

Artigo / Article

Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE

Hydroxyurea in sickle cell disease patients in Recife, Brazil

Flavia M. G. C. Bandeira¹Jaqueline C. Peres²Eduardo J. Carvalho³Ivane Bezerra⁴Aderson S. Araújo⁵Mariana R. B. Mello³Cíntia Machado⁵

O uso de hidroxiuréia promove a elevação dos níveis de hemoglobina fetal (Hb F) em pacientes portadores de síndromes falciformes (SF) e o medicamento vem sendo estudado em vários grupos de pacientes, incluindo adultos e crianças. O presente trabalho analisou a eficácia e tolerabilidade do uso de hidroxiuréia em crianças na faixa etária entre 5 e 17 anos de idade e em adultos jovens acima de 18 anos, portadores de hemoglobinopatia SS ou S β^0 que foram acompanhados regularmente no ambulatório do Hospital Hemope. Os pacientes pediátricos foram tratados com dose inicial de hidroxiuréia de 10 mg/kg/dia, a qual era aumentada em 5 mg/kg por dia em intervalos de oito semanas, até a dose máxima de 25 mg/kg/dia. Para os adultos, o tratamento foi iniciado com 500 mg/dia de hidroxiuréia até a dose máxima de 1g/dia. Foi observada redução do número de crises algicas assim como do número de internações hospitalares, elevação do nível de Hb F e do Volume Corpuscular Médio, no grupo pediátrico. Entre os pacientes maiores de 18 anos, também se observou melhora clínica e significância estatística com aumento dos valores da hemoglobina e redução dos valores de reticulócitos, leucócitos e plaquetas. Não foram observados sinais ou sintomas sugestivos de toxicidade medicamentosa em ambos os grupos. O uso de hidroxiuréia em todos os pacientes parece ser seguro e eficaz e assegura melhora da qualidade de vida e benefícios a seus familiares. Ademais, as doses preconizadas de hidroxiuréia aparentemente não foram mielotóxicas, não tendo sido necessária a suspensão do tratamento em nenhum dos pacientes. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(3):189-194.

Palavras-chave: Síndromes falciformes; tratamento; hidroxiuréia; hemoglobina fetal.

Introdução

As síndromes falciformes (SF) constituem um conjunto de moléstias qualitativas da hemoglobina, nas quais herda-se o gene da hemoglobina S.¹ Destas, a mais fre-

qüente é a anemia falciforme (homozigose SS) cujos pacientes apresentam danos orgânicos desde a infância, resultantes dos episódios vaso-oclusivos repetidos.² Vários estudos em adultos vêm demonstrando a eficácia do uso da hidroxiuréia (HU), cujo efeito principal é a elevação dos

¹Mestre em Pediatria, Hematologista Pediatra do Hemope.

²Hematologista Pediatra do Hemope.

³Bolsista de Iliciação Científica - Hemope/Facepe.

⁴Biomédica, Hospital Hemope.

⁵Phd em Hematologia, Hematologista do Hemope.

Hospital Hemope, Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Fundação Hemope), Recife-PE.

Correspondência para: Flavia M. G. C. Bandeira,
Hospital Hemope, Rua Joaquim Nabuco, 171 – Graças
52011-000 – Recife-PE
Tel.: (81)-34164600 e (81) 34164638 (fax) – e-mail: flavia_band@hotmail.com

níveis de hemoglobina fetal (HbF) em pacientes portadores de SF com pouco ou nenhum efeito colateral.^{3,4,5,6} A HU é um agente quimioterápico bastante conhecido e utilizado para tratamento de síndromes mieloproliferativas como leucemia mielóide crônica e policitemia vera. Sua função principal encontra-se no bloqueio da síntese de DNA através de inibição da ribonucleotídeo redutase, mantendo as células em fase S.¹ É de fácil utilização, com poucos efeitos tóxicos e com um efeito mielossupressor facilmente revertido. O uso da hidroxiuréia nos protocolos de tratamento da anemia falciforme (AF) teve seu início na década de 80, nos pacientes adultos, sendo o seu uso posteriormente autorizado em crianças.⁷ Ao longo dos anos, estudos em crianças têm demonstrado igual eficácia de HU sem grandes efeitos colaterais.^{2,7,8,9,10}

Assim, o presente estudo teve como objetivos, a partir de uma série de casos, investigar a eficácia e a tolerabilidade ao uso de HU por pacientes portadores de SF nas faixas etárias pediátrica e adultos jovens, bem como avaliar variações de parâmetros hematológicos em ambos os grupos etários e dos valores da Hb F, no grupo pediátrico.

