



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
CURSO DE FARMÁCIA

SARAH CARDOSO MORAIS

TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA A DOENÇA FALCIFORME:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA

FORTALEZA

2020

SARAH CARDOSO MORAIS

TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA A DOENÇA FALCIFORME:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Monografia apresentada a Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará como requisito à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Alcínia Braga de Lima Arruda.

FORTALEZA
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M826t Morais, Sarah Cardoso.
 Tratamentos atualmente disponíveis para a doença falciforme : Uma revisão integrativa / Sarah Cardoso
Morais. – 2020.
 50 f.

 Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2020.
 Orientação: Profª. Dra. Alcínia Braga de Lima Arruda.

 1. Anemia Falciforme. 2. Terapêutica. 3. Hidroxiureia. 4. Transfusão de Sangue. 5. Transplante de
Medula Óssea. I. Título.

CDD 615

SARAH CARDOSO MORAIS

TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA A DOENÇA FALCIFORME:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Monografia apresentada a Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará como requisito à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Alcínia Braga de Lima Arruda.

Aprovada em ____/____/____

Profa. Dra. Alcínia Braga de Lima Arruda (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Rita de Cássia Carvalho Barbosa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutica Lia Vale de Queiroz
Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC)

A Deus.

A Francisco Lima e Cácia, meus pais.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e minha irmã, por todo amor, compreensão e por acreditarem em mim, sem vocês eu não teria forças para chegar até aqui.

À minha família que também acreditou e sonhou comigo.

Ao Davi, meu noivo, pelo amor, incentivo, conselhos e por estar sempre comigo.

À Universidade Federal do Ceará, por tudo que me proporcionou.

Aos professores do curso de Farmácia pelos valiosos ensinamentos.

À professora Dra. Alcínia Braga de Lima Arruda, pela orientação, pelos ensinamentos e por me acompanhar desde o início dessa trajetória.

Aos membros da banca examinadora por aceitarem o convite e pelas valiosas contribuições.

À Alcateia, a minha caminhada com vocês se tornou mais linda.

Aos estagiários do Proensino Turma IV que compartilharam comigo a experiência no HEMOCE, por todo companheirismo e cafês da tarde.

A todos que direta e indiretamente contribuíram para a concretização desse sonho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

A doença falciforme (DF) é uma condição genética autossômica recessiva resultante de defeitos na estrutura da hemoglobina associados ou não a defeitos em sua síntese. Se tem conhecimento de quatro processos fisiopatológicos principais envolvidos nas manifestações clínicas da doença, que são: a polimerização da hemoglobina S, vaso-occlusão, hemólise mediada pela disfunção endotelial e a inflamação. As opções terapêuticas permanecem limitadas e a conduta mais seguida ainda inclui o manejo de suas complicações agudas e crônicas e na orientação da família quanto ao cuidado e reconhecimento de quadros mais graves. Nesse contexto, o presente estudo constitui-se de uma revisão integrativa que teve como objetivo obter uma maior compreensão sobre os tratamentos atualmente disponíveis para a doença falciforme, bem como verificar as possíveis complicações relacionadas ao tratamento. As buscas foram realizadas nas bases de dados: SciELO, MEDLINE e LILACS. O processo de seleção foi feito com uma triagem preliminar por leitura dos títulos, seleção de artigos, a partir da leitura dos resumos e do conteúdo dos artigos selecionados. Ao final, foram selecionados 23 artigos para compor a revisão integrativa. Foi visto que a grande maioria das publicações era dos Estados Unidos, se tratava de ensaio clínico randomizado e apresenta nível de evidência II. Com relação ao conteúdo dos artigos, foi visto que a hidroxiureia, na infância, melhora significativamente o prognóstico da doença; que as transfusões podem provocar aloimunização principalmente naqueles pacientes com polimorfismo e que a sobrecarga de ferro pode ser tratada com os medicamentos deferasirox, deferoxamina e deferiprona, pois foram considerados seguros. Também se verificou que os medicamentos crizanlizumabe, voxelotor e l-glutamina são novas drogas eficazes no tratamento modificador do curso da doença falciforme, mas que o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) é o único tratamento promissor para a cura da DF.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Terapêutica. Manejo da Dor. Hidroxiureia. Transfusão de Sangue. Transplante de Medula Óssea.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is an autosomal recessive genetic condition resulting from defects in the hemoglobin structure associated or not with defects in its synthesis. Moreover, there are four main pathophysiological processes involved in the clinical manifestations of the disease, which are: polymerization of hemoglobin S, vaso-occlusion, hemolysis mediated by endothelial dysfunction, and inflammation. However, therapeutic options remain limited and the most common approach still includes the management of acute and chronic complications and the guidance of the family regarding the care and recognition of more severe conditions. In this context, the present study consists of an integrative review that aims to obtain a greater understanding of the treatments currently available for sickle cell disease, as well as to verify possible complications related to treatment. Therefore, searches were carried out in the databases: SciELO, MEDLINE, and LILACS. Additionally, the selection involved a preliminary screening in which titles, abstracts, and the entire article were read. Thereafter, 23 articles were selected to compose the integrative review. Furthermore, the vast majority of publications were from the United States, were randomized clinical trials, and had a level of evidence II. Regarding the content of the articles, the following was observed: hydroxyurea in childhood significantly improves the prognosis of the disease, transfusions can cause alloimmunization mainly in those patients with polymorphism, and iron overload can be treated with the drugs deferasirox, deferoxamine, and deferi-prone, owing to their safe use. In addition, drugs such as crizanlizumab, voxelotor, and L-glutamine were found to be new drugs in use due to their effectiveness in modifying the course of sickle cell disease. Nevertheless, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only promising treatment for the cure of SCD.

Keywords: Sickle Cell Anemia. Therapy. Pain Management. Hydroxyurea. Blood transfusion. Bone marrow transplant.

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Bases de dados e descritores utilizados para a pesquisa..... | 19 |
| Quadro 2 – Classificação do estudo segundo nível de evidência proposto por Melnyk e Fineout-Overholt (2011) | 21 |
| Quadro 3 – Síntese das informações extraídas dos artigos selecionados com título do artigo, periódico com ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, base de dados, objetivos e conclusões..... | 25 |

LISTA DE FLUXUOGRAMA

| | |
|--|----|
| Fluxuograma 1 – Artigos identificados e selecionados nas bases de informação, conforme descritores e critérios de inclusão e exclusão estabelecidos..... | 22 |
|--|----|

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Artigos selecionados, segundo a Base de dados..... | 23 |
| Tabela 2 – Quantidade de artigos selecionados, segundo os países de origem do periódico... | 23 |
| Tabela 3 – Conteúdo dos artigos, segundo o delineamento e nível de evidência dos estudos. | 24 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------|---|
| AF | Anemia Falciforme |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| CC | Estudo de caso-controle |
| CVO | Crise vaso-oclusiva |
| DAMPs | Padrões Moleculares Associados a Danos |
| DeCS | Descritores em Ciências da Saúde |
| DF | Doença Falciforme |
| ECR | Ensaio clínico randomizado |
| ECnR | Ensaio clínico sem randomização |
| EROs | Espécies reativas de oxigênio |
| GVHD | Doença do enxerto versus hospedeiro |
| Hb | Hemoglobina |
| HbF | Hemoglobina Fetal |
| HbS | Hemoglobina S |
| HLA | Antígenos leucocitários humanos |
| HPLC | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência |
| HU | Hidroxiureia |
| IEF | Eletroforese por focalização isoeétrica |
| IL-1 β | Interleucina 1 |
| LILACS | Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde |
| MeSH | Medical Subject Headings |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| NHBLI | National Heart, Lung and Blood |
| PAMPs | Padrões Moleculares Associados a Patógenos |
| SciELO | Scientific Eletronic Library |
| TCTH | Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas |
| TLR4 | Receptor Toll-like 4 |
| TMO | Transplante de Medula Óssea |
| Treg | Células T reguladoras |
| UPLC | Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência |

SUMÁRIO

| | | |
|----------------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 | Doença falciforme | 14 |
| 1.2 | Fisiopatologia e manifestações clínicas | 15 |
| 1.3 | Tratamento | 16 |
| 2 | OBJETIVOS | 18 |
| 2.1 | Objetivo geral | 18 |
| 2.2 | Objetivos específicos | 18 |
| 3 | METODOLOGIA | 19 |
| 3.1 | Delineamento do Estudo | 19 |
| 3.3 | CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão | 20 |
| 3.4 | Instrumento de coleta de dados | 20 |
| 3.5 | Nível de evidência utilizado nos artigos | 20 |
| 3.6 | Análise Estatística | 21 |
| 4 | RESULTADOS | 22 |
| 5 | DISCUSSÃO | 32 |
| 5.1 | Tratamento da dor na DF | 33 |
| 5.2 | Tratamentos utilizados que modificam o curso da DF | 34 |
| 5.2.1 | <i>Hidroxiureia</i> | 34 |
| 5.2.1.1 | <i>Uso de HU em crianças e bebês</i> | 35 |
| 5.2.1.2 | <i>Monitorização da HU</i> | 37 |
| 5.2.2 | <i>Tranfusão sanguínea</i> | 38 |
| 5.2.2.1 | <i>Aloimunização</i> | 38 |
| 5.2.2.2 | <i>Quelantes de ferro</i> | 40 |
| 5.2.3 | <i>Novos medicamentos</i> | 41 |
| 5.3 | <i>Transplante de medula óssea na DF</i> | 42 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 6 | CONCLUSÃO..... | 44 |
| | REFERÊNCIAS..... | 45 |
| | APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS ADAPTADO DE | |
| | URSI (2005) | 50 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença falciforme

Em 1910, o médico James Bryan Herrick publicou o primeiro artigo científico sobre a Doença Falciforme (DF), *Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia*, na revista americana *Archives of Internal Medicine*. No artigo, Herrick descreve a presença de eritrócitos em formato de foice, hoje chamados de drepanócitos, em um jovem negro com anemia grave, icterícia e com dores fortes nas articulações (CAVALCANTI, 2011).

A doença falciforme é uma condição genética autossômica recessiva resultante de defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb) associados ou não a defeitos em sua síntese. Indivíduos com DF obrigatoriamente herdam uma mutação materna e outra paterna. As mutações herdadas podem encontrar-se em estado homozigótico (SS), único genótipo que pode ser denominado Anemia Falciforme (AF), ou heterozigótico composto, ou seja, a doença é causada pela herança de hemoglobina S (HbS) em combinação com outro defeito (estrutural ou de síntese) na Hb e pode ser SC, SE, SD, SBetaTAL, nesses casos que a HbS está associada a outra mutação é denominado doença falciforme (ZAGO; PINTO, 2007; CANÇADO; JESUS, 2007).

