

Sobrevida e mortalidade em usuários e não usuários de hidroxiureia com doença falciforme

Olinda Maria Rodrigues de Araujo¹
Maria Lúcia Ivo²
Marcos Antonio Ferreira Júnior³
Elenir Rose Jardim Cury Pontes²
Ieda Maria Gonçalves Pacce Bispo⁴
Eveny Cristine Luna de Oliveira⁵

Objetivo: estimar a sobrevida, mortalidade e causa de morte em usuários ou não de hidroxiureia com doença falciforme. Método: coorte retrospectiva de 1980 a 2010, de pacientes internados em dois hospitais públicos brasileiros. Determinou-se a probabilidade de sobrevida com Kaplan-Meier, cálculos de sobrevida (SPSS versão 10.0), comparação entre curvas de sobrevida e método Log Rank. Nível de significância $p=0,05$. Resultados: de 63 pacientes, 87% estavam com anemia falciforme, sendo 39 em uso de hidroxiureia, com média de idade na instituição do fármaco de $20,0 \pm 10,0$ anos e dosagem média de $17,37 \pm 5,4$ a $20,94 \pm 7,2$ mg/kg/dia, elevando a hemoglobina fetal. Na comparação de usuários e não usuários de hidroxiureia, a curva de sobrevida foi maior nos usuários ($p=0,014$). Ocorreram 10 óbitos, com idade média de 28,1 anos, tendo como causa principal a Insuficiência Respiratória Aguda. Conclusão: a curva de sobrevida é maior nos usuários de hidroxiureia. Os resultados apontam a importância do enfermeiro incorporar avanços terapêuticos da hidroxiureia em suas ações assistenciais.

Descritores: Sobrevida; Mortalidade; Hemoglobina Falciforme; Hidroxiureia; Enfermagem.

¹ PhD, Professor Adjunto, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

² PhD, Professor Associado, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

³ PhD, Professor Adjunto, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

⁴ MSc, Enfermeira, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Três Lagoas, MS, Brasil.

⁵ Doutoranda, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil. Médica, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

Correspondência:

Olinda Maria Rodrigues de Araujo
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Unidade XII - Curso de Enfermagem
Avenida Senador Felinto Müller, s/n. Caixa Postal nº 549
Cidade Universitária
CEP: 79070-900, Campo Grande, MS, Brasil
E-mail: olinda_araujo@yahoo.com.br

Copyright © 2015 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons Atribuição-Não Comercial (CC BY-NC).

Esta licença permite que outros distribuam, editem, adaptem e criem obras não comerciais e, apesar de suas obras novas deverem créditos a você e ser não comerciais, não precisam ser licenciadas nos mesmos termos.

Introdução

A Doença Falciforme (DF) é um termo genérico atribuído a um grupo de doenças hereditárias, com predomínio da hemoglobina S, fazendo parte das doenças genéticas de maior frequência na população humana⁽¹⁾. O quadro clínico caracteriza-se por dois processos fisiopatológicos chaves da anemia falciforme: hemólise e vaso-oclusão⁽²⁾. Tais processos ocorrem a partir do primeiro ano de vida e, com o passar dos anos, devido à cronicidade da doença, a gravidade se acentua, lesionando diversos tecidos e órgãos⁽³⁾.

Atualmente, avanços no tratamento e estudos de sobrevida com pacientes falciformes demonstram que a expectativa de vida vem melhorando consideravelmente⁽⁴⁾. Entre as opções terapêuticas disponíveis, além do transplante de medula óssea e transfusão crônica, destaca-se a hidroxiureia (HU)⁽⁵⁾, cuja ação pode aumentar os níveis de hemoglobina fetal, melhorando a severidade clínica e os parâmetros hematológicos, além de reduzir as taxas de morbimortalidade da doença, com aumento da sobrevida⁽⁶⁻⁷⁾.

Nesse sentido, destaca-se o estudo realizado nos Estados Unidos e no Canadá com pacientes participantes do MSH (The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia), que permitiu analisar o impacto do uso da HU sobre a mortalidade, sendo registrada pelos pesquisadores uma redução de 40% na mortalidade ($p=0,04$) entre usuários do medicamento, em nove anos de acompanhamento⁽⁸⁾.

