

EVENTOS CLÍNICOS E FATORES ASSOCIADOS EM UMA COORTE DE CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

CLINICAL OUTCOMES AND ASSOCIATED IN A COHORT OF CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE

Paula Caldas, Ney Boa-Sorte, Tatiana Amorim, Maurício Freitas, Rosana Ribeiro, Silvana Fabel da Fonseca
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador; Salvador, BA, Brasil;
Universidade de Brasília; Brasília, DF, Brasil

A doença falciforme é uma das patologias genéticas mais frequentes, sendo a Bahia o Estado brasileiro de maior prevalência da doença no País. As manifestações clínicas ocorrem desde o primeiro ano de vida, especialmente nos pacientes com anemia falciforme (SS). No Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Bahia, foi conduzido estudo de *coorte* ambispectivo para descrever a incidência de eventos clínicos em crianças diagnosticadas pelo teste do pezinho. Foram analisados 165 prontuários de pacientes entre dois e seis anos com diagnóstico neonatal de hemoglobinopatia SS ou SC, por meio de registros dos eventos clínicos (crises álgicas, dactilites, infecções, priapismo, crises hemolíticas, crises de sequestro esplênico, crises aplásicas, episódios de acidente vascular cerebral e de síndrome torácica aguda). Os pacientes com anemia falciforme apresentaram mais intercorrências clínicas que aqueles com hemoglobinopatia SC. Crises álgicas e infecções foram os eventos mais frequentes, com incidência de 42,5% e 32,9%, respectivamente. Os eventos anêmicos agudos tiveram frequência de 9,2% (sequestro esplênico 7,8%; crise hemolítica 1,4%). Síndrome torácica aguda e dactilite ocorreram, respectivamente, em 1,2% e 7,8% dos avaliados. Este estudo, pioneiro em nosso meio, observou maior frequência de infecções e baixa frequência de síndrome torácica aguda, em comparação com trabalhos anteriores, além de comprovar a maior gravidade dos pacientes com a anemia falciforme.

Palavras-chave: anemia falciforme, doença da hemoglobina SC, triagem neonatal, estudo de *coorte*.

Sickle cell disease is one of the most common genetic pathologies, and Bahia is the Brazilian state with the highest prevalence of this disease. Clinical manifestations occur starting in the first year of life, especially in patients with sickle cell anemia (SCA). An ambispective cohort study was carried out by the Bahia Neonatal Screening Reference Service to describe the incidence of clinical events in children diagnosed using the neonatal screening method. Charts from 165 patients aged two to six years with a neonatal diagnosis of SS or SC hemoglobinopathies were analyzed, focusing on registered clinical events (algic crises, hand-foot syndrome, infections, priapism, hemolytic crises, splenic sequestration crises, aplastic crises, cerebrovascular accidents and acute chest syndrome). Patients with sickle cell anemia presented more clinical occurrences than those with hemoglobin SC disease. Algic crises and infections were the most frequent events, with an incidence of 42.5% and 32.9%, respectively. Acute anemic events had a frequency of 9.2% (splenic sequestration 7.8%; hemolytic crisis 1.4%). Acute chest syndrome and hand-foot syndrome were present, respectively, in 1.2% and 7.8% of cases evaluated. This study, pioneering within the context of the state of Bahia, observed a higher frequency of infections and a lower frequency of acute chest syndrome, in comparison with previous studies, besides detecting a greater severity of the disease in patients with sickle cell anemia.

Keywords: Sickle cell disease, hemoglobin SC disease, neonatal screening, cohort study.

A doença falciforme (DF) é uma das patologias genéticas mais frequentes no mundo⁽¹²⁾, e representa um importante problema de saúde pública no Brasil, estimando-se a existência de mais de dois milhões de portadores do gene da globina S e a ocorrência de 700 a 1.000 novos casos de DF por ano⁽²¹⁾. A Bahia, por ser o Estado brasileiro com maior número de afro-descendentes, possui a maior prevalência de DF do país⁽¹⁷⁾. Em Salvador, 17,4% dos nascidos-vivos apresentam algum tipo de hemoglobina anômala, sendo que 9,8% dos recém-nascidos são

portadores de traço falciforme e a incidência de anemia falciforme e hemoglobinopatia SC é de 0,2% e 0,9%, respectivamente⁽¹⁾.

