

Artigo / Article

Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes

General measures in the treatment of sickle cell disease

Josefina A. P. Braga

O artigo apresenta as mais importantes medidas gerais nos cuidados do paciente com anemia falciforme, a qual apresenta elevada morbimortalidade. A prática de medidas preventivas, que incluem a triagem neonatal, a educação dos cuidadores e dos pacientes, o aconselhamento nutricional, a imunização e a profilaxia com penicilina na prevenção da infecção pelo pneumococo, contribuem para a redução da morbimortalidade bem como à melhora da qualidade de vida desses pacientes. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):233-238.

Palavras-chave: Doença falciforme; imunização; antibioticoprofilaxia; infecção.

Na anemia falciforme não existe tratamento específico; assim, a melhora da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes se baseia em medidas gerais e preventivas.

As manifestações clínicas que os pacientes falcêmicos apresentarão no decorrer da vida devem-se a dois fenômenos principais: o da oclusão vascular pelos glóbulos vermelhos seguida de infarto nos diversos tecidos e órgãos, e o da hemólise crônica e seus mecanismos compensadores. Dessa maneira, esses eventos associados terminam por lesar progressivamente os diversos tecidos e órgãos como: pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina, pele, e incluem-se ainda descrições sobre alterações no crescimento seguido de atraso puberal. Este fenômeno da vaso-oclusão também leva à destruição progressiva do baço e conseqüentemente à auto-esplenectomia, sendo responsável pela susceptibilidade aumentada a infecções graves.¹

O acompanhamento ambulatorial visa não só a avaliação periódica dos diversos órgãos e sistemas, a fim de precocemente serem detectadas alterações, mas também a orientação do paciente e de seus familiares sobre a doença. A criação de vínculo dos pacientes e seus familiares com a equipe de saúde é fundamental, pois facilita a compreensão sobre a doença e conseqüentemente evita que os mesmos procurem diferentes hospitais, mantendo o acompanhamento em um único centro de referência.

Em nosso país, estudo realizado por Alves (1996), sobre a mortalidade da anemia falciforme, observou que 78% dos óbitos devido à doença falciforme ocorreram até os 29 anos de idade e, destes, 37,5% concentravam-se nos menores de 9 anos, confirmando a elevada letalidade da doença.²

Países como os Estados Unidos e a Jamaica já demonstraram que a maneira mais eficiente e efetiva para reduzir a morbimortalidade da doença falciforme é a triagem neonatal, uma vez que o diagnóstico precoce permite a inserção do paciente em programas de saúde multidisciplinares, com a utilização de cuidados preventivos e orientação aos pais, proporcionando melhora na qualidade e sobrevida desses pacientes.^{3,4} No Brasil, a portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde incluiu as hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), permitindo assim o diagnóstico já ao nascimento.³

A rotina de manutenção da saúde do paciente com doença falciforme deve ser iniciada já nos dois primeiros meses de vida. A educação dos pais ou responsáveis sobre a doença é de extrema importância; desde a primeira consulta devem ser orientados quanto à importância de manter hidratação e nutrição adequadas e de conhecer os níveis de hemoglobina e sinais de palidez. Os familiares devem ser alertados sobre a importância da prevenção das infecções, através das vacinações e do uso da penicilina profilática e

Prof. Adjunto da Disciplina de Especialidades Pediátricas – Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina – Unifesp/EPM.

Correspondência: Josefina Aparecida Pellegrini Braga
Disciplina de Especialidades Pediátricas – Unifesp/EPM
Rua Diogo de Faria, 307 – Vila Clementino
04037-000 – São Paulo-SP
Tel.: 5539-3929 ou 5539-1093
E-mail: josefina.hped@pediatria.epm.br

encorajados a reconhecer as intercorrências da doença. O aconselhamento genético poderá ser oferecido caso os pais assim o desejarem.

