

# Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviços de atenção primária em saúde

## *Clinical follow-up of children with sickle cell disease at primary health care centers*

Sabrine Teixeira Ferraz<sup>1</sup>

### RESUMO

A anemia falciforme é uma desordem genética da hemoglobina, causada por uma mutação que gera a hemoglobina S e afeta a função dos glóbulos vermelhos. Tem alta prevalência no Brasil. Apresenta elevada morbidade e mortalidade por causar episódios de vaso-oclusão e predisposição a infecções, sendo o diagnóstico e o tratamento precoces necessários. O objetivo deste artigo é contribuir para o planejamento de estratégias para o controle da anemia falciforme por profissionais da atenção primária à saúde. Descreve aspectos relacionados à etiologia da doença, seu diagnóstico, suas manifestações clínicas em crianças e complicações crônicas, seu acompanhamento de rotina e recomendações para o seguimento aos pacientes. O manejo dos pacientes com anemia falciforme deve basear-se na atenção primária, com ênfase em programas que usem tecnologias simples e atinjam grande proporção da comunidade.

**Palavras-chave:** Hemoglobina Falciforme; Anemia falciforme; Hemoglobinopatias.

### ABSTRACT

*Sickle cell disease is a genetic hemoglobin disorder caused by a mutation that produces hemoglobin S and affects the function of the red blood cells. It is highly prevalent in Brazil. The rates of morbidity and mortality are high as the disorder causes vaso-occlusion episodes and predisposes patients to infections. Early diagnosis and treatment are therefore indispensable. This paper aims to contribute to planning strategies for primary health care professionals to control sickle cell anemia. It describes aspects related to the disease etiology, its diagnosis, clinical manifestations in children, chronic complications, routine follow-up, and recommendations. The treatment of patients with sickle cell disease must be based on the primary care, with emphasis in programs that use simple technology to reach the largest portions of the communities.*

**Key words:** Sickle Hemoglobin; Sickle Cell Anemia; Hemoglobinopathies.

### INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é condição genética comum que ocorre por causa da herança de genes mutantes para a hemoglobina em ambos os pais.<sup>1</sup> Trata-se de doença com grande importância em saúde pública, uma vez que crianças portadoras têm alto risco de morte antes dos cinco anos de idade e, embora cada vez mais crianças afetadas sobrevivam após essa idade, elas ainda mantêm risco de morte prematura e apresentam mais morbidade durante a infância.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP – Brasil.

Recebido em: 02/08/2010  
Aprovado em: 28/10/2010

**Instituição**  
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo  
Ribeirão Preto, SP – Brasil

**Endereço para correspondência:**  
Rua Barão de Cataguases, 356/901  
Bairro: Santa Helena  
CEP: 36015-370  
Juiz de Fora, MG – Brasil  
E-mail: sabrine.pediatria@gmail.com

A doença falciforme caracteriza-se por um tipo de hemoglobina (Hb) mutante, denominada Hb S, que provoca a distorção dos eritrócitos, fazendo-os tomar a forma de “foice”. O termo doença falciforme define as hemoglobinopatias nas quais pelo menos uma das hemoglobinas mutantes é a Hb S. As doenças falciformes mais frequentes são a anemia falciforme (ou Hb SS); a S  $\beta$ -talassemia ou microdrepanocitose; e as duplas heterozigoses Hb SC e Hb SD.<sup>2,3</sup> A Hb S deriva de uma mutação no gene da beta-globina envolvendo a troca de uma única base nitrogenada – a adenina pela timina – no códon do DNA, o que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição seis da cadeia da beta-hemoglobina, com consequente modificação físico-química da molécula.<sup>4</sup> É enfermidade particularmente comum entre aqueles que possuem ancestrais na África Subsaariana, Índia, Arábia Saudita e países mediterrâneos. No entanto, a ocorrência de imigrações, sejam espontâneas ou pelo tráfico de escravos africanos até o século XIX, aumentou a frequência desses genes mutantes no continente americano.<sup>1</sup>