Devido a relevância clínico-epidemiológica, desde 2001, o Ministério da Saúde regulamentou a triagem neonatal para hemoglobinopatias em todo o território nacional. Na Bahia, a triagem neonatal foi iniciada, como programa de saúde pública, em Junho de 2000, através de convênio entre a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (APAE-Salvador) e a Secretaria Estadual de Saúde (SESAB). Com o lançamento do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) pelo Ministério da Saúde, através da Portaria nº 822 de Junho de 2001, a APAE-Salvador foi credenciada como o Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Estado e a triagem para DF passou a ser regulamentada pela referida portaria.

Recebido em 11/6/2010 Aceito em 21/9/2010
Endereço para correspondência: Dra. Tatiana Amorim, Alameda Verona, 32, Pituba, 41430-465 Salvador, Bahia, Brasil. C-elo: amorim.tatiana@uol.com.br. Fontes de Financiamento: CNPq, FAPESB.

A doença falciforme caracteriza-se pela presença da hemoglobina S (HbS) na forma homocigótica ou associada a outra hemoglobina variante. A alteração genética é caracterizada pela mutação no gene da cadeia beta globínica, que leva a troca do ácido glutâmico pela valina. Essa condição leva a formação da HbS que, quando desoxigenada, forma polímeros que alteram o citoplasma da hemácia, modificando sua forma, fazendo-a adquirir um formato alongado, em “foice”. Esse afoçamento dos eritrócitos consiste em um dos principais mecanismos responsáveis por todo o quadro fisiopatológico da doença, que se traduz patologicamente pela anemia hemolítica crônica, fenômenos vaso-oclusivos, alterações imunológicas e comprometimento multissistêmico⁽²³⁾.

A vaso-oclusão é o mecanismo patológico fundamental na doença falciforme e sua repercussão clínica é ampla, de gravidade variável, e inclui complicações agudas, como crises algicas, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda e acidente vascular cerebral⁽²⁹⁾. Apesar disso, há grande diversidade de apresentação clínica, com alguns pacientes apresentando evolução benigna, com pouca sintomatologia, enquanto outros têm quadros graves e internações frequentes. Em relação ao fenótipo da doença, os indivíduos homocigotos para HbS e aqueles com dupla heterocigose para HbS e β^0 -talassemia têm quadro clínico de maior gravidade, enquanto os portadores de hemoglobinopatia SC (SC) e aqueles que têm a HbS em associação com a β^+ -talassemia têm uma evolução mais benigna^(7 10 13 15).

A elevada morbimortalidade, que acomete especialmente os pacientes mais jovens^(3 9), reflete a gravidade da doença e a necessidade de estudos na população pediátrica com o objetivo de se melhor conhecer esta hemoglobinopatia, identificar precocemente fatores de risco que possam gerar ações profiláticas que minimizem a história natural da doença, assim como verificar como a população triada precocemente está se comportando no que se refere aos eventos clínicos. No Brasil, embora a DF seja considerado um problema de saúde pública, ainda são escassos os trabalhos publicados que caracterizem os diversos aspectos dessa hemoglobinopatia na população brasileira. Adicionalmente, acredita-se que muitos eventos clínicos possam ser subnotificados e conduzidos de forma incorreta, principalmente nos locais mais distantes das capitais brasileiras^(1 6 10).

Diante disso, esse estudo objetivou descrever o perfil dos eventos clínicos em um grupo de pacientes que foram diagnosticados durante a triagem neonatal e que têm sido acompanhados regularmente no SRTN da Bahia. Secundariamente, também foi objetivo específico a relação entre idade e incidência de alguns eventos clínicos e comparar a incidência desses eventos entre os pacientes com anemia falciforme e aqueles com hemoglobinopatia SC.