O seqüestro esplênico é a segunda causa de morte entre as crianças com anemia falciforme, podendo ocorrer a partir dos 2 meses de idade até por volta dos 3 anos, e nos pacientes com doença falciforme, em idades maiores. Os pais ou responsáveis devem ser instruídos que o seqüestro caracteriza-se por um quadro de instalação abrupta com palidez e aumento do volume do baço com dor abdominal, fraqueza súbita, podendo ser desencadeado com processos infecciosos. É importante que aprendam a palpar o baço, a fim de que possam identificar precocemente o seqüestro esplênico, fato este que reduz de forma significativa a mortalidade dessas crianças.^{4,5}

A equipe de saúde deve alertá-los sobre o risco das infecções e quanto à importância da febre nesses pacientes, orientando-os a procurar atendimento médico imediato quando houver qualquer um desses sinais ou sintomas: palidez, febre, presença de dor torácica, dispnéia, dor abdominal, cefaléia, náuseas ou vômitos, aumento do baço, alterações do comportamento.

Uma vez que os episódios dolorosos consistem na complicação mais freqüente na doença falciforme, os pacientes e seus familiares devem ser ensinados a reconhecer a origem e a intensidade da dor, para que possam, no domicílio, proceder a uma hidratação adequada e fazer uso de analgésicos tão logo surjam as dores, e procurar tratamento hospitalar caso essas medidas simples sejam ineficazes.

O retorno às consultas de rotina deve ser realizado a cada dois ou três meses nos primeiros três anos de vida. A partir dos 4 anos de idade essa freqüência pode ser feita a cada 4-6 meses, ou mais precocemente dependendo das necessidades de cada paciente.⁶

Deve ser ressaltada a importância de uma nutrição adequada através do aconselhamento nutricional. O ácido fólico deverá ser prescrito, uma vez que as necessidades estão aumentadas, sobretudo no período de crescimento e durante a gestação. A deficiência de zinco tem sido sugerida, podendo ser uma das causas do atraso do crescimento e das úlceras de perna nesses pacientes.^{7,8}

O médico deverá se preocupar durante o acompanhamento em monitorar a velocidade do crescimento, através das medidas do peso e da estatura a cada consulta, a fim de detectar qualquer atraso. A ocorrência de atraso no crescimento e desenvolvimento em pacientes portadores de anemia falciforme tem sido relatada por diversos autores. Embora o peso e comprimento ao nascimento seja normal, ao redor dos 2 anos de idade observa-se que alguns pacientes começam a apresentar diminuição da velocidade média de ganho de peso, a qual se acentua progressivamente com a idade, havendo também comprometimento estatural, culminando com atraso no desenvolvimento sexual, e posterior retomada do crescimento ao término da adolescência.⁸⁻¹¹

A higienização oral adequada é importante para prevenir as infecções dentárias, pois podem levar a outras complicações da doença falciforme.¹²

A prática de exercícios pode ser encorajada, desde que as atividades sejam regulares, moderadas e o esforço progreda lentamente. O próprio paciente deve monitorar a medida adequada para ele quanto ao esforço físico. Os responsáveis e o paciente devem ser alertados sobre a necessidade da hidratação, antes, durante e após as atividades físicas. Também devem ser lembrados que as variações de temperatura, como calor ou frio, podem desencadear crises; assim, o uso de roupas apropriadas é fundamental.⁶

Cabe ainda ao médico orientar que é importante discutir a doença e suas características na escola ou no emprego que o paciente freqüenta, dessa forma facilitando a compreensão pelas ausências e a adequação às suas necessidades.⁶

A avaliação periódica dos diversos órgãos e sistemas é necessária, a fim de que precocemente sejam detectadas alterações, devendo ser ressaltado junto ao paciente e seus responsáveis sobre a necessidade da realização dos exames de rotina, uma vez que essas alterações (cardíacas, renais, pulmonares, presença de cálculos biliares, lesões retinianas, etc) podem se instalar de modo insidioso, sem expressão clínica exuberante.¹³

Os níveis de hemoglobina devem ser solicitados e avaliados a cada consulta, o paciente deve ter conhecimento dos seus valores médios de hemoglobina, a fim de que sejam evitadas transfusões desnecessárias. A cada retorno reavaliar se a profilaxia contra as infecções através das vacinas e do uso da penicilina está sendo realizada adequadamente.