Na maioria dos casos, os pais de pacientes com anemia falciforme são portadores assintomáticos dessa alteração genética, ou seja, são portadores do traço falciforme, cujo patrimônio genético é representado pela hemoglobina A (Hb A) associada à hemoglobina S (Hb S).<sup>2</sup> O portador do traço falciforme, também conhecido por heterozigoto para a Hb S, não é anêmico, não tem anormalidades físicas e tem vida normal.<sup>2</sup> A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo de composição relativa, negroide ou europeia, da população. Assim, a prevalência de heterozigotos para a Hb S é mais alta nas regiões Norte e Nordeste (6 a 10%), enquanto nas regiões Sul e Sudeste a prevalência é mais baixa (2 a 3%).<sup>5</sup>

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), na maioria dos países onde a anemia falciforme é problema de saúde pública, seu manejo permanece inadequado devido à inexistência de programas nacionais de controle e de práticas sistemáticas de rastreamento populacional.<sup>2</sup> Muitas vezes o diagnóstico somente é realizado quando o paciente apresenta complicações; e mesmo procedimentos simples e baratos – como o uso de penicilina profilática – não estão disponíveis em todo o mundo.<sup>2</sup> Além disso, deve-se considerar que a anemia falciforme é doença que implica limitações na escolarização, escolha profissional e na independência financeira dos pacientes.<sup>6</sup>

Em 2001, o Ministério da Saúde incluiu as hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neo-

natal. A inclusão da eletroforese de hemoglobina nos testes de triagem neonatal representou importante passo no reconhecimento da relevância das hemoglobinopatias como problema de saúde pública no Brasil e também o início da mudança da história natural da doença em nosso país.<sup>5</sup> A sensibilidade e a especificidade dos atuais métodos de rastreamento (eletroforese por focalização isoelétrica – IEF – e cromatografia líquida de alta resolução – HPLC) são excelentes; no entanto, recém-nascidos com doença falciforme nem sempre são descobertos, devido à prematuridade extrema, transfusão prévia de hemoderivados, erros laboratoriais ou por dificuldades de localizar a família após a alta hospitalar.<sup>7</sup> Além disso, para crianças com triagem positiva é necessário realizar teste confirmatório preferencialmente aos dois meses de vida para que então sejam iniciados os procedimentos terapêuticos e profiláticos necessários.<sup>7</sup>

O manejo dos pacientes com anemia falciforme deve basear-se na atenção primária em saúde, com ênfase em programas simples e de baixa tecnologia em equipamentos que atinjam grande proporção da comunidade, tais como educação em saúde, detecção de risco genético na comunidade com base na história familiar, aconselhamento genético e imunizações.<sup>7</sup> Para tanto, é necessário que o profissional da atenção básica receba treinamento na área e que o paciente tenha acesso adequado, quando necessário, aos níveis secundários e terciários. O maior desafio atualmente é melhorar o prognóstico de pacientes com anemia falciforme que residem em países em desenvolvimento ou em áreas “excluídas” de países desenvolvidos. Existem evidências de que o rastreamento neonatal aliado à educação em saúde para os pais reduz de forma importante a morbidade e a mortalidade nos primeiros cinco anos de vida, além de aumentar a qualidade de vida dos pacientes.<sup>2</sup> É necessário que as crianças e suas famílias compreendam a necessidade de intervenção precoce com medicações para a dor, antibióticos profiláticos, nutrição adequada, suplementação com ácido fólico e elevada ingestão hídrica.<sup>2,7</sup> Essas são medidas relativamente simples que podem ser orientadas em unidades básicas de saúde e que possuem impacto na história natural da doença.

## DIAGNÓSTICO

Doença falciforme é um termo usado para denominar um grupo de alterações genéticas caracteriza-

das pelo predomínio da hemoglobina S (Hb S). Essas alterações incluem a anemia falciforme (Hb SS); as duplas heterozigoses, ou seja, as associações de Hb S com outras variantes de hemoglobinas, tais como Hb D, Hb C; e as interações com talassemias (Hb S/ $\beta^0$  talassemia, Hb S/ $\beta^+$  talassemia, Hb S/ $\alpha$  talassemia). As síndromes falciformes incluem ainda o traço falciforme (HbAS) e a anemia falciforme associada à persistência hereditária de Hb fetal (HbS/PHHF).<sup>3</sup>