Material e Métodos

Trata-se de uma *coorte* ambispectiva aberta. O início da *coorte* corresponde ao nascimento da criança e o momento

da admissão na *coorte* ocorreu na data da primeira consulta no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da APAE-Salvador e, o momento da saída ocorreu na data do último atendimento no mesmo serviço, desde que realizada até setembro de 2007. Em caso de óbitos ou perda de seguimento, os pacientes foram excluídos. A população do estudo foi constituída de crianças portadoras de hemoglobinopatias diagnosticadas e acompanhadas pelo SRTN, sendo incluídas 165 crianças com diagnóstico de anemia falciforme (SS) ou hemoglobinopatia SC (SC), nascidas entre 1º de Janeiro de 2002 a 30 de Junho de 2005, e que estavam em acompanhamento regular no SRTN, o que correspondeu a três ou mais consultas por ano.

Rotina de atendimento no SRTN/APAE-Salvador

Os pacientes identificados pela triagem neonatal como portadores de hemoglobinopatias são convocados para confirmação do teste alterado. Após a confirmação diagnóstica, o paciente é atendido por médico-hematologista pediátrico com prescrição de penicilina profilática, ácido fólico e a vacinação especial (pneumococos, meningococos, influenza, varicela e hepatite A), faz coleta de sangue para realização de exames hematológicos e bioquímicos, e o responsável recebe orientações sobre a doença. As consultas subsequentes são realizadas com médico-hematologista e psicólogo, a cada três meses, e com nutricionista, se necessário.

Eventos clínicos estudados

Os dados referentes aos eventos clínicos foram coletados pela revisão dos dados registrados nos prontuários dos pacientes, tais como: 1) crises algicas ou vaso-oclusivas (definidas como a presença de dor em extremidades, região lombar, abdome ou tórax, não atribuídas às outras causas clínicas e que tenham requerido uso de analgesia ou atendimento de urgência/emergência); 2) dactilite (presença de dor com edema em mãos e/ou pés); 3) eventos anêmicos agudos, subdivididos em sequestro esplênico (SE) (diminuição nos níveis de hemoglobina (Hb) em pelo menos 2 g/dl em relação ao valor basal do paciente, com evidência de resposta medular compensatória (reticulocitose persistente ou eritroblastose) e aumento rápido do baço (pelo menos 2cm em relação ao tamanho basal), anemia aplásica aguda (AAA) (exacerbação aguda da anemia crônica, com queda dos níveis de Hb em mais de 2g/dL, e presença de reticulopenia) e crise hemolítica (CH) (piora da palidez e da icterícia acompanhada de queda dos níveis de Hb, aumento da bilirrubina indireta e reticulocitose); 4). síndrome torácica aguda (STA), presença de um novo infiltrado pulmonar em raios-X de tórax associados com dor torácica e sinais respiratórios; 5) acidente vascular cerebral (AVC) (ocorrência de hemiparesia, afasia ou disfasia, convulsões e monoparesias associados ou não a alterações de achado de tomografia computadorizada); 6) priapismo (falha na detumescência do pênis acompanhada de dor, conforme descrito história clínica e exame físico); 7) internação por infecção (qualquer internação em ambiente hospitalar, mesmo

que em unidade básica de saúde, com duração maior que seis horas, que tenham requerido o uso de medicações antibióticas endovenosas) com registro do sítio da infecção ou, quando não foi possível definir um sítio específico, descrito como “infecções sem sítio específico”.

Análise estatística

A incidência dos eventos clínicos foi descrita em valores percentuais. A densidade de incidência foi utilizada para corrigir os valores pelo tempo de permanência de cada indivíduo na coorte. A idade do primeiro evento foi descrita em meses, pela média e desvio-padrão (DP). O teste do qui-quadrado com correção de Yates foi utilizado para avaliar a associação entre a ocorrência de evento e o tipo de hemoglobinopatia. Para análise da associação entre o tipo de hemoglobinopatia e o tempo de ocorrência dos eventos de interesse foi utilizado o método de Kaplan-Meier e construídas curvas de sobrevivência associadas.

O banco de dados foi construído no programa Epi Info para Windows® versão 3.3.2. Os cálculos da análise estatística foram realizados utilizando os pacotes estatísticos SPSS® versão 11.0 e STATA®, versão 8.0. Consideraram-se significativos os testes em que a probabilidade de erro alfa foi <0,05.