Caracteriza-se por uma mutação pontual no cromossomo 11, na posição 6 da extremidade N-terminal da cadeia β da globina. Essa mutação provoca uma troca do nucleotídeo adenina por timina, que leva à substituição de um resíduo de ácido glutâmico hidrofílico por um resíduo de valina hidrofóbico na sexta posição na cadeia de β -globina, resultando em um tetrâmero de hemoglobina S mutado (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2018).

A prevalência da DF é maior em povos africanos, porém como consequência das migrações populacionais a doença falciforme está presente em todo o mundo. No Brasil, a miscigenação populacional faz com que a DF seja prevalente em todas as regiões, sendo a maior prevalência no Norte e Nordeste (6% a 10%). A Anemia Falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil, ocorrendo, majoritariamente, entre afrodescendentes (CANÇADO; JESUS, 2007).

Estima-se que 4% da população brasileira tenha o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25 mil a 50 mil pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS) ou na condição de heterozigotos compostos ou duplos (SC, SE, SD, SBetaTAL) (CANÇADO; JESUS, 2007).

1.2 Fisiopatologia e manifestações clínicas

Na DF se tem conhecimento de quatro processos fisiopatológicos principais envolvidos nas manifestações clínicas da doença, que são: a polimerização da HbS, vaso-occlusão, hemólise mediada pela disfunção endotelial e a inflamação (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Um polimorfismo de nucleotídeo único no gene da beta globina leva à substituição da valina pelo ácido glutâmico na sexta posição da cadeia da beta globina, a troca favorece a polimerização da HbS sob baixas taxas de oxigênio. No estado oxigenado, a molécula de HbS torna-se alongada e as globinas beta S ficam mais próximas. Essa mudança de conformação favorece o contato entre as regiões da desoxiemoglobina. Por meio da união de vários tetrâmeros de HbS, forma-se um número considerável de moléculas agregadas que geram longos polímeros, alterando a morfologia do eritrócito para a forma de foice. Nesta etapa, há a mudança do estado líquido e solúvel para o estado sólido e insolúvel, alterando-se a viscosidade da solução e formando-se cristais de HbS, esses cristais dentro das hemácias causam menor deformabilidade, rigidez celular, estresse energético, desidratação, reologia prejudicada e hemólise (MANFREDINI *et al.*, 2007; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Os eritrócitos falciformes contendo HbS com polímero Hb intracelular são menos deformáveis e ficam presos na microcirculação, comprometem a viscosidade do sangue e a circulação, que resultam em agregação destes com neutrófilos, plaquetas e células endoteliais, estes agregados provocam estase do fluxo sanguíneo, conhecida como vaso-occlusão, que promove lesão de isquemia-reperfusão episódica e sustentada (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Os feixes de polímeros de hemoglobina S causam hemólise intra e extravascular nos eritrócitos liberando Hb livre na circulação sanguínea. A Hb oxigenada (Fe^{2+}) promove a disfunção endotelial ao esgotar as reservas de óxido nítrico endotelial (NO) para formar nitrato (NO^{3-}) e metemoglobina (Fe^{3+}). O NO é necessário para vasodilatação e regula a função plaquetária, inflamação, proliferação celular lisa e estresse oxidativo, e a eliminação de NO pela Hb livre prejudica a função endotelial e promove a vasculopatia proliferativa da vasculatura pulmonar e sistêmica (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), ativação do receptor Toll-like 4 (TLR4), geração de armadilha extracelular de neutrófilos, liberação de DAMPs derivados de tecidos ou células, DNA e outros fatores desconhecidos desencadeados por Hb livre podem contribuir para a inflamação estéril, ativando a via do inflamassoma nas células vasculares e

inflamatórias para liberar IL-1 β . A inflamação estéril promove ainda mais oclusão de vasos por meio da aderência de neutrófilos, plaquetas e células endoteliais (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

As crises álgicas são a principal manifestação clínica aguda da DF, caracterizada pelo início repentino de desconforto. Frequentemente ocorrendo sem um gatilho específico, a dor geralmente se apresenta no peito, nas costas ou nas extremidades e requer hidratação, analgesia e tratamento frequente, incluindo hospitalização, se necessário (WARE, 2010).

Outros sintomas agudos incluem sequestro esplênico, síndrome torácica aguda e derrame, enquanto outros são mais derivados da anemia hemolítica, como cálculos biliares de bilirrubina e icterícia. Manifestações clínicas adicionais, como priapismo, úlceras de perna e hipertensão pulmonar, culminam de crise vaso-oclusivas. Os danos nos órgãos começam cedo e pioram com o tempo, mas acabam afetando o cérebro, rim, pulmão, baço, ossos e olhos, que levam ao prognóstico negativo do paciente, levando a mortalidade precoce (WARE, 2010).

O diagnóstico confirmatório da DF é feito por meio de eletroforese por focalização isoeétrica (*isoelectric focusing electrophoresis*, IEF) e cromatografia líquida de alta eficiência (*high performance liquid chromatography*, HPLC), por detectarem bandas ou picos de hemoglobina S (SS, SC, SD ou SBetaTal). Alterações no hemograma auxiliam na clínica, principalmente pela visualização de hemácias em forma de foice, também chamadas drepanócitos (BRASIL, 2018).

1.3 Tratamento

No tratamento da DF as opções terapêuticas permanecem limitadas e a conduta mais seguida ainda inclui o manejo de suas complicações agudas e crônicas e na orientação da família quanto ao cuidado e reconhecimento de quadros mais graves (NEVITT; JONES; HOWARD, 2017; SIMOES *et al.*, 2016).

Para aqueles pacientes com histórico de acidente vascular cerebral (AVC), dor crônica intratável, ou sequestro esplênico repetido, a indicação é a transfusão sanguínea de forma regular. O padrão de tratamento também inclui a terapia medicamentosa com administração oral de hidroxiureia (HU) e transplante de células-tronco hematopoiéticas que é o único tratamento curativo, mas que requer um doador histocompatível e apresenta complicações como a doença do enxerto versus hospedeiro (KOHNE, 2011).

Avanços recentes aumentam as perspectivas de um tratamento consumado e talvez curativo. As principais abordagens pesquisadas incluem terapia gênica hematopoiética por

adição de genes de globina, edição de genes para corrigir a mutação e manipulações genéticas para melhorar a produção de hemoglobina fetal, um potente modificador do fenótipo clínico (ORKIN;BAUER, 2018).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Fazer um levantamento na literatura sobre os tratamentos atualmente disponíveis para a doença falciforme.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar a produção científica e descrever de modo sucinto o conteúdo dos artigos analisados, quanto aos resultados obtidos com cada tratamento utilizado para a doença falciforme.
- Analisar o tipo de estudo e o nível de evidência dos artigos publicados referentes ao tema supracitado.

3. METODOLOGIA

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo que utilizou a revisão integrativa para analisar sobre os tratamentos atualmente disponíveis, as perspectivas de tratamentos e as possíveis complicações relacionadas a estes. A revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação de resultados de estudos significativos na prática (SOUZA; SILVA; CARVALHO; 2010).

Esse método de revisão consiste na construção de uma análise ampla da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre a realização de futuros estudos. Portanto, para a construção dessa revisão, seguiram-se as etapas recomendadas por Mendes, Silveira e Galvão (2008), que são: 1ª) identificação do tema e seleção da hipótese de pesquisa; 2ª) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3ª) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos; 4ª) avaliação dos estudos incluídos; 5ª) interpretação dos resultados; 6ª) apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

3.2 Levantamento Bibliográfico

A busca e seleção das publicações foram realizadas nos meses de julho e agosto de 2020, utilizando três bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (LILACS).

Para a busca, utilizou-se a combinação de descritores controlados com o auxílio do operador booleano AND. Os descritores controlados foram selecionados a partir do *Medical Subject Headings* (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foi utilizado nas bases de dados um filtro para publicações de 2010 a 2020 (Quadro 1).

Quadro 1 – Bases de dados e descritores utilizados para a pesquisa

| BASE DE DADOS | DESCRITORES |
|----------------------|--------------------------------------|
| SciELO | Anemia Falciforme AND Terapêutica |
| MEDLINE | Anemia, Sickle Cell AND Therapeutics |
| LILACS | Anemia Falciforme AND Terapêutica |

Fonte: Elaborada pelo próprio autor a partir dos dados obtidos na pesquisa.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos que abordassem tratamentos atuais e/ou estudos que referissem sobre tratamentos futuros da DF; artigos em todos os idiomas e aqueles publicados nos último 10 anos.

Foram excluídos os artigos de revisão; aqueles que não tinham resumo disponível; artigos que não se aplicavam a temática; aqueles com conclusões não significativas, aqueles artigos duplicados e teses, monografia e dissertações.

3.4 Instrumento de coleta de dados

Os artigos selecionados foram identificados e catalogados por meio de um instrumento de coleta de dados, adaptado de Ursi (2005) (Apêndice A). Em seguida, analisados quanto ao ano de publicação, tipo de estudo, níveis de evidência, tratamento descrito para DF e conclusões (MELNYK E FINEOUT-OVERHOLT, 2011).

Para análise dos dados desta revisão integrativa utilizou a técnica de Análise de Conteúdo descrita por Bardin (2006), que visa obter, por procedimentos sistemáticos e objetivos, informações que permitam validar a síntese de conhecimentos. Propõe três fases: 1) pré-análise, 2) exploração do material e 3) tratamento dos resultados, inferência e interpretação.

Com a análise das publicações, foi observado que estas descreviam três tipos principais de tratamento para a DF, assim para melhor interpretação foram criadas as seguintes categorias de análise do conteúdo de cada artigo:

Categoria 1 – Tratamento da dor na DF


Categoria 2 – Os tratamentos utilizados que modificam o curso da doença

Categoria 3 – O uso do transplante de medula óssea na DF.

3.5 Nível de evidência utilizado nos artigos

As publicações selecionadas foram organizadas e avaliadas segundo o nível de evidência, proposto por Melnykee e Fineout-Overholt (2011). A Prática Baseada em Evidências é um método de resolução de problemas que incorpora a melhor evidência científica disponível, assim, quanto mais forte for a força de evidência, menor o risco de viés e mais confiável serão os resultados da publicação analisada (Quadro 2).

Quadro 2 – Classificação do estudo segundo nível de evidência proposto por Melnyk e Fineout-Overholt (2011)

| Nível de evidência | Força de evidência |
|---|---|
| <p>Nível I</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisões sistemáticas ▪ Metanálise de todos os ensaios clínicos controlados e randomizados <p>Nível II</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensaios clínicos controlados randomizados e bem delimitados <p>Nível III</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensaios clínicos controlados sem randomização <p>Nível IV</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudo de coorte ▪ Estudo de caso-controle <p>Nível V</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudos de revisão sistemática de: ▪ Estudos descritivos ▪ Estudos qualitativos <p>Nível VI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Apenas um estudo qualitativo ▪ Apenas um estudo descritivo <p>Nível VII</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Opinião de autoridades e/ou especialistas | <p>Mais forte</p>  <p>Menos forte</p> |

Fonte: Adaptado pelo próprio autor a partir de Melnyk e Fineout-Overholt (2011).

