VCAM-1: <i>vascular cell adhesion molecule 1</i> . Adaptado de KATO et al., 2009.	17
Figura 2 – Mecanismo de ação da hidroxiureia na Doença Falciforme. (1) Indução da HbF por meio da ativação da guanilato ciclase, alterando a cinética dos precursores eritroides. (2) Baixos valores de neutrófilos e reticulócitos por inibição da ribonucleotídeo redutase e citotoxicidade da medula. (3) Diminuição da adesividade e melhora da reologia dos neutrófilos e reticulócitos circulantes. (4) Redução da hemólise pela melhor hidratação dos eritrócitos, macrocitose e redução da falcização. (5) O óxido nítrico – NO – é liberado e, com potente vasodilatador, melhora a resposta vascular. Adaptado de McGann e Ware, 2011.	22
Figura 3 – Escores do questionário SF-36 e sua distribuição entre os domínios físico e mental em pacientes que usaram ou não hidroxiureia. Resultados expostos em media \pm DP. Valor de $p = 0,0101$ entre domínios físicos e $p = 0,2344$ entre domínios mentais, considerando pacientes usuários de hidroxiureia ou não. Teste t de Student.	47

LISTA DE TABELAS

	p.
Tabela 1 – Características sociodemográficas dos pacientes falciformes. São Luís, Maranhão, 2019.	40
Tabela 2 – Qualidade de vida geral dos pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.	41
Tabela 3 – Qualidade de vida entre os gêneros dos pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.	42
Tabela 4 – Qualidade de vida e idade ao diagnóstico de DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.	43
Tabela 5 – Qualidade de vida e preconceito com a DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.	43
Tabela 6 – Qualidade de vida e transfusões recebidas em 12 meses por pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.	44
Tabela 7 – Qualidade de vida e internações de pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.	45
Tabela 8 – Qualidade de vida e ocorrência de crises dolorosas em pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.	46
Tabela 9 – Ocorrência de complicações clínicas em pacientes com DF usuários ou não de hidroxiureia. São Luís, Maranhão, 2019.	48
Tabela 10 – Crises dolorosas em 12 meses em pacientes com DF usuários ou não de hidroxiureia. São Luís, Maranhão, 2019.	48
Tabela 11 – Níveis de hemoglobina fetal em usuários de hidroxiureia ou não e seu impacto na QV pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.	49
Tabela 12 – Exames laboratoriais de pacientes com DF usuários de hidroxiureia ou não. São Luís, Maranhão, 2019.	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
AVCi	Acidente Vascular Cerebral isquêmico
AVDs	Atividades de Vida Diária
Ben	Haplótipo Benin
Cam	Haplótipo Camarões
CAR	Haplótipo Bantu ou República Centro Africana
DF	Doença falciforme
DHL	Desidrogenase láctica
DMT	Dose Máxima Tolerada
DTC	Doppler transcraniano
ET-1	Endotelina-1
FT	Fator tecidual
FvW	Fator de von Willebrand
GHRI	<i>General Health Rating Index</i>
HbF	Hemoglobina fetal
HbS β -talassemia	Forma S β -talassemia
HbSC	Forma SC da doença falciforme
HbSS	Forma SS da doença falciforme
HEMOMAR	Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão
HU	Hidroxiureia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM-1	<i>Intracellular Adhesion Molecule - 1</i>
IL	Interleucina
IQV	Instrumento de Qualidade de Vida
LCR	<i>Locus Control Region</i>
MIH	<i>Mental Health Inventory</i>
MOS	<i>The Medical Outcomes Study</i>

MS	Ministério da Saúde
NHP	<i>Nottingham Health Profile</i>
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PHHF	Persistência da Hemoglobina Fetal Hereditária
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
QV	Qualidade de Vida
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
Saudi	Haplótipo Arábia Saudita
Sen	Haplótipo Senegal
SF-20	<i>Short form – 20</i>
SF-36	<i>The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey</i>
STA	Síndrome Torácica Aguda
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral - α
VCAM-1	<i>Vascular cell Adhesion Molecule – 1</i>
VCM	Volume Corpuscular Médio
WHOQOL-BREF	<i>World Health Organization Quality of Life – brief</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Fisiopatologia	15
1.2 Manifestações Clínicas	17
1.3 Uso da Hidroxiureia na Doença Falciforme.....	20
1.4 A Hemoglobina Fetal e a Doença Falciforme.....	25
1.5 Outros fatores moduladores fenotípicos de Doença Falciforme	26
1.6 Qualidade de vida e outras doenças crônicas.....	28
2. OBJETIVOS	34
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	35
3.1 Desenho do estudo.....	35
3.2 Amostra	35
3.3 Instrumentos para coleta de dados.....	36
3.3.1 Formulário de características sociodemográficas e clínicas.....	36
3.3.2 Questionário de Qualidade de Vida SF-36.....	37
3.4 Análise estatística.....	38
4. RESULTADOS	39
4.1 Características sociodemográficas e clínicas.....	39
4.2 Qualidade de Vida - Questionário SF-36	41
4.3 Impacto do uso de Hidroxiureia na QV dos pacientes com DF	46
5. DISCUSSÃO	51
6. CONCLUSÃO.....	61
7. REFERÊNCIAS	62
8. ANEXOS	70
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO (CEP).....	70
ANEXO B - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36.....	74
ANEXO C - ROTEIRO PARA CÁLCULO DO SF-36.....	78
9. APÊNDICES.....	80
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	80
APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR	82
APÊNDICE C - FORMULÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E DA DOENÇA	84
10. ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO.....	86
10.1 Artigo	86
10.2 Normas para submissão	112

1. INTRODUÇÃO

Doença falciforme (DF) é um termo genérico usado para determinar um grupo de doenças hematológicas hereditárias monogênicas caracterizadas pela produção anormal de hemoglobina. Sua causa é uma mutação no gene que produz a hemoglobina A, originando uma hemoglobina chamada de S. A união desta forma mutante de hemoglobina em par ou com outro tipo de hemoglobina anormal (como hemoglobinas C, D e β) forma espectros diferentes da DF: a forma homozigótica, de maior significado clínico, conhecida como anemia falciforme (forma HbSS); forma HbSC; forma HbSD; forma HbS β -talassemia; entre outras. Apesar das particularidades que as distinguem, todas têm manifestações clínicas e hematológicas semelhantes (STEINBERG, 2008).

O primeiro caso descrito na literatura deu-se em 1910, quando James Bryan Herrick, médico americano interessado nas descobertas recentes de técnicas de diagnóstico laboratoriais, sobretudo nas análises do sangue, descreveu o quadro clínico de um jovem negro oriundo da Ilha de Granada no Caribe, com anemia grave, feridas nos tornozelos, infecções de repetição e presença de hemácias alongadas em forma de foice (HERRICK, 1910). Três meses depois outro caso semelhante foi descrito. Após, em 1915, Cook e Meyer sugeriram o caráter hereditário para a doença e, assim, se iniciou o processo de caracterização da DF (COOK E MEYER, 1915).

A doença originou-se na África, provavelmente na região da zona equatorial, entre os países de Camarões, Congo, Guiné, Uganda e Quênia, locais onde a prevalência do traço falciforme, ou seja, um alelo falcêmico e outro normal, pode chegar até 20% da população local; estendeu-se para a Península Arábica (Arábia Saudita, Emirados Árabes e regiões da Índia), cuja prevalência da hemoglobina S atinge até 10% da população; sul da Itália, com prevalência entre 2-5% da população; e foi trazida às Américas pela imigração forçada de cerca de 3-4 milhões de africanos vindos como escravos (SERJEANT et al., 2013).

A prevalência estimada nos Estados Unidos foi entre 70 mil a 100 mil pessoas com a doença no ano de 2016. Considerando-se o traço falciforme, a taxa aumenta para 3,5 milhões de pessoas (HULIHAN et al., 2017).

No Brasil, estima-se o nascimento de 3.500 crianças com a doença a cada ano, perfazendo, aproximadamente, 25.000 a 50.000 portadores, evidenciando sua relevância epidemiológica no país (CANÇADO, 2007). Se fossem incluídos aqueles com o traço falciforme, a prevalência subiria para 4% da população brasileira. Na última publicação do MS sobre a doença, a população estimada de falcêmicos está entre 60 mil a 100 mil casos diagnosticados (BRASIL, 2013).

A terceira maior população afetada encontra-se no Maranhão, com incidência aproximada de 1 pessoa doente para cada 1.400 nascidos vivos, estando atrás apenas da Bahia e do Rio de Janeiro (BRASIL, 2013).

1.1 Fisiopatologia

A DF é caracterizada por substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina no sexto códon da cadeia β da globina. Esta substituição ocorre devido a uma mutação única no nucleotídeo GAG/GTG. Esta mutação produz alterações na estrutura da HbS que, em condições de baixa concentração de oxigênio, sofre polimerização, modificando a forma da hemácia e podendo causar crises de oclusão vascular (STEINBERG, 2008).

A doença se manifesta quando o indivíduo possui dois genes com tal alteração, cada um herdado de um de seus pais. Os indivíduos que possuem apenas um gene manifestam o chamado traço falciforme, a princípio assintomático, pois a quantidade de hemoglobina alterada é equivalente à quantidade de hemoglobina normal, o que impede a modificação estrutural da maioria das hemácias do organismo (SERJEANT et al., 2013).

O Brasil vem se destacando nos cuidados relativos às morbidades associadas a essa doença, tratando-a como um problema de Saúde Pública, ao incluí-la no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), através da Portaria

número 822/01 do Ministério da Saúde. Desta forma, a HbS já pode ser detectada pelo Teste do Pezinho no recém-nascido (BRASIL, 2001).

O principal evento fisiopatológico da DF é a polimerização intraeritrocitária da desoxi-hemoglobina S. Quando a desoxigenação da HbS ocorre, há a mudança conformacional na porção hidrofóbica da valina na posição β -6, resultando em diminuição da solubilidade e na tendência dos tetrâmeros da HbS em se agregar ou polimerizar. A taxa ou grau de polimerização determina o dano à morfologia das hemácias e também está relacionado à concentração intracelular de HbS, ao tipo e fração de outras hemoglobinas presentes (particularmente a Hb Fetal) e à porcentagem de saturação de oxigênio. Estas variáveis se correlacionam com a taxa de hemólise na DF (STEINBERG, 2008).

A instalação de processos vaso-oclusivos ocorre por um aumento da adesão de células sanguíneas ao endotélio vascular e por fenômeno de vasoconstrição. O contato direto das hemácias SS e a presença de hemólise intravascular levam à ativação das células endoteliais que revestem o vaso. A degradação das hemácias tem efeito de depleção de óxido nítrico (NO), potente vasodilatador (ALMEIDA et al., 2015).

A ativação endotelial também se dá pela própria hipóxia e pela presença de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), de substâncias vasoconstrictoras como a endotelina-1 (ET-1) e de um processo de Fator Ativador de Plaquetas (FAP) e Fator de von Willebrand (FvW). As células endoteliais ativadas expressam mais moléculas de adesão, como ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*), VCAM-1 (*Vascular cell Adhesion Molecule-1*) e E-selectina, além de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e as interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8, contribuindo para o processo de inflamação crônica no vaso (Figura 1) (KATO et al., 2009).

Este evento de bloqueio à circulação nos microcapilares, com infarto tecidual, pode ocorrer em todo o organismo, especialmente em ossos longos, coluna, tórax e abdome. Os eventos agudos podem ser precipitados por desidratação, baixas temperaturas, exercícios (em particular a natação),

gestação, infecção ou estresse. Algumas vezes, nenhum fator precipitador é reconhecido (KATO et al., 2009).

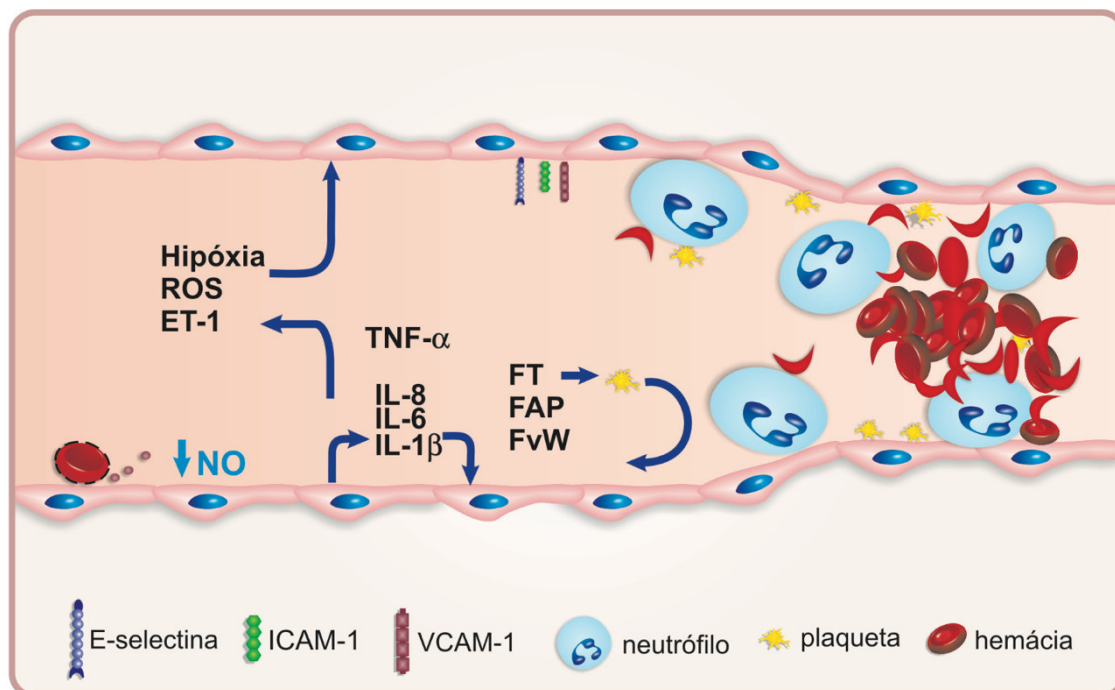


Figura 1 – Mecanismo de vaso-oclusão na doença falciforme. ET1: endotelina-1; FT: fator tissular; FAP: fator ativador de plaquetas; FvW: Fator de von Willebrand; ICAM-1: *intercellular adhesion molecule 1*; IL: interleucinas; ROS: Espécies reativas de oxigênio; TNF- α : fator de necrose tumoral α ; VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule 1*. Adaptado de KATO et al., 2009.

1.2 Manifestações clínicas

Múltiplos fatores determinam as manifestações clínicas da DF. Além das mudanças na oxigenação de tecidos e no pH, polimorfismos genéticos e mutações variadas, maior aderência ao endotélio vascular e descontrole no volume celular também podem modificar a apresentação da doença (STEINBERG, 2008).

O fenótipo clínico da DF varia amplamente, influenciado por fatores celulares e genéticos, o que poderia explicar, parcialmente, porque algumas pessoas têm a doença muito grave, com complicações vaso-oclusivas frequentes, morbidade precoce e morte em uma idade muito jovem, enquanto outras podem ficar assintomáticas até a idade adulta (KATO et al, 2018).

O encurtamento da meia-vida dos eritrócitos (hemólise) e a vaso-oclusão são os maiores causadores da sintomatologia da enfermidade. O eritrócito normal tem sua vida encurtada de 120 dias para aproximadamente 10 a 25 dias, resultando em moderada a grave anemia hemolítica, com hemoglobina média de 8 g/dL. A anemia é geralmente bem tolerada por mudanças cardiovasculares compensatórias e aumento dos níveis de 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato), para manter a capacidade de liberação de oxigênio aos tecidos (STEINBERG, 2008).

As manifestações clínicas da doença não estão presentes ao nascimento, pois a alta concentração da Hb Fetal compensa e mascara o quadro. A criança começa a apresentar o quadro entre o sexto e 18º mês de vida com dactilite (inflamação dos dedos de mãos e ou pés), sintoma inicial mais comum, atingindo 40% das crianças com menos de 2 anos de idade. A dactilite é incomum após o terceiro ano de vida, época em que a hematopoiese muda da periferia para o esqueleto axial (DARBARI et al., 2012).

Outras complicações esqueléticas incluem a osteomielite, particularmente devido à infecção por *Salmonella*, e necrose avascular da cabeça do fêmur e úmero. Infartos de ossos longos com dor e edema podem mimetizar quadro de osteomielite (BERGER et al., 2009)

As doenças pulmonares são as principais responsáveis pelas mortes na anemia falciforme. A hiperresponsividade das vias aéreas foi descrita nestes pacientes, sugerindo que a inflamação das vias aéreas pode contribuir para as complicações pulmonares da doença. A síndrome torácica aguda (STA) é uma complicação vaso-oclusiva relativamente comum da enfermidade. A incidência é maior nas crianças de 2 a 4 anos de idade, diminuindo gradualmente com a idade, mas, continuando a ser vista em adultos (VICHINSKY et al., 2000).

A STA é a segunda razão mais comum de internação, atrás apenas de episódios de dores vaso-oclusivas afetando 50% dos indivíduos com DF e com etiologia multifatorial, incluindo agentes infecciosos e não infecciosos como embolia gordurosa (VICHINSKY et al., 2000).

Uma das complicações mais graves da DF é o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Os infartos silenciosos ocorrem em cerca de 22% das crianças com DF, podendo já ser observados em menores de 4 anos de idade, com o aumento da prevalência até os 14 anos (KASSIM et al., 2015). O risco de AVCi é evidentemente aumentado em 14 vezes em pacientes com histórico de infarto silencioso prévio. A ultra-sonografia com doppler transcraniano (DTC) é usada para identificar pacientes falcêmicos com risco aumentado para isquemia cerebral. Um DTC anormal é definido com a velocidade maior que 200 cm/s em artéria cerebral média (BUCHANAN, 2004).

O priapismo é definido como uma ereção dolorosa prolongada do pênis, sem o desejo sexual, sendo uma condição perigosa e de atenção urgente, por causa de sua principal complicação: a fibrose peniana. Sem interferência terapêutica em episódios prolongados por mais de seis horas, o priapismo acaba levando à disfunção erétil. Aproximadamente 30% a 45% dos pacientes com DF apresentam, pelo menos, um episódio de priapismo durante sua vida (OLUJOHUNGBE E BURNETT, 2013).

As úlceras de membros inferiores representam complicações frequentes em adultos falcêmicos. Ocorrem entre 8% a 10% dos indivíduos homocigotos, mas existem relatos de incidência maior que 50% naqueles que residem em áreas tropicais. São mais comuns em meninos acima dos 10 anos de idade e podem durar de meses a anos. Os principais mecanismos fisiopatológicos são a vaso-oclusão, que aumenta a pressão hidrostática capilar e venosa; as infecções bacterianas secundárias; e a alteração na capacidade de transporte de oxigênio. A etiologia é habitualmente de origem traumática, por prurido local, secundária a picadas de insetos, ou espontânea, por hipóxia tissular (NDIAYE et al., 2016).

A colelitíase predomina em adolescentes (40%) e adultos (60%), porém pode ser encontrada em crianças com menos de cinco anos de idade. A hemólise crônica característica da DF é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de litíase biliar. A formação de cálculos biliares pigmentados se dá pela destruição prematura dos eritrócitos falciformizados, acúmulo de seus precursores e precipitação dos sais biliares (SERJEANT et al, 2013).

A nefropatia da DF inicia-se precocemente na infância e apresenta uma fisiopatologia diversificada. Investigações recentes têm identificado múltiplos biomarcadores envolvidos na sua fisiopatologia e na associação com a disfunção renal, como uma forma de diagnóstico precoce. O comprometimento da capacidade de concentração urinária é também uma manifestação inicial e a disfunção do túbulo contorcido distal traduz-se por uma diminuição da excreção do potássio e da capacidade de acidificação da urina. O resultado é a micção frequente, em alguns casos ocorre a enurese. A evolução para doença renal terminal é rara (HAYMANN et al., 2017).

O fenômeno de vaso-oclusão, que ocorre em todo o organismo, pode também ser observado na microvasculatura do olho. Esta complicação pode ou não acarretar comprometimento da visão, dependendo do tecido envolvido e da sua localização anatômica. As alterações retinianas são as mais importantes para a morbidade ocular nos falcêmicos, devendo o seu rastreamento já se iniciar na infância com exame oftalmológico anual (SPIRES, 2005).

Pode-se observar ainda um atraso no desenvolvimento físico e sexual. O atraso no crescimento se torna aparente na primeira década da vida. Geralmente, o ganho em estatura é recuperado com o tempo, de modo que os adultos com doença falciforme são, com frequência, tão altos quanto a população normal (COBO et al., 2013).

Embora a causa seja desconhecida, supõe-se que o atraso do crescimento e desenvolvimento possa ser decorrente de um aumento na demanda calórica, causada pelo excesso de atividade cardiovascular para compensar a anemia, além de hiperatividade da medula óssea para repor glóbulos vermelhos que têm vida média diminuída. A maturidade sexual é retardada em ambos os sexos, porém a fertilidade parece ser normal tanto nos homens como nas mulheres (COBO et al., 2013).

1.3 Uso da Hidroxiureia na Doença Falciforme

A única medicação aprovada no Brasil para prevenção das crises dolorosas recorrentes em pacientes com DF é a hidroxiureia (HU), também

conhecida por hidroxycarbamida. Em 1995, um estudo demonstrou que o tratamento com tal medicação poderia diminuir as crises de dor e de síndrome torácica aguda, bem como diminuiria a necessidade transfusional (CHARACHE et al., 1995). Desde então, múltiplos ensaios clínicos têm confirmado a sua eficácia em modificar o curso da doença, melhorando a sobrevivência de crianças e adultos (VOSKARIDOU et al., 2009; LOBO et al., 2013). Apesar dos claros benefícios, o fármaco ainda é subutilizado, encontrando alguma relutância, tanto por parte dos clínicos, quanto dos próprios pacientes. Isto ocorre, em parte, pela necessidade de controle laboratorial frequente durante seu uso, além dos efeitos adversos descritos, como mielossupressão, alteração de espermatogênese e teratogenicidade (QURESHI et al., 2018).