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ) em 15/12/2006, protocolo nº 112/2006. Todas as crianças participantes do estudo foram incluídas após a autorização dos pais ou dos responsáveis legais, e a prévia leitura desses do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Dentre os 165 pacientes estudados, 86 (52,1%) tinham o diagnóstico de hemoglobinopatia SC e 83 (50,6%) eram do sexo feminino. A média (\pm DP) da idade das crianças, no início do acompanhamento, foi de 7,23 (\pm 7,71) meses, com mediana de quatro meses. O tempo médio de acompanhamento variou de treze a sessenta e seis meses, com média de 39,95 (\pm 11,97) meses.

Durante o período de análise foram registrados 501 eventos clínicos relacionados à DF (Tabela 1).

Em 21,2% dos pacientes não foi registrado qualquer evento clínico no período de observação, sendo que 85,7% deles tinham o diagnóstico de hemoglobinopatia SC ($\chi^2=18,42$; $p<0,001$). Também foi encontrado maior número médio de intercorrências clínicas entre os pacientes SS (4,59 vs. 1,60; $p<0,001$).

Não foram observadas diferenças na ocorrência de eventos clínicos em relação ao sexo ($\chi^2=2,2$; $p<0,138$). O tempo médio de acompanhamento, em meses, foi menor entre os pacientes sem registro de evento clínico (34,11 vs. 41,52; $p<0,001$).

Maior densidade de incidência de crises álgicas foi encontrada em pacientes com doença SS (0,72 crises/paciente/

Tabela 1. Distribuição dos 501 eventos clínicos registrados, entre os 165 pacientes estudados, estratificada por tipo de hemoglobinopatia (SS ou SC).

Evento	HbSS		HbSC		Total	
	N	%	N	%	N	%
Dactilite	48	13,2	14	10,1	62	12,4
Crise álgica	142	39,1	71	51,4	213	42,5
Sequestro esplênico	37	10,2	2	1,4	39	7,8
Crise hemolítica	7	1,9	0	-	7	1,4
Síndrome Torácica Aguda	4	1,1	2	1,4	6	1,2
Acidente Vascular Cerebral	6	1,7	1	0,7	7	1,4
Infecções	117	32,2	48	34,8	165	32,9
Priapismo	2	0,6	0	-	2	0,4
TOTAL	363	100	138	100	501	100

ano) em relação aos pacientes SC (0,30 crises/paciente/ano). A maioria das crises registradas (66,2%) foi controlada com o tratamento em domicílio ou sem necessidade de permanência hospitalar superior a 12 horas.

As infecções foram a segunda ocorrência mais descrita entre os pacientes avaliados, sendo as que atingiram o trato respiratório inferior as mais incidentes (Tabela 2).

Tabela 2. Sítio de localização das infecções registradas entre as crianças avaliadas com doença falciforme.

Local	N	
Trato respiratório alto	19	11,5
Trato respiratório baixo	72	43,7
Trato urinário	15	9,1
Trato digestivo	21	12,7
Ouvido médio	1	0,6
Pele	2	1,2
Tecido celular subcutâneo	2	1,2
Sistema ósseo	1	0,6
Articulações	2	1,2
Infecção sem sítio específico	30	18,2
TOTAL	165	100

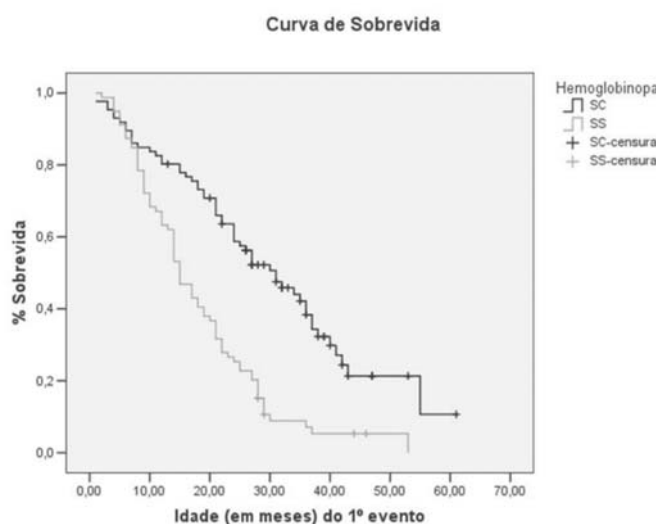
Foi registrado apenas um caso de sepsis em um paciente com doença SS. A densidade de incidência de infecções foi maior entre os pacientes com SS (0,45 infecções/paciente/ano) em relação aos pacientes com HbSC (0,17 infecções/paciente/ano).