Atualmente, a maioria dos programas de triagem neonatal utiliza, no diagnóstico, a eletroforese por focalização isoeletrica ou a cromatografia líquida de alta resolução. Essas técnicas podem ser utilizadas de forma isolada para a triagem inicial, pois constituem métodos de elevada precisão, devendo todo resultado positivo ser repetido em outra amostra para confirmação.<sup>4</sup> Para realização desses testes são usadas amostras de sangue fresco de cordão umbilical ou de sangue seco em papel-filtro, coletadas do calcanhar do recém-nascido, seguindo critérios estabelecidos para o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Esses métodos de triagem apresentam sensibilidade e especificidade excelentes, entretanto, podem ocorrer resultados falso-positivos ou falso-negativos obtidos geralmente devido a problemas de coleta ou erro técnico na interpretação.<sup>3,4</sup> Os testes de falcização (pesquisa de drepanócitos) e de solubilidade são inadequados para o recém-nascido por levarem a resultados falso-negativos devido ao alto nível de Hb fetal e ao baixo nível da Hb S presentes nessa faixa etária.<sup>4</sup>

Em recém-nascidos com hemoglobinopatias, principalmente aquelas que envolvem a cadeia beta da globina, os testes de triagem só encontrarão traços da Hb variante, sendo o perfil hemoglobínico característico obtido somente após o sexto mês de vida.<sup>4</sup> Por isso, neonatos diagnosticados como possíveis portadores de doenças falciformes deverão ser reavaliados laboratorialmente após o sexto mês de vida e o estudo familiar dos possíveis casos deverá ser realizado.<sup>3</sup>

O diagnóstico de uma doença crônica como a anemia falciforme pode representar pânico para a família e desencadear uma “crise de adaptação”. Portanto, as questões relacionadas ao enfrentamento da situação são importantes e devem ser exploradas para que a família possa ser compreendida em suas reais necessidades.<sup>8</sup> Estratégias como redes de apoio aparecem como uma necessidade premente, para que as famílias revelem seus sentimentos e possam adquirir segurança na condução do tratamento.<sup>8</sup>

## Manifestações clínicas habituais e riscos inerentes à anemia falciforme

As doenças falciformes são caracterizadas por sua variabilidade clínica: enquanto alguns pacientes têm quadro grave e são sujeitos a inúmeras complicações e frequentes hospitalizações, outros apresentam evolução mais benigna, quase assintomática.<sup>3</sup>

A maioria das pessoas afetadas pela anemia falciforme (homozigoto SS) exibe anemia crônica com concentração de Hb ao redor de 8 g/dL. Grande parte das manifestações clínicas decorre da tendência das hemácias a assumirem a forma de foice (falcização) e a aderirem ao endotélio quando expostas a baixas tensões de oxigênio, o que leva à obstrução da microvasculatura e consequente isquemia tecidual.<sup>7,9</sup> Esse processo resultará, por exemplo, em crises algicas, microinfartos esplênicos e na síndrome torácica aguda. A destruição do baço é a principal responsável pela suscetibilidade aumentada a infecções graves, sendo a sepsé a principal causa de morte em crianças menores de cinco anos.<sup>3</sup>

Em crianças menores de sete anos, as hemácias falcizadas podem ficar retidas no baço, levando ao quadro súbito de anemia intensa e esplenomegalia – denominado sequestro esplênico agudo.<sup>7</sup> Entre os seis e 18 meses, as crianças afetadas podem apresentar quadro de edema doloroso de mãos e/ou pés (síndrome de mãos e pés). Além disso, nessa idade comumente iniciam-se crises recorrentes e imprevisíveis de dor e a síndrome torácica aguda, ocasionada por pneumonia ou infarto pulmonar. Pacientes mais velhos evoluem ainda com necroses ósseas ou em articulações, priapismo e falência renal.<sup>7</sup>

Em função da hemólise crônica, da anemia e de fenômenos vaso-oclusivos, o metabolismo encontra-se muito acelerado em crianças com anemia falciforme.<sup>10</sup> Vários fatores podem influenciar no déficit de crescimento, como disfunções endócrinas, baixo consumo alimentar, requerimento energético aumentado e baixas condições socioeconômicas, resultando em frequente desnutrição e déficit de estatura, peso e maturação esquelética. No entanto, a estatura final na idade adulta não é habitualmente prejudicada, visto que o fechamento epifisário também é mais tardio nessas crianças.<sup>3,10</sup>