Frente à gravidade da DF e tendo em vista a carência de publicações de enfermagem nessa temática⁽³⁻⁹⁾, especificamente com HU, compete ao enfermeiro conhecer os avanços dessa terapêutica, que vem contribuindo para a redução da mortalidade e consequente aumento da sobrevida dessa clientela. Evidências publicadas têm demonstrado que a principal abordagem terapêutica na anemia falciforme é tentar alterar a produção da hemoglobina S para hemoglobina fetal. O que resulta em menor grau de anemia hemolítica grave e menos sintomas⁽¹⁰⁾. Além disso, esse fármaco demonstrou impacto na sobrevida⁽¹¹⁾.

Como contribuição, este estudo visa trazer subsídios ao enfermeiro para sua atuação na vigilância em saúde ao paciente com doença falciforme, desde a orientação sobre o fármaco até o monitoramento da estratégia de autoadministração da HU pelo paciente. Assim, o objetivo deste estudo foi estimar a sobrevida,

mortalidade e causa de morte em usuários ou não de hidroxiureia com doença falciforme.

Método

Trata-se de um estudo de coorte, com coleta de dados retrospectiva, envolvendo pacientes com diagnóstico de doença falciforme atendidos em dois hospitais públicos do estado de Mato Grosso do Sul, entre 1980 e 2010.

A coleta de dados foi realizada nos Serviços de Arquivo Médico (SAME) dos referidos hospitais, entre novembro de 2010 e outubro de 2011, por meio de consulta aos prontuários de pacientes com hemoglobinopatias atendidos nos Serviços de Hematologia. Foram incluídos 63 pacientes, de todas as idades, com diagnóstico médico de doença falciforme, confirmado por eletroforese de hemoglobina, e que se enquadraram nos critérios de inclusão. Foram excluídos aqueles que apresentavam outras hemoglobinopatias e traço falciforme.

A coleta dos dados foi realizada por uma das pesquisadoras do estudo, por meio de um instrumento contendo as seguintes variáveis: caracterização da amostra (diagnóstico médico, sexo e idade); sobrevida (data do diagnóstico, tempo de acompanhamento após admissão no serviço, desfecho óbito e abandono); uso ou não de hidroxiureia (dosagem inicial e final, idade no momento da indicação do fármaco e níveis de hemoglobina fetal antes e após o uso de HU); mortalidade (sexo, idade, genótipo, número de óbitos e suas causas).

Os dados foram organizados em planilha Excel®, e as medidas descritivas calculadas com o uso do programa SAS (Statistical Analysis System) para Windows, versão 9.0. Para determinação da probabilidade de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier, considerado como marco inicial a data do diagnóstico médico confirmado e, como encerramento, óbito ou abandono. Os cálculos de sobrevida foram realizados com uso do software SPSS (Statistic Package for Social Sciences), versão 10.0 e, para comparação entre as curvas de sobrevida, foi utilizado o método de Log Rank. O nível de significância considerado para o estudo foi de 0,05. Para comparação do tempo de uso de HU entre os sexos, foi utilizado o Teste de Mann Whitney.

O estudo foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, protocolo nº 1.822/2010.

Resultados

Os 63 pacientes com DF incluídos nesta coorte retrospectiva foram acompanhados durante 30 anos, de 1980 a 2010. Destes, 55 (87,3%) apresentavam anemia falciforme, seguidos por oito com hemoglobinopatia SC, que são heterozigotos compostos, sendo 38 (60,3%) do sexo feminino e 25 (39,7%) masculino, com idade entre 5 e 63 anos. Enfatiza-se que os oito casos de hemoglobinopatia SC encontrados no período pesquisado foram incluídos no estudo devido à sobrevida na DF, no grupo dos não usuários de hidroxiureia. Dos 63 pacientes, 39 utilizavam HU, sendo que a média de exposição foi de seis anos. No momento da indicação do fármaco, a média de idade foi de $20,0 \pm 10,0$ anos. A dosagem média inicial de HU foi de $17,37 \pm 5,4$ mg/kg/dia e, ao final do período investigado, $20,94 \pm 7,2$ mg/kg/dia.