A HU é um inibidor da ribonucleotídeo redutase e tem sido utilizada como medicamento anti-proliferativo oral por muitas décadas. Seu modo de ação para ser utilizado na DF é, não só pelo aumento na produção de hemoglobina fetal (HbF), o qual foi mostrado pela primeira vez na década de 80, mas também por redução na adesão intercelular e consequente melhora no fluxo sanguíneo (PLATT et al., 1984; MCGANN E WARE, 2011).

O efeito da HU nos níveis de HbF é variável e isto é devido, em parte, a variações genéticas, que causam oscilações nos níveis basais de tal hemoglobina, incluindo os polimorfismos nos genes BCL11A e SALL2, sendo que mais estudos são necessários para melhor compreensão deste comportamento (GREEN E BARRAL, 2013).

Além deste efeito sobre os níveis da HbF, a HU pode reduzir a adesão celular de modo geral e também aquela provocada por infecção e inflamação. Integrinas e outras glicoproteínas da superfície regulam a migração de neutrófilos e hemácias pelo fluxo sanguíneo através de interações endoteliais. Em modelos experimentais de DF, pneumonia pneumocócica e sepse, a HU promoveu alguma proteção pela diminuição do recrutamento de neutrófilos nos pulmões doentes. Ratos modificados por engenharia genética para ausência de E-selectina, uma importante molécula de adesão, não foram protegidos pela HU. Este achado dá suporte ao efeito da medicação na adesão leucocitária endotelial como sendo um efeito independente da HbF (LEBENSBURGER et al., 2011).

Os níveis de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador, estão diminuídos na DF, como já citado, e a estimulação para sua produção pela HU pode resultar em vasodilatação, que vai melhorar o fluxo sanguíneo e reduzir as crises dolorosas. Este seria outro mecanismo de ação descrito para o referido fármaco (Figura 2) (LOU et al., 2009; MCGANN E WARE, 2011).

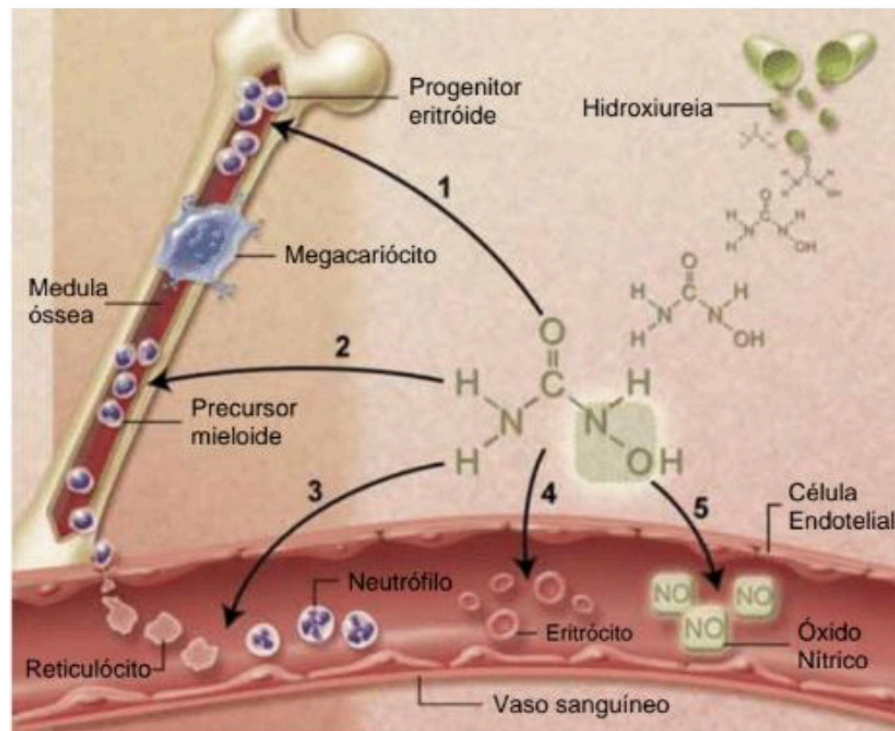


Figura 2 – Mecanismo de ação da hidroxiureia na Doença Falciforme. (1) Indução da HbF por meio da ativação da guanilato ciclase, alterando a cinética dos precursores eritróides. (2) Baixos valores de neutrófilos e reticulócitos por inibição da ribonucleotídeo redutase e citotoxicidade da medula. (3) Diminuição da adesividade e melhora da reologia dos neutrófilos e reticulócitos circulantes. (4) Redução da hemólise pela melhor hidratação dos eritrócitos, macrocitose e redução da falcização. (5) O óxido nítrico – NO – é liberado e, com potente vasodilatador, melhora a resposta vascular. Adaptado de McGann e Ware, 2011.

Em relação a outros efeitos laboratoriais obtidos com uso da HU, pode-se citar o aumento nos níveis de concentração de hemoglobina e no volume corpuscular médio (VCM) e redução no número absoluto de reticulócitos e de leucócitos (GREEN E BARRAL, 2013).

A redução na mortalidade em cerca de 40% tanto em adultos quanto crianças são estímulos para o seu uso. Além do decréscimo nas crises álgicas, tal medicação tem demonstrado diminuir as internações hospitalares (STEINBERG et al., 2003).

A resposta individual à medicação é altamente variável. Sabe-se que a HU induz aumento de HbF em 8 a 16% do nível basal. Nenhum valor limite para níveis de HbF foi definido. No sudeste asiático, por exemplo, os níveis basais de HbF variam entre 16-20%, e a indução com HU eleva seus valores em 1,5 a 2 vezes, associando-se a diminuição de sintomas clínicos (WARE et al., 2011). Na população pediátrica americana, os níveis de HbF variam de 3 a 20%, comparando com apenas 0,5 – 2% dos indivíduos não anêmicos. A média de HbF entre os americanos com DF é de 10% (AKINSHEYE et al., 2011).

Crianças com DF geralmente tem nível basal de HbF maior que adultos e também melhor resposta à HU. Os fatores responsáveis por estas diferenças incluem a necessidade de precursores altamente regenerativos na medula óssea e, para HU, a função renal normal para pronta excreção. Adultos normalmente apresentam redução da celularidade medular idade-dependente (MA et al., 2007).

Na DF, infartos medulares relacionados à doença e outros efeitos fisiológicos relacionados à idade podem prejudicar tais fenômenos regenerativos observados em uma medula normal. A resposta diminuída à HU relacionada à idade ainda é fonte de estudos genéticos que possam revelar bases biológicas mais precisas (MA et al., 2007).

A HU administrada por via oral é rapidamente absorvida, atingindo nível plasmático máximo entre 20 a 60 minutos após sua administração, com meia vida plasmática de três a quatro horas, sendo metabolizada no fígado e excretada por via renal (80%). A dose inicial recomendada é de 15 mg/kg, uma única vez ao dia, com monitoramento da contagem do número de leucócitos e plaquetas a cada duas semanas. Esta dose inicial pode ser aumentada de 5 mg/kg/dia a cada oito a 12 semanas, sendo que o objetivo é alcançar a dose máxima tolerada (DMT), isto é, a maior dose capaz de promover melhora o mais

proeminente possível do curso clínico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica, hepática (definida por aumento de duas vezes o valor referencial máximo das transaminases), renal (elevação da ureia e creatinina) ou gastrointestinal. A DMT não deve ser superior a 35 mg/kg/dia (BRAWLEY et al., 2008).

No Brasil, a portaria de nº 872 do Ministério da Saúde, de 6 de novembro de 2002, aprovou o uso da HU para pacientes com DF (BRASIL, 2002). Já em fevereiro de 2018, o Ministério da Saúde do Brasil realizou uma atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme, de caráter nacional, e que deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes (BRASIL, 2018). Para o paciente ter acesso à medicação, o mesmo deve preencher todos os critérios a seguir:

- eletroforese de hemoglobina compatível com o diagnóstico de DF: HbSS, HbSC, HbSD ou HbS β -talassemia
- idade igual ou maior que 2 anos;
- possibilidade de comparecer às reavaliações periódicas;
- β -HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva; e
- ter apresentado pelo menos uma das complicações abaixo nos últimos 12 meses:
 - a) três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico;
 - b) dois episódios de síndrome torácica aguda;
 - c) um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente;
 - d) necrose isquêmica óssea;
 - e) insuficiência renal;
 - f) proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g;
 - g) anemia grave e persistente (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses);
 - h) desidrogenase láctica (DHL) elevada duas vezes acima do limite superior nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do limite superior no adulto;

- i) alterações no Eco-Doppler transcraniano (DTC) acima de 160 e até 200 cm/s;
- j) retinopatia proliferativa; ou
- k) quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s).

Em crianças acima de 9 meses, a utilização da medicação é permitida pelo protocolo, desde que, além dos critérios de inclusão mencionados acima, a criança tenha apresentado dactilite no primeiro ano de vida; ou mantenha os níveis de Hb menores que 7g/dL (média de três valores fora de evento agudo); ou contagem de leucócitos maior que 20.000/mm³ (média de três valores fora de evento agudo). São excluídos do protocolo pacientes com hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento, bem como aqueles que apresentarem qualquer uma das condições a seguir: contagem de neutrófilos abaixo de 2.000/mm³, Hb abaixo de 4,5 g/dL, reticulócitos abaixo de 80.000/mm³ (quando Hb menor que 8 g/dL), contagem de plaquetas abaixo de 80.000/mm³ ou gestação (BRASIL, 2018).

Uma minoria dos pacientes pode apresentar falha no tratamento com a medicação, principalmente relacionada à má aderência ao tratamento; ou à reserva medular inadequada ou insuficiente; ou por fatores genéticos associados que possam interferir na resposta ao medicamento (farmacogenômica) (QURESHI et al, 2018).

1.4 A Hemoglobina Fetal e a Doença Falciforme

A HbF é considerada o mais potente modificador da DF e tem sido o modulador genético mais amplamente estudado, com mecanismo de diminuição de polimerização da HbS (STEINBERG, 2005).

A gravidade clínica da DF é altamente variável. Crianças experimentam múltiplas complicações clínicas de gravidade e frequência diferentes. A HbF é de importância crítica, tal que seus níveis mais baixos se correlacionam com manifestações gerais mais graves da doença. Ao contrário da HbA, a HbF inibe ativamente a polimerização da HbS, como citado acima, com formação de

híbrido assimétrico, composto por cadeias polipeptídicas de hemoglobinas S e F ($\alpha_2\beta^S\gamma$), que interage com os sítios envolvidos na estabilização dos polímeros formados pela HbS desoxigenada (STUART E NAGEL, 2004). Em solução, a concentração de HbF superior a 15% previne a polimerização da hemoglobina falciforme. Um *cut-off* para definir menores riscos de complicações tem sido estimado em 20%. (GREEN E BARRAL, 2013).

Quando crianças com DF são tratadas com aproximadamente 20mg/kg/dia de HU, a média de HbF chega a 15% e elas experimentam uma média de 1,3 hospitalizações por paciente/ano (GREEN E BARRAL, 2013).

No estudo HUSTLE, a HU foi escalonada para dose máxima tolerada. A dose média diária foi de 27 mg/kg/dia e as crianças tiveram uma média de HbF de 21,7% por até 4 anos. Naquelas cuja porcentagem de HbF foi > 20%, as chances de ser hospitalizado foram de 2 a 4 vezes menores, com as crianças apresentando 0,5 hospitalizações por paciente/ano. Uma tendência ainda menor para as hospitalizações foi observada quando a porcentagem de HbF foi > 25%, em comparação com os 20-25%, mas essa relação não foi estatisticamente significativa (ESTEPP et al., 2017).

Os níveis de HbF são cruciais para o entendimento do espectro da gravidade da DF, variabilidade à resposta com HU e confecção de novas terapias. Vale ressaltar a influência da variabilidade étnica dos níveis de HbF, como já descrito previamente (GREEN E BARRAL, 2013).

1.5 Outros fatores moduladores fenotípicos de DF

A HbF é o principal modulador da HbSS, sendo que a maioria dos determinantes genéticos que afeta o curso clínico da doença interfere nos níveis da HbS. Outros possíveis indicadores da variação fenotípica da DF são os haplótipos do gene da β -globina, a região controladora da expressão do complexo do gene da β -globina (LCR = *Locus Control Region*), mutações que causam persistência hereditária de hemoglobina fetal e talassemia α . (AKINSHEYE et al., 2011).

Os indivíduos com a associação HbS e persistência hereditária de hemoglobina fetal (PHHF) são denominados HbSF e apresentam quadro clínico mais brando da doença, com manifestações clínicas mais leves e diferentes em gravidade, daquelas observadas na HbSS. (BHAUMIK, 1994; STUART E NAGEL, 2004).

Diversos estudos têm demonstrado o papel da interação gênica na determinação do fenótipo dos pacientes HbSS, sendo que a expressão de HbF é alvo importante de pesquisas relacionadas à modulação genética da doença, inclusive com o objetivo de se identificar e estudar os mecanismos envolvidos na síntese dessa hemoglobina. Dessa forma, alterações nas sequências e/ou polimorfismos (mutações de um único nucleotídeo, deleções, inserções) nos genes relacionados à síntese das cadeias γ da HbF podem alterar sua concentração, podendo interferir, por exemplo, na resposta ao tratamento com HU (AKINSHEYE et al., 2011; GREEN E BARRAL, 2013).

Os haplótipos ligados ao grupo de genes da β -globina têm sido associados a concentrações variadas de HbF (STUART E NAGEL, 2004). Cinco haplótipos principais são descritos e nomeados de acordo com a região geográfica onde foram primeiro identificados: o haplótipo Benin (Ben), associado à África Ocidental; o haplótipo Bantu ou República Centro Africana (CAR), à África Oriental e Centro-Sul; o haplótipo Senegal (Sen), à África Atlântico Ocidental; o haplótipo Índia-Arábia Saudita (Saudi), à Índia e Península Arábica Oriental; e o haplótipo Camarões (Cam), à Costa Ocidental da África (AKINSHEYE et al., 2011).

Os pacientes com HbSS e o haplótipo Sen, que está associado a concentrações elevadas de HbF (>15%), apresentam o curso clínico menos grave da doença; o Ben relacionou-se a concentrações intermediárias de HbF (5 a 15%) e curso clínico intermediário; e o CAR, a concentrações diminuídas de HbF (< 5%) e a quadro clínico mais grave da doença. Os indivíduos com o haplótipo Saudi apresentam concentração elevada de HbF e curso clínico heterogêneo (PAIKARI E SHEEHAN, 2017).

Em alguns estudos relacionados aos haplótipos ligados ao grupo de genes da β -globina realizados no Brasil foram encontradas características bem peculiares na nossa população, tais como, indivíduos Ben/CAR e CAR/CAR com níveis elevados de HbF e a presença de haplótipos denominados como atípicos, devido ao fato de não se enquadrarem em nenhum dos tipos já descritos, observados em uma frequência de 8% no total de indivíduos HbSS estudados (GREEN E BARRAL, 2013).

1.6 Qualidade de Vida e doenças crônicas

Tendo a DF um caráter crônico e, conseqüentemente, limitante, especialmente quando ocorre nas formas mais graves, ela pode interferir na capacidade dos pacientes executarem suas atividades diárias, provocando invalidez temporária ou permanente, bem como prejuízos irreversíveis no funcionamento de diversos órgãos, causando impedimento para o trabalho e levando à diminuição da qualidade de vida (FREITAS et al., 2018).

A Organização Mundial de Saúde 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” (OMS, 1995). Este termo vem sendo utilizado pela população em geral, mas tem estimulado estudos desenvolvidos por profissionais que prestam assistência às pessoas acometidas por doenças crônicas cuja prevalência e incremento na sobrevida têm aumentado nas últimas décadas (MEGARI, 2013).

A expressão qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é definida como um valor atribuído à vida, ponderado pelas deteriorações funcionais, as percepções e condições sociais que são induzidas pela doença, agravos, tratamentos e a organização política e econômica do sistema assistencial. Similarmente, conceituou-se, também, como o valor atribuído à duração da vida quando modificada pela percepção de limitações físicas, psicológicas, funções sociais e oportunidades influenciadas pela doença, tratamento e outros agravos, tornando-se o principal indicador para a pesquisa avaliativa sobre o resultado de intervenções (SELIM, 2009).

O progresso tecnológico observado na medicina nas últimas décadas, associado às mudanças no panorama epidemiológico das doenças, contribuíram para a introdução do conceito de QV na área da saúde.. O perfil dominante passou a ser o das doenças crônicas, para as quais, na maioria das vezes, não existe possibilidade de cura. Nestes casos, o objetivo da assistência de saúde consiste em melhorar a QV do paciente, provendo os meios necessários para o enfrentamento das limitações e incapacidades provenientes da cronicidade dos problemas de saúde. Um modelo assistencial que leve em consideração a perspectiva da QV possibilita entender e cuidar das pessoas na sua integralidade, contribuindo para a humanização das relações entre profissionais e pacientes (DeSALVO, 2006; CAMPOS, 2008).

A QVRS tem se tornado um critério importante na avaliação da efetividade de intervenções e tratamentos na área de saúde. Tem sido utilizada para avaliar o impacto das doenças crônicas no cotidiano das pessoas e, também, para avaliar pacientes com a mesma doença, mas que apresentam critérios diferentes ao mesmo tratamento. Nesta avaliação, é necessário não apenas averiguar os indicadores de funcionamento físico, mas também os aspectos sociais, mentais e emocionais, da repercussão de sintomas e da percepção individual de bem-estar (FEENY, 2013).

Avalia-se a QV por meio de instrumentos, constituídos por diferentes números de itens (ou questões), agrupados em domínios ou áreas. Estes instrumentos, também chamados de escalas ou questionários, podem ser genéricos ou específicos. Como vantagem, as escalas genéricas podem ser aplicadas a qualquer população e, portanto, permitem a comparação entre pessoas com distintos agravos (BOWLING, 2005).

Assim, a aplicação de um mesmo instrumento genérico por um grande número de estudos tem permitido aos pesquisadores dispor de dados descritivos de grupos de pacientes ou da população geral, avaliar a gravidade do problema e, sobretudo, a melhora do paciente. Contudo, não é capaz de identificar as dimensões específicas do estado de saúde, tais como sintomas, nos quais os pacientes têm obtido melhora ou piora. São exemplos de instrumentos genéricos o *World Health Organization Quality of Life – brief* (WHOQOL-BREF),

e o *Medical Outcomes Short-Form Health Survey* – SF-36, sendo este último um dos mais frequentemente usados para este fim (WIEBE et al., 2003; SKEVINGTON E MCCRATE, 2012).

Por outro lado, os instrumentos específicos são mais sensíveis, pois são elaborados para avaliar a QV de indivíduos pertencentes a populações específicas (crianças, adultos, homens, mulheres, idosos) ou com determinada doença (câncer, diabetes, artrite reumatoide, por exemplo). Esses instrumentos são de grande utilidade na avaliação de modalidades terapêuticas em ensaios clínicos e também para acompanhar mudanças ocorridas durante o tratamento. Apesar dessas vantagens, os instrumentos específicos apresentam alguns pontos negativos, como a impossibilidade de não poderem ser extrapolados para diferentes doenças, dificultando a comparação entre as mesmas (WIEBE et al., 2003).

Ambas as modalidades de instrumentos de avaliação de QV podem ser aplicadas através de entrevistas por profissionais que trabalham na área da saúde e que possuem contato próximo com pacientes como médicos, enfermeiros, biomédicos, psicólogos e acadêmicos devidamente treinados. Podem ser aplicados, também, por telefone, por correio, ser auto-aplicáveis ou, ainda, aplicados por uma terceira pessoa (BOWLING, 2005).

Entre as desvantagens da aplicação dos questionários por entrevistadores, citam-se a necessidade de um treinamento para os profissionais e a padronização da forma de entrevista, o custo do processo e a influência que as características físicas podem exercer sobre os resultados. Esta forma é a mais utilizada nos estudos porque as chances de se obter um número de respostas são maiores e os erros de entendimento são mínimos (BOWLING, 2005).

A escolha de um determinado instrumento baseia-se na proposta de estudo. Seus componentes devem ser claros, a população estudada deve estar definida e a doença, para qual as medidas foram desenvolvidas, precisa estar previamente descrita. O instrumento deve ser apresentado em um formato

simples, de fácil compreensão e aplicação, com tempo de administração apropriado (CAMPOS, 2008).

A maioria dos instrumentos de avaliação de QV foi formulada na língua inglesa e, portanto, direcionada para ser utilizada em população que fala esse idioma. Em decorrência do crescente número de ensaios clínicos multicêntricos, sentiu-se a necessidade de desenvolver medidas delineadas, especificamente, para a utilização em países que adotam outro idioma que não o inglês e, também, para a população de imigrantes que adotam a língua inglesa, uma vez que, nessas situações, diferenças culturais importantes podem estar presentes (FEENY, 2013).

O SF-36 (*The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey*) foi traduzido e validado para a língua portuguesa por Ciconelli, em 1997, seguindo todos os passos exigidos pelo comitê de especialistas. Este instrumento foi criado com a finalidade de ser um questionário genérico de avaliação de saúde de fácil administração e compreensão (CICONELLI, 1999). Foi derivado, inicialmente, de um questionário de avaliação de saúde formado por 149 itens, desenvolvido e testado em mais de 22.000 pacientes, como parte de um estudo de avaliação de saúde (*The Medical Outcomes Study – MOS*) (WARE, 1992; WARE, 2000).

Inicialmente, formulou-se um questionário de 18 itens, o qual avaliava capacidade física, limitação devido à doença, saúde mental e percepção de saúde. Posteriormente, dois itens foram adicionados a estes para avaliação dos aspectos sociais e dor, sendo, portanto, criado o SF-20 (*Short-Form 20*). O SF-20 foi administrado em cerca de 11000 participantes dos estudos de avaliação de saúde (MOS) permitindo, assim, a análise de suas medidas psicométricas e, também, o desenvolvimento de normas preliminares para detectar diferenças no estado funcional e de bem-estar entre os pacientes com alterações psiquiátricas e doenças crônicas (STEWART et al., 1988; WARE, 2000).