A execução e manutenção dessas medidas gerais contribuem de maneira decisiva na redução da morbimortalidade desses pacientes, além de assegurar uma melhora na qualidade de vida.

No quadro 1 encontram-se apresentadas resumidamente as principais medidas gerais no acompanhamento do paciente falcêmico.

Quadro 1. Medidas Gerais na Doença Falciforme

Educação dos familiares e do paciente sobre os principais aspectos da doença
Orientação sobre nutrição, hidratação, uso de roupas adequadas à temperatura, exercícios
Orientação sobre a importância do acompanhamento regular
Imunização adequada
Orientação para manutenção da profilaxia e realização do esquema vacinal
Ensinar a palpar o baço e medir a temperatura
Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento
Suplementação com ácido fólico
Realização de exames periódicos para detectar precocemente alterações
Aconselhamento genético e detecção de outros portadores na família (oferecido)

Imunização

A criança com doença falciforme, além de receber todas as vacinas recomendadas no calendário de vacinação, requer outras adicionais, como a vacina contra o pneumococo, meningite e vírus influenza. As vacinas anti-hemófilus e hepatite B fazem parte do esquema vacinal habitual no primeiro ano de vida, devendo ser verificado através da consulta à carteira de vacinação, se a criança recebeu o esquema completo.

As vacinas especiais são indicadas e realizadas nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).

No quadro 2, encontra-se o esquema preconizado para essas vacinas acima citadas.¹⁴

Quadro 2. Esquema de imunização das vacinas recomendadas para o paciente com doença falciforme

Vacina	1ª dose	2ª dose	3ª dose	Reforço
Hepatite B*	Ao nascer	2 meses	6 meses	-
Hemófilus**	2 meses	4 meses	6 meses	15-18 meses
Pneumocócica conjugada 7-valente	2 meses	4 meses	6 meses	15 meses
Pneumocócica conjugada 23-valente	> 2anos de idade			Após 3-5anos da 1ª dose
Meningococo C	Ver esquema abaixo			
Vírus Influenza	Ver esquema abaixo			

Quadro 2. Esquema de imunização das vacinas recomendadas para o paciente com doença falciforme.

* Hepatite: a vacinação pode ser iniciada em qualquer idade. Deve ser administrada em três doses. Em adultos, deve ser administrada apenas naqueles com sorologia negativa para hepatite B.

**Hemófilus: se o esquema da vacina se iniciar a partir de:

- 7-12meses deve-se administrar duas doses com intervalos de dois meses, seguidas de reforço aos 15 meses.

- >1 ano de idade e < 19 anos de idade deve-se administrar apenas uma dose com reforço após cinco anos.

Vacina conjugada contra meningococo C

O esquema pode variar dependendo da vacina utilizada. Recomendam-se três doses (Meningitec®-Weith e Menjugate®-Chiron) ou duas doses (Neisvac C®-Baxter) para menores de um ano e dose única para crianças maiores, para todas as vacinas.¹⁴

Vacina antiinfluenza

A doença falciforme pertence a um grupo de desordens que apresentam um risco aumentado para desenvolver complicações relacionadas ao vírus influenza. Estas complicações podem ser primárias (decorrentes do próprio vírus – como a pneumonia, que é mais freqüente em adultos com

doenças cardíacas ou pulmonares crônicas) ou secundárias (decorrentes de infecções bacterianas associadas – como as otites médias, sinusites e a pneumonia pneumocócica). A vacinação representa a principal medida preventiva contra o vírus influenza, podendo reduzir a morbidade da doença e o risco de complicações bacterianas graves.²²

Recomenda-se administrar a vacina após os 6 meses de idade (no 1º outono), sendo duas doses com intervalo de um mês e uma dose anual nos outonos subsequentes.