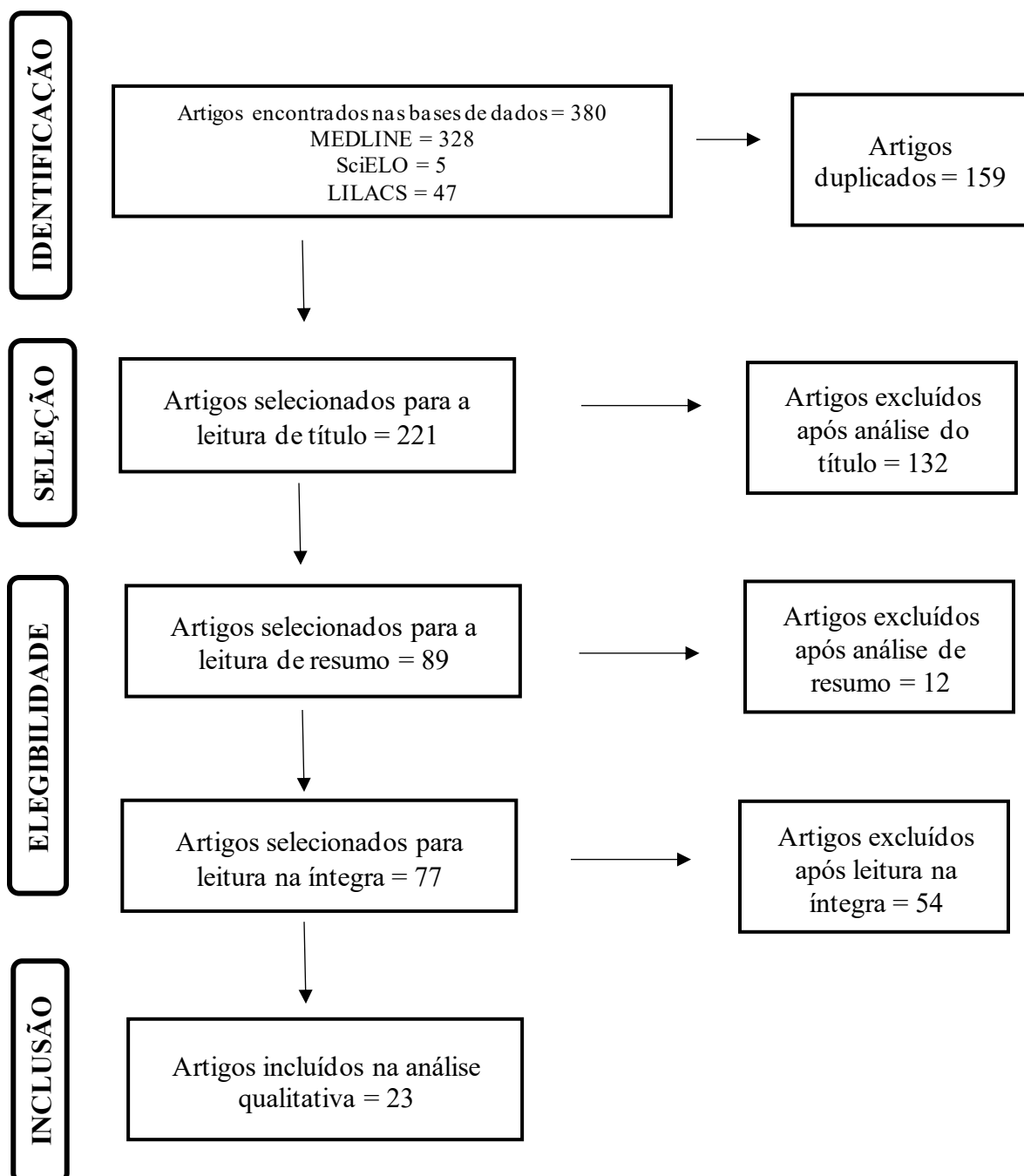
3.6 Análise Estatística

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística descritiva simples, utilizando o programa de software Excel 2013.

4. RESULTADOS

A pré-seleção foi constituída de 380 artigos, dos quais se descartou 159 por duplicação. Dos 221 artigos que ficaram, 132 foram excluídos após análise do título, restando 89. Esses 89 foram selecionadas para a leitura do resumo, entretanto 12 foram excluídos após análise, ficando 77. Dos 77 artigos, 54 artigos foram eliminados, pois não apresentavam resultados significantes. Assim, a amostra final foi composta por 23 artigos para a síntese qualitativa e utilização no presente trabalho (Fluxuograma 1).

Fluxuograma 1 – Artigos identificados e selecionados nas bases de informação, conforme descritores e critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.



Com relação à base de dados utilizada, verificou-se que muitos artigos foram obtidos da base de dados MEDLINE (95,7%), sendo que todos foram localizados na ferramenta de busca PubMed. Na base de dados SciELO foi encontrado apenas 1 artigo, correspondendo a 4,3%. No entanto, a busca na base de dados LILACS, mostrou a inexistência de artigos que atendessem aos critérios de inclusão previamente estabelecidos (Tabela 1).

Tabela 1 – Artigos selecionados, segundo a Base de dados

| Base de dados | Artigos selecionados | |
|---------------|----------------------|------------|
| | n | % |
| MEDLINE | 22 | 95,7 |
| ScieELO | 1 | 4,3 |
| LILACS | 0 | 0 |
| Total | 23 | 100 |

Fonte: Elaborada pelo próprio autor a partir dos dados obtidos na pesquisa.

De acordo com a origem do periódico da publicação, 15 e 4 artigos foram publicados em periódicos dos Estados Unidos e do Reino Unido, respectivamente. Os Países Baixos, Brasil, Itália e Suíça publicaram um artigo no período estudado (Tabela 2).

Tabela 2 – Quantidade de artigos selecionados, segundo os países de origem do periódico

| País de origem do periódico | Artigos selecionados | |
|-----------------------------|----------------------|------------|
| | n | % |
| Estados Unidos | 15 | 65,3 |
| Reino Unido | 04 | 17,5 |
| Brasil | 1 | 4,3 |
| Itália | 1 | 4,3 |
| Suíça | 1 | 4,3 |
| Países Baixos | 1 | 4,3 |
| Total | 23 | 100 |

Fonte: Elaborada pelo próprio autor a partir dos dados obtidos na pesquisa.

Se tratando das características referentes ao tipo de estudo e nível de evidência dos destes, treze (56,5%) foram ensaios clínicos randomizados, ou seja, nível de evidência II, 39,2% (n= 9) foram ensaios clínicos sem randomização e com nível de evidência III e 4,3% (n= 1)

foram referentes a um estudo de caso-controle com nível de evidência IV (Tabela 3).

Tabela 3 – Conteúdo dos artigos, segundo o delineamento e nível de evidência dos estudos

| Tipo de estudo | Nível de evidência | | | | | |
|------------------------------|--------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------|
| | II | | III | | IV | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Caso clínico randomizado | 13 | 56,5 | - | - | - | - |
| Caso clínico não randomizado | - | - | 09 | 39,2 | - | - |
| Caso controle | - | - | - | - | 01 | 4,3 |
| Total | 13 | 56,5 | 09 | 39,2 | 01 | 4,3 |

Fonte: Elaborada pelo próprio autor a partir dos dados obtidos na pesquisa.

Para uma melhor apresentação dos artigos selecionados, elaborou-se um quadro sinóptico, contendo o título do artigo, periódico com ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, base de dados utilizada para a pesquisa, objetivos e conclusões dos artigos (Quadro 3).

Quadro 3 – Síntese das informações extraídas dos artigos selecionados com título do artigo, periódico com ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, base de dados, objetivos e conclusões.

(continua)

| Título do Artigo | Periódico e ano | Tipo de Estudo/ Amostra | Nível de Evidência | Base de Dados | Objetivos | Conclusões |
|---|---|---|-------------------------------|--------------------------|---|--|
| <i>Bone marrow transplantation for adolescents and young adults with sickle cell disease: Results of a prospective multicenter pilot study</i> | <i>American Journal of Hematology,</i> 2019 | Ensaio clínico não randomizado/ 22 pacientes com AF | III | MEDLINE / PubMed | Determinar a segurança e a viabilidade do TMO com regime de condicionamento de toxicidade reduzida em adultos com DF grave. | Regime de condicionamento de toxicidade reduzida com busulfan (13,2mg/kg), fludarabina (175mg/m ²) e timoglobulina (6 mg/kg) é viável e eficaz em adultos com DF. |
| <i>Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative</i> | <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation,</i> 2019 | Ensaio clínico não randomizado/ 15 pacientes com AF | III | MEDLINE / PubMed | Melhorar o enxerto, minimizando a morbidade relacionada ao transplante. | O Transplante de medula óssea não mieloablativo relacionado com HLA-haploidentico com ciclofosfamida e tiotepa melhora o enxerto do doador sem aumentar significativamente a morbidade ou mortalidade. |
| <i>A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease</i> | <i>The New England Journal of Medicine,</i> 2019 | Ensaio clínico randomizado/ 274 pacientes com DF | II | MEDLINE / PubMed | Avaliar a eficácia e segurança do voxelotor, em comparação com o placebo. | O voxelotor aumentou significativamente os níveis de hemoglobina e reduziu os marcadores de hemólise. |
| <i>The effects of hydroxycarbamide on the plasma proteome of children with sickle cell anaemia</i> | <i>British Journal of Haematology,</i> 2019 | Ensaio clínico não randomizado/ 51 pacientes com AF | III | MEDLINE / PubMed | Investigar alterações no proteoma plasmático de crianças com AF associadas ao uso de HU, para melhor caracterizar as ações da HU. | Identificação de proteínas plasmáticas moduladas pelo uso de HU e associadas a vias ligadas a diminuição das taxas de hemólise (6 proteínas), inflamação reduzida (9 proteínas) e hipercoagulabilidade reduzida (3 proteínas). |

Quadro 3 – Síntese das informações extraídas dos artigos selecionados com título do artigo, periódico com ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, base de dados, objetivos e conclusões.