A criação do instrumento genérico SF-36 foi baseada numa revisão de diversos instrumentos já existentes na literatura nos últimos 20 anos, que avaliaram alterações e limitações em várias dimensões como capacidade

funcional, aspectos sociais, saúde mental e percepção geral da saúde. Uma grande dificuldade no desenvolvimento do SF-36 foi a seleção dos conceitos de saúde entre mais de 40 conceitos e escalas analisadas pelos estudos de avaliação de saúde (MOS). Alguns conceitos também importantes, como função sexual e adequação do sono, foram seriamente considerados para inclusão no referido questionário, mas não escolhidos (WARE et al., 1993; CONTOPOULOS-IOANNIDI et al., 2009).

O atual SF-36 é um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em oito componentes ou domínios: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (quatro itens), dor (dois itens), estado geral de saúde (cinco itens), vitalidade (quatro itens), aspectos sociais (dois itens), aspectos emocionais (três itens), saúde mental (cinco itens) e mais uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e a de um ano atrás, que é de extrema importância para o conhecimento da doença do paciente. Esse instrumento avalia tanto os aspectos negativos (doença) como os aspectos positivos (HART et al., 2015).

Neste questionário, o domínio capacidade funcional foi descrito sem modificações da escala de função física dos estudos de avaliação de saúde (MOS). Mensuram-se presença e extensão das limitações relacionadas à capacidade física por meio de três níveis de resposta: muita limitação, pouca limitação, sem limitação. As escalas relacionadas ao domínio aspectos físicos e emocionais abordam não somente as limitações no tipo e quantidade de trabalho, mas também o quanto esses impasses dificultam a realização do trabalho e de atividades da vida diária do paciente (WARE E GANDEK, 1994; HART et al., 2015).

Já os itens utilizados para avaliação de dor no SF-36 baseiam-se a sua intensidade, extensão ou interferência deste sintoma nas atividades da vida diária do indivíduo. O componente vitalidade, por sua vez, é composto por quatro itens que consideram o nível de energia e de fadiga e foram derivadas do questionário de avaliação de saúde mental, o *Mental Health Inventory (MHI)*. Os itens utilizados na descrição do estado geral de saúde foram retirados do questionário *General Health Rating Index (GHRI)*, as quais já tinham sido

validadas em outros estudos. Os aspectos sociais são analisados pela descrição da integração do indivíduo em atividades sociais, verificando se sua participação foi afetada devido a seus problemas de saúde. Os dois itens de avaliação do componente aspectos sociais do SF-36 definem diferentes níveis de atividade social e por isso alcançam um maior nível de precisão (WARE, 2000; LINS E CARVALHO, 2016).

O SF-36 possui, ainda, um item de avaliação das alterações de saúde ocorridas no período de um ano. Esse item, embora não seja usado para pontuar nenhuma das oito dimensões citadas anteriormente, tem grande importância para o conhecimento e avaliação da evolução da doença.

Neste contexto, percebe-se a importância de se ampliarem os debates que envolvem a QV do portador de enfermidades crônicas, como a DF, importante problema de Saúde Pública no Brasil. Os impactos que ela traz para a vida do doente são inúmeros, aliados a limitações diversas. A compreensão destas limitações permite identificar problemas e delinear ações adequadas de intervenção para modificar variáveis que interferem negativamente na QV (ROBERTI et al., 2010).

Assim, o presente estudo se propôs a investigar e analisar indicadores relativos à QV de pacientes portadores de DF em tratamento. Considerando todas as características do questionário SF-36 e o crescente interesse de sua aplicação em ensaios clínicos, optou-se por utilizar tal instrumento neste estudo com pacientes falcêmicos.

Justifica-se, portanto, em um caráter de mais valia, a relevância desta pesquisa, propiciando uma análise da situação epidemiológica, socioeconômica e da assistência prestada à DF no Estado do Maranhão, tornando seus resultados estratégicos para desenvolvimento e readequação de protocolos clínicos, planejamento operacional de serviços de saúde, alocação de recursos e para elaboração, adequação e fortalecimento de políticas públicas de saúde.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar a qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de doença falciforme.

2.2 Específicos

- Comparar qualidade de vida entre portadores de doença falciforme de acordo com critérios sociodemográficos;
- Comparar qualidade de vida entre usuários e não-usuários de hidroxiureia para tratamento de doença falciforme.
- Avaliar a incidência de complicações clínicas crônicas entre usuários e não-usuários de hidroxiureia para tratamento de doença falciforme;
- Verificar os níveis de hemoglobina fetal (HbF) e avaliar seu impacto na qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de doença falciforme;
- Verificar os níveis de hemoglobina total (Hb), reticulócitos e desidrogenase láctica (DHL) em pacientes com diagnóstico de doença falciforme.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado no período de março de 2018 a fevereiro de 2019, com pacientes portadores de Doença Falciforme atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão – HEMOMAR. A referida pesquisa teve execução liberada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (Parecer número 2.530.036) (ANEXO A).

3.2 Amostra

Foram avaliados pacientes com diagnóstico de Doença Falciforme que fazem acompanhamento regular no ambulatório especializado do HEMOMAR, localizado na Cidade de São Luís, sendo a única referência para o tratamento de hemoglobinopatias em todo o Estado do Maranhão.

A coleta de dados ocorreu de período de março de 2018 a fevereiro de 2019, totalizando 12 meses. A rotina dos pacientes não foi prejudicada com a participação na pesquisa, visto que esta era realizada no intervalo entre as consultas.

Foram incluídos pacientes:

- com idade maior ou igual a 14 anos, idade a partir da qual o SF-36 pode ser aplicado, e de ambos os gêneros;
- com diagnóstico de Doença Falciforme realizado através de eletroforese de hemoglobina – técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - a qualquer tempo;
- com condições físicas, mentais e intelectuais para comunicar-se com a pesquisadora;
- e que concordaram em participar da pesquisa.

Excluíram-se do estudo:

- menores de 14 anos;
- pacientes com crises de dor no momento da entrevista;

- pacientes com distúrbios psiquiátricos, déficits auditivos ou de fala.

Após detalhada explicação sobre o estudo, o entrevistado assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Os participantes menores de 18 anos também assinaram o Termo de Assentimento do Menor (APÊNDICE B) e seus responsáveis, o TCLE.

Até maio de 2017, existiam aproximadamente 700 pacientes registrados no HEMOMAR com diagnóstico de DF, dos quais cerca de 250 tinham idade maior ou igual a 14 anos e, portanto, poderiam ser alocados para a presente pesquisa. Desta forma, considerando para cálculo amostral uma diferença de 15% nos escores de qualidade de vida entre pacientes usuários de hidroxiureia e não-usuários deste fármaco, tem-se uma amostra de 111 pacientes, com erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%. Para tal cálculo, utilizou-se a fórmula a seguir:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) + e^2 \cdot (N - 1)}$$

Onde:

n - amostra calculada; N – população; Z - variável normal padronizada associada ao nível de confiança; p - verdadeira probabilidade do evento; e - erro amostral.

3.3 Instrumentos para coleta de dados

3.3.1 Formulário de Características Sociodemográficas e Clínicas

Os voluntários alocados foram entrevistados pela pesquisadora para preenchimento de formulário sociodemográfico com informações sobre: idade, gênero, estado civil, cor da pele, local de residência (zona urbana ou rural), nível de escolaridade, ocupação, religião, renda familiar mensal, além de dados antropométricos (peso e altura) (APÊNDICE C).

Em seguida, colheram-se informações para caracterização da doença, como idade ao diagnóstico, classificação da doença, preconceito com a enfermidade, complicações crônicas (acidente vascular encefálico, úlceras de perna por mais de 3 meses, priapismo, miocardiopatia, osteomielite/necrose asséptica de cabeça de fêmur, enurese, dor crônica, nefropatia, hipertensão pulmonar, colelitíase, retinopatia e síndrome torácica aguda), comorbidades (hipertensão arterial, diabetes melitus, hepatite B, hepatite C, HIV), ocorrência de crises álgicas, uso de opioide, número de transfusões nos últimos 12 meses e informações a cerca do uso de hidroxiureia.

Dados de testes laboratoriais solicitados em consulta de rotina no HEMOMAR (concentração de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas, contagem de reticulócitos, dosagem de desidrogenase láctica e nível de hemoglobina fetal) foram registrados na ocasião do preenchimento do formulário.

3.3.2 Questionário de Qualidade de Vida – SF-36

Para avaliação da qualidade de vida, os voluntários responderam à versão brasileira do questionário SF-36. O SF-36, traduzido para a língua portuguesa e validado por Ciconelli em 1997, constitui um instrumento genérico de fácil administração e compreensão, que considera a percepção dos indivíduos quanto ao seu próprio estado de saúde e contempla os aspectos mais representativos da saúde (CICONELLI, 1997).

É composto por 36 itens, subdivididos em oito domínios: “capacidade funcional”, contendo 10 itens contidos na questão de número 3, e que avaliam a presença e extensão de limitações relacionadas à capacidade física; “aspectos físicos”, quatro itens contidos na questão de número 4 e que avaliam as limitações quanto ao tipo e quantidade de trabalho, bem como as dificuldades de realização do trabalho e das atividades da vida diária (AVDs); “dor”, dois itens representados pelas questões de número 7 e 8, e que avaliam a presença de dor, sua intensidade e sua interferência nas AVDs; “estado geral de saúde”, cinco itens contidos nas questões de número 1 e 11, e que avaliam como o

paciente se sente em relação a sua saúde global; “vitalidade”, quatro itens representados pelas letras A, E, G e I da questão 9 e que consideram o nível de energia e de fadiga; “aspectos sociais”, dois itens nas questões 6 e 10 e que analisam a integração do indivíduo em atividades sociais; “aspectos emocionais”, três itens contidos na questão número 5 e que avaliam o impacto de aspectos psicológicos no bem-estar do indivíduo; e “saúde mental”, cinco itens contidos nas letras B, C, D, F, H da questão 9 e que incluem questões sobre ansiedade, depressão, alterações no comportamento ou descontrole emocional e bem-estar psicológico. Há ainda um item que avalia as alterações de saúde ocorridas no período de um ano.

Os dados foram analisados a partir da transformação das respostas de cada domínio em escore numa escala de zero (0) a cem (100), por meio de uma ponderação de dados pré-estabelecida, resultando em um estado geral de saúde pior ou melhor (CICONELLI, 1997) (ANEXO B e C).

3.4 Análise estatística

Os dados foram primeiramente armazenados utilizando-se o programa Excel. Os resultados foram apresentados em médias, desvio-padrão, valores máximos e valores mínimos e em tabelas de frequências. Para caracterizar o grupo do estudo, foram realizadas análises descritivas, comparações e correlações entre as variáveis. O teste de Kolmogorov-Smirnov atestou a normalidade dos dados. As amostras foram comparadas por meio do teste t de Student - para dois grupos - e para mais de dois grupos foi realizada com análise de variância univariada (One-way ANOVA). Para análise estatística foi usado o Programa GraphPad Prism 7[®]. O nível de significância estatística utilizado foi de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1 Características sociodemográficas e clínicas

Neste estudo foram avaliados 113 pacientes com Doença Falciforme que fazem seguimento no HEMOMAR, em concordância com os critérios de inclusão. Destes, 71 (62,8%) eram do gênero feminino e 42 (37,2%) do masculino.

A maioria da população estudada (67,2%) estava na faixa etária entre 14 a 30 anos, com média de aproximadamente 26 anos, variando de 14 a 68 anos. Em relação ao estado civil, 86 (76,1%) eram solteiros; 26 (23,1%) eram casados ou viviam como união estável e somente 1 era divorciado. Os entrevistados autodeclararam-se pardos em 56,7% dos casos; negros em 31,9%; brancos em 7,9% e amarelos em 3,5% dos investigados. Mesmo o estudo tendo sido conduzido em um serviço de saúde na capital do Estado, 80,5% da população era composta por pessoas residentes no interior. No tocante à escolaridade, 30% dos pacientes tinham ensino fundamental incompleto; 10,7% fundamental completo; 23,9% ensino médio incompleto; 29,2% médio completo; e 6,2% tinham ensino superior concluído. Ao serem questionados sobre crença e religião, 54,8% afirmavam ser católicos; 36,2% eram evangélicos; e 9% não professavam religião alguma. Para descrever a renda dos participantes, optou-se pela média familiar mensal, sendo que 18,5% afirmavam ter rendimentos menores que um salário mínimo; 69,1% recebiam entre 1 a 2 salários; 9,8% entre 3 a 5; e 2,6% acima de cinco salários (Tabela 1).

A ocupação mais citada entre os pesquisados foi a de estudante (39,82%), seguida por 30,9% de desempregados e o restante variando entre lavradores, professores, pedreiros.

Considerando as medidas antropométricas colhidas durante a entrevista, a média de altura entre os indivíduos foi de 159,9 cm com peso médio de 50,72 kg.

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos pacientes falciformes. São Luís, Maranhão, 2019.

CARACTERÍSTICAS	n	Porcentagem (%)
Gênero		
Masculino	42	37,2
Feminino	71	62,8
Idade		
14 a 30 anos	76	67,2
> 30 anos	37	32,8
Estado Civil		
Solteiro	86	76,1
Casado/União estável	26	23,1
Divorciado	1	0,8
Cor da Pele		
Branca	9	7,9
Parda	64	56,7
Amarela	4	3,5
Negra	36	31,9
Residência		
São Luís	22	19,5
Interior	91	80,5
Escolaridade		
Fundamental incompleto	34	30
Fundamental completo	12	10,7
Médio incompleto	27	23,9
Médio completo	33	29,2
Superior completo	7	6,2
Religião		
Católica	62	54,8
Evangélica	41	36,2
Sem religião	10	9
Renda familiar mensal		
< 1 salário mínimo	21	18,5
1 a 2 salários	78	69,1
3 a 5 salários	11	9,8
> 5 salários	3	2,6

Quanto às características da doença, 92% dos entrevistados tinham DF classificada como HbSS e o restante dividido entre HbSC e HbS- β -0. O diagnóstico neonatal de DF por meio do teste do pezinho foi feito em 27,43% dos falcêmicos; 19,46% dos pacientes tiveram confirmação diagnóstica até os cinco anos de vida; 27,43% entre 6 e 15 anos; e 25,55% somente após os 16 anos de idade.

4.2 Qualidade de vida – Questionário SF-36

Os questionários de qualidade de vida SF-36 foram primeiramente avaliados, calculando-se todos os componentes de cada domínio e agrupando-se em componentes físicos (capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde) e componentes mentais (vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e a saúde mental).

As médias para cada sub-domínio do SF-36 estão representados na Tabela 2. Os escores entre 0 - 49 são classificados como qualidade de vida ruim, ao contrário, aqueles entre 50 - 100 são considerados como boa qualidade de vida. Pode-se observar que os piores escores foram representados pelo resumo dos componentes físicos (média $48,19 \pm 21,51$), dentre eles, destacando-se o aspecto físico como aquele com as médias mais baixas.

Tabela 2 – Qualidade de vida geral dos pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.

DOMÍNIOS	Média \pm DP n= 113	Valor mínimo	Valor Máximo
Capacidade funcional	61,24 \pm 22,93	10	100
Aspecto físico	30,75 \pm 42,65	0	100
Dor	64,98 \pm 32,33	0	100
Estado geral de saúde	35,80 \pm 20,47	0	90
Resumo - Componentes físicos	48,19 \pm 21,51	10	98,75
Vitalidade	55,04 \pm 23,17	0	100
Aspectos sociais	85,18 \pm 22,07	0	100
Aspectos emocionais	60,18 \pm 45,83	0	100
Saúde mental	72,07 \pm 22,58	8	100
Resumo - Componentes mentais	68,00 \pm 22,32	6,5	100

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros, com valor de $p = 0,9273$ para o resumo dos componentes físicos e $p = 0,7597$ para o resumo dos componentes mentais. Entretanto, quando se analisam os subitens isoladamente, observa-se que a capacidade funcional e o estado geral de saúde apresentaram diferença estatisticamente significativa, com $p = 0,0056$ e $p = 0,0470$, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3 – Qualidade de vida entre os gêneros dos pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.

DOMÍNIOS	MÉDIA ± DP		p*
	Feminino n = 71	Masculino n = 42	
Capacidade funcional	56,69 ± 20,91	68,93 ± 24,36	0,0056
Aspecto físico	32,04 ± 43,13	28,57 ± 42,26	0,6779
Dor	65,67 ± 31,61	64,35 ± 33,54	0,8338
Estado geral de saúde	38,73 ± 19,45	30,83 ± 21,41	0,0470
Resumo - Componentes físicos	47,82 ± 22,85	47,41 ± 22,76	0,9273
Vitalidade	53,45 ± 22,72	58,45 ± 22,59	0,2595
Aspectos sociais	97,54 ± 74,78	85,71 ± 24,63	0,3236
Aspectos emocionais	63,38 ± 45,13	54,76 ± 47,04	0,3363
Saúde mental	70,14 ± 22,95	75,33 ± 21,82	0,2391
Resumo - Componentes mentais	67,38 ± 24,19	68,85 ± 25,44	0,7597

* teste t de Student

Relacionando-se idade em que foi realizado o diagnóstico de DF e QV, pode-se observar que houve diferença significativa no resumo do componente mental, com melhor QV para aqueles que tiveram o diagnóstico mais precoce da DF, ou seja, com menores que cinco anos de idade ($p=0,0066$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Qualidade de vida e idade ao diagnóstico de DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.

DOMÍNIOS	MÉDIA ± DP		p*
	≤ 5 anos n = 53	> 5 anos n = 60	
Capacidade funcional	64,34 ± 27,17	58,50 ± 23,42	0,1778
Aspecto físico	34,91 ± 44,49	27,08 ± 40,99	0,3328
Dor	83,82 ± 75,79	67,83 ± 32,10	0,0795
Estado geral de saúde	41,51 ± 21,74	30,75 ± 17,99	0,0048
Resumo - Componentes físicos	51,56 ± 23,43	44,32 ± 21,54	0,0899
Vitalidade	58,77 ± 20,07	52,25 ± 24,55	0,1280
Aspectos sociais	90,33 ± 20,31	80,63 ± 22,72	0,0190
Aspectos emocionais	80,51 ± 92,82	52,22 ± 46,89	0,0398
Saúde mental	76,91 ± 18,22	67,80 ± 25,21	0,0318
Resumo - Componentes mentais	74,54 ± 19,77	62,08 ± 26,95	0,0066

* teste t de Student

Ao serem questionados sobre já terem sofrido preconceito com a DF, 32,74% confirmaram que sim. Para esta comparação, houve diferença significativa tanto no resumo do componentes físicos quanto mentais, com pior qualidade de vida para aqueles que já sofreram este tipo de injúria (Tabela 5).

Tabela 5 – Qualidade de vida e preconceito com a DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.

DOMÍNIOS	MÉDIA ± DP		p*
	Não n = 76	Sim n = 37	
Capacidade funcional	64,67 ± 22,28	54,19 ± 22,93	0,0219
Aspecto físico	41,45 ± 45,38	8,784 ± 25,15	<0,001
Dor	75,86 ± 27,76	42,97 ± 29,56	<0,001
Estado geral de saúde	37,83 ± 19,77	31,62 ± 21,51	0,1310
Resumo - Componentes físicos	54,52 ± 22,60	33,59 ± 15,45	<0,001
Vitalidade	58,95 ± 23,07	47,84 ± 20,23	0,0140
Aspectos sociais	88,82 ± 20,77	77,70 ± 23,04	0,0114
Aspectos emocionais	63,16 ± 44,75	54,05 ± 48,02	0,3239
Saúde mental	75,53 ± 21,68	64,97 ± 23,01	0,0190
Resumo - Componentes mentais	72,07 ± 23,75	59,40 ± 24,28	0,0095

* teste t de Student

Para avaliar o impacto das transfusões sanguíneas na QV, dividiram-se os pacientes em três grupos, considerando-se os últimos 12 meses: o primeiro com pacientes que não receberam transfusão; o segundo com aqueles que receberam menos de dez unidades de concentrado de hemácias; e o terceiro com os que receberam dez ou mais unidades. Observou-se que a QV foi melhor em aqueles que não receberam bolsas de sangue, porém sem significância estatística. Um aspecto importante a ser destacado é que o sub-domínio dor apresentou valor de $p=0,002$ (Tabela 6).

Tabela 6 – Qualidade de vida e transfusões recebidas em 12 meses por pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.

* *one-way* ANOVA

DOMÍNIOS	MÉDIA ± DP			p*
	Nenhuma n = 39	< 10 unidades n = 43	≥ 10 unidades n=31	
Capacidade funcional	67,69 ± 20,74	60,93 ± 19,53	53,55 ± 27,72	0,0357
Aspecto físico	35,90 ± 44,72	32,56 ± 43,48	21,77 ± 38,59	0,3679
Dor	75,83 ± 26,96	61,74 ± 35,90	56,53 ± 30,06	0,0288
Estado geral de saúde	38,08 ± 20,79	32,67 ± 19,50	37,26 ± 21,48	0,4437
Resumo - Componentes físicos	53,80 ± 22,38	46,69 ± 22,41	41,30 ± 22,29	0,0675
Vitalidade	58,08 ± 22,90	51,86 ± 21,35	56,61 ± 24,34	0,4367
Aspectos sociais	93,59 ± 14,01	83,72 ± 21,57	76,61 ± 27,34	0,0044
Aspectos emocionais	70,08 ± 44,46	55,04 ± 45,36	54,84 ± 47,57	0,2505
Saúde mental	76,62 ± 19,37	71,07 ± 20,45	67,74 ± 28,19	0,2479
Resumo - Componentes mentais	76,62 ± 19,37	65,72 ± 23,42	63,13 ± 27,56	0,1318

O número de internações nos últimos 12 meses não teve impacto sobre o resumo dos componentes físicos e mentais. Entretanto, vale ressaltar que o subdomínio dor teve diferença estatisticamente significativa, demonstrando que a ocorrência de tal sintoma afeta a percepção de conforto e qualidade de vida dos pacientes (Tabela 7).