Vacina antipneumocócica

O pneumococo é o principal agente causador de sepse em crianças falcêmicas; assim, a profilaxia através da vacina é um dos principais meios para reduzir a mortalidade.

A vacina pneumocócica 23-valente contém cerca de 90% dos sorotipos causadores de doença invasiva nos países desenvolvidos e pouco mais de 80% no Brasil, não oferecendo proteção para crianças abaixo de 2 anos, devido às características da resposta imune.

A efetividade da vacina na proteção de doença pneumocócica invasiva é ao redor de 70%, é administrada em dose única, e as crianças vacinadas antes dos 10 anos de idade devem ser revacinadas após três a cinco anos da primeira dose.¹⁵⁻¹⁸

A vacina conjugada 7-valente contém polissacarídes capsulares de sete sorotipos (4, 6B, 9V, 18C, 19F e 23F) os quais são responsáveis por mais de 80% dos sorotipos de doença pneumocócica invasiva, nas crianças menores de 6 anos nos Estados Unidos, e mostrou eficácia próximo de 100% na prevenção de doença invasiva por pneumococo.¹⁹ Em nosso país, considerando os sorotipos prevalentes em crianças até 5 anos, pressupõe-se cobertura vacinal para doença invasiva em torno de 52%, podendo chegar, com o uso da heptavalente, a 70% em crianças até 2 anos.^{18,20}

A recomendação para imunização antipneumocócica nas crianças falcêmicas é feita com a pneumoconjugada 7-valente, aplicando-se três doses no primeiro ano de vida e um reforço a partir de 12 meses, e que recebam uma dose da vacina polissacarídica 23-valente após os 2 anos de idade, com reforço após 3 e 5 anos, a fim de que seja ampliada a cobertura dos sorotipos. Ainda é recomendado que crianças menores de 5 anos, que só receberam a vacina 23-valente, recebam também a vacina 7-valente.^{14,21}

No quadro 3 encontra-se o esquema recomendado de imunização pneumocócica para crianças com doença falciforme não vacinadas previamente.¹⁴

Em todas as consultas deve ser verificado, através da carteira de vacinação, se o esquema de vacinação está sendo realizado. Os pacientes com doença falciforme que porventura não tenham recebido as vacinas para hepatite, anti-hemófilus, antipneumocócica, antimeningocócica na idade adequada, devem ser encaminhados para os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, para proceder a vacinação.

Quadro 3. Esquema recomendado de imunização pneumocócica para crianças com doença falciforme.

Tipo	Idade na 1ª dose	Série Primária	Reforço
7- valente	2-6 meses	3 doses, intervalo 2 meses	1 dose, com 12-15 meses
	7-11 meses	2 doses, intervalo 2 meses	1 dose, em 12-15 meses
	12-23 meses	2 doses, intervalo 2 meses	–
	24- 56 meses	2 doses, intervalo 2 meses	–
23 -valente	>24 meses	1 dose, com intervalo 6-8 semanas após a última dose da 7-valente	1 dose, 3-5 anos após a 1ª dose da 23-valente

Profilaxia das infecções

Os pacientes falcêmicos são susceptíveis às infecções sobretudo por germes encapsulados, uma vez que a função esplênica é perdida devido ao progressivo infarto no baço. Estudo realizado demonstrou que a proporção de crianças com anemia falciforme (HbSS) com asplenia funcional é de 14% aos 6 meses de idade, 28% no primeiro ano de vida, 58% aos 2 anos, 78% aos 3 anos e 94% aos 5 anos de idade, confirmando o elevado risco de *sepsis* fulminante no paciente falcêmico já nos primeiros anos de vida.²³

Estudo realizado por Gaston *et al* (1986), usando a penicilina profilática via oral, administrada duas vezes ao dia, em crianças HbSS de 3 a 6 meses de idade, observou que a incidência de bacteremia por pneumococo diminuiu em 84%, com nenhum óbito por seps. É importante enfatizar que, embora a profilaxia seja preconizada para pacientes com HbSS, assume-se que seja também válida para as crianças portadoras de HbS⁰-talassemia, e recomendada para as crianças portadoras de HbSC.^{6,24}

Graças ao diagnóstico precoce realizado através da Triagem Neonatal, é possível introduzir precocemente a profilaxia com a penicilina e essa é a mais importante intervenção no manejo da criança com doença falciforme para prevenção da infecção pneumocócica.