(continuação)

| Título do Artigo | Periódico e ano | Tipo de Estudo/ Amostra | Nível de Evidência | Base de Dados | Objetivos | Conclusões |
|--|--|---|-------------------------------|--------------------------|---|---|
| <i>Identification of genetic biomarkers for alloimmunization in sickle cell disease</i> | <i>British Journal of Haematology</i> , 2019 | Estudo de caso- controle/ 667 pacientes com DF | IV | MEDLINE/ PubMed | Avaliar se as variações genéticas na via do receptor Toll-like ou em genes previamente associados a doenças mediadas por anticorpos estão associadas à aloimunização de hemácias em pacientes com DF. | Variações genéticas na via do receptor Toll-like ou em genes previamente associados a doenças mediadas por anticorpos estão moderadamente associados à aloimunização de hemácias. |
| <i>A Phase 3 Trial of l-Glutamine in Sickle Cell Disease</i> | <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2018 | Ensaio clínico randomizado/ 230 pacientes com DF | II | MEDLINE/ PubMed | Avaliar redução da incidência das crises de dor em pacientes com anemia falciforme em uso de l-glutamina em comparação com placebo. | Entre crianças e adultos com AF, o número de crises de dor em 48 semanas foi menor entre aqueles que receberam l- glutamina com ou sem HU, do que entre aqueles que receberam placebo, com ou sem HU. |
| <i>Low dose ketamine versus morphine for acute severe vaso occlusive pain in children: a randomized controlled trial</i> | <i>Scandinavian Journal of Pain</i> , 2018 | Ensaio clínico Randomizado/ 240 pacientes com AF | II | MEDLINE/ PubMed | Estabelecer se 1 mg/kg de cetamina intravenosa não é inferior à morfina intravenosa 0,1 mg/kg na dor grave associada à DF. | A cetamina intravenosa a 1mg/kg fornece eficácia analgésica comparável à morfina no tratamento agudo de crises de células falciformes dolorosas graves em crianças. |

Quadro 3 – Síntese das informações extraídas dos artigos selecionados com título do artigo, periódico com ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, base de dados, objetivos e conclusões.

(continuação)

| Título do Artigo | Periódico e ano | Tipo de Estudo/ Amostra | Nível de Evidência | Base de Dados | Objetivos | Conclusões |
|---|--|---|-------------------------------|--------------------------|--|---|
| <i>A randomized controlled trial comparing two vaso-occlusive episode (VOE) protocols in sickle cell disease (SCD)</i> | <i>American Journal of Hematology,</i> 2018 | Ensaio clínico randomizado/ 52 pacientes com DF | II | MEDLINE / PubMed | Comparar as mudanças nos escores de dor desde a chegada até a alta entre os pacientes com CVO randomizados para um protocolo específico do paciente ou padrão. | A analgesia com dosagem de opioide específica do paciente resultou em uma experiência melhor no manejo da dor em comparação com uma estratégia baseada no peso, sem aumento dos efeitos colaterais. |
| <i>Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease</i> | <i>The New England Journal of Medicine,</i> 2017 | Ensaio clínico randomizado/ 198 pacientes com DF | II | MEDLINE / PubMed | Avaliar a segurança e eficácia de crizanlizumab, um anticorpo contra a molécula de adesão P-selectina, em pacientes com doença falciforme. | Em pacientes com doença falciforme, a terapia com Crizanlizumabe resultou em uma taxa significativamente menor de crises de dor relacionadas à doença falciforme do que o placebo e foi associada a uma baixa incidência de eventos adversos. |
| <i>Red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease: correlation with HLA and cytokine gene polymorphisms</i> | <i>Transfusion,</i> 2017 | Ensaio clínico não randomizado/ 161 pacientes com AF | III | MEDLINE / PubMed | Avaliar se polimorfismos genéticos estão associados à aloimunização de hemácias. | Pacientes brasileiros com DF e polimorfismos dos genes TNFA, IL-1B e HLA-DRB1 apresentam risco aumentado de se tornarem aloimunizados por transfusões de hemácias. |
| <i>Pharmacokinetics and bioequivalence of a liquid formulation of hydroxyurea in children with sickle cell anemia</i> | <i>Journal of Clinical Pharmacology,</i> 2016 | Ensaio clínico não randomizado/ 39 pacientes com AF | III | MEDLINE / PubMed | Caracterizar a farmacocinética e biodisponibilidade da HU líquida em crianças. | Formulações líquidas e em cápsulas de HU são bioequivalentes; esquemas de dosagem baseados em peso fornecem a dose necessária. |

Quadro 3 – Síntese das informações extraídas dos artigos selecionados com título do artigo, periódico com ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, base de dados, objetivos e conclusões.

(continuação)

| Título do Artigo | Periódico e ano | Tipo de Estudo/ Amostra | Nível de Evidência | Base de Dados | Objetivos | Conclusões |
|--|--|---|-------------------------------|--------------------------|---|--|
| <i>Variant RH alleles and Rh immunisation in patients with sickle cell disease</i> | <i>Blood Transfusion,</i> 2015 | Ensaio clínico não randomizado/ 48 pacientes com DF | III | MEDLINE / PubMed | Caracterizar alelos RH variantes em pacientes com DF que produziram anticorpos para antígenos Rh, apesar do status de antígeno-positivo, e avaliar o significado clínico dos anticorpos produzidos. | Os anticorpos Rh e seus variantes em pacientes com DF podem ser clinicamente significativos e, portanto, a correspondência de pacientes com base em nos genes RH variantes deve ser considerada. |
| <i>Standardization method for measurement of hydroxyurea by Ultra High Efficiency Liquid Chromatography in plasma of patients with sickle cell disease</i> | <i>Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,</i> 2014 | Ensaio clínico não randomizado/ 22 pacientes com AF | III | SciELO | Padronizar e validar um método para a quantificação de HU em plasma humano por meio de UPLC em pacientes adultos com AF. | O método de quantificação da HU em plasma humano por UPLC com detector de diodo (UV) desenvolvido apresenta correlação altamente linear e pode ser utilizado para determinação quantitativa de HU para acompanhamento terapêutico em pacientes com AF. |
| <i>Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia</i> | <i>Pediatrics,</i> 2014 | Ensaio clínico randomizado/ 179 pacientes com DF | II | MEDLINE / PubMed | Avaliar se a HU pode atrasar a transição de células T naive para células T de memória, com inibição da maturação imunológica e respostas vacinais. | A HU não parece ter efeitos deletérios significativos sobre a função imunológica de bebês e crianças com DF. |

Quadro 3 – Síntese das informações extraídas dos artigos selecionados com título do artigo, periódico com ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, base de dados, objetivos e conclusões.

(continuação)

| Título do Artigo | Periódico e ano | Tipo de Estudo/ Amostra | Nível de Evidência | Base de Dados | Objetivos | Conclusões |
|--|---|--|-------------------------------|--------------------------|--|---|
| <i>Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: results from a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial</i> | <i>Blood, cell, molecules & diseases,</i> 2014 | Ensaio clínico randomizado/ 60 pacientes com AF | II | MEDLINE/ PubMed | Avaliar se a Deferiprona tem eficácia e segurança semelhantes à Deferoxamina. | A terapia de quelação de ferro de longo prazo com Deferiprona foi associada a eficácia e segurança semelhantes à de Deferoxamina. |
| <i>Genetic modifiers of sickle cell anemia in the BABY HUG cohort: influence on laboratory and clinical phenotypes</i> | <i>American Journal of Hematology,</i> 2013 | Ensaio clínico randomizado/ 190 pacientes com DF | II | MEDLINE/ PubMed | Investigar as influências relativas de modificadores genéticos e hidroxiureia em pacientes bebês com AF. | A hidroxiureia tem maior influência nos fenótipos laboratoriais e clínicos do que os modificadores genéticos estudados. |
| <i>Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea</i> | <i>American Journal of Hematology,</i> 2013 | Ensaio clínico randomizado/ 203 pacientes com DF | II | MEDLINE/ PubMed | Avaliar a segurança do deferasirox em comparação com deferoxamina e a eficácia a longo prazo e a segurança do deferasirox. | O aumento da dose de deferasirox foi associado a uma resposta melhorada e um perfil de segurança continuado. A administração concomitante de HU não pareceu influenciar a eficácia, segurança e parâmetros farmacocinéticos do deferasirox. |
| <i>Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease</i> | <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation,</i> 2013 | Ensaio clínico não randomizado/ 22 pacientes com AF | III | MEDLINE/ PubMed | Avaliar se o TCTH oferece proteção a longo prazo contra complicações da DF e se a origem do enxerto altera essa proteção. | O TCTH oferece proteção a longo prazo contra complicações comuns da DF, incluindo acidente vascular cerebral, hipertensão pulmonar, tórax agudo e nefropatia, independente se o doador é HLA compatível ou haploidentico. |

Quadro 3 – Síntese das informações extraídas dos artigos selecionados com título do artigo, periódico com ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, base de dados, objetivos e conclusões.

(continuação)

| Título do Artigo | Periódico e ano | Tipo de Estudo/ Amostra | Nível de Evidência | Base de Dados | Objetivos | Conclusões |
|--|---|---|-------------------------------|--------------------------|---|---|
| <i>Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease</i> | <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation,</i> 2013 | Ensaio clínico não randomizado/ 22 pacientes com AF | III | MEDLINE / PubMed | Avaliar se o TCTH oferece proteção a longo prazo contra complicações da DF e se a origem do enxerto altera essa proteção. | O TCTH oferece proteção a longo prazo contra complicações comuns da DF, incluindo acidente vascular cerebral, hipertensão pulmonar, tórax agudo e nefropatia, independente se o doador é HLA compatível ou haploidentico. |
| <i>Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial</i> | <i>Blood,</i> 2012 | Ensaio clínico randomizado/ 193 pacientes com DF | II | MEDLINE / PubMed | Comparar os eventos clínicos entre os grupos hidroxiureia e placebo. | A HU reduziu significativamente a frequência de eventos dolorosos, e transfusões e hospitalizações associadas, sem eventos adversos significativos. |
| <i>Influence of severity of anemia on clinical findings in infants with sickle cell anemia: analyses from the BABY HUG study</i> | <i>Pediatric Blood e Cancer,</i> 2012 | Ensaio clínico randomizado/ 186 pacientes com DF | II | MEDLINE / PubMed | Examinar a influência da anemia na incidência de complicações relacionadas à anemia falciforme e o impacto da terapia com hidroxiureia na alteração desses eventos. | Bebês com anemia grave têm um risco aumentado de eventos clínicos, que podem ser evitados com o início precoce da HU. |

Quadro 3 – Síntese das informações extraídas dos artigos selecionados com título do artigo, periódico com ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência, base de dados, objetivos e conclusões.

| (conclusão) | | | | | | |
|---|---|---|-------------------------------|--------------------------|---|---|
| Título do Artigo | Periódico e ano | Tipo de Estudo/ Amostra | Nível de Evidência | Base de Dados | Objetivos | Conclusões |
| <i>Two-year analysis of efficacy and safety of deferasirox treatment for transfusional iron overload in sickle cell anemia patients</i> | <i>Acta Haematologica</i> , 2012 | Ensaio Clínico não randomizado/ 31 pacientes com AF | III | MEDLINE / PubMed | Avaliar a eficácia e segurança de um tratamento de 2 anos com deferasirox. | Deferasirox foi geralmente bem tolerado sem aumentos progressivos na creatinina sérica ou insuficiência renal observada. |
| <i>Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG)</i> | <i>The Lancet</i> , 2011 | Ensaio clínico randomizado/ 193 pacientes com DF | II | MEDLINE / PubMed | Avaliar o efeito da terapia com HU nas complicações clínicas, e examinar os resultados laboratoriais e os efeitos tóxicos em bebês. | Com base nos dados de segurança e eficácia deste ensaio, a HU pode ser considerada para bebês com anemia falciforme. |
| <i>Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease</i> | <i>British Journal of Haematology</i> , 2011 | Ensaio clínico randomizado/ 185 pacientes com AF | II | MEDLINE / PubMed | Para avaliar a segurança e eficácia em longo prazo do deferasirox em pacientes com anemia falciforme. | O tratamento a longo prazo com deferasirox por até 5 anos teve um perfil de segurança clinicamente aceitável, incluindo manutenção da função renal normal, em pacientes com DF. |

Fonte: Elaborada pelo próprio autor a partir dos dados obtidos na pesquisa.