Disfunções hemodinâmicas, hipostenúria, proteínúria e alterações na síntese dos hormônios renais (eritropoetina, renina e prostaglandina) são frequen-

temente observadas nas doenças falciformes. As alterações hemodinâmicas relacionam-se ao grau de anemia e variam com a idade. Em crianças e adultos jovens observa-se aumento da taxa de filtração glomerular e dos fluxos sanguíneo e plasmático renais efetivos, mas a fração de filtração encontra-se reduzida. Com a idade, há redução progressiva desses parâmetros e a falência renal é causa frequente de óbito em pacientes acima de 40 anos. Proteinúria acomete 30 a 50% dos pacientes acima dos 10 anos de idade, podendo atingir a faixa nefrótica. A hipercolesterolemia é incomum, mas o prognóstico desses pacientes é ruim e quase dois terços evoluem para insuficiência renal crônica. Devido à hipostenúria, nictúria, poliúria e enurese são manifestações clínicas comuns das doenças falciformes. Além destas, é também frequente a hematúria, devido a microinfartos na pirâmide renal, às vezes associada à necrose papilar.<sup>3</sup>

A hipertensão pulmonar é outra complicação possível em adultos com anemia falciforme, associada à elevada mortalidade.<sup>9</sup> A frequência em crianças é mais baixa, mas significativa.<sup>9</sup> Deve-se suspeitar dessa complicação ao se auscultar hiperfonese de B2 no foco pulmonar e/ou aumento de ventrículo direito e/ou redução inexplicada da saturação de oxigênio. Dor torácica, dispneia e hipoxemia de repouso são sintomas que surgem apenas na doença avançada.<sup>3</sup> O tratamento da hipertensão pulmonar inclui a intensificação do tratamento da doença falciforme, o controle de condições eventualmente associadas e a instituição de terapêutica específica orientada pelo pneumologista.<sup>9</sup>

A cardiomegalia é notada ao exame físico em até 80% dos pacientes, devendo-se à hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, de caráter progressivo;<sup>11</sup> já a dilatação do ventrículo direito parece ocorrer de forma mais tardia e menos intensa. O sopro sistólico é o sinal mais frequente no exame cardiovascular, mas lesões orovalvares raramente são encontradas, sendo este sinal atribuído ao hiperfluxo. A anemia crônica apresenta-se, fisiopatologicamente, no aparelho cardiovascular como uma síndrome de alto débito.<sup>11</sup>

O acidente vascular encefálico (AVE) ocorre entre 7 e 17% das crianças com anemia falciforme.<sup>11</sup> O risco dessa complicação pode ser avaliado por exames de imagem como o doppler transcraniano. Começam a surgir evidências de que, para crianças com alto risco de AVE, existe benefício na realização de transfusões crônicas por toda a vida.<sup>12</sup>

A hemólise crônica e a hiperbilirrubinemia indireta resultante também levam ao surgimento de litíase

biliar, que pode acontecer a partir dos dois anos de idade.<sup>13</sup> Os pacientes podem permanecer assintomáticos por muito tempo e repentinamente iniciarem com manifestações de dor abdominal no quadrante superior direito, náuseas, vômitos, agravamento da icterícia, febre e leucocitose. Pacientes assintomáticos não devem ser submetidos à intervenção cirúrgica e, naqueles com sintomas, a cirurgia deve ser programada eletivamente após seis semanas de melhora clínica.<sup>13</sup>

### **Cuidados gerais com o paciente portador de anemia falciforme**

O cuidado de saúde a crianças com anemia falciforme envolve a participação de uma equipe multidisciplinar integrada de hematologistas pediatras, enfermagem, assistentes sociais, psicólogos e geneticistas. A frequência das visitas dependerá da gravidade clínica e da família, mas visitas frequentes são essenciais no primeiro ano de vida para que ocorra a educação dos pais. O especialista também deve ver a criança após hospitalizações ou visitas a serviços de emergências para rever o que propiciou o adoecimento e promover as mudanças apropriadas no plano de tratamento.<sup>14</sup> Em muitos casos, os cuidados médicos podem ser realizados por um profissional da atenção primária, com referências periódicas ao especialista para o manejo das complicações mais graves. O aconselhamento genético pode vir tanto do especialista como de um generalista com experiência na área.<sup>15</sup>

Em 2006, o Ministério da Saúde elaborou um manual técnico para o acompanhamento de crianças com doença falciforme, voltado especialmente para profissionais da atenção primária em saúde.<sup>1</sup> Esse manual traz recomendações gerais a respeito das consultas de rotina, necessidade de exames complementares e de encaminhamento a especialistas.