Em nosso meio tem sido empregada a penicilina V oral ou a penicilina G benzatina a cada 21 dias. Recomenda-se que a profilaxia seja iniciada nas crianças diagnosticadas na triagem neonatal a partir dos 2 meses até no máximo 4 meses de idade, no seguinte esquema:^{3,13,24,25}

Penicilina - V - Oral:

- 125 mg – 2 vezes ao dia até os 3 anos de idade ou peso até 15 kg
- 250 mg – 2 vezes ao dia dos 3 a 6 anos de idade ou peso entre 15-25 kg
- 500 mg – 2 vezes ao dia crianças com peso > 25 kg ou **penicilina benzatina** na tentativa de se obter me-

lhor aderência, devendo ser administrada, a cada 21 dias (dose 50.000U/kg):

- 300.000 U para crianças com peso superior a 6 kg e inferior a 10 kg, via IM (intramuscular)
- 600.000 U para crianças com peso entre 10-25 kg, via IM (intra muscular)
- 1.200.000U para > 25kg de peso, via IM (intramuscular)

Em caso de alergia à penicilina utilizar a eritromicina: 20 mg/kg, via oral, duas vezes ao dia.

É extremamente importante enfatizar a cada consulta a importância da profilaxia. Embora o risco de septicemia pneumocócica diminua após a idade de 5 anos, muitos pacientes podem desenvolver infecções pneumocócicas graves mais tarde na vida, não havendo ainda um consenso mundial sobre qual a melhor idade para descontinuar a profilaxia. Uma vez que a função esplênica encontra-se ausente nos pacientes maiores de 5 anos, deve ser dado aos pais ou responsáveis a opção de continuar com a penicilina se assim o desejarem, levando em consideração os episódios infecciosos progressivos.⁶

Infecções no paciente falcêmico

As infecções estão entre as principais causas de morte em crianças falciformes; os agentes etiológicos envolvidos são patógenos habituais, porém causam infecções mais frequentes e graves que na população geral.¹ Os episódios de febre exigem pronta intervenção e devem ser encarados como situações de risco; esses pacientes, quando acometidos de febre, devem ser avaliados de forma rigorosa e sistemática, uma vez que apresentam maior suscetibilidade às infecções. É importante ressaltar que o paciente falcêmico tem a função esplênica comprometida já nos primeiros meses de vida, apesar do baço se apresentar ainda de tamanho normal e as vezes até mesmo aumentado.²⁶

As principais causas da vulnerabilidade a infecções no paciente falciforme são a disfunção esplênica e a hipóxia tecidual facilitando locais de foco de infecção. Entre os defeitos imunológicos descritos estão: diminuição da produção de interleucina 4, com comprometimento da maturação do linfócito B e da produção de IgM; contagem variável de linfócitos T helper e supressor; redução nos níveis de linfócitos T helper e supressor nos pacientes com asplenia funcional; rápida multiplicação bacteriana no sangue devido aos altos níveis de ferro e transferrina circulantes; produção de Acs inadequada frente a administração EV de vacinas polissacarídica.^{25,27,28}

A alteração da função esplênica nesses pacientes determina além da perda da capacidade de filtração mecânica, a diminuição da opsonização por menor síntese de opsoninas e pela alteração funcional da via alternativa e clássica do complemento, resultando em fagocitose e morte intracelular ineficazes, principalmente para as bactérias encapsuladas

como *Streptococcus pneumoniae*, *Hemofilus influenza*.²⁹

O risco da criança falciforme adquirir infecção pelo pneumococo quando comparado com a população normal é trinta a cem vezes maior para bacteremia e quatrocentas vezes maior para sepse ou meningite; já em relação ao hemófilus o risco é cerca de duas a quatro vezes maior.^{28,30,31}