5. DISCUSSÃO

Inicialmente analisou-se os periódicos quanto a base de acesso, o país de origem da publicação e o nível de evidência dos artigos.

Com relação a base de dados, a MEDLINE forneceu a maioria dos trabalhos. Esse dado era esperado, pois essa base possui aproximadamente 5.400 periódicos dos Estados Unidos e de mais 80 países. Ademais, o MEDLINE além de estar disponível no portal PubMed, pode ser acessado em outras interfaces como na biblioteca virtual em saúde. E, para acrescentar o PubMed é a maior fonte de referências de artigos científicos no meio biomédico (FALAGAS *et al.*, 2008; PUCCINI, 2015).

Com relação à origem dos artigos, a maioria dos estudos foi produzida nos Estados Unidos e, esse resultado é condizente com a literatura, pois esse país é o que mais investe em pesquisa no mundo. Além disso, já em 2002, no centro de estudo do Management Sciences for Health-EUA, foram obtidas as primeiras comprovações científicas quanto à eficácia da HU na diminuição da mortalidade das pessoas com DF, sendo esse país um dos pioneiros no tratamento da doença e o que mais produz trabalhos referentes a esse tema (BRASIL, 2014).

No que tange ao nível de evidência, os artigos analisados apresentaram em maior proporção os níveis de evidência II, III e IV, correspondendo aos estudos de ensaio clínico randomizado, ensaio clínico não randomizado e caso controle, respectivamente.

O ensaio clínico randomizado (ECR) corresponde a estudo prospectivo, neste tipo de estudo, os participantes são colocados aleatoriamente no grupo intervenção e no grupo controle, de forma que a única diferença entre eles é a intervenção utilizada entre os grupos. Sendo por isso, esse estudo considerado padrão-ouro, pois é capaz de produzir evidências científicas diretas no curso de uma situação clínica (CARVALHO, SILVA, GRANDE, 2013; NEDEL; SILVEIRA 2016).

Os artigos de Vichinsky *et al.*, 2019; Niihara *et al.*, 2018; Lubega *et al.*, 2018; Tanabe *et al.*, 2018; Ataga *et al.*, 2017; Lederman *et al.*, 2014; Calvaruso *et al.*, 2014; Sheehan *et al.*, 2013; Vichinsky *et al.*, 2013; Thornburg *et al.*, 2012; Lebensburger *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2011 e Vichinsky *et al.*, 2011 utilizaram esse tipo de estudo (ECR), mostrando o uso da HU, transfusão e novos medicamentos no tratamento da doença falciforme. Esses artigos relataram evidências importantes, com a conclusão de que há benefício na escolha da ação em relação aos riscos do dano.

No ensaio clínico sem randomização (ECnR) há o estudo de dois grupos, um com a intervenção e o outro controle, mas a designação dos participantes para cada grupo não se dá

de forma aleatória, como no ECR, mas pela concordância dos pesquisadores envolvidos. Os artigos de Krishnamurti *et al.*, 2019; De La Fuente, 2019; Brewin *et al.*, 2019; Sippert *et al.*, 2017; Esteppe *et al.*, 2016; Sippert *et al.*, 2015; Elias *et al.*, 2014; Dallas *et al.*, 2013 e Cancado *et al.*, 2012 utilizaram esse delineamento, porém a desvantagem principal desse tipo de estudo é a determinação do grupo amostral por conveniência (NEDEL; SILVEIRA 2016).

O caso controle (CC) é um estudo retrospectivo, no qual o pesquisador busca se houve associação do uso de droga ou conduta com o índice de sucesso ou de falhas (NEDEL; SILVEIRA 2016). Apenas o trabalho de Meindert *et al.*, 2019 usou esse delineamento, comparando a aloimunização em pacientes que possuíam polimorfismos no receptor Toll-like e pacientes que não apresentavam essa alteração.

Com relação ao conteúdo contido nos artigos, como citado, estes foram separados em três temáticas principais para facilitar a análise, a interpretação e a discussão dos resultados: 1) tratamento da dor na DF; 2) os tratamentos utilizados que modificam o curso da doença e 3) o uso do transplante de medula óssea na DF.

5.1 Tratamento da dor na DF

A dor na doença falciforme é o resultado do dano ao tecido gerado pelo processo de oclusão da microvasculatura. O dano tecidual, por sua vez, libera vários mediadores da inflamação que iniciam um estímulo doloroso que é transmitido ao longo das fibras nervosas periféricas para a medula espinhal. A partir daí, o estímulo atravessa para o lado contralateral e sobe ao longo dos tratos espinotalâmicos até o tálamo, que por sua vez, envia a mensagem ao cérebro, onde o estímulo é percebido como dor (BALLAS, 2002).

Ao analisar o manejo da dor na DF, observou-se que dentre os 23 estudos analisados, dois abordaram esse assunto.

Lubega e colaboradores (2018) realizaram um estudo randomizado, prospectivo, duplo-cego, de controle ativo e de não inferioridade. Foram inscritos 240 crianças e adolescentes entre 7 e 18 anos de idade com grave crise falciforme dolorosa, definida por pontuação na escala de classificação numérica maior ou igual a 7. Os pais consentiram o tratamento e os pacientes foram randomizados para receber cetamina 1 mg/kg ou morfina 0,1 mg/kg em infusão durante 10 minutos. Foi mostrado que a cetamina intravenosa a 1 mg/kg forneceu eficácia analgésica comparável à morfina no tratamento agudo das crises de células falciformes dolorosas graves. No entanto, está associada a uma alta incidência de vários efeitos colaterais leves, transitórios e não fatais, tais como urticária e salivação.

A cetamina é um anestésico antagonista do receptor NMDA, que em doses sub-

anestésicas é utilizado como analgésico para a dor aguda. A vantagem da sua utilização é evitar a exposição crônica a opioides nos pacientes com anemia falciforme por desempenhar um papel importante no desenvolvimento de dor refratária.

No outro artigo, Tanabe *et al.* (2018) compararam duas estratégias de dosagem de opioides recomendadas pelo *National Heart, Lung and Blood* (NHLBI) baseadas amplamente no consenso de especialistas. Essas diretrizes recomendam duas abordagens de dosagem de opioides para o tratamento de crises vaso-oclusivas; um protocolo específico do paciente (agentes e doses adaptadas individualmente) ou, se as recomendações específicas do paciente não estiverem disponíveis, um protocolo padrão utilizando o peso do paciente. Assim, esse estudo (prospectivo, randomizado e controlado) que foi realizado em dois prontos-socorros, com adultos com idade igual ou superior a 21 anos, mostrou melhora na dor quando se utilizou a estratégia baseada no tratamento individual do paciente, sem aumento dos efeitos colaterais, quando comparado ao tratamento padrão baseado no peso do paciente.

Observou-se que ambos os trabalhos relatam que os episódios de dor aguda associados à DF são muito difíceis de controlar com eficácia e que a tolerância aos opióides e os efeitos colaterais têm sido os principais obstáculos para o alívio adequado da dor nesses pacientes (LUBEGA *et al.*, 2018). Entretanto alternativas ao seu uso devem ser estudadas, como a cetamina que mostrou bons resultados iniciais.

5.2 Tratamentos utilizados que modificam o curso da DF

As terapias modificadoras do curso da doença têm como objetivo melhorar o quadro clínico da DF em geral e diminuir a frequência e a gravidade dos episódios dolorosos agudos em particular. Dos artigos selecionados, 18 (78,2%) trabalhos tratavam desta temática e, esses estudos abordavam principalmente os temas: Hidroxiureia, Transfusão de sangue e Novos Medicamentos.

5.2.1 Hidroxiureia

A hidroxiureia (HU) é usada como um medicamento modificador do curso da doença, pois proporciona o aumento da produção da hemoglobina fetal, o que reduz a polimerização intraeritrocitária da HbS; promove hidratação do glóbulo vermelho, além de diminuir a hemólise, aumentar a produção de óxido nítrico e diminuir a expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, reduzindo a interação dos eritrócitos com o endotélio, com isso diminui os episódios de dor, síndrome torácica aguda, internações hospitalares e a necessidade de transfusões, melhorando o estado clínico e a expectativa de vida dos pacientes (NEVITT; JONES; HOWARD, 2017).

O protocolo de uso da hidroxiureia já está bem estabelecido para o tratamento de adultos com DF, o monitoramento de reações adversas e a indicação de uso em crianças são pontos chave para a consolidação do tratamento.

5.2.1.1 *Uso de HU em crianças e bebês*

Dos estudos da HU em crianças e bebês, seis dissertaram sobre os desfechos primários e secundários na avaliação da segurança e eficácia da droga.

O trabalho nomeado como BABYHUG (WANG *et al.*, 2011) foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de hidroxiureia em bebês (começando aos 9-18 meses de idade) com anemia falciforme. Este tinha como objetivos avaliar o efeito da terapia com HU nas complicações clínicas, e examinar os resultados laboratoriais e os efeitos tóxicos em bebês. Os participantes elegíveis tinham hemoglobina SS (HbSS) ou hemoglobina S β (0) talassemia. Os desfechos primários do estudo foram avaliar a função esplênica e a função renal, e com base nos dados de segurança e eficácia do ensaio, os pesquisadores consideraram a hidroxiureia segura para ser usada em bebês.

O trabalho supracitado serviu de base para Thornburg *et al.* (2012); Lebensburger *et al.* (2012); Sheehan *et al.* (2012) e Lederman *et al.* (2014), que utilizaram os mesmos pacientes do estudo BABYHUG, porém com objetivos diferentes.