Segundo essas diretrizes, a criança portadora de doença falciforme deve passar por consultas de rotina mensais até os seis meses de vida; bimensais dos seis meses até o primeiro ano de vida; trimestrais entre um e cinco anos; e quadrimestrais quando maiores de cinco anos. Na primeira consulta deve ser dado destaque ao estudo dos casos existentes na família e ao aconselhamento genético, tema que deve ser retomado anualmente.

A vacinação segue o calendário nacional com os intervalos habituais. Atenção especial deve ser dada às

vacinas antipneumocócica (três doses com intervalos mínimos de dois meses), anti-hepatite B (três doses, sendo as duas primeiras com intervalo mínimo de um mês e a terceira seis meses após a primeira) e anti-*H. Influenzae* (três doses com intervalos mínimos de dois meses com reforço aos 15 meses).<sup>1</sup> O uso profilático de penicilina deve ser iniciado aos dois meses de vida e mantido até os cinco anos.<sup>1</sup> A dose inicial recomendada de penicilina V é de 125 mg via oral duas vezes ao dia para crianças até três anos ou 15 kg; 250 mg via oral duas vezes ao dia para crianças de três a cinco anos ou de 15 a 25 kg; 500 mg via oral duas vezes ao dia para crianças com peso superior a 25 kg. Para pacientes com alergia documentada à penicilina, deve ser utilizada eritromicina 20 mg/kg/dia em duas doses.<sup>3,14</sup>

Alguns exames laboratoriais devem ser solicitados ao diagnóstico: eletroforese de hemoglobinas e quantificação de hemoglobina fetal. A cada consulta deve ser dosada a hemoglobina, ao passo que a contagem de reticulócitos pode ser solicitada a cada quatro meses. Anualmente deve-se realizar ferritina, ureia, creatinina, ácido úrico e urina rotina. Por fim, aloanticorpos eritrocitários devem ser pesquisados antes e após transfusões.

Recomenda-se, ainda, investigação dentária semestral; avaliação nutricional anual; exame oftalmológico direto, anual, em maiores de 10 anos. Em maiores de cinco anos, radiografia simples de tórax e testes de função pulmonar devem ser feitos bianualmente. A avaliação cardíaca deve ser bianual (eletrocardiograma e ecocardiograma). Por fim, devem ser solicitados: função hepática anual, anticorpos e antígenos para hepatite B e C anual nos transfundidos e ultrassonografia abdominal anual em maiores de seis anos.

Terapia transfusional deve ser evitada no tratamento rotineiro de pacientes com doenças falciformes e está contraindicada na anemia assintomática, crises dolorosas não complicadas, infecções que não comprometam a sobrevida ou instalação de necrose asséptica de ossos, porque está demonstrada a ausência de eficácia.<sup>3</sup>

O aconselhamento nutricional é essencial para crianças com anemia falciforme. O aleitamento materno deve ser incentivado e a suplementação de ferro não deve ser prescrita, a não ser que haja deficiência de ferro documentada (redução da ferritina sérica ou ferro sérico). Além disso, é necessário suplementar rotineiramente o ácido fólico em doses de 0,5-1,0 mg/dia, visto que a eritropoiese acelerada leva ao rápido consumo desse elemento.<sup>14</sup>

É preciso lembrar que para a maioria dos pacientes a incidência de complicações pode ser reduzida por medidas como evitar calor e frio excessivos e prevenir a desidratação.<sup>7</sup> As famílias devem ser orientadas a procurar assistência médica imediata caso a criança apresente sintomas que possam indicar complicações que ameacem a vida, tais como sepse ou sequestro esplênico.<sup>7</sup> Devem ser observados os sintomas de febre, dor ou distensão abdominal ou aumento do baço; náuseas e vômitos; cefaléia persistente; letargia ou alteração do comportamento, palidez súbita, icterícia e desconforto respiratório.<sup>3,15</sup> Em alguns casos, práticas como transfusões sanguíneas regulares e uso de quelantes de ferro podem ser necessárias e, sempre que possível, devem ser orientadas por especialistas na área. A hidroxiureia é cada vez mais utilizada nos casos mais graves, inclusive em crianças.<sup>5</sup>

## Acompanhamento de portadores do traço falciforme

A heterozigose para Hb S tem elevada prevalência em várias populações humanas, porém com comportamento clínico extremamente benigno, traduzido em poucas complicações identificáveis e ausência de alterações hematológicas.