Esses pacientes também são mais susceptíveis a infecções por *Salmonella sp* e germes gram negativos. Em crianças falcêmicas, a salmonela é o principal agente etiológico da osteomielite, podendo ainda ser responsável por bacteremia, pneumonia e abscesso esplênico. A salmonela não costuma ter predileção por idade, embora tenha sido observado um aumento na sua incidência linearmente com a faixa etária.³²⁻³⁶

Quanto aos germes gram negativos, em especial a *Escherichia coli*, são responsáveis por uma maior incidência de infecções do trato urinário, mesmo em pacientes assintomáticos.^{30,37} A *Escherichia coli*, e a *Klebsiella sp* incidem predominantemente após os 10 anos de idade.³⁶

Não menos importante é a infecção pelo vírus influenza uma vez que pode dificultar o controle das infecções bacterianas nas crianças com doença falciforme. É descrito que a infecção pelo vírus influenza altera a função dos neutrófilos – a primeira linha de defesa contra as infecções bacterianas.³⁸

Outro fator importante na doença falciforme é que as infecções virais e bacterianas induzem ao aumento de fibrinogênio e estimulam a aderência da célula falciforme ao endotélio, o que promove a vasoconstricção e a hipóxia tecidual. Isto gera uma lesão tecidual que agudamente pode apresentar-se como crises dolorosas, acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, determinantes da elevada morbimortalidade.³⁹

As crianças menores de três anos de idade estão entre aquelas que apresentam maior risco de infecção grave, sendo a meningite, pneumonia e septicemia as principais causas de óbito.^{30,40} Os episódios de febre devem ser, portanto, encarados como situações de risco, determinando hospitalização do paciente, com exame físico cuidadoso, coleta de exames laboratoriais e instituição de terapia. Esses cuidados são necessários, uma vez que a doença pneumocócica invasiva em crianças falcêmicas é extremamente agressiva, progressiva e fulminante, sendo que alguns autores relatam que o intervalo entre o início da febre e o óbito seja de menos de 12 horas.^{31,41} Ao exame físico, estar atento para sinais de sepse, meningite, desconforto respiratório, dor óssea localizada, esplenomegalia. Na admissão realizar os seguintes exames laboratoriais: hemograma com contagem de reticulócitos, hemocultura, RX de tórax, urina tipo I e urocultura, cultura de fezes (se houver diarreia), punção lombar se sinais mínimos sugestivos de meningite ou paciente <1 ano idade.⁶

Se a meningite não for suspeitada ou foi descartada, iniciar antibioticoterapia focando especialmente pneumococo e hemófilus. Se houver presença de pneumonia interstício-alveolar deverá ser feita a associação com macrolídeo para cobertura contra a *Chlamydia/Mycoplasma*.

Após 72 horas, se o paciente se apresentar afebril, sem toxemia, e com nível seguro de hemoglobina, avaliar a possibilidade de alta com antibiótico oral. Durante o período de hospitalização deverá ser realizado hemograma com contagem de reticulócitos pelo menos a cada dois dias. O paciente deverá retornar para reavaliação após a alta.

É importante ressaltar que todo paciente febril deverá ser considerado de risco para sepse, mesmo aqueles que tenham recebido as vacinas anti-hemófilus e antipneumocócicas e que estejam em uso de penicilina profilática.⁴²

No quadro 4 encontra-se apresentado resumidamente as principais medidas a serem adotadas na criança falciforme com febre.