Três crianças com a forma homozigótica apresentaram AVC (uma delas apresentou três episódios; a segunda dois episódios e a terceira um episódio); e dois outros pacientes foram submetidos à esplenectomia devido a episódios de SE.

Entre as crianças que tiveram alterações clínicas, o primeiro evento, na maioria dos casos (72,3%), ocorreu até o final do segundo ano de vida. Apenas 7,7% dos eventos

ocorreram após os quatro anos de idade, contudo foram mais precoces entre os pacientes com SS ($p < 0,001$), conforme descrito no Gráfico 1.

Gráfico 1. Curva de sobrevida de acordo com os eventos clínicos avaliados, estratificados por diagnóstico, em 165 pacientes estudados.



Discussão

Este estudo contribuiu para o melhor conhecimento das complicações decorrentes da doença falciforme em pacientes que foram triados precocemente e receberam acompanhamento regular com atendimento multiprofissional.

Concordante com dados de literatura^(9,20), no presente estudo foi observado que as crianças com doença SS apresentaram quadro clínico mais grave e precoce quando comparadas a aquelas com hemoglobinopatia SC. Aos 24 meses de idade, um pouco mais de 60% dos pacientes SC não haviam apresentado qualquer evento clínico, enquanto, entre os pacientes com SS cerca de 30% eram assintomáticos até essa idade (Gráfico 1). As duas curvas de sobrevivência começam a se distanciar por volta dos 12 meses de idade e permanecem com uma razoável distância, praticamente constante, até o fim ($p < 0,001$).

Assim como em outras *coortes*^(4,16,17,18), as crises álgicas também se mostraram como a maior causa de morbidade, afetando 42,5% da população estudada. Em estudo realizado nos Estados Unidos, com 3.578 pacientes, foi demonstrado o índice de 0,8 episódios/paciente/ano de crises álgicas tratadas em ambiente hospitalar em pacientes com DF⁽¹⁹⁾. No presente estudo, encontrou-se uma densidade de incidência de 0,72 episódios de crises álgicas/paciente/ano entre os pacientes com SS, número superior ao reportado para pacientes com SC nesta amostra, mas, relativamente menor ao descrito por Platt et al.⁽¹⁹⁾, uma vez que no presente estudo 66,2% das crises álgicas não evoluíram para internamento hospitalar. Este achado pode ser justificado

pela boa resposta ao acompanhamento clínico precoce, a menor gravidade clínica desses pacientes ou ainda pelo curto intervalo de acompanhamento, restrito aos primeiros anos de vida, nos quais as crises vaso-oclusivas, excluindo-se as dactilites, podem ainda não ser tão frequentes.

Dampier et al.⁽⁵⁾ demonstraram a ocorrência de 10 a 11 episódios/paciente/ano de crises álgicas tratadas em ambiente doméstico e também constataram que crianças mais novas (5-9 anos) e pacientes com SC apresentaram maior frequência de crises que não necessitaram de tratamento em ambiente hospitalar; esse estudo reforça a constatação de que as crises mais brandas tratadas em domicílio são mais incidentes, especialmente em crianças mais jovens. No presente estudo, as internações por infecção constituíram o segundo evento clínico mais frequentemente registrado, diferindo de estudos anteriores em razão da STA ocupar essa posição. A divergência em questão, provavelmente, se deve a aspectos relacionados às diferentes metodologias aplicadas entre os estudos, ao difícil diagnóstico diferencial entre STA e pneumonia e à adesão à profilaxia contra infecções.

Em estudo realizado por Vichinsky et al.⁽²⁸⁾ foi demonstrado que infecções constituem a maior causa de STA e que sintomas similares aos de pneumonia foram observado na maioria das crianças menores de 10 anos de idade com STA. As infecções do trato respiratório baixo ocuparam o primeiro lugar dentre as infecções apresentadas pela população do presente estudo, o que pode sugerir que muitos casos de STA podem ter sido diagnosticados como pneumonia, contribuindo para o baixo índice de STA registrado e o maior número de infecções respiratórias baixas encontradas.