Indivíduos portadores do traço falciforme não apresentam fenômenos vaso-oclusivos em condições fisiológicas e têm expectativa de vida normal; portanto, a presença do traço não deve ter impacto no estilo de vida do portador.<sup>7</sup> No ponto de vista hematológico, as contagens globais e a morfologia do eritrócito são normais, assim como a sobrevida da hemácia. Dessa forma, esses indivíduos não manifestam anemia ou hemólise. O teste de falcização, realizado *in vitro*, é sempre positivo, pois se criam condições artificiais de baixa concentração de oxigênio.

Existem alguns relatos na literatura de indivíduos portadores do traço falciforme que desenvolveram fenômenos vaso-oclusivos associados à altitude acima de 3.200 metros ou em aeronaves com cabines despressurizadas.<sup>3</sup> Alterações na capacidade de concentração urinária são descritas em grande parcela desses indivíduos, embora outros aspectos da função renal, como secreção de ácidos e potássio, sejam normais. Hematúria microscópica é complicação rara, porém descrita nesse grupo, mas é imperativa a investigação de outras causas mais comuns dessa



sintomatologia.<sup>3</sup> Por fim, existem evidências de que o consumo de álcool pode desencadear fenômenos tromboembólicos em portadores do traço falcêmico.<sup>11</sup>

Assim, o seguimento clínico dos portadores de traço falciforme deve ser realizado de maneira idêntica ao da população em geral, uma vez que frequentemente estarão expostos aos mesmos problemas médicos.

## CONCLUSÕES

A anemia falciforme é doença de elevada prevalência e grande relevância no contexto da saúde pública no Brasil. Seu diagnóstico precoce possibilita o início da educação em saúde para a família e a introdução da profilaxia e terapêutica necessárias, resultando em melhor sobrevida e qualidade de vida dos portadores. Apesar de existirem vários centros especializados de hematologia, a atenção médica habitual deve ser rotineiramente realizada nas unidades de saúde e no programa saúde da família. Intercorrências agudas são geralmente abordadas em unidades de urgência. Dessa forma, o pediatra geral e/ou o médico de saúde da família assumem papel essencial no acompanhamento clínico dessa condição patológica, devendo conhecer suas manifestações clínicas, fatores de risco e medidas terapêuticas necessárias. A ajuda do hematologista é essencial na abordagem de manifestações mais graves e de mais complexidade.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de condutas básicas na doença falciforme. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
2. World Health Organization. Sick cell anaemia. In: Fifty-Ninth World Health Assembly. Geneva: WHO; 2006.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
4. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29(3):218-22.
5. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29(3):203-6.
6. Silva RBP, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 1993; 27(1),54-8.
7. National Institutes of Health. Division of Blood Disease and Resources. The Management of Sickle Cell Disease. Bethesda: NIH; 2002.
8. Guimarães TMR, Miranda WL, Tavares MMFO cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31(1):9-14.
9. Machado RFP. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(5):583-91.
10. Souza KCM, Damião JJ, Siqueira KS, Santos LC, Santos MR. Acompanhamento nutricional de criança portadora de anemia falciforme na Rede de Atenção Básica à Saúde. *Rev Paul Pediatr.* 2008; 26(4):400-4.
11. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, et al. Alterações cardiovasculares na Anemia Falciforme. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 70(5):365-70.
12. Adams RJ, Brambilla D. For the optimizing primary stroke prevention in sickle cell anemia (stop 2) trial investigators. discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2005; 353:2769-8.
13. Sickle Cell Advisory Committee of The Genetic Network of New York, Puerto Rico and the Virgin Islands. Guidelines for the treatment of people with sickle cell disease. Albany, New York (USA); 2002.
14. Mid-Atlantic Sickle Cell Disease Consortium Practice Guidelines Workgroup and Mid-Atlantic Regional Human Genetics Network. Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and protocols for management of acute and chronic complications. USA; 2002.
15. Lane PA, Buchanan GR, Hutter JJ, et al. Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complications. Sedona, Arizona (USA): Sickle Cell Disease Care Consortium; 2001.