Quadro 4. Medidas no paciente falciforme com febre

História e exame físico breve
Pronta administração de antibiótico
Solicitar hemograma, contagem de reticulócito, hemocultura, urina tipo I e outras culturas se necessário. Considerar coleta de LCR dependendo da faixa etária e das condições clínicas
Rx tórax (febre elevada, toxemia, sintomas respiratórios)
Avaliar a possibilidade de outras complicações: seqüestro esplênico, síndrome torácica aguda, crise aplástica
Todo paciente < 5 anos deverá ser hospitalizado
Manter o paciente hospitalizado e observar pelo menos por 48-72 horas, até os resultados das culturas
Reavaliação dentro de uma semana após a alta

Concluimos que através dessas medidas realizadas pelos profissionais responsáveis e através da educação dos pacientes e seus familiares sobre a doença falciforme, iremos caminhar para melhora na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes falcêmicos.

Abstracts

This article presents the most important measures in the care of patients with sickle cell disease, which is characterized by a high morbimortality rate. Effective preventive measures including newborn screening, education of patients and caregivers, nutrition support, protective vaccinations and prophylaxis using penicillin to prevent pneumococcal, contribute to a decrease in the morbimortality as well as to improve the quality of life of these patients. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):233-238.

Key words: Sickle cell disease; immunization; antibiotic prophylaxis; infection.

Referências Bibliográficas

1. Leiken ST, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. The Cooperative Study of Sickle Cell Diseases: Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatrics*. 1989;84:500-8.
2. Alves AL. Estudo da mortalidade de anemia falciforme. *Inf Epidemiol SUS*. 1996;5(4):45-53.
3. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília: Anvisa, 2001. 1ª edição. 142 p.