Casuística e Métodos

Um total de seis crianças entre 7 e 17 anos de idade no início do tratamento e 13 adultos com idade média de 28 anos, portadoras de hemoglobinopatia SS ou S β^0 com história de crises álgicas freqüentes requerendo uso de narcóticos (mínimo de três no último ano), ou passado de síndrome torácica aguda (STA), ou passado de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) ou priapismo, ou com necessidade transfusional aumentada nos últimos 12 meses, foram incluídas no estudo que ocorreu entre Setembro de 1995 e Maio de 2003.

Todas as crianças foram submetidas à avaliação clínica e laboratorial antes do início da terapia com HU para verificação de parâmetros laboratoriais basais. Estes testes laboratoriais incluíram hemograma completo, contagem reticulocitária, dosagem de Hb F e bioquímica. Nas crianças, os valores de hemoglobina (Hb) basal e Hb F média foram calculados como a média dos três últimos valores imediatamente anteriores ao início da HU. Após o início da medicação, os pacientes foram seguidos e eram submetidos à avaliação clínica e laboratorial a cada duas semanas com hemograma completo e contagem de reticulócitos, a cada quatro semanas com testes bioquímicos e a cada oito semanas com dosagem de Hb F. As avaliações e registros eram feitos de maneira prospectiva.

O estudo entre os adultos foi retrospectivo, sendo selecionados cem prontuários médicos de pacientes portadores de AF, cadastrados no hospital da Fundação Hemope. Destes cem prontuários foram selecionados trinta, que representavam pacientes em uso de HU com idade

superior a 18 anos. Dentre os trinta selecionaram-se 13 pacientes, que, além de preencherem os critérios de inclusão no estudo, faziam uso regular da droga e haviam realizado análises hematológicas no início, no primeiro e no sexto mês de tratamento. Neste grupo avaliaram-se os números de hemácias, leucócitos e plaquetas, teor de hemoglobina e valor de reticulócitos, no início, após o primeiro mês e o sexto mês de tratamento.

No grupo pediátrico, a cada duas semanas, durante as primeiras oito semanas, os pacientes eram avaliados clinicamente. A medicação era fornecida pela farmácia hospitalar. A adesão ao medicamento era subentendida a partir da evolução clínico-laboratorial de cada paciente, assim como pelo quantitativo de medicação fornecida aos mesmos a cada consulta. Todos os pacientes mantiveram-se seguindo o Manual de Condutas para pacientes portadores de Síndromes Falciformes do Hospital Hemope¹¹ no que diz respeito às demais necessidades por eles apresentadas.

Protocolo

Os pacientes pediátricos foram tratados com dose inicial de HU de 10 mg/kg/dia, a qual era aumentada em 5 mg/kg por dia em intervalos de oito semanas, até a dose máxima de 25 mg/kg/dia com critério de suspensão ao surgimento de evidência clínica e/ou laboratorial de intolerância e/ou toxicidade. Toxicidade foi definida caso surgisse qualquer dos itens a seguir:

- Redução do número de leucócitos (<4.000/mm³)
- Redução na contagem absoluta de neutrófilos (<2.000/mm³)
- Redução na contagem de plaquetas (<100.000/mm³)
- Redução do nível de Hb (menos de 20% do nível basal)
- Alteração da função renal, hepática ou distúrbio gastrointestinal.

Para os adultos, o tratamento foi iniciado com 500 mg/dia de HU até a dose máxima de 1g/dia. Foram utilizados os mesmos critérios do grupo pediátrico para avaliação de tolerância e toxicidade.

A medicação era administrada diariamente por via oral, e, para as crianças, os responsáveis foram orientados a dissolver a cápsula de 500 mg em água destilada, obtendo a concentração de 50 mg/mL, o que facilitaria a administração da dose correta por kg de peso.¹² Os prontuários dos pacientes pediátricos foram revisados para determinação do número de internações, necessidade transfusional nos 12 meses antes e atualizados permanentemente durante o tratamento com a HU.