Thornburg e colaboradores (2012) compararam os eventos clínicos entre os grupos hidroxiureia e placebo. Para o estudo foram utilizados formulários de notificação de reações adversas dos pacientes, nos quais eram informados qualquer evento clínico que acontecia. Os pesquisadores separaram os dados em reações adversas relacionadas ao uso de hidroxiureia, e eventos clínicos relacionados com as complicações da anemia falciforme. Na análise dos dados, não foi encontrada nenhuma reação adversa grave relacionada ao uso de HU. Em relação as complicações da anemia falciforme os pacientes que usaram hidroxiureia tiveram taxa de eventos clínicos significativamente mais baixa do que o grupo que uso placebo.

O estudo de Lebensburger e pesquisadores (2012) mensurou a hemoglobina de bebês com anemia falciforme ou beta 0 talassemia, avaliando se os pacientes com hemoglobina menor que 8g/dL tinham mais complicações da AF, comparados com os pacientes que tinham hemoglobina maior que 8g/dL e determinou se o uso de hidroxiureia modificava a taxa anual de eventos clínicos relacionados a complicações da anemia falciforme. Os pesquisadores concluíram que os bebês com hemoglobina mais baixa no início do estudo eram mais propensos a ter uma maior incidência de eventos clínicos (síndrome torácica aguda, crise de dor e febre), mas o tratamento com hidroxiureia diminuiu a incidência desses eventos.

Polimorfismos são características fenotípicas pouco suscetíveis a fatores ambientais, no estudo de Sheehan e colaboradores (2013) foi pesquisado no DNA de bebês polimorfismos que podiam estar associadas a quadros mais graves de anemia falciforme, como o traço de alfa talassemia, haplótipo beta da globina, polimorfismos que afetam os níveis de hemoglobina fetal e polimorfismos relacionados a bilirrubina. Com relação ao haplótipo beta da globina, existem haplótipos favoráveis e desfavoráveis; os pacientes com o haplótipo favorável apresentavam nível de HbF mais alto, porém tinham mais episódios de dor e dactilite. Os polimorfismos que afetam os níveis de hemoglobina fetal, não tiveram alterações significativas entre os pacientes que tinham o polimorfismo e os que não apresentavam essa alteração. A herança do polimorfismo relacionado a bilirrubina, faz com que a bilirrubina não seja conjugada, o que leva a uma bilirrubina insolúvel e aumenta o risco de formação de cálculos biliares.

No final do estudo descrito acima, foi avaliada a eficácia da hidroxiureia em melhorar o prognóstico da AF, mesmo com a interferência na gravidade da doença pelos polimorfismos listados. Foi visto que nos indivíduos que usaram placebo, não tiveram modificações no curso da doença, já nos indivíduos que receberam a HU apresentaram melhores resultados.

O ensaio clínico BABY HUG também possibilitou ao estudo de Lederman e colaboradores (2014) a avaliação dos efeitos imunológicos da HU e a conclusão foi que as crianças com anemia falciforme recebendo HU tinham contagens de linfócitos, CD4 e células T de memória mais baixas em comparação com aquelas que receberam placebo, mas esses valores não causavam uma imunodeficiência importante, pois não houve aumento de qualquer tipo de infecção. E, apesar das crianças também apresentarem resposta mais lenta às vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola e pneumonia, elas adquiriram imunização contra estas doenças.

Brewin *et al.* (2019), foi o único estudo dos listados que não utilizou a população do BABY HUG (WANG *et al.*, 2011) para condução de ensaio clínico com crianças. A hipótese dos pesquisadores foi que haveria diferenças significativas nas proteínas presentes no plasma de crianças com DF que estavam em uso de hidroxiureia comparativamente aquelas que não faziam uso do medicamento. Neste trabalho, o plasma foi analisado usando uma abordagem proteômica imparcial e identificou proteínas plasmáticas que são moduladas pelo uso de hidroxiureia e estão associadas a vias envolvidas na diminuição das taxas de hemólise (6 proteínas), inflamação reduzida (9 proteínas) e hipercoagulabilidade reduzida (3 proteínas). Nos pacientes que não estavam utilizando HU, essas proteínas não estavam presentes ou estavam presentes em concentrações mais baixas. Esses achados podem estar associados a

níveis mais elevados de HbF e polimerização de HbS mais lenta, resultando em menos danos às hemácias e vaso-oclusão, com o uso de hidroxiureia.

A avaliação dos estudos supracitados demonstrou segurança e eficácia de iniciar a HU na infância, contribuindo com a melhoria do prognóstico da doença.

Com relação a farmacocinética e a relação dose-resposta da HU, há uma escassez de dados pediátricos. Foi selecionado no período pesquisado um único estudo com bebês e crianças relativo a esse tema.

O trabalho de Estep e colaboradores (2016) teve como objetivo caracterizar a farmacocinética da HU em crianças e avaliar e comparar a biodisponibilidade de uma formulação líquida versus cápsula. Estes autores verificaram que as formulações líquidas e em cápsulas de HU foram bioequivalentes e que esquemas de dosagem baseados no peso da criança fornecem uma resposta consistente ao medicamento. Concluindo que esquemas de dosagem baseados na idade da criança são desnecessários. Esses dados encorajam o uso da HU líquida em crianças que não conseguem engolir cápsulas e naquelas cujo peso impede o uso de formulações de cápsulas fixas.

5.2.1.2 Monitorização da HU

Apesar de sua eficácia clínica comprovada, muitos aspectos do papel da HU em pacientes com DF permanecem obscuros, como a dose terapêutica ideal, o mecanismo de ação do medicamento, a intensa variabilidade na resposta terapêutica, a citotoxicidade e a genotoxicidade. Protocolos de monitorização terapêutica são extremamente relevantes para avaliar a segurança do tratamento (SILVA, SHIMAUTI, 2006).

Um único estudo nacional dissertou sobre esse assunto e este foi publicado por pesquisadores da Universidade Federal do Ceará.

O trabalho de Elias e colaboradores (2014) teve como objetivo padronizar e validar um método para a quantificação de HU no plasma humano, utilizando Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência (UPLC) com detector de diodo (UV) baseado na formação de uma reação de cor entre a hidroxiureia e as soluções A (tiosemicarbazida + cloreto de sódio + diacetil monoxima) e B (ácido sulfúrico + ácido fosfórico + cloreto férrico). O estudo foi realizado em pacientes adultos com AF, tratados com hidroxiureia no Hospital Universitário Walter Cantídio. Os pesquisadores utilizaram na metodologia a coluna analítica de fase inversa (Nucleosil C18) e a fase móvel constituída por acetonitrila/água (16,7/83,3). Os tempos de retenção da HU, uréia e metiluréia foram respectivamente de 6,7, 7,7 e 11,4 minutos. Para determinar a precisão e exatidão dos controles de qualidade, utilizaram concentrações de 100, 740 e 1600 mM de HU

no plasma, empregando como padrão interno a metiluréia. A linearidade foi avaliada no intervalo de 50 a 1600 mM de HU no plasma. Assim definiram todos os parâmetros do processo de validação. O método foi considerado exato e preciso e pode ser utilizado com o propósito de monitorização terapêutica de pacientes com AF tratados com esse fármaco.

Gour e colaboradores (2020) utilizaram os resultados da pesquisa de Elias e colaboradores (2014) e adaptaram para a técnica de Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência acoplada a espectrometria de massas (UPLC-MS). Com a adaptação estabelecida, a técnica foi utilizada para medir a hidroxíureia no plasma de ratos que estavam sob uso de fitoterápicos para avaliar a intervenção farmacocinética.

5.2.2 Transfusão sanguínea

Os dois principais objetivos da transfusão de sangue na anemia falciforme são: melhorar a capacidade de transporte de oxigênio do sangue e aumentar a diluição das hemácias falciformes circulantes para aprimorar a perfusão microvascular (BALLAS, 2002).

É importante compreender as indicações e objetivos da terapia transfusional e estar ciente dos potenciais efeitos colaterais da terapia. A transfusão na DF é feita em indicações específicas como: acidente vascular encefálico, síndrome torácica aguda, hipertensão pulmonar, priapismo, crise algica refratária, úlcera de perna, gestação e quando o paciente vai realizar cirurgias de médio e/ou grande porte (TELEN, 2001).

O uso de transfusões de hemácias ou transfusões de troca pode estar associado a complicações agudas e crônicas, incluindo a sobrecarga de ferro, hipercoagulabilidade mediada por ferro ou desenvolvimento de aloimunização ao longo do tempo (CULP-HILL *et al.*, 2018).

5.2.2.1 Aloimunização

A aloimunização é a formação de anticorpos quando há a exposição do indivíduo a antígenos não próprios, como ocorre, por exemplo, na transfusão de sangue incompatível. Indivíduos que fazem o uso de transfusões repetidas têm um risco aumentando de aloimunização e ocorrência de efeitos adversos graves relacionados a essa terapia, tais como, choque, edema pulmonar não cardiogênico (TRALI) e reação hemolítica imediata ou tardia (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009).

O assunto aloimunização foi tratada nos estudos de Sippert *et al.*, 2015, Sippert *et al.*, 2017 e Meinderts *et al.*, 2019.

O sistema Rh de grupos sanguíneos é um dos mais importantes e complexos sistemas, com um grande número de antígenos e está envolvido na aloimunização de eritrócitos,

reações hemolíticas à transfusão e doença hemolítica do feto e recém-nascido. Sippert e colaboradores em 2015, observaram que, apesar do fornecimento de hemácias compatíveis com a fenotipagem Rh para pacientes com DF, esses pacientes ainda produziam anticorpos Rh. Os genes que codificam os antígenos RH são homólogos, e em consequência disso pode haver rearranjos dos genes e esses genes codificarem antígenos Rh híbridos de baixa incidência. No estudo, foi buscado genes RH rearranjados (variantes, como são chamados no trabalho) em pacientes que produziram anticorpos contra antígenos Rh. Foram encontrados genes RH variantes associados à aloimunização Rh em 31 de 48 de pacientes participantes do estudo, ou seja, os pacientes apresentaram anticorpos contra antígenos Rh das hemácias transfundidas porque o antígeno do paciente é diferente por ser codificado pelo gene RH variante. Também foi avaliado que os anticorpos formados tinham significância clínica, causando principalmente reação hemolítica tardia. Essa descoberta reforça a importância de reconhecer pacientes com anemia falciforme com genes RH variantes que codificam antígenos, a fim de que sejam transfundidos com hemácias Rh geneticamente correspondentes.