4. Serjeant GR. Doença da célula falciforme (Drepanocitose). Anais Nestlé 1999;58:11-22.
 5. Braga JAP, Hokazono M. Doença falciforme. In: Schor N, ed. - Coordenação: Moraes MB, Campos SO, Silvestrine WS. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/Escola Paulista de Medicina - Pediatria 1ª Edição Manole. SP 2005, p.1001-8.
 6. National Institutes of Health – National Heart, Lung and Blood Institute – NIH Publication Nº 02-2117. The Management of sickle cell disease. 4ª edition. 2002.
 7. Rabb LM, Grandinson Y, Mason K, et al. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. Br J Haematol. 1983;54:589-94.
 8. Braga JAP, Kerbauy J, Fisberg M. Zinc, copper and iron and their interrelations in the growth of sickle cell patients Arch Latino-americanos Nutr. 1995;45(3):198-203.
 9. Stevens MCG, Maude GH, Cuppidore L, Jackson H, HayesRJ, Serjeant GR. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. Pediatrics. 1986;78:124-132.
 10. Phebus CK, Gloninger MF, Maciak BJ. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. J Pediatr. 1984;105:28-33.
 11. Zago MA, Kerbauy J, Souza HM, Figueiredo MS, Costa FF, Cruz SMP, et al. Growth and sexual maturation of Brazilian patients with sickle cell disease. Trop Geogr Med 1992;44:317-21.
 12. Radare B, Bronnyat AT, Hasiokos PS. Sickle cell crisis precipitated by periodontal infection: report two cases. JADA 1987;114:799-801.
 13. Zago MA. Considerações gerais. In: Manual e Diagnóstico e Tratamento da Doença Falciforme, eds Anvisa, Brasil, MA 2001, 9-11.
 14. Weckz LY. Imunização: esquema de vacinação na infância. Ped Moderna. 2006;42:95-107.
 15. Teixeira LM, Carvalho MGS, Castineiras TMPP, Fracaçanzza SAP, Levin ASS, Facklam RR. Serotyping distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Brazil (1992-1996). Adv Exp Med Biol. 1997;418:269-71.
 16. Brandileone MCC, Vieira VSD, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra MLLS, Bokerman S, et al. The Pneumococo Study Group in Brazil for the SIREVA Project. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Brazilian children with invasive infections. Microbiol Drug Resistance. 1997; 3:141-6.
 17. Mantese OC, Paula A, Moraes AB, Moreira TA, Guerra MLLS, Brandileone MCC. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae*. J Pediatr. 2003;79(6):537-42.
 18. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mort Wkly Rep 1997;46(RR-B):1-48.
 19. Black S, Shinnefield H, Fireman S, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19:187-95.
 20. Brandiolene MCC, Andrade ALS, DiFabio JL, Guerra LLS, Austrian R. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. J Infect Dis. 2003;187:1206-12.
 21. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Disease. Policy statement recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine and antibiotic prophylaxis. Pediatrics. 2000;106:362-6.
 22. Mendonça JS. Influenza. In: Infectologia Pediátrica. Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succini RCM. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 439-44.
 23. Lane PA. Sickle cell disease. Pediatric Clinics of North America. 1996;43:639-64.
 24. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. N Engl J Med. 1986;314:1593-99.
 25. Loggetto SR, Braga JAP, Carvalho BTC, Solé D. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. Rev Bras Alerg Immunopatol. 1999;22:77-82.
 26. Pearson HA, Spencer RP, Cornelius FA. Functional asplenia in young children with sickle cell anemia. N Engl J Med. 1969; 281:923-6.
 27. Rautonen N, Martin NL, Rautonen J, Rooks Y, Mentzer WC, Wara DW. Low number of antibody producing cells in patients with sickle cell anemia. Immunol Lett. 1992;34:207-11.
 28. Wong WY, Overtruf GD, Powars DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. Clin Infect Dis. 1992;14:1124-36.
 29. Fonseca PB, Braga JAP, Machado AMO, Brandileone MCC, Farhat CK. Colonização nasofaríngea pelo *Streptococcus pneumoniae* em crianças com doença falciforme usando penicilina profilática. J Pediatr. 2005;81(2):149-54.
 30. Barrett-Connor E. Bacteria infection and sickle cell anemia: an analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. Medicine. 1971;50:97-112.
 31. Overtruf GD, Powars DR, Baraff LJ. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. Am J Dis Child. 1977;131:784-7.
 32. Platt OS, Dover GJ. Sickle cell disease. In: Nathan DG and Oski FA (ed) Hematology of Infancy and Childhood 4ª ed, Philadelphia. W B Saunders Company, p. 732-782, 1982.
 33. Ware RE. Salmonella infection in sickle cell disease: a clear and present danger. J Pediatr. 1997;130:350-1.
 34. Wright J, Thomas P, Serjeant GR. Septicemia caused by salmonella infection: an overlooked complication of sickle cell disease. J Pediatr. 1997;130:394-9.
 35. Al-Salem AH, Qaisaruddin S, Jam'a AA, Al-Kalaf J, El-Bashier Am. Splenic abscess and sickle cell disease. AJ Hematol. 1998;58:100-4.
 36. Magnus AS, Hambleton JR, Moosdeen F, Serjeant GR. Recurrent infections in homozygous sickle cell disease. Arch Dis Child 2001; 84:289-94.
 37. de Andrade LCF, de Oliveira HP, Bacha PC, Guimarães RN Amancio. A infecção urinária e doença eritrocitária: um estudo de prevalência. Rev Ass Med Brasil. 1978;24:265-8.
 38. Couch RB. The effects of influenza on host defenses. J Infect Dis. 1981;144:284-91.
 39. Naoum PC, Naoum FA. A falcização. In: Naoum PC, Naoum FA. Doença das células falciformes. São Paulo: Sarvier; 2004. p. 93-110.
 40. Pearson HA. Sickle cell anemia and serious infections due to encapsulated bacteria. J Infect Dis 1977;136:Suppl:S25-S30.
 41. Seeler RA. Deaths in children with sickle cell anemia: a clinical analysis of 19 fatal instances in Chicago. Clin Pediatr 1972;11:634-7.
 42. Hongeng S, Wilimas JA, Harris S, Day SW, Wang WC. Recurrent *Streptococcus pneumoniae* sepsis in children with sickle cell disease. J Pediatr. 1997;130:814-6.
- O tema apresentado e o convite ao autor constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Caçado.
- Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.
- Recebido: 09/04/2007
Aceito: 15/05/2007