As variáveis clínicas estudadas no grupo pediátrico foram:

- Crise vaso-oclusiva: definida como admissão hospitalar por episódio doloroso na ausência de outra causa que não a doença de base, requerendo uso de medicação narcótica.

– Síndrome torácica aguda (STA): definida como dificuldade respiratória acompanhada de dor torácica com surgimento de infiltrado pulmonar ao RX de tórax.

Para efeito de comparação com os valores basais, a avaliação laboratorial dos parâmetros hematológicos foi feita após três meses de uso da medicação. No grupo adulto não foram estudadas variáveis clínicas.

Análise estatística

O software utilizado foi o SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versão 9.0. Para o grupo pediátrico foi aplicado o teste *t* para amostras pareadas ($N < 30$), ao nível de significância de 5%¹³, entre as taxas de Hb F, Hb média, Volume Corpuscular Médio (VCM), plaquetas, leucócitos, número de transfusões, crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda antes e depois da utilização da HU. Para o grupo adulto foi aplicado o teste de Wilcoxon com nível de significância de 5%, entre valores de hemácia, hemoglobina, leucócitos, plaquetas e reticulócitos, em três períodos distintos: T0: início do tratamento; T1 após o primeiro mês e T6 após o sexto mês de tratamento.

Resultados

A idade das crianças variou de 7 a 17 anos, (média 14 anos, DP± 4) sendo três de cada sexo. Destes, cinco (5) eram portadores de Hb SS e um (1) de Hb Sβ⁰. A duração do tratamento variou de 50 a 259 semanas (média 190 semanas). A dose máxima de HU tolerada foi de 25 mg/kg/dia. Dos seis pacientes, apenas um teve a medicação suspensa por recusa da genitora em continuar o tratamento.

O nível de Hb F elevou-se em cinco pacientes (Figura 1) com a média de Hb F variando de 12,2% a 17,6% respectivamente antes e após uso da HU. Excluindo-se a criança que não aderiu ao tratamento, observa-se elevação significativa da média de Hb F após a introdução da medicação ($p = 0,03$) quando utilizado o *t* de Student pareado ao nível de significância de 1%. Houve redução no número absoluto de leucócitos como também na contagem de plaquetas.

A tabela 1 mostra os níveis hematológicos antes e após o início da HU entre as crianças.

Das três crianças que apresentavam história de STA antes do início da medicação, apenas uma voltou a apresentar episódio semelhante após introdução da HU. Quanto à média de episódios álgicos, estes passaram de 3±2/ano antes da HU para 2±1/ano após a mesma ($p > 0,05$) com redução da necessidade de internações. Apenas duas das seis crianças necessitaram de internações durante o período do estudo e os motivos foram infecção respiratória e/ou crise álgica.

Antes do início da HU foram realizadas, em média, 2,3 transfusões por criança e apenas 0,3 após a medica-

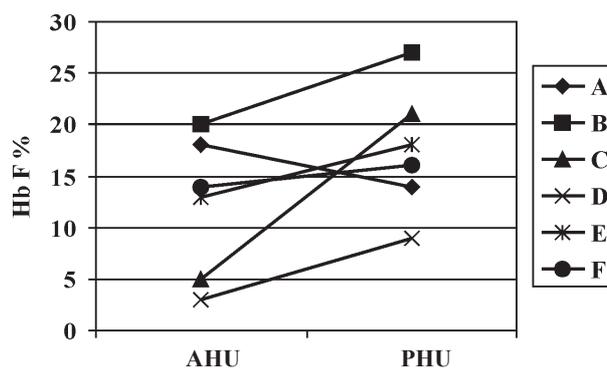


Fig. 1 – Nível de Hb F em pacientes tratados com hidroxiuréia. AHU=antes do tratamento; PHU=pós-tratamento. A,B,C, D, E, F=pacientes tratados. Fundação Hemope 1995/2003.

Fonte: Laboratório de Hemoglobinopatias da Fundação Hemope

Tabela 1

Comparação dos valores hematológicos médios antes e pós-tratamento com hidroxiuréia em pacientes pediátricos. Fundação Hemope 1995/2003

	AHU	PHU	T Student	Valor de p
Hb F (%)	12.2±6.7	17.6±6.0	-2.117	0.03*
Hb (g/dl)	7.9 ±0.8	8.4±1.2	-1.855	0.123
VCM (fl)	87.6±14.2	99.5±17.5	-4.363	0.007*
Leuc (x10 ⁹ /L)	13.2±3.5	11±3.4	2.388	0.06
Plaq (x10 ⁹ /L)	362±123	392±103	0.808	0.456

Hb F = hemoglobina fetal; Hb = hemoglobina; VCM = volume corpuscular médio; Leuc = leucócitos; Plaq = plaquetas. AHU e PHU = antes e pós-tratamento com hidroxiuréia, respectivamente.