Foi observado por Sippert *et al.* em 2017 que alguns pacientes com DF se tornam aloimunizados, enquanto outros nunca se tornam aloimunizados, apesar da extensa exposição a antígenos eritrocitários incompatíveis. O mecanismo para a suscetibilidade desses pacientes em formar aloanticorpos não está completamente elucidado, mas o processo de apresentação do antígeno, resultando na aloimunização, é influenciado por antígenos leucocitários humanos (HLA), atividade das células T reguladoras (Tregs) e citocinas. O objetivo desse estudo foi pesquisar marcadores genéticos que tornam os pacientes suscetíveis à aloimunização, por meio da análise dos polimorfismos do gene HLA e das citocinas em pacientes com DF politransfundidos e com isso tornar possível a separação dos pacientes em respondedores e não respondedores, evitando assim o uso desnecessário de transfusão compatível para não respondedores e concentrando esforços e recursos na seleção de fenótipos e genótipos correspondentes respondedores, ajudando a reduzir o risco de morbidade e mortalidade associadas à aloimunização. Foi visto pelos pesquisadores que os pacientes com os polimorfismos dos genes TNFA, IL-1B associados a citocinas pró-inflamatórias e HLA-DRB1 e a antígenos leucocitários, tinham risco aumentado de se tornarem aloimunizados por transfusões de hemácias, em comparação com os pacientes que não possuíam esses polimorfismos.

Além disso, os pacientes com DF são caracterizados por uma condição inflamatória crônica e desregulação do sistema imunológico que favorecem o desenvolvimento de aloanticorpos. Variações nos genes que controlam as respostas inflamatórias podem estar

associadas ao aumento do risco de aloimunização. Meindert e colaboradores (2019) também pesquisaram polimorfismos relacionados a inflamação, eles buscaram polimorfismos nos genes do receptor Toll-like (TLR), que são receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), mas diferente de Sippert *et al.* em 2017, os pesquisadores não observaram nenhum polimorfismo de grande efeito associado à aloimunização na DF, só de efeito moderadamente associado a aloimunização.

Os resultados dos três estudos mostraram que o uso de sangue fenotipicamente compatível, é altamente recomendado. Porém, encontrar unidades compatíveis para pacientes aloimunizados pode ser desafiador e demorado e pode, portanto, levar a uma situação de risco de morte para esses pacientes, por isso a importância de estudos que facilitem o processo de transfusão de sangue.

5.2.2.2 *Quelantes de ferro*

À medida que a expectativa de vida e a subsequente exposição à transfusão de pacientes com DF elevaram, também aumentou o risco de sobrecarga de ferro transfusional, que tem sido associada à morbidade e mortalidade. Os pacientes com DF apresentam diferenças no metabolismo e no transporte de ferro em comparação com as outras hemoglobinopatias, em particular, os efeitos das citocinas inflamatórias na doença falciforme que podem levar ao aumento dos níveis de ferro nas células, resultando em sobrecarga de ferro em diferentes tecidos e órgãos (VICHINSKY *et al.*, 2011).

A segurança e eficácia do medicamento Deferasirox foi estudada a longo prazo para a terapia de quelação de ferro em pacientes dependentes de transfusão com doença falciforme. O estudo de Vichinsky e colaboradores (2011) mostrou que o tratamento com deferasirox por 5 anos teve uma segurança clinicamente aceitável, incluindo a manutenção da função renal normal, em pacientes com DF. A carga de ferro foi substancialmente reduzida com dosagem apropriada em pacientes tratados por pelo menos 4 anos.

Em um estudo de fase IV prospectivo, aberto, não comparativo, de 2 anos, com deferasirox, Cançado e colaboradores (2012) avaliaram os efeitos deste medicamento na ferritina sérica, na concentração de ferro no fígado e na carga de ferro no miocárdio em pacientes com anemia falciforme e sobrecarga de ferro transfusional para determinar a segurança e tolerabilidade do medicamento. Ao final dos dois anos, houve diminuições significativas na concentração média da ferritina sérica, na concentração média de ferro no fígado e na carga média de ferro do miocárdio. Com base nos dados do estudo, os pesquisadores concluíram que o deferasirox é bem tolerado, seguro e eficaz na redução da carga de ferro

corporal em pacientes com anemia falciforme e sobrecarga de ferro transfusional.

Vichinsky e colaboradores em 2013, observaram que embora a hidroxiureia tenha um bom perfil de segurança, também apresenta um perfil de toxicidade que pode afetar potencialmente a capacidade de administrar uma terapia de quelação de ferro concomitante eficaz, então é importante investigar a eficácia, segurança e farmacocinética do deferasirox em pacientes com anemia falciforme recebendo hidroxiureia. No mesmo estudo, os pesquisadores também avaliaram a eficácia e segurança do deferasirox em comparação com a deferoxamina nos mesmos pacientes. Os dados evidenciados no trabalho, confirmam que o deferasirox tem um perfil de segurança clinicamente controlável e é comparável a deferoxamina em pacientes com AF e a coadministração de hidroxiureia não parece alterar a eficácia do deferasirox ou afetar adversamente seu perfil de segurança,

Em um ensaio multicêntrico, aberto e randomizado de cinco anos, Calvaruso *et al.* (2014) avaliaram se o tratamento de quelação de ferro com deferiprona era superior ao tratamento com deferoxamina em pacientes com doença falciforme. Os pacientes elegíveis para o estudo tinham uma concentração de ferritina sérica entre 800 e 3000ng/ml e mais de 13 anos de idade. Os pesquisadores relataram que um estudo duplo-cego não era possível por conta da administração subcutânea da deferoxamina. Por fim, com os dados dos estudos foi possível afirmar que a terapia de quelação de ferro de longo prazo com deferiprona foi associada a eficácia e segurança semelhantes a deferoxamina.

Os estudos de ensaios clínicos acima, mostraram que os medicamentos deferasirox, deferoxamina e deferiprona foram eficazes a longo prazo e apresentavam segurança quanto a função renal e hepática.

5.2.3 Novos medicamentos

Novos medicamentos baseados na fisiopatologia da DF foram aprovados nos últimos 10 anos. Dois deles têm como alvo diminuir os episódios de vaso-oclusão e um a inibição direta da polimerização da HbS.

Com o objetivo principal de determinar o efeito da terapia com crizanlizumabe na taxa de crises relacionadas à anemia falciforme durante 52 semanas de tratamento, Ataga e colaboradores (2017) conduziram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, no qual os pacientes receberam crizanlizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra a molécula de adesão P-selectina, que é moduladora de processos inflamatórios importante nas crises vaso-oclusivas, como a adesão de eritrócitos falciformes na parede do endotélio vascular. Ao final do estudo, os pesquisadores concluíram que o crinzalizumabe foi associado a uma

frequência significativamente menor de crises de dor relacionadas à anemia falciforme do que o placebo.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, fase 3, Niihara e colaboradores (2018) testaram a eficácia da L- glutamina (dose de 0,3 g/Kg) administrada duas vezes ao dia por via oral, em comparação com o placebo, na redução da incidência de crises de dor em pacientes com anemia falciforme ou β^0 talassemia falciforme e história de duas ou mais crises de dor no ano anterior. Entre crianças e adultos com anemia falciforme, a mediana do número de crises de dor em 48 semanas foi menor entre aqueles que receberam terapia oral com L-glutamina, administrada sozinha ou com hidroxiureia, do que entre aqueles que receberam placebo, com ou sem hidroxiureia.

Vichinsky e pesquisadores (2019), levaram em conta que a polimerização de HbS desoxigenada impulsiona a fisiopatologia molecular da doença falciforme, então a inibição da polimerização de HbS nos eritrócitos pode ter um efeito modificador do curso da doença. O medicamento voxelotor foi desenvolvido para inibir a polimerização da HbS, ele se liga reversivelmente à hemoglobina para estabilizar o estado da hemoglobina oxigenada. Os pesquisadores conduziram um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego com pacientes que tinham anemia falciforme, nível de hemoglobina entre 5,5 e 10,5 g/dL e tiveram de 1 a 10 crises vaso-oclusivas nos últimos 12 meses. Ao final do ensaio, a dose de 1500 mg de voxelotor aumentou os níveis de hemoglobina e reduziu a incidência de agravamento da anemia em comparação com o placebo.

Todos esses medicamentos foram aprovados para comercialização recentemente e aguardam dados de farmacovigilância para ter sua segurança e eficácia comprovada para o tratamento da doença falciforme.

Nessa revisão (categoria “novos medicamentos”) foi encontrado um baixo número de ensaios clínicos que tratasse desse assunto, demonstrando que o processo de desenvolvimento de novos medicamentos é longo, rigoroso e custa muito caro para a indústria farmacêutica.

5.3 Transplante de medula óssea na DF

Atualmente, a única terapia curativa disponível e indicada para a DF é o Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico, aparentado, mieloablativo de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea, com doador HLA familiar idêntico. Porém, a quantidade limitada de doadores e o condicionamento mieloablativo em adultos, são alguns fatores que dificultam o TCTH (BRASIL,2018; DE LA FUENTE *et al.*, 2019).

O TCTH com enxerto originário da medula óssea foi o alvo de três estudos: Dallas *et al.*, 2013; Krishnamurti *et al.*, 2019 e De La Fuente *et al.*, 2019.

Dallas e colaboradores em 2013, conduziram um estudo relatando os resultados do acompanhamento a longo prazo de avaliações de rotina da função de órgãos, particularmente do cérebro, pulmão, coração, fígado, baço, rim, osso e sistema endócrino de pacientes que foram submetidos a transplante de medula óssea com doador HLA compatível ou com doador haploidêntico. Ao final do estudo, foi relatado que devido ao regime de condicionamento mieloablativo, os pacientes a que foram expostos a esse tipo de condicionamento, tiveram declínios na função renal, pulmonar e cardíaca ao longo do tempo. Mas os dados sugerem que o declínio da função do órgão é provavelmente devido aos regimes de condicionamento. Entretanto, com relação as complicações comumente desenvolvidas em pacientes com DF, incluindo acidente vascular cerebral, hipertensão pulmonar, tórax agudo, proteinúria e hematuria, não foram observadas nesses pacientes após transplante de medula óssea bem-sucedido, independente se o doador era HLA compatível ou haploidêntico.

Em um ensaio multicêntrico, Krishnamurti e colaboradores (2019) conduziram uma investigação piloto para avaliar a viabilidade do transplante de medula óssea em adultos com doença falciforme grave usando um regime preparativo de toxicidade reduzida com fludarabina e timoglobulina e na profilaxia da doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) a ciclosporina ou tacrolimus e metotrexato. Os pacientes elegíveis tinham sido acometidos por AVC, síndrome torácica aguda, episódios de dor recorrente e recebiam regularmente transfusões de hemácias. Ao final do estudo, foram observadas melhorias estatisticamente significativas na interferência da dor, nos domínios da função física e da qualidade de vida relacionada à saúde.

A abordagem de condicionamento mieloablativa é considerada muito tóxica em adultos. De La Fuente e colaboradores (2019) propuseram um regime de toxicidade reduzida com timoglobulina, ciclofosfamida e tiotepa, após o transplante de medula óssea, como profilaxia para a doença do enxerto contra o hospedeiro sirolimus e micofenolato de mofetila. Todos os participantes elegíveis tinham hemoglobina SS e tinham um doador compatível. O protocolo obteve uma melhora no enxerto do doador, sem aumentar significativamente a morbidade ou mortalidade.