Tabela 7 – Qualidade de vida e internações de pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.

DOMÍNIOS	MÉDIA ± DP		p*
	< 3 n = 93	≥ 3 n = 20	
Capacidade funcional	61,88 ± 23,08	58,25 ± 22,55	0,5229
Aspecto físico	31,72 ± 42,85	26,25 ± 42,52	0,6050
Dor	69,30 ± 30,89	46,48 ± 31,95	0,0035
Estado geral de saúde	36,88 ± 20,89	30,75 ± 18,01	0,2258
Resumo - Componentes físicos	49,51 ± 22,18	39,08 ± 23,80	0,0623
Vitalidade	54,95 ± 22,95	57,00 ± 21,97	0,7153
Aspectos sociais	86,56 ± 18,91	78,75 ± 32,97	0,1520
Aspectos emocionais	60,93 ± 45,48	56,67 ± 48,49	0,7078
Saúde mental	72,77 ± 21,89	68,80 ± 25,91	0,4776
Resumo - Componentes mentais	68,45 ± 23,90	65,45 ± 27,94	0,6218

* teste t de Student

A crises dolorosas foram avaliadas no período de 12 meses. Para tanto, foram formado grupos de pacientes de acordo com a frequência de ocorrência de dor neste período. Nenhuma crise algica foi relatada em 12 pacientes; uma a duas crises, em 41 indivíduos; e três ou mais crises em 60 falcêmicos. O impacto da dor pode ser verificado pela relação inversamente proporcional entre QV e o número de crises, com valor de p estatisticamente significativo, tanto para o resumo dos componentes físico, como para o dos componentes mentais (Tabela 8).

Tabela 8 – Qualidade de vida e ocorrência de crises dolorosas em pacientes com DF pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.

DOMÍNIOS	MÉDIA ± DP			p*
	Nenhuma n = 12	1 ou 2 crises n = 41	≥ 3 crises n=60	
Capacidade funcional	80,42 ± 27,75	61,95 ± 20,40	56,92 ± 21,86	0,0043
Aspecto físico	56,25 ± 46,62	39,02 ± 47,45	20,00 ± 34,99	0,0071
Dor	87,71 ± 23,92	75,06 ± 28,84	53,08 ± 32,14	<0,001
Estado geral de saúde	45,00 ± 26,02	39,39 ± 16,51	31,50 ± 20,96	0,0407
Resumo - Componentes físicos	68,47 ± 21,03	53,61 ± 22,03	39,44 ± 19,67	0,0001
Vitalidade	75,00 ± 15,95	58,17 ± 20,12	49,42 ± 23,16	0,0008
Aspectos sociais	89,58 ± 12,87	89,33 ± 17,36	81,46 ± 25,08	0,1630
Aspectos emocionais	83,33 ± 33,34	58,53 ± 47,01	56,67 ± 46,46	0,1773
Saúde mental	86,33 ± 8,60	76,49 ± 18,81	66,20 ± 24,98	0,0047
Resumo - Componentes mentais	84,69 ± 13,82	71,51 ± 19,43	62,12 ± 27,44	0,0064

* *one-way* ANOVA

4.3 Impacto do uso de hidroxiureia na QV dos pacientes com DF

Dos 113 indivíduos que responderam o questionário, 48 estavam utilizando a HU há mais de 6 meses, ou seja, 42,47% do total. A dose média utilizada foi de 24,16 mg/kg/dia.

Separando-se os pacientes em grupos de acordo com o uso de desta medicação para o tratamento de DF, observou-se que os escores do SF-36 foi melhor nos pacientes que utilizavam a medicação, tendo significância estatística nos componentes físicos ($p=0,0101$) (Figura 3).

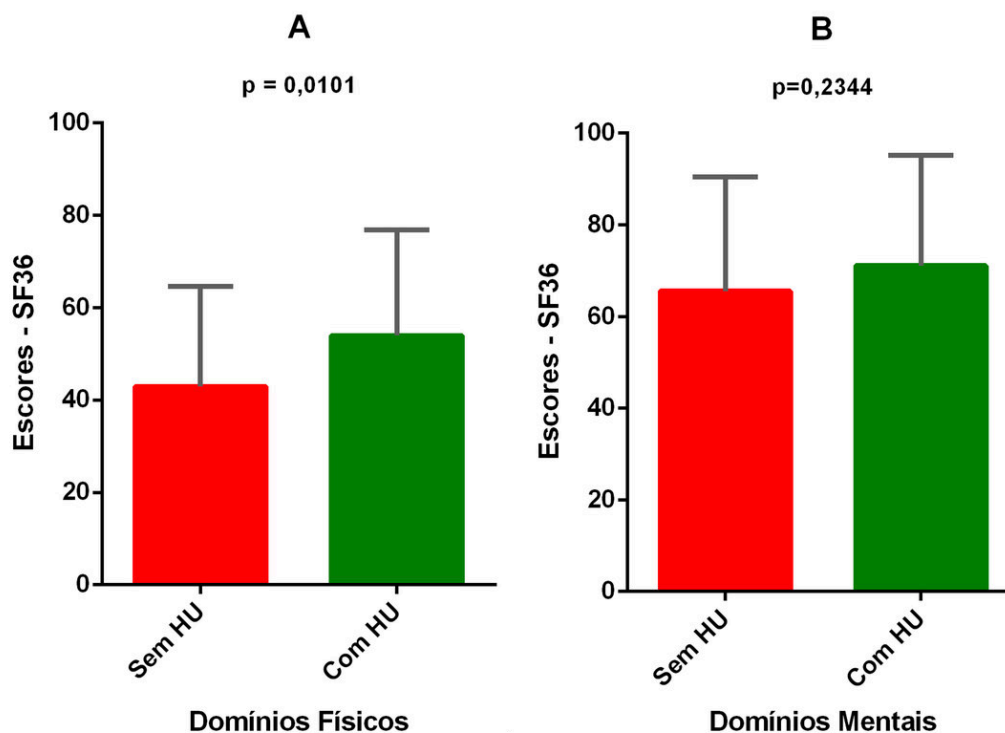


Figura 3 – Escores do questionário SF-36 e sua distribuição entre os domínios físicos (A) e mentais (B) em pacientes que usaram ou não hidroxiureia. Resultados expostos em média \pm DP. Valor de $p = 0,0101$ entre domínios físicos e $p = 0,2344$ entre domínios mentais, considerando pacientes usuários de hidroxiureia ou não. Teste t de Student.

A complicação mais referida pelos pacientes falcêmicos estudados foi a dor crônica, presente em 72,91% nos usuários de HU e em 87,69% nos sem HU. Em segundo lugar, observou-se o priapismo, considerando apenas a população masculina, com taxas de 63,15% naqueles que recebiam HU e 56,52% nos sem o fármaco. Segue-se com a STA, presente em 45,83% dos pacientes com o medicamento e 30,76% naqueles sem. A colelitíase também se mostrou presente com taxas maiores para aqueles sem HU 53,84% contra 41,66% nos com HU (Tabela 9). Dentre as comorbidades questionadas para os entrevistados, 5,3% afirmavam ter hipertensão arterial sistêmica; 4,4% hepatite B; e 4% hiperferritinemia secundária a múltiplas transfusões.

Tabela 9 – Ocorrência de complicações clínicas em pacientes com DF usuários ou não de hidroxiureia. São Luís, Maranhão, 2019.

COMPLICAÇÕES	MÉDIA ± DP		p*
	Com hidroxiureia n = 48	Sem hidroxiureia n = 65	
Dor	35 (72,91%)	57 (87,69%)	0,7816
Priapismo	12 (63,5%)**	13 (56,52%)**	0,998
Síndrome Torácica Aguda	22 (45,83%)	20 (30,76%)	0,5711
Colelitíase	20 (41,66%)	35 (53,84%)	0,2133
Ulcerações	17 (35,41%)	24 (36,92%)	0,5209
Enurese	14 (29,16%)	15 (23,07%)	0,7142
Osteomielite	13 (27,08%)	20 (30,76%)	0,6605
AVC	7 (14,58%)	4 (6,15%)	0,8218
Miocardiopatia	4 (8,33%)	6 (9,23%)	0,8219
Nefropatia	4 (8,33%)	3 (4,61%)	0,8337
Retinopatia	1 (2,08%)	4 (6,15%)	0,8381
Hipertensão pulmonar	0	3 (4,61%)	0,8439

* teste t de Student

** população masculina

Avaliando-se a ocorrências de crises dolorosas entre os usuários de HU ou não, demonstrou-se que a incidência dos episódios álgicos diminui com o uso da medicação, porém sem significância estatística entre as categorias comparadas (Tabela 10). Vale ressaltar que uso de opioides para controle das crises álgicas foi observado em 56% dos pacientes.

Tabela 10 – Crises dolorosas em 12 meses em pacientes com DF usuários ou não de hidroxiureia. São Luís, Maranhão, 2019.

Crises de dor em 12 meses	MÉDIA ± DP		p*
	Com hidroxiureia n = 48	Sem hidroxiureia n = 65	
Sem crises álgicas	8 (16,7%)	4 (6,2%)	0,8191
< 3 crises	18 (37,5%)	23 (35,3%)	0,5283
≥ 3 crises	22 (45,8%)	38 (58,5%)	0,2835

* teste t de Student

A média da hemoglobina geral dos pacientes do estudo foi de 9,95 g/dL. Os pacientes que utilizavam HU tinham média de hemoglobina de 10,33 g/dL, enquanto os que não usavam o fármaco apresentaram média de 8,02 g/dL. A contagem média dos leucócitos foi de 8.961 células/dL para aqueles com a medicação e 12.237 células/dL para os sem; a média geral foi de 10.599 células/dL. As plaquetas apresentaram as seguintes médias: 375.173 células/dL, 407.861 células/dL e 391.517 células/dL para aqueles com HU, sem HU e a média geral, respectivamente.

Quando se avaliou a eletroforese de hemoglobina, pode-se perceber que a HbF era mais alta na população que usava a HU. Porém, somente em 18,46% deste grupo, a HbF atingia o *cut-off* de 20%. Quando se analisa apenas a proporção daqueles que atingiram o objetivo de ultrapassar o *cut-off* de HbF \geq 20% com os questionários SF-36, tem-se que apenas o resumo do componente mental apresentou uma diferença estatisticamente significativa com $p=0,0403$ (Tabela 11).

Tabela 11 – Níveis de hemoglobina fetal em usuários de hidroxiureia ou não e seu impacto na QV pelo questionário SF-36. São Luís, Maranhão, 2019.

Hemoglobina Fetal (HbF)	MÉDIA \pm DP		p*
	Com hidroxiureia	Sem hidroxiureia	
HbF < 20%	n = 39	n = 63	
Componente Físico	51,47 \pm 21,75	42,90 \pm 21,32	0,0528
Componente mental	68,34 \pm 24,84	66,11 \pm 24,69	0,6595
HbF \geq 20%	n = 9	n = 2	
Componente Físico	65,00 \pm 25,52	45,63 \pm 41,54	0,3252
Componente mental	83,22 \pm 15,83	48,00 \pm 34,41	0,0403

* teste t de Student

Os demais exames laboratoriais estão apresentados na tabela abaixo e suas frequências estão distribuídas de acordo com o uso ou não de HU (Tabela 12).

Tabela 12 – Exames laboratoriais de pacientes com DF usuários de hidroxiureia ou não. São Luís, Maranhão, 2019.

EXAMES	MÉDIA ± DP		p*
	Com hidroxiureia	Sem hidroxiureia	
DHL (U/L)	551,0 ± 301,4	602,4 ± 201,4	0,2864
Reticulócitos (células/L)	221.619 ± 118.348	363.056 ± 137.001	<0,001
Ferritina (ng/mL)	645,4 ± 534,8	406,2 ± 523,7	0,1413
HbF < 20 %	9,41 ± 5,295	8,187 ± 4,348	0,2074
HbF ≥ 20 %	26,33 ± 6,671	24,05 ± 2,758	0,6568

* teste t de Student

5. DISCUSSÃO

Doenças crônicas podem gerar o desenvolvimento de problemas físicos, sociais e emocionais, devido às disfunções orgânicas da doença de base. A DF, neste cenário, também exibe tais características. Estas complicações podem aparecer durante o seu curso natural, interferindo diretamente na qualidade de vida e gerando até diminuição da expectativa de vida nessa população.

Embora sejam poucos os trabalhos que avaliaram a qualidade de vida de pessoas com DF, estes revelaram que tais pacientes apresentam pior qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com a população que não possui a doença (HASSELL et al., 2010; SANTOS E GOMES NETO, 2013).

A amostra investigada no presente estudo foi compreendida, em sua maioria, por mulheres, por pacientes que se consideravam de cor parda, do genótipo SS, tendo diagnosticado DF tardiamente, após cinco anos em grande parte. Somente 27,43% foram diagnosticados ao nascimento, bem abaixo do esperado. Estudo realizado em Camarões, país com condições socioeconômicas piores que as do Brasil, mostrou mediana de idade ao diagnóstico de 4 anos de vida, também abaixo do preconizado pelo CDC (CDC, 2000; ANDONG et al., 2017). Por sua vez, a Bélgica implementou o teste de triagem para hemoglobinopatias no ano de 1994, além de mais um banco de registros nacional de casos em 2008, e já colhe frutos, com idade média ao diagnóstico de 0,7 anos, com impacto na morbimortalidade da doença (LÊ et al, 2015). Tem sido demonstrado que o diagnóstico precoce da DF, somado à atuação de equipe multiprofissional capacitada e a participação da família e da comunidade tem um papel central na redução das complicações, além de prolongar o tempo de vida dos portadores (CARVALHO, 2010).

No Brasil, no ano de 2001, foi instituído o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), que realiza a pesquisa de hemoglobinopatias no Teste do Pezinho, a partir da portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde, para rastreamento diagnóstico precoce da patologia (BRASIL, 2001). Desta forma, os resultados expostos nesta pesquisa revelam alguma fragilidade da cobertura deste teste de

triagem, especialmente no interior do Estado, local de onde eram provenientes 80% dos pacientes da amostra.

A média de idade baixa para uma doença crônica – 26 anos – pode refletir uma reduzida expectativa de vida para esse grupo de pessoas. A hipertensão arterial sistêmica, doença crônica de alta prevalência, tem pacientes com média de idade de 61 anos na população brasileira, por exemplo (BRASIL, 2011). Há que se destacar que o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Estado do Maranhão é o segundo mais baixo do Brasil (0,639), podendo explicar também a falta de acesso aos exames diagnósticos e aos hospitais, podendo influenciar na expectativa de vida destes pacientes. A mediana de idade de óbito para pacientes com DF foi de 26,5 anos na Bahia; 31,5 no Rio de Janeiro; e 30,0 em São Paulo. A situação atual do Maranhão é comparável à do Brasil em 1996, quando a mediana de idade de óbito era de 18,5 anos (LIMA et al., 2015).

Como as crises álgicas se iniciam ainda na infância e, como verificado neste estudo, são as complicações mais prevalentes nesta população, esses jovens aprendem a lidar desde cedo com a doença e as limitações impostas por ela. Em se tratando dos jovens com DF, as internações limitam seu desenvolvimento escolar satisfatório, tornando-os também estigmatizados como sendo pessoas doentes e ausentes. Além disso, a DF pode criar limitações à prática de esportes. Esse fato é fundamental, porque os esportes são instrumentos importantes de inserção, principalmente da população de maior risco social. Por tudo isso, percebe-se que é necessário manter suporte de equipe multidisciplinar com apoio psicológico e social durante toda a vida escolar dessa população (FERREIRA E CORDEIRO, 2013).

Neste estudo, pode-se demonstrar atraso escolar, em parte explicado por condições de discriminação, falta de conhecimento a respeito da doença e também pelo absenteísmo escolar durante as internações para tratamento de complicações. Comparando-se com a realidade da população Estado, houve menor proporção de pessoas com ensino superior completo (6,2% x 7,4%, respectivamente) entre os jovens maiores de 25 anos (IBGE, 2018). Quase

metade dos pacientes não alcançou o mínimo de oito anos de escolaridade, que é considerado o mínimo sugerido pela Constituição Federal (BRASIL, 1988).

O impacto das condições clínicas na vida profissional dos pacientes avaliados ficou evidente neste estudo com a baixa renda dos portadores, expondo-os a uma situação de vulnerabilidade social. Uma grande proporção da população estudada (69%) reportou renda mensal de até dois salários mínimos. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2018 apontam renda *per capita* de 605,00 reais para a população do Estado do Maranhão (IBGE, 2018).

A ocorrência de internações hospitalares frequentes, para manejo de complicações como crises dolorosas, além da presença de alterações osteodegenerativas, constituem um problema para que tais pacientes se mantenham em atividades laborais remuneradas com carteira assinada, evidenciando a presença de múltiplos fatores que dificultam a realização de atividades que gerem renda. Um estudo realizado no Reino Unido, com situação socioeconômica diferente, também retratou dificuldades profissionais e falta de estabilidade no emprego geradas pelas limitações impostas pela DF (GARDNER et al., 2016). Por outro lado, um estudo cubano mostrou a implementação de programas vocacionais voltados para a realidade da doença, visando reinserir os profissionais em outras atividades na tentativa de mudar essa realidade (SANTOS E GOMES NETO, 2013).

A doença pode exercer ainda mais pressão sobre o orçamento familiar, pois a maioria tem que se deslocar até a capital e grandes centros para consultar com especialistas e obter suas medicações (FELIX et al., 2010; VILELA et al., 2012). Por outro lado, um grupo de pesquisadores na Jamaica desenvolveu um estudo com o objetivo de determinar se existem diferenças na QV em uma amostra urbana em comparação com uma amostra rural de indivíduos com DF. Ao final do trabalho, o estudo mostrou que as populações rurais desfrutavam de uma melhor QV em todas as suas dimensões. Os participantes do estudo também apresentaram maiores níveis de saúde mental e melhor funcionamento

apesar das limitações impostas a sua saúde física, devido a sua doença crônica (ASNANI et al., 2008).

Outro aspecto que representa impacto negativo, levando à tristeza e ao isolamento social, é o preconceito e a discriminação sofridos por tais pacientes. Conforme verificado nesta pesquisa, os portadores de DF tinham a percepção que sua QV estava prejudicada, tanto nos aspectos físicos, como nos componentes mentais. Esta realidade constitui um quadro profundamente preocupante para a maioria das pessoas com DF, uma vez que isto deteriora sua autoestima, levando à construção e percepção de uma imagem negativa de si mesmo (FIGUEIRO E RIBEIRO, 2017).

O interesse pela mensuração da QV tornou-se fundamental nas práticas assistenciais, desde prevenção de doenças até a promoção da saúde. Dessa forma, a avaliação da qualidade de vida torna-se importante área do conhecimento científico, pois permite avaliação mais objetiva e clara do impacto global das doenças crônicas, como a DF (BARSAGLINI et al., 2015).

As médias dos resumos dos componentes físico e mental do questionário SF-36 entre todos os entrevistados (48,19 e 68,00, respectivamente) revelou que o comprometimento físico é mais acentuado que o psicológico. Um estudo semelhante realizado em Camarões em 2017 mostrou, nesta ordem, médias de 47,3 e 41,0 para os componentes físico e mental, sugerindo piores valores neste último, diferente do evidenciado na presente pesquisa, que poderia ser explicado pelas condições de instabilidade político-social daquele país (ANDONG et al., 2017). Outro estudo na Arabia Saudita revelou valores menores até mesmo que o estudo camaronês, provavelmente porque o SF-36 era aplicado mesmo em pacientes durante as crises álgicas (AMR et al., 2011).

O domínio aspecto físico, um dos itens do componente físico do SF-36, é composto por quatro questões (relacionadas a problemas com o trabalho ou alguma atividade diária em decorrência de sua saúde física). Em relação à questão quatro de tal domínio, que se refere a problemas com alguma tarefa diária regular, como consequência da saúde física, observou-se que ampla

maioria da população diminuiu a quantidade de tempo que se dedicavam ao trabalho, realizando menos tarefa do que gostariam, e limitando o seu tipo de trabalho ou em seus afazeres, bem como referiram dificuldades para fazer seu trabalho ou outras ocupações. Assim, esse grupo de falcêmicos apresentou incapacidade momentânea para o desenvolvimento de suas atividades, laborais ou não, fato que merece atenção, visto que estão em idade produtiva para a sociedade.

Uma pesquisa realizada nas unidades de referência para pessoas com DF na Bahia, com objetivo geral de investigar se existem diferenças na QV entre mulheres e homens com DF, não verificou diferença estatisticamente significativa entre eles, assim como o observado presente estudo (CARVALHO, 2010).

O número de transfusões sanguíneas recebidas também foi comparado em relação com a qualidade de vida dos pacientes com DF, mostrando que quanto mais se utiliza o procedimento, pior a qualidade de vida, provavelmente porque os casos mais graves da doença estejam relacionados com complicações agudas. Além disso, também se demonstra que o seu uso não é periódico e nem terapêutico de rotina. Estudo brasileiro que utilizou o questionário WHOQOL-BREF (*World Health Organization Quality of Life – brief*), outro instrumento genérico de análise de QV, demonstrou diferença estatisticamente significativa nos domínios psicológico e geral em indivíduos portadores de HbSS, forma mais grave da doença e que recebeu maior número de transfusões sanguíneas no intervalo de um ano (PEREIRA et al., 2013).