Quanto à metodologia, as *coortes* dos Estados Unidos⁽⁹⁾, França⁽¹⁸⁾ e Guadalupe⁽²⁶⁾ consideraram como eventos infecciosos apenas meningites, osteomielites e bacteremias. Em contrapartida, este estudo considera como internação por eventos infecciosos todos os quadros com provável ou comprovada etiologia bacteriana, ou seja, que necessitaram de antibioticoterapia. É importante que se registre, todos os sítios da infecção e não apenas nos sistemas ósteo-articular e nervoso central, já que crianças com SS menores de cinco anos apresentam risco de infecções de aproximadamente 30 a 100 vezes maior que crianças saudáveis⁽¹¹⁾.

Como medida profilática contra as infecções as crianças com DF devem receber, além das vacinas do calendário básico, vacinas especiais contra alguns agentes infecciosos, e usar regularmente penicilina, a partir do terceiro mês de vida até os cinco anos de idade⁽⁶⁾. Através da revisão dos prontuários, foi constatado que a maioria dos pacientes faz uso da profilaxia, porém grande parte deles não a faz de maneira correta e regular. Esse achado é reforçado por estudo realizado para avaliar a adesão dos pacientes a esse tipo de profilaxia, quando se comprovou

que os pacientes com seguro-saúde privado aderiam mais ao tratamento que aqueles dependentes do sistema público de saúde⁽²⁴⁾. A grande maioria da população deste estudo é dependente do Sistema Único de Saúde (SUS).

A dactilite é o evento alérgico que mais afeta crianças de até três anos de idade^(8 9 25) e ocorre mais em indivíduos com SS⁽⁹⁾. Neste estudo, corroborando com os dados de literatura, a dactilite foi mais frequente nos três primeiros anos de vida, período em que ocorreram 92,3% das crises. Os pacientes SS foram responsáveis por 77,4% dos casos de dactilite, um pouco mais de três vezes a frequência em pacientes SC. Além disso, durante o primeiro ano de vida a dactilite ocorreu quatro vezes mais que as outras crises alérgicas. É importante salientar a relevância desse evento alérgico, uma vez que já foi demonstrada a associação entre a ocorrência de dactilite e a evolução grave da doença, com a ocorrência posterior de crises dolorosas frequentes⁽¹⁴⁾, síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico e morte na infância^(8 14).

Além da hemólise crônica, fenômenos agudos (*e.g.*, SE, CH e AAA), podem contribuir na gênese da anemia ou agravá-la⁽³⁰⁾. Neste estudo, demonstrou-se a ocorrência de 9,2% de eventos anêmicos agudos, sendo que 84,7% destes casos foram devido a SE, que ocorreram geralmente antes dos três anos de idade. Em estudos anteriores, a frequência de SE, em relação ao número total de eventos, variou de 7 a 30%⁽¹⁶⁾. Telfer *et al.*⁽²⁷⁾ também demonstraram a maior ocorrência de SE nos dois primeiros anos de vida.

A incidência de AVC detectada neste estudo foi inferior a de outros estudos publicados^(18 26), que relatam incidência de até 6,7%. Essa diferença pode ser justificada pela população de estudo ser constituída de crianças muito pequenas, já que a idade média do primeiro AVC em pacientes com AF tem sido referida como entre seis e sete anos, além de que muitas vezes os fenômenos de AVC silenciosos podem não ser diagnosticados devido ao difícil acesso dos pacientes aos modernos exames de imagem⁽⁸⁾.

Este estudo confirmou a maioria dos achados já descritos em *coortes* de diversos países, como a maior incidência de crises vaso-oclusivas e a maior gravidade da anemia falciforme em comparação a outras doenças falciformes. O conhecimento da frequência desses principais eventos clínicos agudos nos ajudará a compreender melhor a história natural da DF em crianças diagnosticadas pelo teste de triagem neonatal, durante os seus primeiros anos de vida.