*Estatisticamente significativo.

Fonte: Laboratórios de Citologia e Hemoglobinopatias da Fundação Hemope

ção, embora sem significância estatística ($p > 0,05$). Um único paciente que requereu transfusão após o início da HU foi o que apresentou o quadro de STA.

Entre os seis pacientes, apenas um tinha passado de AVCI e não estava em regime de hipertransfusão. Não foi registrado nenhum episódio de AVCI entre os pacientes avaliados após uso da HU bem como nenhum sinal ou sintoma sugestivo de toxicidade medicamentosa.

Entre os adultos, observou-se o uso regular da hidroxiuréia, na dose média de 18mg/kg durante seis meses e, apesar da não aplicação de estudo de variáveis clínicas neste grupo etário, constaram como observações médicas nos 13 prontuários analisados as referências à diminuição no número de internações e nas necessidades transfusionais.

Com relação ao comportamento dos parâmetros hematológicos (Tabelas 2 e 3 e Figura 2) neste grupo etário, aplicando-se o teste de Wilcoxon ao nível de 5%

de significância, a variação dos valores do número de hemácias no primeiro e sexto mês não foi estatisticamente significativa. Significância estatística foi observada no aumento dos valores da hemoglobina e na redução dos valores de reticulócitos, leucócitos e plaquetas.

Tabela 2

Média dos parâmetros hematológicos em pacientes adultos nos três períodos observados.
Fundação Hemope, 1995/2003

Parâmetro	Tempo		
	T0	T1	T6
Hemácias (106/mm ³)	2,3	2,3	2,3
Hemoglobina (g/dl)	7,6	8,1	8,5
Reticulócitos (%)	17,9	8,7	8,6
Leucócitos (/mm ³)	12.830	10.485	9.739
Leucócitos (/mm ³)	12.830	10.485	9.739

Fonte: Laboratório de Citologia da Fundação Hemope

Tabela 3

Coefficiente de variação (%) dos parâmetros hematológicos em pacientes adultos nos três períodos observados.
Fundação Hemope, 1995/2003

Parâmetro	Tempo		
	T0	T1	T6
Hemácias	14,41	13,47	20,75
Hemoglobina	12,56	14,75	17,46*
Reticulócitos	23,60	34,93	40,81*
Leucócitos	25,12	26,99	18,01*
Plaquetas	40,63	40,50	34,39*

Fonte: Laboratório de Citologia da Fundação Hemope

* Significância estatística ao nível de 5% no Teste de Wilcoxon

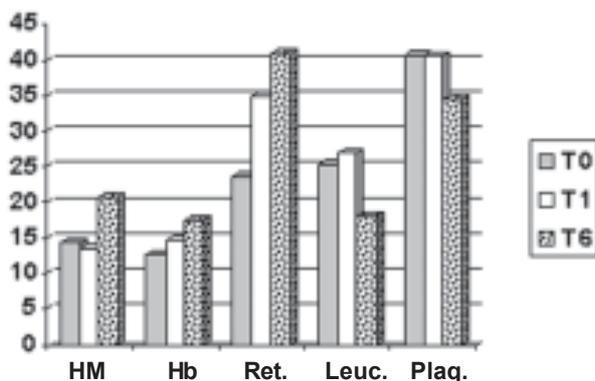


Fig. 2 – Coeficiente de variação dos parâmetros hematológicos estudados, nos três períodos observados. Fundação Hemope 1995/2003. Hm = hemácias; Hb = hemoglobina; ret = reticulócitos; Leuc = leucócitos; Plaquet = plaquetas.

Fonte: Laboratório de Citologia da Fundação Hemope.

Discussão

Vários estudos vêm demonstrando a eficácia da HU em pacientes portadores de SF na idade adulta e outros têm sido realizados na população pediátrica com resultados até agora animadores.^{2,7-10} Baseado nisso foi elaborado um protocolo de uso de HU para os pacientes portadores de SF do Hospital Hemope, obedecendo aos critérios já comentados na metodologia.