A dor, e em especial a dor crônica, é hoje considerada um importante problema de saúde pública, pois atinge a população adulta com alta prevalência, sendo uma das principais causas de incapacidade temporária ou permanente para o trabalho. Estudos já mostraram que a dor é o mais persistente sintoma relatado nos serviços de saúde que oferecem os primeiros cuidados e é frequentemente acompanhada por sintomas de depressão e ansiedade (BAIR et al., 2003). Os resultados deste estudo mostraram que há uma correlação negativa entre a qualidade de vida de pacientes com DF e dor (quer seja aguda

ou crônica), isto é, quanto maior a intensidade deste sintoma, pior é a qualidade de vida dos indivíduos. Isto foi percebido tanto nos domínios físicos, quanto nos domínios mentais. Esta deterioração é agravada proporcionalmente à quantidade de crises álgicas anuais. O controle adequado deste sintoma esteve relacionado às menores taxas de transfusões sanguíneas e à menor frequência de internações hospitalares no período de um ano. É importante ressaltar que pode ser observada uma variabilidade considerável na frequência de crises dolorosas entre pacientes, a depender de subfenótipos herdados. Foi demonstrado que o haplótipo GCH1, relacionado ao metabolismo do óxido nítrico, confere suscetibilidade à dor por alterar função endotelial em portadores de DF (BELFER et al, 2014).

Um aspecto a ser destacado é que, mesmo esta complicação tendo alta prevalência, o uso de opioides, fármacos indicados para manejo de crises álgicas moderadas ou intensas pela OMS, ocorre em pouco mais de 50% dos casos. Vários fatores podem explicar esta utilização moderada de opioides nos pacientes com DF (MARLOWE E CHICELLA, 2002).

Os opioides são fármacos que podem melhorar a qualidade de vida de pessoas com dor crônica, mas que, erradamente, são vistos com reservas por médicos e pacientes. Por opiofobia entende-se o medo de usar ou prescrever os fármacos opioides. Na maioria das vezes, a fobia se estabelece pelos mitos que perseguem os derivados do ópio, associados à ignorância sobre seus efeitos sistêmicos. Cita-se também que o receio de utilizar esse tipo de analgesia pode estar relacionado a uma crença de associação direta de sua prescrição com a evolução da doença ou com a iminência da morte (BASHAYREH, 2011; COLAK et al., 2014).

Além disso, muitos profissionais de saúde temem que o paciente se torne dependente químico ao prescrever tais fármacos. Sabe-se, contudo, que instituir subdoses de analgésicos, devido ao medo de desenvolver dependência, predispõe os pacientes a adotar o comportamento de "buscador de medicação". Neste comportamento, a procura do medicamento é movida pelo medo de sentir dor e não ter o medicamento a sua disposição (BASHAYREH, 2011). A avaliação

de dor é subjetiva e requer o auto-relato do paciente e, muitas vezes, o profissional de saúde pode tender a não confiar na descrição dos sintomas pelo paciente, associando tal queixa a uma possível dependência psíquica. A despeito desta preocupação por parte dos profissionais de saúde, a porcentagem de dependência psíquica em pacientes de doença falciforme é de apenas 1%-3% (MARLOWE E CHICELLA, 2002).

A condução adequada dos episódios de crises álgicas predispõe capacitação especializada e formação continuada. É importante que a abordagem da dor em paciente crônico utilize equipe multidisciplinar, que acompanhe o paciente continuamente. Isto evita que cada profissional preste um atendimento diferente, o que resultaria em qualidades de atenção variadas, sem padronização. A garantia do acesso ao medicamento de forma adequada melhora a relação do paciente com a equipe de saúde e propicia o cuidado baseado na história de cada indivíduo (LOBO et al., 2007).

Conforme já mencionado, a HU é a única medicação aprovada no Brasil para a prevenção das crises dolorosas e seu uso é a melhor maneira controle das complicações. Sabe-se que a HU tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocítica, promovendo a elevação da HbF em 60% das pessoas tratadas, eleva a taxa de hemoglobina e do volume corpuscular médio, assim como reduz o número de reticulócitos. As pessoas que a utilizam têm metade das crises do que antes da medicação, verificando diminuição na necessidade de transfusões de sangue. Ao diminuir a frequência das crises, necessitam de menos internações, melhorando a qualidade de vida e atenuando o custo global do tratamento (QURESHI et al., 2018).

Viu-se neste trabalho que apenas 42,47% do total de pacientes utilizavam o fármaco, uma porcentagem bem abaixo do esperado, considerando que mais de 80% dos entrevistados apresentavam história de crises álgicas. A explicação para o fato seria que, apesar da disponibilização pelo SUS, sem custos, o medicamento não fica armazenado na farmácia do Hemocentro, cabendo ao usuário se dirigir até a Farmácia Estadual de Medicamentos Especializados – FEME, em outro bairro, dar entrada no processo e obter resposta após 15 dias,

obrigando-os a aumentar a quantidade de viagens até a capital, fato que pode atrasar ou tornar inviável o início da medicação. Outro impasse seria a própria resistência dos médicos prescritores em receitar a medicação e não poder controlar de perto os efeitos adversos das mesmas em pacientes residentes no interior do Estado.

Dentre aqueles que estavam em uso do citado fármaco, somente 18% atingiram a HbF \geq 20%, considerado alvo para que se tenha os efeitos positivos sobre o controle da doença (FITZHUGH et al., 2015). Uma vez que a dose média prescrita para os pacientes entrevistados foi 24,16 mg/kg/dia, pode-se inferir que a aderência dos pacientes ao tratamento pode estar prejudicada. Sabe-se que aqueles pacientes que apresentam as formas mais graves poderão ser os mais beneficiados com o uso de HU. Um estudo com jovens de 12 a 22 anos mostrou taxas de aderência ao medicamento entre 25% e 50%. Aqueles com percepção mais negativa das consequências relacionadas à DF, ou com benefícios menos percebidos da importância do uso da HU relatam piores escores de fadiga, dor, ansiedade e depressão (VOSKARIDOU et al., 2009).

A HbF é o principal modulador genético das características hematológicas e clínicas da DF, efeito mediado pela sua exclusão na HbS, e seu nível e sua distribuição entre os eritrócitos falciformes é altamente variável. Alguns pacientes têm níveis excepcionalmente altos de tal Hb, podendo estar associados ao haplótipo senegalês e saudita-indiano, e apresentam doença geralmente mais branda, mas não assintomática (AKINSHEYE et al., 2011). Neste estudo, dois pacientes apresentaram-se com níveis elevados de HbF sem uso da medicação, podendo estar relacionados a um dos haplótipos citados, porém a pesquisa gênica não foi realizada.

A HbF parece reduzir a ocorrência mais algumas complicações da doença do que outras. Isso pode estar relacionado à destruição prematura de hemácias que não contêm HbF, embora a sua concentração total seja alta. Níveis mais altos de HbF foram associados com uma taxa reduzida de episódios dolorosos agudos, menos úlceras nas pernas, menos osteonecrose, síndromes torácicas agudas menos frequentes e redução da gravidade da doença. No entanto, o

nível de HbF apresentou fraca ou nenhuma associação clara com priapismo, excreção de albumina na urina, acidente vascular cerebral e infarto cerebral silencioso, pressão sanguínea sistêmica e, talvez, vasculopatia falciforme estimada pela velocidade regurgitante tricúspide (STEINBERG et al., 2009).

A falha da HbF em modular uniformemente todas as complicações da DF pode estar relacionada aos eventos fisiopatológicos que afetam a probabilidade de desenvolvimento dessas complicações. Desta forma, as complicações da doença mais intimamente ligadas à vaso-oclusão falciforme e à viscosidade do sangue parecem estar fortemente relacionadas à concentração de HbF, enquanto que as complicações associadas à intensidade da hemólise são menos afetadas (KATO et al., 2007).

Neste estudo, percebe-se menor número de crises dolorosas, úlceras em membros inferiores, osteomielite, colelitíase e retinopatia no grupo que utilizou a HU, em conformidade ao encontrado na literatura (QURESHI et al., 2018). Ainda neste mesmo grupo, houve, porém, maior número de casos de AVC e nefropatia, além de praticamente o mesmo número de casos de priapismo nos dois grupos, fato que corrobora a hipótese de não haver tanta proteção da HU em relação a essas complicações (WARE et al., 2011). Vale ressaltar, entretanto, que tais diferenças observadas entre os usuários ou não de HU não tiveram significância estatística na amostra estudada.

Além disso, quando se estuda melhor o grupo de pacientes com valores de HbF $\geq 20\%$, comparando-se o resumo dos componentes físico e mental do SF36 entre aqueles que utilizam ou não a HU, vê-se que houve diferença estatisticamente significativa no componente mental, como se o fato de estar tratando farmacologicamente a doença tivesse impacto positivo na saúde mental do indivíduo. Porém, o número de pacientes com HbF $\geq 20\%$ sem o uso HU foi baixo, o que é uma limitação para tal comparação.

Estudo jamaicano envolvendo 383 pessoas com DF com média de idade de 31 anos e *follow-up* de três anos revelou que 66% estavam em uso de HU com dose média de 21,5mg/kg/dia. Demonstrou-se que danos a órgãos e morte

prematura ainda ocorrem a despeito do uso de HU, mas que uma dose adequada, de preferência o aumento até a dose máxima tolerada, são importantes para que se consiga o efeito desejado (FITZHUGH et al., 2015). Vale ressaltar que tal estudo utilizou média de dose menor que a presente pesquisa.

Uma limitação deste estudo transversal é que as complicações crônicas foram relatadas pelos pacientes, dependendo exclusivamente do recordatório do entrevistado, podendo gerar vieses pelo esquecimento ou mesmo por falta de conhecimento acerca de suas complicações. Ressalta-se, também, que somente um centro tratador foi estudado, com realidades econômica e social próprias, podendo ser diferente de outras situações econômicas, inclusive dentro do próprio país.

Até o momento, não há um instrumento específico para avaliar a qualidade de vida de pessoas com DF, porém alguns instrumentos genéricos atendem a este propósito. Fazem-se necessárias novas pesquisas para aumentar a compreensão do impacto da qualidade de vida em adultos com DF, podendo ser útil para a promoção da saúde, visto que modifica a capacidade de exercer escolhas saudáveis, o que pode, assim, influenciar indiretamente sobre o estado da doença.

6. CONCLUSÃO

A Doença Falciforme é uma enfermidade crônica de grande impacto na qualidade de vida dos seus portadores.

O uso do questionário genérico SF-36 demonstrou prejuízo na qualidade de vida nos domínios físicos dos pacientes com DF, com piora nos casos em que houve atraso no diagnóstico; naqueles indivíduos que apontaram terem sofrido preconceito; e nos que sofriam múltiplas crises de dor. Não se observou deterioração dos componentes mentais.

O uso de hidroxiureia promoveu melhora no aspecto físico dos portadores de DF, entretanto, sem ter relação com prevalência de complicações clínicas.

Os níveis de HbF maiores ou iguais a 20% tiveram efeitos positivos no componente mental dos portadores da doença.

O Maranhão é um Estado da Federação que possui alta prevalência DF e Políticas Públicas devem ser adotadas e continuamente revisadas, inclusive considerando dados expostos nesta pesquisa.

7. REFERÊNCIAS

- AKINSHEYE, I et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: Molecular characterization of the unusually high fetal hemoglobin phenotype in African Americans. **Am J Hematol**, [s.l.], v. 87, n. 2, p.217-219, 2011.
- ALMEIDA, C. B. et al. Acute hemolytic vascular inflammatory processes are prevented by nitric oxide replacement or a single dose of hydroxyurea. **Blood**, [s.l.], v. 126, n. 6, p.711-720, 2015.
- AMR, M. A et al. Health related quality of life among adolescents with sickle cell disease in Saudi Arabia. **Pan Afr Med J**, v. 8, n. 10, p.1-16, 2011.
- ANDONG, A. M. et al. Chronic complications and quality of life of patients living with sickle cell disease and receiving care in three hospitals in Cameroon: a cross-sectional study. **Bmc Hematology**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-7, 2017.
- ASNANI, M. et al. Quality of life in patients with sickle cell disease in Jamaica: rural-urban differences. **Rural Remote Health**, v. 8, n. 2, Epub. 890, 2008.
- BAIR, M. J. et al. Depression and Pain Comorbidity: a literature review. **Arch Intern Med**, [s.l.], v. 163, n. 20, p.2433-2437, 2003.
- BARSAGLINI, R. A. et al. Qualidade de vida e cuidado às pessoas com doença falciforme. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, [s.l.], v. 19, n. 52, p.195-200, 2015.
- BASHAYREH, A. Opioidphobia and Cancer Pain Management. **J Pediatr Hematol Oncol**, [s.l.], v. 33, p.60-61, 2011.
- BELFER, I et al. A GCH1 haplotype confers sex-specific susceptibility to pain crises and altered endothelial function in adults with sickle cell anemia. **Am J Hematol**, [s.l.], v. 89, n. 2, p.187-193, 2014.
- BERGER, E. et al. Sickle Cell Disease in Children. **Arch Pediatr Adolesc Med**, [s.l.], v. 163, n. 3, p.251-259, 2009.
- BHAUMIK, K. Fetal hemoglobin synthesis in sickle cell anemia: some molecular considerations. **Am J Hematol**, v. 46, n. 2, p.101-6, 1994.
- BOWLING, A. Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. **J Public Health**, v. 27, n. 3, p.281-291, 2005.
- BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil (1988). Brasília, DF, Senado Federal, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº 822, de 6 de junho de 2001. Cria o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 6 de junho de 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 872 de 6 de novembro de 2002. Doença Falciforme – Hidroxiureia. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**. Brasília, DF, 6 de novembro de 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à saúde. Departamento de Programa de Saúde. Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Sistema Único de Saúde – SUS: dados epidemiológicos, assistência médica. **Doenças cardiovasculares no Brasil**. Brasília, DF, v.26, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme: condutas básicas para tratamento**. Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n. 05, de 19 de fevereiro de 2018. **Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas de Doença Falciforme**. Brasília, DF, 2018.

BRAWLEY, O.W. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. **Ann Intern Med**, v. 148, n. 12, p.932-8, 2008.

BUCHANAN, G. R. Sickle Cell Disease. **Hematology**, [s.l.], v. 2004, n. 1, p.35-47, 2004.

CAMPOS, M. O.; NETO J. F. R. Qualidade de vida: um instrumento para promoção da saúde. **Rev Baian S Públic**, vol. 32, n. 2, p.232-240, 2008.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J A. A doença falciforme no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 3, p.204-206, 2007.

CARVALHO, A. L. O. **Qualidade de vida de mulheres negras com anemia falciforme: implicações de gênero**. 2010.100 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Uptodate: newborn screening for sickle cell disease – California, Illinois, and New York. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.49, Epub.729, 2000.

CHARACHE, S. et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. **N Engl J Med**, [s.l.], v. 332, n. 20, p.1317-1322, 1995.

- CICONELLI, R. M. **Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “Medical Outcomes Study 36- Item Short-Form Health Survey (SF-36)”**. 1997. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1997.
- COBO, V. A. et al. Sexuality and sickle cell anemia. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 35, n. 2, p.89-93, 2013.
- COLAK, D. et al. Morphine: patient knowledge and attitudes in the central anatolia part of Turkey. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 15, n. 12, p.4983-8, 2014.
- CONTOPOULOS-IOANNIDIS D. G. et al. Reporting and interpretation of SF-36 outcomes in randomised trials: systematic review. **BMJ**, vol. 338, Epub.3006, 2009.
- COOK, J. E.; MEYER, J. Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood cells and chronic leg ulcer. **Arch Intern Med**, v. 16, p.644-651. 1915.
- DARBARI, D. S. et al. Markers of Severe Vaso-Occlusive Painful Episode Frequency in Children and Adolescents with Sickle Cell Anemia. **J Pediatr**, [s.l.], v. 160, n. 2, p.286-290, 2012.
- DeSALVO, K. B. et al. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. **Gen Intern Med**, v. 21, n. 3, p.267-75, 2006.
- ESTEPP, J. H. et al. A clinically meaningful fetal hemoglobin threshold for children with sickle cell anemia during hydroxyurea therapy. **Am J Hematol**, [s.l.], v. 92, n. 12, p.1333-1339, 2017.
- FELIX, A. A. et al. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. 3, p.203-208, 2010.
- FEENY, D. Health-related quality-of-life data should be regarded as a vital sign. **J Clin Epidemiol**, v. 66, n. 7, p.706-9, 2013.
- FERREIRA S.L.; CORDEIRO R.C. Qualidade de vida e cuidados às pessoas com doença falciforme. Salvador. EDUFBA, 2013.
- FIGUEIRO, A. V. M.; RIBEIRO, R.L.R. Vivência do preconceito racial e de classe na doença falciforme. **Saude soc**, v. 26, n. 1, p.88-99, 2017.
- FITZHUGH, C.D. et al. Hydroxyurea-Increased Fetal Hemoglobin Is Associated with Less Organ Damage and Longer Survival in Adults with Sickle Cell Anemia. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 11, p.0141706-0141719, 2015.

FREITAS, S. L. F et al . Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. **Rev Bras Enferm**, v. 71, n. 1, p.195-205, 2018.

GARDNER, K. et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. **Blood**, v. 128, n. 10, p.1436-1438, 2016.

GREEN, N. S.; BARRAL, S. Emerging science of hydroxyurea therapy for pediatric sickle cell disease. **Pediatr Res**, [s.l.], v. 75, n. 1-2, p.196-204, 2013.

HART, P. D. et al. Evaluation of the Short-Form Health Survey (SF 36) using the Rasch Model. **Am J Public Health Res**, vol. 3, n. 4, p. 136 – 147, 2015.

HASSELL, K.L. et al. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. **Am J Prev Med**, v. 38, n. 4, S.512-21, 2010.

HAYMANN, J. P. et al. Renin-angiotensin system blockade promotes a cardio-renal protection in albuminuric homozygous sickle cell patients. **Br J Haematol**, [s.l.], v. 179, n. 5, p.820-828, 2017.

HERRICK J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Arch Intern Med**, v. 6, n. 5, p.517-521, 1910.

HULIHAN, M. et al. CDC Grand Rounds: Improving the Lives of Persons with Sickle Cell Disease. **Mmwr Morb Mortal Wkly Rep**, [s.l.], v. 66, n. 46, p.1269-1271, 2017.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional por Estados: educação 2018**. Rio de Janeiro, 2018.

KASSIM, A. A. et al. How I treat and manage strokes in sickle cell disease. **Blood**, [s.l.], v. 125, n. 22, p.3401-3410, 2015.

KATO, G. J.; STEINBERG, M.H.; GLADWIN, M.T. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. **Am J Hematol**, v. 84, p. 618-625, 2009.

KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 4, Epub. 18010, 2018.

KATO, G. J.; GLADWIN, M.T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Rev**, v. 21, n. 1, p.37-47, 2007.

LE, P. Q. et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. **Pediatr Blood Cancer**, [s.l.], v. 62, n. 11, p.1956-1961, 2015.

LEBENSBURGER, J. D. et al. Hydroxyurea therapy of a murine model of sickle cell anemia inhibits the progression of pneumococcal disease by down-modulating E-selectin. **Blood**, [s.l.], v. 119, n. 8, p.1915-1921, 2011.

LIMA, A. R. G. et al. Trends in mortality and hospital admissions of sickle cell disease patients before and after the newborn screening program in Maranhão, Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, [s.l.], v. 37, n. 1, p.12-16, 2015.

LINS, L.; CARVALHO, F. M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. **SAGE Open Medicine**, v. 4, p. 1-12, 2016.

LOBO, C. L.C et al. Crises dolorosas na doença falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. 3, p.247-258, 2007.

LOBO, C. L. C et al. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. **Br J Haematol**, [s.l.], v. 161, n. 6, p.852-860, 2013.

LOU, T. et al. Hydroxyurea Generates Nitric Oxide in Human Erythroid Cells: Mechanisms for γ -Globin Gene Activation. **Exp Bio Med**, [s.l.], v. 234, n. 11, p.1374-1382, 2009.

MA, Q. et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: genetic determinants of response to hydroxyurea. **Pharmacogenomics J**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.386-394, 2007.

MARLOWE K. F.; CHICELLA M. F. Treatment of sickle cell pain. **Pharmacotherapy**, vol. 22, n. 4, p.484-91, 2002.

MCGANN, P. T.; WARE, R E. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? **Curr Opin Hematol**, v. 18, n. 3; p.158-165, 2011.

MEGARI, K. Quality of Life in Chronic Disease Patients. **Health Psychol Res**, v. 1, n. 3, Epub. 27, 2013.

NDIAYE, M. et al. Ulcères de jambe au cours de la drépanocytose: étude rétrospective de 40 cas. **Ann Dermatol Venereol**, [s.l.], v. 143, n. 2, p.103-107, 2016.

OLUJOHUNGBE, A.; BURNETT, A. L. How I manage priapism due to sickle cell disease. **Br J Haematol**, [s.l.], v. 160, n. 6, p.754-765, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. WHOQOL GROUP. The World Health Organisation Quality Of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organisation. Soc Sci Med[Internet]. 1995. Disponível

em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8560308>. Acessado em: 18 de abril de 2019.

PAIKARI, A.; SHEEHAN, V. A. Fetal haemoglobin induction in sickle cell disease. **Br J Haematol**, [s.l.], v. 180, n. 2, p.189-200, 2017.

PEREIRA, S. A. S. et al. Sickle Cell Disease: quality of life in patients with hemoglobin SS and SC disorders. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 35, n. 5, p.325-331, 2013.

PLATT et al. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. **J Clin Invest**, vol. 74, n. 2, p.652-6, 1984.

QURESHI, A. et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease. **Br J Haematol**, [s.l.], v. 181, n. 4, p.460-475, 2018.

ROBERTI, M. R. F. et al. Avaliação da qualidade de vida em portadores de doença falciforme do Hospital das Clínicas de Goiás, Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. 6, p.449-454, 2010.

SANTOS, J. P.; GOMES NETO, M. Sociodemographic aspects and quality of life of patients with sickle cell anemia. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 35, n. 4, p.242-245, 2013.

SELIM, A. J. et al. Updated U.S. population standard for the Veterans RAND 12-item Health Survey (VR-12). **Qual Life Res**, v. 18, n. 1, p.43-52, 2009.

SERJEANT, G. R. et al. The Natural History of Sickle Cell Disease. **Cold Spring Harb Perspect Med**, [s.l.], v. 3, n. 10, p.011783-011783, 2013.