Os três estudos buscam por protocolos mais abrangentes para o transplante de medula óssea, seja com a viabilidade do doador haploidêntico ou com protocolos preparativos de toxicidade reduzida.

6. CONCLUSÃO

De acordo com a origem, do tipo de estudo e nível de evidência, foi visto que a grande maioria das publicações era dos Estados Unidos, se tratava de ensaio clínico randomizado e apresenta nível de evidência II.

Com relação ao uso de hidroxuureia na infância, observou-se melhora significativa do prognóstico da doença.

Dos trabalhos sobre aloimunização, estes evidenciaram que os pacientes com polimorfismos de alguns genes, como TNFA, IL-1B e HLA-DRB1, tinham risco aumentado de se tornarem aloimunizados por transfusões de hemácias.

Ainda com relação à transfusão de sangue, foi visto que essa terapia aumenta o risco de sobrecarga de ferro transfusional e os medicamentos deferasirox, deferoxamina e deferiprona são seguros na quelação deste.

Os estudos com a crizanlizumabe, o voxelotor e a l-glutamina foram eficazes no tratamento modificador do curso da doença falciforme nos seus respectivos ensaios clínicos, mas dados de farmacovigilância devem ser aguardados.

No que diz respeito ao transplante, o TCTH alogênico, aparentado, mieloablativo e com doador haploidêmico proporcionou uma sobrevida livre de doença maior em pacientes com doença avançada e grave.

Conclui-se com esta revisão, a existência de pequeno número de artigos sobre os tratamentos atualmente disponíveis para a doença falciforme e que o manejo da anemia falciforme, atualmente, continua a ser de natureza paliativa e, que o TCTH é o único tratamento promissor para a cura da DF.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, Elizabeth S. *et al.* Immunohaematological complications in patients with sickle cell disease after haemopoietic progenitor cell transplantation: a prospective, single-centre, observational study. **The Lancet Haematology**, v. 4, n. 11, p. e553-e561, 2017.
- ATAGA, Kenneth I. *et al.* Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 5, p. 429-439, 2017.
- BADAWY, Sherif M. *et al.* Adherence to hydroxyurea, health-related quality of life domains, and patients' perceptions of sickle cell disease and hydroxyurea: a cross-sectional study in adolescents and young adults. **Health and quality of life outcomes**, v. 15, n. 1, p. 136, 2017
- BAIOCHI, Eduardo; NARDOZZA, Luciano Marcondes Machado. Aloimunização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 6, p. 311-319, 2009.
- BALLAS, Samir K. Sickle cell anaemia. **Drugs**, v. 62, n. 8, p. 1143-1172, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência – 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 56 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme**. Brasília, 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/22/Portaria-ConjuntaPCDT-Doenca-Falciforme.fev.2018.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília, 2014.
- BREWING, John *et al.* The effects of hydroxycarbamide on the plasma proteome of children with sickle cell anaemia. **British journal of haematology**, v. 186, n. 6, p. 879-886, 2019.
- CANCADO, Rodolfo *et al.* Two-year analysis of efficacy and safety of deferasirox treatment for transfusional iron overload in sickle cell anemia patients. **Acta Haematologica**, v. 128, n. 2, p. 113-118, 2012.
- CANÇADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.
- CARVALHO, Alan Pedrosa Viegas de; SILVA, Valter; GRANDE, Antonio José. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**. v.18, n.1, p.38-44, 2013.

CALVARUSO, Giusi *et al.* Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: results from a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 53, n. 4, p. 265-271, 2014.

CAVALCANTI, Juliana Manzoni; MAIO, Marcos Chor. Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940. **Hist. cienc. saude-Manguinhos**, v. 18, n. 2, p. 377-406, jun. 2011.

CAVALCANTI, Juliana Manzoni. **Doença, Sangue e Raça: O caso da anemia falciforme no Brasil, 1933-1949**. 2007. 147 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em História das Ciências, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

CULP-HILL, Rachel *et al.* Effects of red blood cell (RBC) transfusion on sickle cell disease recipient plasma and RBC metabolism. **Transfusion**, v. 58, n. 12, p. 2797-2806, 2018.

DALLAS, Mari H. *et al.* Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 5, p. 820-830, 2013.

DE LA FUENTE, Josu *et al.* Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide plus thiotepa improves donor engraftment in patients with sickle cell anemia: results of an international learning collaborative. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 6, p. 1197-1209, 2019.

ELIAS, Darcielle Bruna Dias *et al.* Standardization method for measurement of hydroxyurea by Ultra High Efficiency Liquid Chromatography in plasma of patients with sickle cell disease. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 3, p. 621-628, 2014.

ESTEPP, Jeremie H. *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence of a liquid formulation of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, n. 3, p. 298-306, 2016.

FALAGAS, Matthew E. *et al.* Comparison of PubMed, Scopus, web of science, and Google scholar: strengths and weaknesses. **The FASEB journal**, v. 22, n. 2, p. 338-342, 2008.

GOUR, Abhishek *et al.* A highly sensitive UPLC-MS/MS method for hydroxyurea to assess pharmacokinetic intervention by phytotherapeutics in rats. **Journal of Chromatography B**, v. 1154, p. 122283, 2020.

KOHNE, Elisabeth. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 108, n. 31-32, p. 532, 2011.

KRISHNAMURTI, Lakshmanan *et al.* Bone marrow transplantation for adolescents and young adults with sickle cell disease: Results of a prospective multicenter pilot study. **American journal of hematology**, v. 94, n. 4, p. 446-454, 2019.

LEBENSBURGER, Jeffrey D. *et al.* Influence of severity of anemia on clinical findings in infants with sickle cell anemia: analyses from the BABY HUG study. **Pediatric blood & cancer**, v. 59, n. 4, p. 675-678, 2012.

LEDERMAN, Howard M. *et al.* Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia. **Pediatrics**, v. 134, n. 4, p. 686-695, 2014.

LOBO, Clarisse; MARRA, Vera Neves; SILVA, Regina Maria G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 247-258, 2007.

LUBEGA, Felix Anthony *et al.* Low dose ketamine versus morphine for acute severe vaso occlusive pain in children: a randomized controlled trial. **Scandinavian journal of pain**, v. 18, n. 1, p. 19-27, 2018.

MABAERA, Rodwell *et al.* A cell stress signaling model of fetal hemoglobin induction: what doesn't kill red blood cells may make them stronger. **Experimental hematology**, v. 36, n. 9, p. 1057-1072, 2008.

MANFREDINI, Vanusa *et al.* A fisiopatologia da anemia falciforme. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 19, n. 1/2, p. 3-6, 2013.

MEINDERTS, Sanne. *et al.* Identification of genetic biomarkers for alloimmunization in sickle cell disease. **British journal of haematology**, v. 186, n. 6, p. 887-899, 2019.

MELNYK, Bernadette Mazurek; FINEOUT-OVERHOLT, Ellen. **Evidence-based practice in nursing & healthcare: A guide to best practice**. 2011.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MIYAOKA, Tatiana Midori. **Vieses em estudos epidemiológicos: reflexão sobre o papel do monitoramento na condução de ensaios clínicos aleatorizados**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MOUSINHO-RIBEIRO, Rita de Cassia *et al.* Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 30, n. 2, p. 136-141, 2008.

NEDEL, Wagner Luis; SILVEIRA, Fernando. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**. v.28, n.3, p. 256-260, 2016.

NEVITT, Sarah J.; JONES, Ashley P.; HOWARD, Jo. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2017.

NIHARA, Yutaka *et al.* A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 3, p. 226-235, 2018.

NOURAIE, Mehdi *et al.* The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in 415 patients with sickle cell anemia in the US and Europe. **Haematologica**, v. 98, n. 3, p. 464-472, 2013.

ORKIN, Stuart H.; BAUER, Daniel E. Emerging genetic therapy for sickle cell disease. **Annual review of medicine**, v. 70, p. 257-271, 2019.

PUCCINI, Lucas Rebelo Silva *et al.* Comparativo entre as bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico com o foco na temática Educação Médica. **Cadernos UniFOA**. v. 28, p. 75 – 82, 2015.

REES, David C.; WILLIAMS, Thomas N.; GLADWIN, Mark T. Sickle-cell disease. **The Lancet**, v. 376, n. 9757, p. 2018-2031, 2010.

SHEEHAN, Vivien A. *et al.* Genetic modifiers of sickle cell anemia in the BABY HUG cohort: influence on laboratory and clinical phenotypes. **American journal of hematology**, v. 88, n. 7, p. 571-576, 2013.

SILVA, Michelle C.; SHIMAUTI, Eliana LT. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

SIMOES, Belinda Pinto *et al.* Allogenic bone marrow transplantation in sickle-cell diseases. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 62, supl. 1, p. 16-22, out. 2016.

SIPPERT, Emilia Ângela *et al.* Red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease: correlation with HLA and cytokine gene polymorphisms. **Transfusion**, v. 57, n. 2, p. 379-389, 2017.

SIPPERT, Emilia Ângela *et al.* Variant RH alleles and Rh immunisation in patients with sickle cell disease. **Blood transfusion**, v. 13, n. 1, p. 72, 2015.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

SUNDD, Prithu; GLADWIN, Mark T.; NOVELLI, Enrico M. Pathophysiology of sickle cell disease. **Annual review of pathology: mechanisms of disease**, v. 14, p. 263-292, 2019.

TANABE, Paula *et al.* A randomized controlled trial comparing two vaso-occlusive episode (VOE) protocols in sickle cell disease (SCD). **American journal of hematology**, v. 93, n. 2, p. 159-168, 2018.

TELEN, Marilyn J. Principles and problems of transfusion in sickle cell disease. **Seminars in Hematology**, v. 38, n. 4, p. 315-323, 2001.

THORNBURG, Courtney D. *et al.* Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. **Blood**, v. 120, n. 22, p. 4304-4310, 2012.

VICHINSKY, Elliott *et al.* A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 6, p. 509-519, 2019.

VICHINSKY, Elliott *et al.* Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade®) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. **British journal of haematology**, v. 154, n. 3, p. 387-397, 2011.

- VICHINSKY, Elliott *et al.* Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: Two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. **American journal of hematology**, v. 88, n. 12, p. 1068-1073, 2013
- WANG, Winfred C. *et al.* Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). **The Lancet**, v. 377, n. 9778, p. 1663-1672, 2011.
- WARE, Russell E. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 115, n. 26, p. 5300-5311, 2010.
- ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS ADAPTADO DE URSI (2005)

| Título do Artigo | Periódico e ano | Tipo de Estudo/ Amostra | Nível de Evidência | Base de Dados | Objetivos | Conclusões |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------|------------------|-------------------|
| | | | | | | |