Neste estudo, uma criança não apresentou elevação nos níveis de Hb F por problemas de adesão à medicação e outra apresentou elevação discreta sem causa identificada. Hoppe et al,² ao utilizarem HU em crianças entre 2 e 5 anos de idade, também observaram elevação de Hb F (em faixa etária onde deveria estar em redução), assim como também observou redução no número de internações e necessidade transfusional. As crianças estudadas no Hemope apresentaram boa resposta clínica com redução do número de internações, episódios dolorosos e necessidade transfusional, embora não tenha havido significância estatística.

Entre crianças há relatos de surgimento de mielotoxicidade, principalmente plaquetopenia e neutropenia, durante o uso da medicação, sendo em sua maioria reversível após suspensão da droga,^{2,7,8} embora estes efeitos não tenham sido observados entre os pacientes desta avaliação.

Entre os adultos, o principal objetivo foi verificar se o uso de hidroxiuréia provocava variações significativas nos parâmetros hematológicos, indicativos de mielotoxicidade.

Em adultos portadores de AF, a hidroxiuréia é potencialmente mielossupressora, sendo este efeito dose-dependente. Estudos experimentais em ratos e cães demonstraram que ocorre uma hipoplasia medular de leve a moderada com o uso de 34 a 60 mg/kg e hipoplasia severa e, por vezes, fatal com doses superiores a 140 mg/kg. A recuperação medular, nos casos de hipoplasia leve a moderada, é rápida após a suspensão da droga. Também foi demonstrado que a trombocitopenia ocorre mais raramente e é sempre precedida de anemia e leucopenia.¹⁸

No grupo de pacientes adultos avaliados no presente estudo não foi observada nenhuma alteração do ponto de vista de mielotoxicidade, não tendo sido necessária a interrupção do uso da hidroxiuréia. É comprovada a eficácia da hidroxiuréia quando se constata a redução dos níveis de reticulócitos, leucócitos e plaquetas, em adultos e crianças. Somam-se a estes achados significativo aumento dos níveis de hemoglobina e do VCM^{19,21}. É bem tolerada, entre adultos, uma dose máxima de 2 g/dia, não sendo observados efeitos adversos, incluindo-se a mielossupressão, em experimentos de longo prazo.¹⁵ A estes achados soma-se o efeito da hidroxiuréia sobre a

membrana dos eritrócitos e plaquetas, reduzindo a exposição da fosfatidilserina (PS), o principal determinante da adesão eritrocitária alterada na anemia falciforme.²⁰ É interesse do grupo de estudo de anemia falciforme da Fundação Hemope ampliar o atual estudo, inserindo a avaliação de outros parâmetros laboratoriais relevantes que não foram considerados.

Um último aspecto a ser considerado é se o uso de hidroxiuréia em crianças influencia o crescimento e o desenvolvimento, físico e mental. Estudos com os de Wang et al¹⁴ e Ferster et al¹⁵ não evidenciaram alteração com relação ao crescimento, desenvolvimento ou cognição nas crianças estudadas. Nenhuma criança do presente estudo apresentou sinais e/ou sintomas relativos à toxicidade medicamentosa que motivasse a suspensão da mesma, mas análises específicas para avaliação de crescimento/desenvolvimento e aspectos cognitivos não foram aplicadas.

O uso de HU em crianças e adultos portadores de SF parece ser seguro e eficaz e ainda pode promover melhora na qualidade de vida destes pacientes, benefícios a seus familiares, principalmente em regiões como o Nordeste do Brasil, carente de leitos e de pessoal especializado para seguimento dos mesmos.

Vale salientar que já ficou demonstrada a redução de custo com pacientes falciformes em uso de HU quando comparado a uso de placebo.¹⁶ Por outro lado, a hidroxiuréia, nas doses utilizadas pelo protocolo, não causou mielotoxicidade, não sendo necessária a suspensão do tratamento em nenhum dos pacientes.