SKEVINGTON, S. M.; McCRATE, F. M. Expecting a good quality of life in health: assessing people with diverse diseases and conditions using the WHOQOL-BREF. **Health Expect**, v.15, p.49-62, 2012.

SPIRES, R. Ocular manifestations of sickle cell disease. **J Ophthalmic Nurs Technol**, [S.l.], v. 14, n. 2, p.74-7, 2005.

STEINBERG, M. H. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. **Br J Haematol**, [s.l.], v. 129, n. 4, p.465-481, 2005.

STEINBERG, M. H. Sickle Cell Anemia, the First Molecular Disease: Overview of Molecular Etiology, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. **The Scientific World Journal**, [s.l.], v. 8, p.1295-1324, 2008.

STEINBERG M.H et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **JAMA**, vol. 289, n. 13, p.1645-51, 2003.

STEINBERG M. H., FORGET B. G., HIGGS D. R., WEATHERALL D. J. Disorders of Hemoglobin: **Genetics, Pathophysiology, Clinical Management (2nd ed)**. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2009.

STEWART A. L. et al. The MOS Short-Form General Health Survey: reliability and Validity in a patient population. **Med Care**, vol. 26, p.724-35, 1988.

STUART, M. J.; NAGEL, R. L. Sickle-cell disease. **The Lancet**, [s.l.], v. 364, n. 9442, p.1343-1360, 2004.

VICHINSKY, E. P. et al. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. **N Engl J Med**, [s.l.], v. 342, n. 25, p.1855-1865, 2000.

VILELA, R. Q. B. et al. Quality of life of individuals with sickle cell disease followed at referral centers in Alagoas, Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 34, n. 6, p.442-446, 2012.

VOSKARIDOU, E. et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). **Blood**, [s.l.], v. 115, n. 12, p.2354-2363, 2009.

WARE, J. E. et al. Comparasion of health outcomes at a health maintenance organization with those of fee-for-service care. **Lancet**, vol. 1, p.1017-1022, 1986.

WARE, J. E.; SHERBOURNE C. D. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF- 36): conceptual framework and item selection. **Med. Care**, vol. 30, p.473-83, 1992.

WARE, J. E. SF-36 Health Survey. **Manual and Interpretation Guide**. New England Medical Center (Boston), 1993.

WARE, J. E.; GANDEK B. The SF-36 Health survey: development and use in mental health research and the IQOLA Project. **Int J Health**, vol, 23, p.49-73, 1994.

WARE, J. E. SF-36 health survey update. **Spine**, v. 15; n. 25, p.3130-9, 2000.

WARE, J. E. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of hydroxyurea treatment for children with sickle cell anemia. **Blood**, [s.l.], v. 118, n. 18, p.4985-4991, 2011.

WIEBE, S. et al. Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. **J Clin Epidemiol**, v. 56, n. 1, p. 52-60, 2003.

12. ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

UFMA - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO MARANHÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DO MARANHÃO

Pesquisador: Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70777317.3.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.530.036

Apresentação do Projeto:

Doença falciforme (DF) é um termo genérico usado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio da hemoglobina S. Estudos destacam-na como a alteração genética mais comum no mundo, sendo mais predominante na população negra. Dados do Ministério da Saúde estimam o nascimento de 3.500 crianças com a patologia a cada ano, evidenciando a relevância epidemiológica da doença no país. A terceira maior população afetada encontra-se no Maranhão, com incidência aproximada de 1 pessoa doente para cada 1.400 nascidos vivos. As complicações da DF decorrentes da falcização incluem anemia hemolítica crônica de intensidade moderada ou grave, episódios dolorosos e intermitentes de vaso-oclusão, a síndrome torácica aguda de repetição, acidentes vasculares cerebrais, priapismo, alterações ósseas, hipertensão pulmonar, úlceras de membros inferiores por mais de três meses, nefropatia e retinopatia proliferativa que tem sido também reconhecidas como graves complicações, particularmente em adultos. O principal medicamento utilizado no tratamento da DF, visando redução de tais manifestações clínicas associadas, é a hidroxiureia (HU) que eleva a produção de hemoglobina Fetal. O objetivo do presente estudo é avaliar a qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de doença falciforme. Busca-se também avaliar a incidência de complicações clínicas e o impacto dos níveis de hemoglobina, hemoglobina fetal, reticulócitos e desidrogenase láctica, na qualidade de vida desses pacientes. Outro objetivo secundário é comparar a qualidade de vida entre portadores de doença falciforme residentes em zona rural e zona urbana e entre usuários e

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 2.530.036

não-usuários de hidroxiureia para tratamento de doença falciforme. Os voluntários alocados serão entrevistados pelo pesquisador para preenchimento de formulário sociodemográfico com informações sobre: idade, gênero, estado civil, cor da pele, local de residência (zona urbana ou rural), nível de escolaridade, ocupação, religião, renda mensal, além de dados antropométricos (peso e altura). Em seguida, serão colhidas informações para caracterização da doença, como idade ao diagnóstico, classificação da doença, complicações crônicas (acidente vascular encefálico, úlceras de perna por mais de três meses, apneia do sono, priapismo, miocardiopatia, osteomielite, enurese, artrite séptica, dor crônica, tolerância a opioide, nefropatia, hipertensão pulmonar, colelitíase, retinopatia e síndrome torácica aguda), comorbidades (hipertensão arterial, diabetes melitus, hepatite B, hepatite C, HIV ou outros), uso de hidroxiureia, ocorrência de crises álgicas e transfusões nos últimos 12 meses. Dados de testes laboratoriais solicitados em consulta de rotina no HEMOMAR (concentração de hemoglobina, contagem de reticulócitos, dosagem de desidrogenase láctica e nível de hemoglobina fetal) serão registrados na ocasião do preenchimento do questionário. Para avaliação da qualidade de vida, os voluntários responderão à versão brasileira do questionário SF-36. Tendo em vista a alta prevalência da doença falciforme no Brasil, especialmente no estado do Maranhão, e sendo o Hemomar o hemocentro responsável pelo atendimento de toda a população afetada do estado, espera-se que este trabalho avalie a qualidade de vida de tais pacientes, correlacionando com as complicações crônicas advindas da falcização. Estima-se conhecer o perfil laboratorial, quantificando o uso de hidroxiureia e qual seu impacto nesta população. Dessa forma, pretende-se ampliar o conhecimento sobre o perfil sociodemográfico e características que possam impactar na qualidade de vida destes pacientes contribuindo até mesmo para adequação dos protocolos clínicos e terapêuticos à realidade de nossa população e permitindo a realização de estudos futuros. Vale ressaltar que, baseando-se nos resultados obtidos, poderemos alcançar melhorias na assistência deste grupo resgatando sua auto-estima e aumentando o conhecimento sobre sua patologia. Esperase, ainda, que tal estudo gere como produção científica, artigos para publicação em periódicos indexados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de doença falciforme.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a incidência de complicações clínicas e seu impacto na qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de doença falciforme;
- Verificar os níveis de hemoglobina fetal (HbF) e avaliar seu impacto na qualidade de vida em

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 2.530.036

pacientes com diagnóstico de doença falciforme;

- Verificar os níveis de hemoglobina (Hb), reticulócitos e desidrogenase láctica (DHL) e avaliar seus impactos na qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de doença falciforme;
- Comparar qualidade de vida entre portadores de doença falciforme residentes em zona rural e zona urbana;
- Comparar qualidade de vida entre usuários e não-usuários de hidroxiureia para tratamento de doença falciforme.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Trata-se de um estudo observacional, com preenchimento de questionários e dados de prontuário, como resultados de exame, sem riscos adicionais para o participante além daqueles relacionados à coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina (como leve hematoma no local de punção venosa), solicitados em consulta com o médico hematologista assistente.

Benefícios:

Tal estudo propicia uma análise da situação epidemiológica, socioeconômica e da assistência prestada à doença falciforme em nosso estado, tornando seus resultados estratégicos para desenvolvimento e readequação de protocolos clínicos, planejamento operacional de serviços de saúde, alocação de recursos e na elaboração, adequação e fortalecimento de políticas públicas de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa esta elaborada com todos os elementos necessários ao seu pleno desenvolvimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram entregues e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

**UFMA - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO MARANHÃO**



Continuação do Parecer: 2.530.036

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_936608.pdf	16/01/2018 17:01:28		Aceito
Outros	jJUSTIFICATIVA.docx	16/01/2018 16:59:55	Maria do Socorro de Sousa Cartágenes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	16/01/2018 16:46:32	Maria do Socorro de Sousa Cartágenes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/09/2017 10:43:58	Maria do Socorro de Sousa Cartágenes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	25/09/2017 10:43:25	Maria do Socorro de Sousa Cartágenes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projplatbrasil.docx	25/09/2017 10:43:00	Maria do Socorro de Sousa Cartágenes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projplatbrasil.pdf	25/09/2017 10:42:26	Maria do Socorro de Sousa Cartágenes	Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	25/09/2017 10:38:14	Maria do Socorro de Sousa Cartágenes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 07 de Março de 2018

**Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)**

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente (1) Muito boa (2) Boa (3) Ruim (4) Muito ruim (5)

2. Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito melhor agora do que um ano atrás (1)

Um pouco melhor agora do que um ano atrás (2)

Quase a mesma de um ano atrás (3)

Um pouco pior agora do que um ano atrás (4)

Muito pior agora do que um ano atrás (5)

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você tem dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quanto?

ATIVIDADES	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
A. Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos...	1	2	3
B. Atividades moderadas, tais como mover urna mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa...	1	2	3
C. levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
D. subir vários lances de escadas	1	2	3
E. subir um lance de escada	1	2	3
F. curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
G. andar mais que um quilômetro	1	2	3
H. andar vários quarteirões	1	2	3
I. andar um quarteirão	1	2	3
J. tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?

	SIM	NÃO
A. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B. Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
D. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	SIM	NÃO
A. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B. Realizou menos do que você gostaria?	1	2
C. Não trabalhou ou não fez qualquer atividade com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma (1) Ligeiramente (2) Moderadamente (3) Bastante (4) Extremamente (5)

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas quatro semanas?

Nenhuma (1) Muito leve (2) Leve (3) Moderada (4) Grave (5) Muito Grave (6)

8. Durante as últimas 4 semanas quanto a dor interferiu em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora como dentro de casa)?

De maneira nenhuma (1) Um pouco (2) Moderadamente (3) Bastante (4) Extremamente (5)

9. Estas questões são como você se sente, e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Um boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada possa animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
E. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
I. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

- Todo o tempo (1)
 A maior parte do tempo (2)
 Alguma parte do tempo (3)
 Uma pequena parte do tempo (4)
 Nenhuma parte do tempo (5)

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitiva- mente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitiva mente falsa
A. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
B. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que conheço	1	2	3	4	5
C. Eu acho que minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
D. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO C – ROTEIRO PARA CÁLCULO DO SF-36

Fase I: Ponderação dos dados

QUESTÃO	PONTUAÇÃO
01	Se a resposta for: 1. 5,0 2. 4,4 3. 3,4 4. 2,0 5. 1,0
02	Manter o mesmo valor
03	Soma de todos os valores
04	Soma de todos os valores
05	Soma de todos os valores
06	Se a resposta for: 1. 5 2. 4 3. 3 4. 2 5. 1
07	Se a resposta for: 1. 6,0 2. 5,4 3. 4,2 4. 3,1 5. 2,2 6. 1,0
08	A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7 Se 7 =1 e se 8=1, o valor da questão é 6 Se 7=2 a 6 8=1, o valor da questão é 5 Se 7=2 a 6 8=2, o valor da questão é 4 Se 7=2 a 6 8=3 o valor da questão é 3 Se 7=2 a 6 8=4 o valor da questão é 2 Se 7=2 a 6 e se 8=5, o valor da questão é 1 Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte: Se a resposta for 1, a pontuação será 6 Se a resposta for 2, a pontuação será 4,75 Se a resposta for 3, a pontuação será 3,5 Se a resposta for 4, a pontuação será 2,25 Se a resposta for 5, a pontuação será 1,0
09	Nesta questão, a pontuação para os itens a,d,e,h deverá seguir a seguinte orientação: Se a resposta for 1, o valor será 6 Se a resposta for 2, o valor será 5 Se a resposta for 3, o valor será 4 Se a resposta for 4, o valor será 3 Se a resposta for 5, o valor será 2 Se a resposta for 6, o valor será 1 Para os demais itens (b,c,f,g,i), o valor será mantido o mesmo

10	Considerar o mesmo valor
11	Nesta questão, os itens deverão ser somados, porém nos itens b e d deve-se seguir a seguinte pontuação: Se a resposta for 1, o valor será 5 Se a resposta for 2, o valor será 4 Se a resposta for 3, o valor será 3 Se a resposta for 4, o valor será 2 Se a resposta for 5, o valor será 1

Fase II: Cálculo do RAW SCALE

Nesta fase, transformam-se os valores das questões anteriores em notas de 8 domínios, que variam de 0 a 100, onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de *raw scale*, porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

DOMÍNIOS:

1. Capacidade Funcional
2. Limitação por aspectos físicos
3. Dor
4. Estado geral de Saúde
5. Vitalidade
6. Aspectos sociais
7. Aspectos Emocionais
8. Saúde Mental

Fórmula para cálculo de Domínio:

$$\text{Domínio} = \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação do escore}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação do escore são fixos e estão estipulados na tabela abaixo:

DOMÍNIO	PONTUAÇÃO DA(S) QUESTÃO(ÕES) CORRESPONDENTES	LIMITE INFERIOR	VARIACÃO (ESCORE RANGE)
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07+08	2	10
Estado geral de saúde	01+11	5	20
Vitalidade	09 (somente p/ os itens a+e+g+i)	4	20
Aspectos sociais	06+10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente p/ os itens b+c+d+f+h)		

13. APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DO MARANHÃO”

Pesquisadora: Camila Freitas de Andrade Rodrigues – Médica Hematologista – CRM-MA 6894.

Orientador Responsável: Prof. Dr. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes.

Instituições Envolvidas: Centro de Hematologia do Maranhão (HEMOMAR) e Universidade Federal do Maranhão.

1. INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Como médica hematologista do Ambulatório de Doenças Hematológicas do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR), convido você (ou aquele por quem você for responsável) a participar desta pesquisa para a avaliação da qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de doença falciforme.

Devido à alta prevalência em nosso meio, a doença falciforme pode ser vista como uma patologia crônica que pode afetar a vida do paciente em vários aspectos. Desta forma, conhecer sua percepção sobre o convívio com essa doença e o impacto sobre sua qualidade de vida se faz importante para o entendimento global deste assunto e propiciar uma melhora no atendimento. Além disso, relacionar dados de exames laboratoriais (dosagem de hemoglobina total, contagem de leucócitos e plaquetas, número de reticulócitos, desidrogenase láctica e concentração de hemoglobina fetal) com sua qualidade de vida trará informações importantes a respeito do nível ideal desses exames que fazem os pacientes se sentirem melhor.

Inicialmente, o pesquisador preencherá um formulário com dados sociodemográficos e com informações gerais sobre sua doença. Em seguida, você (ou aquele por quem você for responsável) responderá um questionário chamado “SF-36”, contendo 36 itens, a respeito de como vai sua vida. Para isto, serão gastos aproximadamente 15 minutos.

Além disso, serão utilizados dados dos exames laboratoriais descritos acima, que já são colhidos e dosados normalmente no HEMOMAR em consulta de rotina com o médico hematologista assistente. A coleta de sangue será feita por um profissional treinado, como já ocorre usualmente em suas consultas.

2. RISCOS E BENEFÍCIOS

Em nenhum momento haverá danos ou riscos à saúde do participante ao responder os questionários. Esta pesquisa terá como benefício o maior conhecimento sobre a qualidade de vida em pacientes com anemia falciforme, o que poderá ajudar a melhorar o atendimento de outros pacientes com o mesmo diagnóstico.

3. LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

Sua participação é voluntária. Se, por qualquer motivo, não desejar mais participar, você (ou quem você representa) terá direito de sair da pesquisa a qualquer momento, sem que isso provoque prejuízo ao seu tratamento. Todas as informações sobre você serão mantidas em sigilo, sendo preservadas sua identidade e privacidade.

4. CUSTOS, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO

A participação neste estudo não acarretará custos a mais para você e nem implicará em maior número de retornos ao ambulatório. Apesar disso, você não terá direito a remuneração ou indenização financeira por participar dessa pesquisa.

5. ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS E RECLAMAÇÕES

A qualquer momento, você poderá pedir novos esclarecimentos, fazer críticas e reclamações sobre o questionário aplicado através dos seguintes contatos:

1. Pesquisadora: Camila Freitas de Andrade Rodrigues – telefone (98) 98282-8585.
2. Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão – telefone (98) 3272-8708.

DECLARAÇÃO FINAL

Após ter recebido explicações detalhadas e claras sobre o estudo e ter esclarecido todas as minhas dúvidas,

EU, _____,
decido que aceito responder o questionário.

Recebi uma cópia deste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, ao qual tive oportunidade de ler. Por exposto, assino abaixo:

_____ Data __/__/____
Assinatura do voluntário ou responsável legal

_____ Data __/__/____
Assinatura do responsável por explicar este Termo de Consentimento

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR

TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR

Título da Pesquisa: “QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DO MARANHÃO”

Pesquisadora: Camila Freitas de Andrade Rodrigues – Médica Hematologista – CRM-MA 6894

Orientador Responsável: Prof. Dr. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

Instituições Envolvidas: Centro de Hematologia do Maranhão (HEMOMAR) e Universidade Federal do Maranhão.

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DO MARANHÃO”**. Seus pais (ou seus responsáveis) permitiram que você participe. Queremos saber sobre sua qualidade de vida e se a doença falciforme e suas complicações têm interferência no seu dia-a-dia. Os adolescentes que irão participar dessa pesquisa têm de 14 a 17 anos de idade, além de outros participantes adultos. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser: é um direito seu e não haverá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no HEMOMAR, onde você responderá a um questionário com perguntas sobre como está indo sua vida, além de conter informações sobre sua doença e resultados de exames que já fazem parte de sua consulta de rotina. A pesquisa é considerada segura e seu resultado vai nos permitir entender melhor sobre sua doença e lhe oferecer um tratamento mais direcionado a suas principais queixas.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar os adolescentes que participaram da pesquisa.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar imediatamente ou me ligar pelo telefone (98) 98282-8585.

Eu _____ aceito participar da pesquisa **“QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME NO ESTADO DO MARANHÃO”**, que tem o objetivo principal de saber como vai minha vida e como as complicações de minha doença afetam o meu dia a dia. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

São Luís – MA , ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

APÊNDICE C – FORMULÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E DA DOENÇA

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E DA DOENÇA

1. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
DATA DE APLICAÇÃO:	___ / ___ / ___
NOME:	
NASCIMENTO:	___ / ___ / ___
GÊNERO:	() Masculino () Feminino
ESTADO CIVIL:	() Solteiro () Casado / União estável () Separado / Divorciado () Viúvo
COR DA PELE:	() Branca () Parda () Amarela () Negra
RESIDÊNCIA:	() São Luís: () zona urbana () zona rural () Outra cidade: _____ () zona urbana () zona rural
ESCOLARIDADE:	() Analfabeto () Sabe ler e escrever () Fundamental Incompleto () Fundamental Completo () Médio Incompleto () Médio Completo () Superior Incompleto () Superior Completo
OCUPAÇÃO:	
RELIGIÃO:	() Católica () Evangélica () Espírita () Outras
RENDA FAMILIAR:	() < 1 salário mínimo (base salarial 2017) () 1 a 2 salários mínimos () 3 a 5 salários mínimos () > 5 salários mínimos
PESO EM KG:	
ALTURA EM CM:	
2. DADOS SOBRE A DOENÇA	
IDADE AO DIAGNÓSTICO	() < 1 ano de idade () 1 a 5 anos de idade () 6 a 15 anos de idade () > 15 anos de idade
TIPO DE DOENÇA FALCIFORME	() SS () S β 0 () Outros () SC () S β +
PRECONCEITO COM A DOENÇA	() Sim () Não

COMPLICAÇÕES	<input type="checkbox"/> Acidente vascular encefálico <input type="checkbox"/> Úlceras de perna por mais de 3 meses <input type="checkbox"/> Priapismo <input type="checkbox"/> Miocardiopatia <input type="checkbox"/> Osteomielite/necrose asséptica fêmur <input type="checkbox"/> Enurese <input type="checkbox"/> Dor crônica <input type="checkbox"/> Tolerância a opioide <input type="checkbox"/> Nefropatia <input type="checkbox"/> Hipertensão pulmonar <input type="checkbox"/> Colelitíase <input type="checkbox"/> Retinopatia <input type="checkbox"/> Síndrome torácica aguda
COMORBIDADES	<input type="checkbox"/> Hipertensão arterial <input type="checkbox"/> Diabetes melitus <input type="checkbox"/> Hepatite B <input type="checkbox"/> Hepatite C <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Outras: _____
CRISES DE DOR NOS ÚLTIMOS 12 MESES	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> < 3 episódios <input type="checkbox"/> ≥ 3 episódios
FEZ USO DE OPIOIDE NOS ÚLTIMOS 12 MESES (Morfina, Metadona, Tramadol, Codeína, etc)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
No. INTERNAÇÕES NOS ÚLTIMOS 12 MESES	<input type="checkbox"/> < 3 <input type="checkbox"/> ≥ 3
TRANSFUSÕES SANGUÍNEAS NOS ÚLTIMOS 12 MESES	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> < 10 bolsas <input type="checkbox"/> ≥ 10 bolsas
USUÁRIOS DE HIDROXIUREIA	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Dose: _____ Tempo de uso: <input type="checkbox"/> < 6 meses <input type="checkbox"/> ≥ 6 meses
3. DADOS LABORATORIAIS	
HEMOGLOBINA (g/dL) _/_/_	
LEUCÓCITOS(ce/mm ³) _/_/_	
PLAQUETAS (ce/ mm ³) _/_/_	
ELETROFORESE DE HEMOGLOBINA (%) _/_/_	HbS: _____ HbA: _____ HbF: _____ HbA2: _____ HbA1: _____ HbC: _____ Outras: _____
RETICULÓCITOS(quantidade/ mm ³) _/_/_	
DHL (U/ L) _/_/_	

10. ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO

10.1 Artigo

REVISTA: BMC PUBLIC HEALTH

Submission ID: PUBH-D-19-03185

Submitted in July 26th 2019

QUALIS – B1 de Medicina II



Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	PUBH-D-19-03185	PHYSICAL AND MENTAL ASPECTS OF PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE: A PORTRAIT OF QUALITY OF LIFE IN A DEVELOPING COUNTRY	26 Jul 2019	26 Jul 2019	New Submission at Technical Check

TITLE: PHYSICAL AND MENTAL ASPECTS OF PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE: A PORTRAIT OF QUALITY OF LIFE IN A DEVELOPING COUNTRY

AUTHORS

1. Camila Freitas de Andrade Rodrigues
Postgraduate Program in Adult Health
Centre for Biological and Health Sciences
Federal University of Maranhão
São Luís – Maranhão – Brazil
Orcid: 0000-0001-9777-8318
2. Thiago Alves Rodrigues
Postgraduate Program in Adult Health
Centre for Biological and Health Sciences
Federal University of Maranhão
São Luís – Maranhão - Brazil
Orcid: 0000-0003-3086-6844
3. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes
Postgraduate Program in Adult Health
Centre for Biological and Health Sciences
Federal University of Maranhão
São Luís – Maranhão - Brazil
Orcid: 0000-0002-2300-5248

CORRESPONDENCE

Camila Freitas de Andrade Rodrigues
Postgraduate Program in Adult Health
Centre for Biological and Health Sciences
Federal University of Maranhão
São Luís – Maranhão – Brazil
Address: Rua do Farol, n. 05, Ed Porto Real, Ap 1101, São Luís – MA – Brazil
Email: camila.freitas@superig.com.br

TITLE: PHYSICAL AND MENTAL ASPECTS OF PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE: A PORTRAIT OF QUALITY OF LIFE IN A DEVELOPING COUNTRY

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed at analysing quality of life (QOL) indicators of patients with sickle cell disease (SCD) in treatment, investigating the epidemiological, socioeconomic and care situation provided to patients with SCD in the State of Maranhão, one of the poorest states of Brazil. **METHODS:** A cross-sectional study was carried out from March 2018 to February 2019, with the application of a generic quality of life questionnaire, SF-36, to patients attending a referral center for treatment of hemoglobinopathies in the State of Maranhão. 113 patients with SCD were interviewed and sociodemographic data, disease characteristics and laboratory tests (hemogram, foetal haemoglobin, DHL and reticulocytes) were collected. The SF-36 questionnaire was then applied. **RESULTS:** Most of the 113 patients were female, with a mean age of 26 years, declaring themselves to be of brown colour and living in the interior of the State. Most were unemployed, having low income and low schooling. About 92% were of the SS subtype, the most serious subtype. The percentage of neonatal diagnosis was only 27.4%. Regarding the SF-36 questionnaires, quality of life was classified as poor in relation to the physical component and good in the mental component. The use of hydroxyurea, the only medication approved in Brazil for the control and prevention of pain, promoted an improvement in the physical appearance of patients with SCD, howbeit, with no relation to the prevalence of clinical complications. **CONCLUSIONS:** The use of the SF-36 generic questionnaire showed impairment in the quality of life in the physical domains of patients with SCD, worsening in cases in which there was delayed diagnosis; in those individuals who claimed to have suffered prejudice; and in patients hospitalised for pain attacks. No deterioration of the mental components was observed. This scenario implies a need for government action sensitive to this public health problem.

KEYWORDS: Sickle cell disease; quality of life; SF-36 questionnaire

1. INTRODUCTION

Since sickle cell disease (SCD) is a chronic and therefore debilitating disease, especially when it occurs in the most severe forms, it can interfere with patients' ability to perform their daily activities, causing temporary or permanent disability, as well as irreversible damage to the functioning of several organs, causing impairment to work and leading to decreased quality of life¹.

The World Health Organisation defines Quality of Life (QOL) as "the individual's perception of their position in life in the context of the culture and value system in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and interests."² The term has been used by the population in general, but has stimulated countless studies conducted by professionals who provide assistance to people affected by chronic diseases, the prevalence and survival rates of which have increased in recent decades.^{3,4}

Health-related Quality of Life has now become an important criterion in the evaluation of the effectiveness of interventions and treatments in the area. It has been used to evaluate the impact of chronic diseases on people's daily lives, and also to assess patients with the same disease but who present different criteria for the same treatment. In this evaluation, it is necessary not only to ascertain the indicators of physical functioning, but also the social, mental and emotional aspects of the repercussions of symptoms and the individual perception of well-being.^{5 - 8}

In order to evaluate QOL as an indicator of well-being, generic or specific instruments are usually used, which, through interviews conducted by professionals, generate values that serve as parameters for the identification and mapping of changes in various dimensions, such as the physical, psychological and social. General instruments related to QOL such as the SF-36 (*The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey*) questionnaire for adults, and the PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*) for children, are used to measure physical, emotional, and social functioning and permit comparisons between individuals with SCD and healthy individuals. A specific PedsQL *Sickle Cell*

Disease instrument, adapted for children diagnosed with SCD, has shown greater accuracy in evaluating QOL in the paediatric population.^{9,10}

The SF-36 questionnaire (*The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey*) was translated into Portuguese and validated by Ciconelli in 1999. This instrument was created with the purpose of being a generic questionnaire for health assessment, of easy administration and comprehension.¹¹ It is a multidimensional instrument consisting of 36 items, encompassed by eight components or domains: functional capacity, physical aspects, pain, general health, vitality, social aspects, emotional aspects, mental health, and a comparative evaluation between the current health conditions and that of one year before. It is of extreme importance in the knowledge of the patient's illness. This instrument measures both the negative (disease) and the positive (welfare) aspects.¹²

In this context, it is important to expand the discussions relating patient QOL to chronic diseases, such as SCD, an important public health problem in Brazil. The impacts on the patient's life are innumerable, coupled with various debilitating consequences. The understanding of these limitations allows us to identify problems and design appropriate interventions to modify variables that negatively interfere with the QOL^{13,14}.

Thus, the present study aimed at investigating and analysing QOL indicators of patients with SCD undergoing treatment. Considering all the characteristics of the SF-36 questionnaire and the growing interest in its application in clinical trials, it was decided to use this instrument in this study with sickle cell patients.

2. METHODS

Study design and sample

This is a cross-sectional study carried out from March 2018 to February 2019, with patients with sickle cell disease seen at a referral center for treatment of benign hematologic diseases in Maranhão, one of the poorest states in Brazil,

located in the Northeast region of the country. This research was authorised and approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Maranhão – Brazil (Number 2.530.036).

Data collection occurred from March 2018 to February 2019, totalling 12 months. Patients' routine was not impaired by participation in the research, since this was done in the interval between the consultations.

Patients with 14 years of age or older, of both genders, were included. Diagnosis of Sickle Cell Disease was performed using the haemoglobin electrophoresis - High Efficiency Liquid Chromatography Technique, at any time, given physical, mental and intellectual conditions to communicate with the researcher, provided they agreed to participate in the survey.

Those under 14 years of age were excluded from the study, as well as patients with pain crises at the time of the interview; patients with psychiatric disorders, auditory or speech deficits; and those who did not consent to participate in the research.

After a detailed explanation of the study, the interviewee signed the Informed Consent Form (ICF). Participants under the age of 18 also signed the Term of Assent of Minors, and their guardians, the ICF.

By May 2017, there were approximately 700 patients diagnosed with SCD, of whom approximately 250 were older than or equal to 14 years of age, and therefore could be included in the present study. Thus, considering a sample of 111 patients with a 15% difference in quality of life scores between patients using hydroxyurea and non-users of this drug, we have a sample of 111 patients, with a sampling error of 5% and a confidence level of 95%. For this calculation, the following formula was used:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) + e^2 \cdot (N - 1)}$$

where: n - calculated sample; N - population; Z - normal standardised

variable associated with the confidence level; p - true probability of the event; e - sampling error.

Instruments for data collection

Sociodemographic and Clinical Characteristics Form

The volunteers were interviewed by the researcher, who filled out a sociodemographic form with information on: age, gender, marital status, skin colour, place of residence (urban or rural area), level of education, occupation, religion, monthly family income, and anthropometric data (weight and height).

Afterwards, information was gathered to characterise the disease, such as age at diagnosis, disease classification, disease prejudice, chronic complications (stroke, leg ulcers for more than 3 months, priapism, myocardopathy, osteomyelitis / aseptic necrosis (hypertension, diabetes mellitus, hepatitis B, hepatitis C, HIV), occurrence of painful crises, use of opioids, pulmonary hypertension, number of transfusions in the last 12 months, and information on the use of hydroxyurea.

Data from laboratory tests requested at a routine visit (haemoglobin concentration, leukocyte and platelet count, reticulocyte count, lactic dehydrogenase dosage, and fetal hemoglobin level) were recorded at the time of filling out the form.

Quality of Life Questionnaire - SF-36

To assess quality of life, the volunteers responded to the Brazilian version of the SF-36 questionnaire. The SF-36, translated into Portuguese and validated by Ciconelli in 1999, is a generic instrument of easy administration and understanding, which considers the individual's perception of their own health status and contemplates the most representative aspects of health. It consists of 36 items, subdivided into 8 domains: "functional capacity", containing 10 items - evaluates the presence and extent of limitations related to physical capacity; "physical aspects", 4 items - evaluates the limitations on the type and quantity of

work, as well as the difficulties of doing work and activities of daily living; "pain", 2 items - evaluates the presence of pain, its intensity and its interference in activities of daily living; "general health status", 5 items - assesses how the patient feels in relation to their overall health; "vitality", 4 items - considers the level of energy and fatigue; "social aspects", 2 items - analyses the integration of the individual in social activities, "emotional aspects", 3 items - assesses the impact of psychological aspects on the well-being of the individual; "mental health", 5 items - includes questions about anxiety, depression, changes in behaviour or emotional loss of control; and psychological well-being. It also includes an item that evaluates health changes occurring in the period of one year, resulting in a worse or better health status.¹¹

The data were analysed by transforming the responses of each domain into a score from zero (0) to one hundred (100).

Statistical analysis

The data were first stored using the Excel program. The results were presented in means, standard deviation, maximum and minimum values, and in frequency tables. To characterise the study group, descriptive analyses, comparisons and correlations between the variables were performed. The Kolmogorov-Smirnov test confirmed the normality of the data. The samples were compared using Student's t-test for two groups. For more than two groups, analysis was performed with univariate analysis of variance (One-way ANOVA). For statistical analysis, the GraphPad Prism 7 Program[®] was used. The level of statistical significance was set at 5% ($p < 0.05$).

3. RESULTS

In this study, 113 patients with sickle cell disease who were followed up were evaluated, in conformity with the criteria of inclusion. The clinical and sociodemographic characteristics are described in Table 1.

Regarding the characteristics of the disease, 92% of respondents had SCD classified as HbSS, and the remainder were divided between HbSC and

HbS- β -0. Neonatal diagnosis of SCD was done by pricking the heel, in 27.43% of the sickle cell patients; 19.46% of the patients had diagnostic confirmation by age five; 27.43% between 6 and 15 years; and 25.55% only after 16 years of age.

The SF-36 quality of life questionnaires were first evaluated, all components of each domain being calculated and grouped into physical components (functional capacity, physical aspects, pain and general health) and mental components (vitality, social aspects, emotional aspects and mental health).

The means for each SF-36 sub-domain are shown in Table 2. Scores between 0 - 49 are classified as poor quality of life; in contrast, those between 50 - 100 are considered good quality of life. It can be observed that the worst scores were represented by the summary of the physical components (mean 48.19 ± 21.51 ; among them, the physical aspect was the one with the lower averages.

There was no statistically significant difference between the genders, with $p = 0.9273$ for the summary of the physical components and $p = 0.7597$ for the summary of the mental components. However, when the sub-items are analysed in isolation, functional capacity and general health status were statistically significant, with $p = 0.0056$ and $p = 0.0470$, respectively (Table 3).

In relation to the age at which the diagnosis of SCD and QOL was made, it can be observed that there was a significant difference in the summary of the mental component, with a better QOL for those who had the earliest diagnosis of SCD, that is, at less than five years of age ($p = 0.0066$) (Table 4).

When questioned about having already suffered prejudice with regard to SCD, 32.74% confirmed that they had. For this comparison, there was a significant difference both in the summary of the physical and mental components, with worse quality of life for those who had already suffered this type of insult (Table 5).

Painful crises in the 12-month period were assessed. For that, groups of patients were formed according to the frequency of occurrence of pain in this

period. No pain was reported by 12 patients; one to two crises in 41 individuals; and three or more seizures in 60 patient. The impact of pain can be verified by the inversely proportional relationship between QOL and the number of seizures, with a statistically significant p value for the summaries of both physical and the mental components (Table 6).

Of the 113 individuals who answered the questionnaire, 48, that is, 42.47% of the total, had been using hydroxyurea (HU) for more than 6 months. This drug is a ribonucleotide reductase inhibitor used to treat patients with SCD, because it increases the production of foetal haemoglobin, which protects against sickle cell crises. The average dose used was 24.16 mg / kg / day.

Patients were divided into groups according to the use of this medication for the treatment of SCD. It was observed that the SF-36 scores were better in the patients who used the medication, with statistical significance in the physical components ($p = 0,0101$) (Figure 1).

The incidence of pain crises has been shown to decrease with the use of medication, but no statistically significant difference was found between groups (Table 7). It is noteworthy that opioid use to control painful seizures was observed in 56% of the patients.

4. DISCUSSION

Chronic diseases can generate the development of physical, social and emotional problems, due to the organic dysfunctions of the underlying disease. SCD, in this scenario, also exhibits such characteristics. These complications can appear during their natural course, interfering directly in quality of life and leading to a decrease in life expectancy in this population.¹⁵

The sample investigated in the present study was comprised, in most of the cases, by women, by patients considered to be of a brown colour, of the SS genotype, having diagnosed SCD late (after five years) for the most part. Only 27.43% had been diagnosed at birth, well below expected. A study conducted in

Cameroon, a country with worse socioeconomic conditions than Brazil, showed a median age at diagnosis of 4 years of life, also below that recommended by the CDC.¹⁶ Belgium implemented the screening test for hemoglobinopathies in 1994, as well as one more database of national case registers in 2008, and already reaps fruits, with a mean age at diagnosis of 0.7 years, with an impact on the morbimortality of the disease.¹⁷ It has been demonstrated that the early diagnosis of SCD, together with the capacity of a multiprofessional team and the participation of the family and the community, plays a central role in reducing complications, as well as prolonging the life span of carriers.¹⁸

In Brazil, in 2001, the National Neonatal Screening Program was instituted. The hemoglobinopathies test is performed as part of the neonatal screening test (foot prick test), based on Order No. 822/01 of the Brazilian Ministry of Health, for the early diagnosis of the pathology.¹⁹ Thus, the results presented in this study reveal a certain fragility of the coverage of this screening test in our country, especially in the interior of the state, where 80% of the sample patients reside.

The mean low age for a chronic disease, 26 years, may reflect a reduced life expectancy for this group of people. It should be noted that the Human Development Index (HDI) for the state of Maranhão is the second lowest in Brazil (0.639) – which may also explain the lack of access to diagnostic tests and hospitals, which may influence the life expectancy of these patients. The median age of death for patients with SCD was 26.5 years in State of Bahia, 31.5 in State of Rio de Janeiro, and 30.0 in State of São Paulo. The current situation in Maranhão is comparable to that of Brazil in 1996, when the median age of death was 18.5 years.²⁰

Considering that painful seizures begin as early as childhood and, as found in this study, are the most prevalent complications in this population, these young people learn to deal early with the disease and the limitations imposed by it. In the case of young people with SCD, hospitalisations limit their satisfactory school development, making them also stigmatised for being sick and absent.²¹ In addition, SCD may create limitations on the practice of sports. For all these reasons, it is perceived that it is necessary to maintain the support of a

multidisciplinary team with psychological and social support throughout the school life of this population. However, in this study, school delay can be inferred, and partly explained, by conditions of discrimination and lack of knowledge regarding the disease, and also by school absenteeism during hospitalisations for treatment of complications. Almost half of the patients did not reach the minimum of eight years of schooling, which is considered the minimum suggested by the Brazilian Federal Constitution.

The impact of clinical conditions on the professional life of the patients evaluated was evident in this study from the low income of the ill. This exposes them to a situation of social vulnerability. A large proportion of the population studied (69%) reported monthly incomes of up to two minimum wages. The occurrence of frequent hospital admissions to manage complications, such as painful crises and the presence of osteodegenerative alterations, creates problems for such patients to remain in paid work with a formal contract; this is evidence of the presence of multiple factors that make it difficult to perform activities that generate income. One study carried out in the United Kingdom, with a different socioeconomic situation, also showed the professional difficulties and lack of job stability generated by the limitations imposed by SCD.²²

Another aspect that represents negative impact, leading to sadness and social isolation, is the prejudice and discrimination suffered by such patients. As verified in this study, patients with SCD were impaired, both in physical and mental components. This reality constitutes a deeply disturbing picture for most people with SCD, since this impairs their self-esteem, leading to the construction and perception of a negative self-image.²¹

The medians of the summaries of the physical and mental components on the SF-36 questionnaire among all interviewees (48.19 and 68.00, respectively) revealed that the physical impairment is more pronounced than the psychological. A similar study carried out in Cameroon in 2017 showed means of 47.3 and 41.0 for the physical and mental components, respectively, suggesting worse values in the latter, a finding different from that of the present research study; perhaps this could be explained by the unstable political and social

situation in that country.¹⁶ Another study, in Saudi Arabia, revealed even lower values than the Cameroonian study, probably because the SF-36 was even applied with patients during painful episodes.²³

The domain of physical aspects, one of the items of the physical component of the SF-36, is composed of four questions (related to problems with work or some daily activity due to physical health).¹¹ Concerning question four of that domain, which refers to problems with a regular daily task as a consequence of physical health, it was observed that a large majority of the population had decreased the amount of time spent on work, performing fewer tasks than they would like, and limiting their type of work or their chores, as well as referring to difficulties related to do their work or other occupations. Thus, this group of patients presented momentary incapacity for the performance of their activities, whether job-related or not, a fact that deserves attention – since they are of productive age for society.

Pain, and especially chronic pain, is now considered an important public health problem, with high prevalence in the adult population, being one of the main causes of temporary or permanent incapacity to work. Studies have shown that pain is the most persistent symptom reported in primary health care services, and is frequently accompanied by symptoms of depression and anxiety.²⁴ The results of this study show a negative correlation between quality of life of patients with SCD and pain (whether acute or chronic), i.e., the greater the intensity and symptoms, the worse is the quality of life of individuals. This was perceived in both the physical and mental domains. This deterioration is aggravated in proportion to the number of annual pain crises. Adequate control of this symptom was related to the lower rates of blood transfusions and lower frequency of hospital admissions in a year. It is important to note that a considerable variability in the frequency of painful crises between patients can be observed, depending on inherited sub-phenotypes. It has been demonstrated that haplotype GCH1, related to the nitric oxide metabolism, confers susceptibility to pain by altering endothelial function in patients with SCD.²⁵

One aspect to be highlighted is that even in this high prevalence complication, the use of opioids, drugs indicated for the management of moderate or severe pain attacks by the WHO, occurs in just a little more than 50% of the cases. Several factors may explain this moderate use of opioids in patients with SCD.²⁶

Opioids are drugs that can improve the quality of life of people with chronic pain, but which are mistakenly viewed with reservations by doctors and patients. Opiophobia is the fear of using or prescribing opioid drugs. In most cases, the phobia takes root through the myths about opium derivatives, associated with ignorance about their systemic effects. It has also been pointed out that the fear of using this type of analgesia may be related to a belief in the direct association of its prescription with the evolution of the disease or with the imminence of death.^{27,28}

In addition, many health professionals fear that when prescribing such drugs, the patient will become chemically dependent. It is known, however, that when prescribing sub-doses of analgesics it predisposes patients to adopt a "drug seeker" behaviour, due to the fear of developing dependence. In this behaviour, the demand for the drug is driven by the fear of feeling pain and not having the medicine at their disposal.²⁷ Evaluation of pain is subjective, and requires the patient's self-report. Often the health professional may tend not to rely on the description of the symptoms by the patient, associating such complaints with a possible psychological dependence. Despite the concern of health professionals, the percentage of psychological dependence in patients with sickle cell disease is only 1 to 3%.²⁶

The appropriate management of episodes of pain attacks requires continual specialised training. It is important for the chronic patient pain approach to involve a multidisciplinary team to monitor the patient continuously. This prevents each professional from providing a different service, which would result in uneven health care, without standardisation. Ensuring appropriate access to the drug improves the patient's relationship with the health care team and provides care based on the case history of each individual.²⁹

Hydroxyurea (HU) is the only medication approved in Brazil for the prevention of pain crises, and its use is the best way to control complications.³⁰ It is known that HU has multiple effects on the erythrocytic lineage, promoting the elevation of HbF in 60% of the persons treated and increasing the haemoglobin level and the mean corpuscular volume, as well as reducing the number of reticulocytes. People who use it have half the seizures they had before the medication, and there is a decrease in the need for blood transfusions. Decreasing the frequency of seizures, patients require fewer hospitalisations, improving quality of life and lessening the overall cost of treatment.³¹ It was observed in this study that only 42.47% of the patients used the drug, a percentage well below than expected, considering that more than 80% of the respondents had a history of pain crises. The explanation for this fact is that despite its availability through the Brazilian Unified Health System at no cost, the drug is not stored in the pharmacy of the referral blood bank; and it is up to the user to go to the State Pharmacy for Specialised Medicines in another neighbourhood, to apply, and receive a response after 15 days, forcing them to increase the amount of travel to the capital of the State, a fact that can delay or render unfeasible the onset of medication. Another stalemate would be the very resistance of prescribing physicians to prescribe medication and not being able to closely control the adverse effects thereof in patients residing in the interior of the state.