Referências

- Adorno EV, Couto FD, Moura-Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG, Gonçalves MS. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saúde Pú* 21: 292-298, 2005.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília (DF) : Ministério da Saúde, 2002.
- Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Inf Epidemiol SUS* 5: 45-53, 1996.
- Baum KF, Dunn Dt, Maude GH, Serjeant GR. The painful crisis of homozygous sickle cell disease. A study of the risk factors. *Arch Intern Med* 325: 11-16, 1991.
- Dampier C, Setty BNY, Eggleston B, Brodecki D, O'Neal P, Stuart M. Vaso-occlusion in children with Sickle cell disease: clinical characteristics and biological correlates. *J Pediatr Hematol Oncol* 26: 785-790, 2004.
- Di Nuzzo DV, Fonseca SF. Sickle cell disease and infection. *J Pediatr (Rio J)* 80: 347-354, 2004.
- Figueiredo MS, Silva MC, Guerreiro JF, Souza GP, Pires AC, Zago MA. The heterogeneity of the beta S cluster haplotypes in Brazil. *Gene Geograf* 8: 7-12, 1994.
- Foucan L, Ekouevi, Etienne-Julan M, Salmi LR, Diara JP. Early onset dactylitis associated with the occurrence of severe events in children with sickle cell anaemia. The Paediatric Cohort of Guadeloupe (1984-99). *Paediatric Perinatal Epid* 20: 59-66, 2006.
- Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, Pegelow CH, Vichinsky E. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 86: 776-783, 1995.
- Gonçalves MS, Bomfim GC, Maciel E, Siqueira I, Lyra I, Zanette A, Adorno EV, Albuquerque ABL, France MD, Fernandes GB, Reis MG. Beta S-haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 36: 1283-1288, 2003.
- Loggetto SR, Pellegrini-Braga JA, Costa-Carvalho BT, Solé D. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 22: 77-82, 1999.
- Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Rev Saude Publ* 39: 1-6, 2005.
- Lyra I, Gonçalves MS, Braga JAP, Gesteira MF, Carvalho MH, Saad STO, Figueiredo MS, Costa FF. Clinical, hematological and molecular characterization of sickle cell anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. *Cad Saude Publica* 21: 1287-1290, 2005.
- Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, Wethers DL, Smith J, Kinney TR. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 342: 83-89, 2000.
- Nagel RL, Fabry ME, Pagnier J, Zohoun I, Wajcman H, Baudin V, Labie D. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa. The Senegal type and the Benin type. *N Engl J Med* 312: 880-884, 1985.
- Nagel RL & Stuart MJ. Sickle-cell disease. *Lancet* 364: 1343-1360, 2004.
- Naoum PC, Alvarez F, Domingos CRB, Ferrari F, Moreira HW, Sampaio ZA, Maziero PA, Castilho EM. Hemoglobinas anormais no Brasil: Prevalência e distribuição geográfica. *Rev Bras Patol Clin* 23: 68-79, 1987.
- Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, *et al.* Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Haematol* 65: 155-164, 2000.
- Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 325: 11-16, 1991.
- Powars DR, Hiti A, Ramicone E, Johnson C, Chan L. Outcome in hemoglobin SC disease: A four-decade observational study of clinical, hematologic, and genetic factors. *Am J Hematol* 70: 206-215, 2002.
- Salzano FM. Incidence, effects and management of sickle cell disease in Brazil. *Am J Pediatr hematol Oncol* 7: 240-244, 1985.
- Silla LMR. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. *J Pediatr (R Janeiro)* 75: 145-146, 1999.
- Sonati MF, Costa FF. The genetic of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J)* 84 (Suppl.4): S40-S51, 2008.
- Stephen J, Lillis KA, Grossi M. Compliance with penicillin prophylaxis in patients with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152: 274-278, 2008.

25. Stuart MJ, Nagel R. Sickle-cell disease. *Lancet* 364: 1343-1360, 2004.
26. Tarer V, Etienne-Julan M, Diara JP, Belloy MS, Mukizi-Mukaza M, Elion J, Romana M. Sickle cell anemia in Guadeloupean children: pattern and prevalence of acute events. *Eur J Haematol* 76: 193-199, 2006.
27. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, Smalling B, Amos R, Stephens A, Rogers D, Kirkham R. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica* 92: 905-912, 2007.
28. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 342: 1855-1865, 2000.
29. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia: fundamentos e prática*. 1ª Edição. São Paulo: Atheneu, 2005.
30. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 29: 207-214, 2007.