Abstract

The use of hydroxyurea increases concentrations of fetal hemoglobin (Hb F) in sickle cell disease patients. It has been used in adults and in trials with children with the aim of preventing events such as episodes of pain or strokes. The objective of this study was to analyze the efficacy and side effects of Hydroxyurea in children with ages ranging from 5 to 17 years and also in young adults with SS or Sβ⁰ hemoglobinopathies. The patients were treated in the outpatient clinic of the Hemope Hospital. Young patients were treated with hydroxyurea at 10 mg/kg/day which was increased by 5 mg/kg/day at 8-week intervals until reaching a maximum dose of 25 mg/kg/day. For adults, the treatment started at 500 mg/day and increased until a dose of 1000 mg/day was reached. Total Hb F levels and the Mean Corpuscular Volume rose with hydroxyurea therapy and there was a reduction of events involving pain as well as the necessity of hospitalization among the pediatric patients. With the over 18-year-old patients, a better clinical state was noticed together with a rise in hemoglobin levels and a reduction in the reticulocyte, leukocyte and platelet counts. No signs or symptoms in respect to drug toxicity were evidenced in either group. The use of hydroxyurea seems to be safe and effective in both children and young adults with sickle cell disease. The drug also improves the

quality of life of these patients and their families. Additionally, the dosages of hydroxyurea used in this group of patients did not cause any bone marrow toxicity or other side effects. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(3):189-194.

Key words: *Sickle cell disease treatment; hydroxyurea; fetal hemoglobin.*

Referências Bibliográficas

- Davies SC, Gilmore A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. *Blood Reviews* 2003;17:99-109.
- Hoppe C, Vichinsky E, Quirolo K et al. Use of hydroxyurea in children aged 2 to 5 years with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22:330-334.
- Charache S, Dover GJ, Moyer MA et al. Hydroxyurea – induced augmentation of fetal hemoglobin production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1987;69:109-116.
- Rodgers GP. Spectrum of fetal hemoglobin responses in sickle cell patients treated with hydroxyurea: The national Institutes of Health experience. *Seminars in Oncology* 1992;19:67-73.
- El-Hazmi MAF, Warsy AS, Al-Momen A et al. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. *Acta Hematol* 1992; 88:170-174.
- Charache S. Experimental therapy of sickle cell disease. Use of hydroxyurea. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:62-66.
- Scott JP, Hillery CA, Brown ER et al. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *J Pediatr* 1996;128:820-828.
- Sumoza A, de Bisotti R, Sumoza D et al. Hydroxyurea (HU) for prevention of recurrent stroke in sickle cell anemia (SCA). *Am J Hematol* 2002;71:161-165.
- Ware RE, Eggleston B, Redding-Lallinger R et al. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood* 2002;99:10-14.
- Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR et al. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:763-764.
- Manual de Condutas frente ao paciente portador de Doença Falciforme. Unidade de Anemias. Hospital Hemope, 1996.
- Bomediano VH, Pinheiro VRP, Anjos AC et al. Protocolo prospectivo para uso de hidroxiuréia em crianças com doença falciforme. Centro Integrado de Pesquisas Oncológicas na Infância (CIPOI), Unicamp, 1995.
- Kyrkwood BR. Ed. *Essential of Medical Statistics*. London: Blackwell Science, 1995, 234p.
- Wang WC, Helms RW, Redding-Lallinger R et al. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS Study. *J Pediatr* 2002;140:225-229.
- Ferster A, Tahriri P, Vermylen C et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001;97: 3628-3632.
- Moore RD, Charache S, Terrin ML et al. Cost-effectiveness of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2000; 64:26-31.
- Charache S. Hydroxyurea for Sickle Cell Anemia. In: *Hematol Oncol Clin of North Americ*. 1991. Cap. 5. p. 571-581.
- AMA Council Report: Guidelines for Hardling Parenteral Antineoplasias. *Jama* 1985;253:1590-1592.

19. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. Duke Pediatric Sickle Cell Program and Division of Pediatric Hematology/Oncology, Duke University Medical Center. In: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd. Acessado em 10/06/2004.
20. El-Hazmi MA, Warsy AS, al-Momen A et al. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. Acta Haematol 1992;88 (4):170-174.
21. Covas DT, De Lucena Angulo I, Vianna Bonini P et al. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. Hemocentro de Ribeirão Preto. In: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd. Acessado em 10 / 06/2004.

Agradecimentos

A Mônica Barradas e Alexandre Baltar, Escola Politécnica – UPE e Fundação Hemope no auxílio estatístico.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 06/05/2004

Aceito após modificações: 25/08/2004

Fontes financiadoras

Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq e pela Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco- Facepe.