A Jamaican study involving 383 people with SCD with a mean age of 31 years and follow-up at three years revealed that 66% were using HU with a mean dose of 21.5mg / kg / day . It has been demonstrated that organ damage and premature death still occur in spite of the use of HU, but that a suitable dose, preferably an increase to the maximum tolerated dose, is important, in order to achieve the desired effect³². It is noteworthy that this study used a mean dose lower than the present study.

One limitation of this cross-sectional study is that the chronic complications were reported by the patients, depending exclusively on the interviewee's memory – which may cause bias due to forgetfulness or even lack of knowledge

about their complications. It is also worth noting that only one treatment centre was studied, with its own economic and social realities, and may be different from other economic situation, even within Brazil itself.

To date, there is no specific instrument to evaluate the quality of life of people with SCD among adults, but some generic instruments do serve this purpose. Further research is needed in order to increase the understanding of the impact of quality of life among adults with SCD. The quantification of QOL has a strategic function for the development and re-adaptation of clinical protocols, operational planning of health services, allocation of resources, and development, adaptation and strengthening of public health policies, especially in regions of high prevalence of the disease, such as the state of Maranhão - Brazil.

Acknowledgements

Not applicable

Authors' contributions

CFAR, TAR and MSSC conceptualized the current study, conducted the analysis and drafted the manuscript. All authors reviewed and approved the final manuscript.

Funding

No funding was obtained for this study.

Availability of data and materials

The datasets supporting the conclusions of this article are included within the article and its additional files.

Ethics approval and consent to participate

This research was authorised and approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Maranhão – Brazil (Number 2.530.036). The data do

not contain any code that could identify respondents. All participants gave written consent for their participation.

Consent for publication

All participants gave written consent for the anonymised publication of data for research purposes.

Competing interests

All authors declare no competing interest.

REFERENCES

1. FREITAS, S. L. F et al. Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília , v. 71, n. 1, p. 195-205, Feb. 2018. Doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0409.
2. WHOQOL GROUP. The World Health Organisation Quality Of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organisation. *Soc Sci Med*[Internet]. 1995 [cited 2016 Feb 02];41(10):1403-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8560308>.
3. JAOUNI. Treatment adherence and quality of life outcomes in patients with sickle cell disease. *Saudi Med J* 2013, Cairo, p.261-265, 2013.
4. Al Jaouni SK, Al Muhayawi, M, Halawa T. Health and quality of life outcomes in patients with sickle cell disease. *Critical Review in Oncology Hematology* 2012; 82: S17-S18.
5. Keller SD, Levine RE: The grounded item technique for developing content valid questions [abstract]. *Qual Life Res* 2011, 20: 54.
6. PANEPINTO, J.A; KATO, G.J, SMITH WR. Health-related quality of life in sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers* [s.l.], vol5, n.1, p.1-6, 18 abr.2019. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0080-5>.
7. DAMPIER C et al. Comprehensive Sickle Cell Centers (CSCC) Clinical Trial Consortium (CTC) Site Investigators Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. *Am J Hematol* 2011; 86:203-205. doi: 10.1002/ajh.21905.
8. KATO G. J et al. Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers* [s.l.], vol4, n.1, p.1-22, 15 mar.2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>.
9. WARE JE; SHERBOURNE CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF- 36):I. conceptual framework and item selection. *Med. Care.* 1992;30:473-83.

10. PANEPINTO, Julie A. et al. PedsQL™ sickle cell disease module: Feasibility, reliability, and validity. *Pediatric Blood & Cancer*, [s.l.], v. 60, n. 8, p.1338-1344, 25 fev. 2013. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24491>.
11. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol*. 1999; 39(3):143-50.
12. WARE JE; GANDEK B; Iqola Project Group. The SF-36 Health survey: development and use in mental health research and the IQOLA Project. *Int. J. Health*. 1994;23: 49-73
13. ROBERTI, M R F et al. Evaluation of the quality of life in patients with sickle cell disease at the Hospital das Clínicas de Goiás, Brazil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo , v. 32, n. 6, p. 449-454, 449-454 2010. [Doi.org/10.1590/S1516-84842010000600008](https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000600008).
14. VILELA, R.Q. B. et al . Quality of life of individuals with sickle cell disease followed at referral centers in Alagoas, Brazil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto , v. 34, n. 6, p. 442-446, 2012. [Doi.org/10.5581/1516-8484](https://doi.org/10.5581/1516-8484).
15. Maynié-François, C. & Burtsey, S. Comparing health-related quality of life in chronic diseases: the importance of analysing references. *Nat. Rev. Dis. Primers* <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0082-3> (2019)
16. ANDONG, Anne M. et al. Chronic complications and quality of life of patients living with sickle cell disease and receiving care in three hospitals in Cameroon: a cross-sectional study. *Bmc Hematology*, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-7, 20 abr. 2017. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12878-017-0079-7>
17. LÊ, P Q et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. *Pediatric Blood & Cancer*, [s.l.], v. 62, n. 11, p.1956-1961, 14 Jul. 2015. Wiley.
[doi:10.1002/pbc.25608](https://doi.org/10.1002/pbc.25608).
18. CARVALHO, Ana Luiza de Oliveira. Quality of life of black women with sickle cell anemia: gender implications. 100 f. 2010. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº 822, de 6 de junho de 2001. Cria o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). *Diário Oficial da União* 2001.
20. LIMA, A R G et al. The results of this study are consistent with the results obtained by the Brazilian Society of Hematology and Hemodynamic Medicine, [s.l.], v. 37, n. 1, p.12-16, jan. 2015. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.11.009>.
21. FIGUEIRO, AVM; RIBEIRO, RLR. Experience of racial and class prejudice in sickle cell disease *Saude soc.*, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 88-99, Mar. 2017. [doi:10.1590/s0104-12902017160873](https://doi.org/10.1590/s0104-12902017160873).
22. GARDNER, K., et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*, 128(10), 1436-1438 2016. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-716910>
23. AMR, M.A et al. Health related quality of life among adolescents with sickle cell disease in Saudi Arabia. *Pan Afr Med J*. 2011;8:10.

24. BAIR, MJ. et al. Depression and Pain Comorbidity. *Archives Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 163, n. 20, p.2433-2437, 10 Nov. 2003. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.20.2433>.
25. BELFER, Inna et al. A GCH1 haplotype confers sex-specific susceptibility to pain crises and altered endothelial function in adults with sickle cell anemia. *American Journal Of Hematology*, [s.l.], v. 89, n. 2, p.187-193, Feb. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23613>.
26. MARLOWE KF, CHICELLA MF. Treatment of sickle cell pain. *Pharmacotherapy*. 2002;22(4):484-91.
27. BASHAYREH, A. Opioidphobia and Cancer Pain Management. *Journal Of Pediatric Hematology/oncology*, [s.l.], v. 33, p.60-61, abr. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/mpb.0b013e3182122059>.
28. COLAK, D et al. Morphine: patient knowledge and attitudes in the central anatolia part of Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(12):4983-8.
29. LOBO, C. L.C et al. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 247-258, Sept. 2007. [Doi.org/10.1590/S1516-84842007000300011](http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300011)
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n. 05, de 19 de fevereiro de 2018. Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas de Doença Falciforme.
31. QURESHI, Amrana et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease. *British Journal Of Haematology*, [s.l.], v. 181, n. 4, p.460-475, May 2018. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15235>
32. FITZHUGH, Courtney D. et al. Hydroxyurea-Increased Fetal Hemoglobin Is Associated with Less Organ Damage and Longer Survival in Adults with Sickle Cell Anemia. *Plos One*, [s.l.], v. 10, n. 11, p.0141706-0141719, 17 Nov. 2015.

Table 1 – Sociodemographic characteristics of patients with sickle cell disease. São Luís. Maranhão - Brazil. 2019.

CHARACTERISTICS	n	Percentage (%)
<i>Genre</i>		
Male	42	37.2
Female	71	62.8
<i>Age</i>		
14 to 30 years	76	67.2
> 30 years	37	32.8
<i>Marital status</i>		
Single	86	76.1
Married / Stable Union	26	23.1
Divorced	1	0.8
<i>Skin Colour</i>		
White	9	7.9
Brown	64	56.7
Yellow	4	3.5
Black	36	31.9
<i>Residence</i>		
São Luís - Capital	22	19.5
Countryside	91	80.5
<i>Religion</i>		
Catholic	62	54.8
Evangelical	41	36.2
Without religion	10	9
<i>Monthly family income*</i>		
<1 minimum wage	21	18.5
1 to 2 x minimum wage	78	69.1
3 to 5 x minimum wage	11	9.8
> 5 x minimum wage	3	2.6

*Brazilian monthly wage in 2018: R\$ 954,00; in 2019: R\$ 998,00.

Table 2 - General quality of life of patients with SCD according to the SF-36 questionnaire. São Luís. Maranhão - Brazil. 2019 .

DOMAIN	Mean \pm SD n= 113	Minimum value	Maximum value
Functional capacity	61.24 \pm 22.93	10	100
Physical appearance	30.75 \pm 42.65	0	100
Pain	64.98 \pm 32.33	0	100
General state of health	35.80 \pm 20.47	0	90
<i>Summary - Physical Components</i>	48.19 \pm 21.51	10	98.75
Vitality	55.04 \pm 23.17	0	100
Social aspects	85.18 \pm 22.07	0	100
Emotional Aspects	60.18 \pm 45.83	0	100
Mental health	72.07 \pm 22.58	8	100
<i>Summary - Mental components</i>	68.00 \pm 22.32	6.5	100

Table 3 - Quality of life between genders of patients with SCD according to the SF-36 questionnaire. São Luís. Maranhão - Brazil. 2019.

DOMAIN	MEAN \pm SD		p*
	Female n = 71	Male n = 42	
Functional capacity	56.69 \pm 20.91	68.93 \pm 24.36	0.0056
Physical appearance	32.04 \pm 43.13	28.57 \pm 42.26	0.6779
Pain	65.67 \pm 31.61	64.35 \pm 33.54	0.8338
General state of health	38.73 \pm 19.45	30.83 \pm 21.41	0.0470
<i>Summary - Physical Components</i>	47.82 \pm 22.85	47.41 \pm 22.76	0.9273
Vitality	53.45 \pm 22.72	58.45 \pm 22.59	0.2595
Social aspects	97.54 \pm 74.78	85.71 \pm 24.63	0.3236
Emotional Aspects	63.38 \pm 45.13	54.76 \pm 47.04	0.3363
Mental health	70.14 \pm 22.95	75.33 \pm 21.82	0.2391
<i>Summary - Mental components</i>	67.38 \pm 24.19	68.85 \pm 25.44	0.7597

* Student's t test

Table 4 - Quality of life and age at diagnosis of SCD using the SF-36 questionnaire. São Luís. Maranhão - Brazil. 2019

DOMAIN	MEAN \pm SD		p*
	\leq 5 years n = 53	> 5 years n = 60	
Functional capacity	64.34 \pm 27.17	58.50 \pm 23.42	0.1778
Physical appearance	34.91 \pm 44.49	27.08 \pm 40.99	0.3328
Pain	83.82 \pm 75.79	67.83 \pm 32.10	0.0795
General state of health	41.51 \pm 21.74	30.75 \pm 17.99	0.0048
Summary - Physical Components	51.56 \pm 23.43	44.32 \pm 21.54	0.0899
Vitality	58.77 \pm 20.07	52.25 \pm 24.55	0.1280
Social aspects	90.33 \pm 20.31	80.63 \pm 22.72	0.0190
Emotional Aspects	80.51 \pm 92.82	52.22 \pm 46.89	0.0398
Mental health	76.91 \pm 18.22	67.80 \pm 25.21	0.0318
Summary - Mental components	74.54 \pm 19.77	62.08 \pm 26.95	0.0066

* Student's t test

Table 5 - Quality of life and prejudice against SCD according to the SF-36 questionnaire. São Luís. Maranhão - Brazil. 2019.

DOMAIN	MEAN \pm SD		p*
	No n = 76	Yes n = 37	
Functional capacity	64.67 \pm 22.28	54.19 \pm 22.93	0.0219
Physical appearance	41.45 \pm 45.38	8.784 \pm 25.15	<0.001
Pain	75.86 \pm 27.76	42.97 \pm 29.56	<0.001
General state of health	37.83 \pm 19.77	31.62 \pm 21.51	0.1310
<i>Summary - Physical Components</i>	54.52 \pm 22.60	33.59 \pm 15.45	<0.001
Vitality	58.95 \pm 23.07	47.84 \pm 20.23	0.0140
Social aspects	88.82 \pm 20.77	77.70 \pm 23.04	0.0114
Emotional Aspects	63.16 \pm 44.75	54.05 \pm 48.02	0.3239
Mental health	75.53 \pm 21.68	64.97 \pm 23.01	0.0190
<i>Summary - Mental components</i>	72.07 \pm 23.75	59.40 \pm 24.28	0.0095

* Student's t test

Table 6 - Quality of life and occurrence of pain crises in patients with SCD according to the SF-36 questionnaire. São Luís. Maranhão - Brazil. 2019

DOMAIN	MEAN \pm SD			p*
	None n = 12	1 or 2 crises n = 41	\geq 3 crises n=60	
Functional capacity	80.42 \pm 27.75	61.95 \pm 20.40	56.92 \pm 21.86	0.0043
Physical appearance	56.25 \pm 46.62	39.02 \pm 47.45	20.00 \pm 34.99	0.0071
Pain	87.71 \pm 23.92	75.06 \pm 28.84	53.08 \pm 32.14	<0.001
General state of health	45.00 \pm 26.02	39.39 \pm 16.51	31.50 \pm 20.96	0.0407
<i>Summary - Physical Components</i>	68.47 \pm 21.03	53.61 \pm 22.03	39.44 \pm 19.67	0.0001
Vitality	75.00 \pm 15.95	58.17 \pm 20.12	49.42 \pm 23.16	0.0008
Social aspects	89.58 \pm 12.87	89.33 \pm 17.36	81.46 \pm 25.08	0.1630
Emotional Aspects	83.33 \pm 33.34	58.53 \pm 47.01	56.67 \pm 46.46	0.1773
Mental health	86.33 \pm 8.60	76.49 \pm 18.81	66.20 \pm 24.98	0.0047
<i>Summary - Mental components</i>	84.69 \pm 13.82	71.51 \pm 19.43	62.12 \pm 27.44	0.0064

* one-way ANOVA

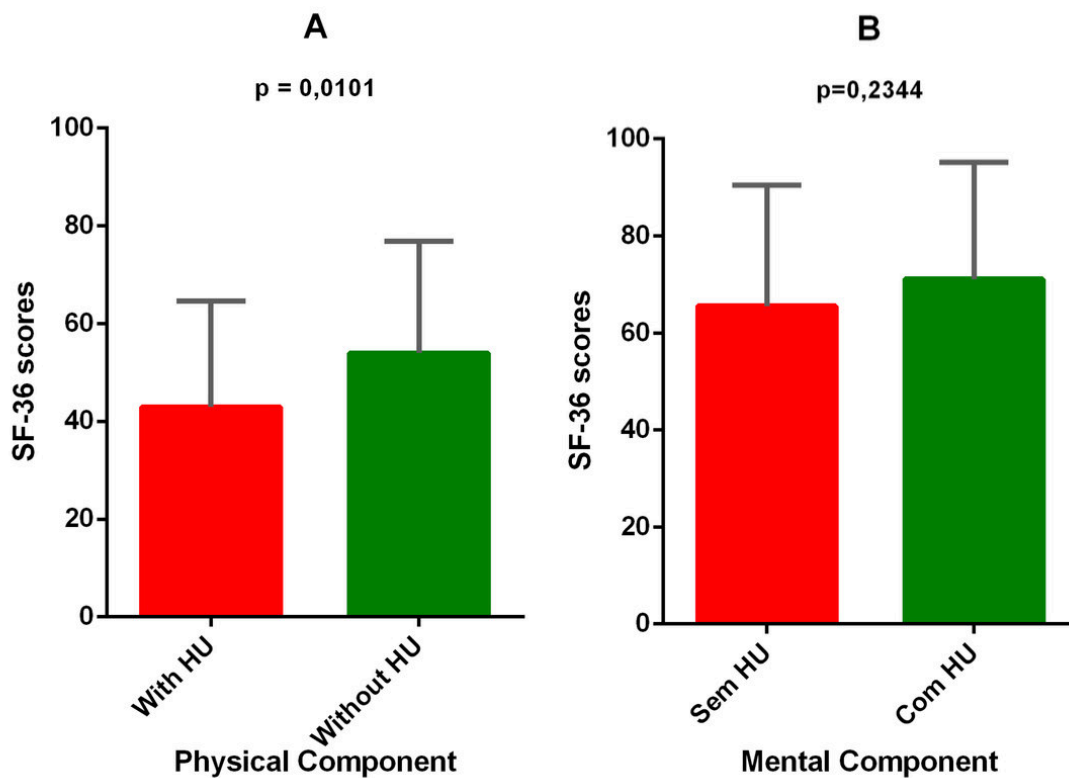


Figure 1 - Scores on the SF-36 questionnaire and its distribution between the physical (A) and mental (B) domains in patients who did or did not use hydroxyurea. Results shown in mean \pm SD. Value of $p = 0.0101$ between physical domains and $p = 0.2344$ between mental domains. considering patients using hydroxyurea or not. Student's t-test comparison.

Table 7 - Painful crises at 12 months in patients with SCD. users or not of hydroxyurea. São Luís. Maranhão - Brazil. 2019.

Pain crises in 12 months	MEAN \pm SD		p*
	With hydroxyurea n = 48	Hydroxyurea free n = 65	
No pain crises	8 (16.7%)	4 (6.2%)	0.8191
< 3 crises	18 (37.5%)	23 (35.3%)	0.5283
\geq 3 crises	22 (45.8%)	38 (58.5%)	0.2835

* Student's t test

10.2 Normas para submissão

SUBMISSION GUIDELINES - BMC PUBLIC HEALTH



Criteria

Research articles should report on original primary research, but may report on systematic reviews of published research provided they adhere to the appropriate reporting guidelines which are detailed in our editorial policies. Please note that non-commissioned pooled analyses of selected published research will not be considered.

Authors who need help depositing and curating data may wish to consider uploading their data to Springer Nature's Research Data Support or contacting our Research Data Support Helpdesk. Springer Nature's Research Data Support provides data deposition and curation to help authors follow good practice in sharing and archiving of research data, and can be accessed via an online form. The services provide secure and private submission of data files, which are curated and managed by the Springer Nature Research Data team for public release, in agreement with the submitting author. These services are provided in partnership with figshare. Checks are carried out as part of a submission screening process to ensure that researchers who should use a specific community-endorsed repository are advised of the best option for sharing and archiving their data. Use of Research Data Support is optional and does not imply or guarantee that a manuscript will be accepted.

Preparing your manuscript

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section.

Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

Title page

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.:
 - "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review"
 - or for non-clinical or non-research studies a description of what the article reports
- list the full names and institutional addresses for all authors
 - if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "Acknowledgements" section in accordance with the instructions below
- indicate the corresponding author

Abstract

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Reports of randomized controlled trials should follow the CONSORT extension for abstracts. The abstract must include the following separate sections:

- Background: the context and purpose of the study
- Methods: how the study was performed and statistical tests used
- Results: the main findings
- Conclusions: brief summary and potential implications

- Trial registration: If your article reports the results of a health care intervention on human participants, it must be registered in an appropriate registry and the registration number and date of registration should be stated in this section. If it was not registered prospectively (before enrollment of the first participant), you should include the words 'retrospectively registered'. See our editorial policies for more information on trial registration

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

Methods

The methods section should include:

- the aim, design and setting of the study
- the characteristics of participants or description of materials
- a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses
- the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate

Results

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

Discussion

This section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- Ethics approval and consent to participate
- Consent for publication
- Availability of data and material
- Competing interests
- Funding
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

Ethics approval and consent to participate

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate

Studies involving animals must include a statement on ethics approval.

See our editorial policies for more information.

If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state "Not applicable" in this section.

Consent for publication

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication.

You can use your institutional consent form or our consent form if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication).

See our editorial policies for more information on consent for publication.

If your manuscript does not contain data from any individual person, please state "Not applicable" in this section.

Availability of data and materials

All manuscripts must include an 'Availability of data and materials' statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple datasets):

- The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.
- All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.
- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].
- Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state 'Not applicable' in this section.

More examples of template data availability statements, which include examples of openly available and restricted access datasets, are available [here](#).

BioMed Central also requires that authors cite any publicly available data on which the conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum information recommended by

DataCite and follow journal style. Dataset identifiers including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring and prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare. 2014. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]^[Reference number].

Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section. See our editorial policies for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office. Please use the authors initials to refer to each authors' competing interests in this section. If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

Funding

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

Authors' contributions

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our editorial policies. Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials. Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

See our editorial policies for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria.

If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "Acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Authors' information

This section is optional.

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions

or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Endnotes

Endnotes or Footnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter. These should be captured in the Footnotes, alternatively, all notes (along with their corresponding letter) should be included in an Endnotes section, please format this section in a paragraph rather than a list.

References

Examples of the Vancouver reference style are shown below.

See our editorial policies for author guidance on good citation practice

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Example reference style:

Article within a journal

Smith JJ. The world of science. *Am J Sci*. 1999;36:234-5.

Article within a journal (no page numbers)

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Medicine*. 2013;11:63.

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Dig J Mol Med*. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

Article within a journal supplement

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.

Book chapter, or an article within a book

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology*. London: Academic; 1980. p. 251-306.

OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)

Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. *Top Curr Chem*. 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

Complete book, authored

Blenkinsopp A, Paxton P. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: *The dictionary of substances and their effects*. Royal Society of Chemistry. 1999. <http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document>. Accessed 15 Jan 1999.

Online database

Healthwise Knowledgebase. *US Pharmacopeia*, Rockville. 1998. <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.