Com relação à hemoglobina fetal antes do uso de HU, obteve-se a média de $7,73 \pm 5,1$ e, após o uso houve aumento significativo para $14,31 \pm 7,4$, $p < 0,001$.

A probabilidade acumulada de sobrevida foi calculada a partir do total de pacientes em estudo ($n=63$), dentre os quais, 48 encontravam-se em acompanhamento no serviço (76,2%), 10 foram a óbito (15,8%) e cinco abandonaram o tratamento na instituição (8%). O tempo zero (inicial) foi considerado o momento do diagnóstico, e o encerramento, o abandono ou óbito. A Tabela 1 descreve os dados encontrados de sobrevida global, organizados por sexo e estabelece se houve ou não diferença entre os dois grupos. Com 24 meses (dois anos), a probabilidade acumulada de sobrevida foi de 74%; com 48 meses (quatro anos), de 61%; com 120 meses (dez anos), 42%; com 240 meses (vinte anos), 31%; e com 480 meses (quarenta anos), 25%. Entre homens e mulheres não houve diferença estatisticamente significativa (Log Rank=0,114). Ao estabelecer a sobrevida global por sexo, constata-se uma discreta curva de sobrevida maior nas mulheres nos primeiros dois anos de vida, que inverte-se em seguida, até o encerramento (Figura 1).

Tabela 1 - Probabilidade acumulada de sobrevida global dos pacientes com doença falciforme, segundo sexo, em dois hospitais públicos do estado de Mato Grosso do Sul, Brasil, entre 1980 e 2010 (N= 63)

Tempo de acompanhamento (meses)	Probabilidade acumulada de sobrevida (N=63)	Probabilidade acumulada de sobrevida		Log Rank p
		Masculino (N=25)	Feminino (N=38)	
24	0,74	0,70	0,84	0,114
48	0,61	0,64	0,58	
120	0,42	0,50	0,38	
240	0,31	0,31	0,32	
480	0,25	-	0,26	

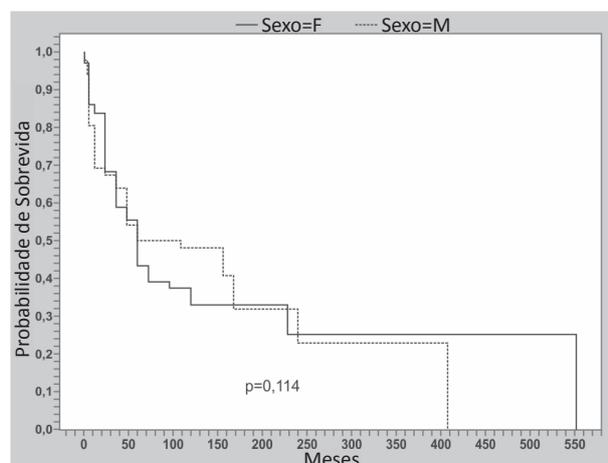


Figura 1 - Curva de probabilidade estimada de sobrevida, segundo o sexo, em dois hospitais públicos do estado de Mato Grosso do Sul, Brasil, entre 1980 e 2010 ($n=63$)

Ao analisar os pacientes de acordo com uso ou não de HU, os resultados mostram que, com 24 meses (dois anos), a probabilidade acumulada de sobrevida foi de 70% para os usuários de HU, comparados com 50% dos não usuários; com 48 meses (quatro anos), 62% para os usuários de HU e de 34% para os não usuários; com 120 meses (dez anos), 40% para os usuários de HU, comparados com 20% para os não usuários; com 240 meses (vinte anos), 32% para os usuários de HU, comparados com 8% dos não usuários; e com 480 meses (quarenta anos), 8% de sobrevida apenas no caso dos pacientes sem uso da medicação. Entre os dois grupos houve diferença estatisticamente significativa (Log Rank=0,014) (Tabela 2). Percebe-se na Figura 2 sobrevida maior dos usuários do fármaco.

Tabela 2 - Probabilidade acumulada de sobrevida dos pacientes com doença falciforme; comparação entre os que fazem (N=39) e os que não fazem uso de hidroxiureia (N=24), em dois hospitais públicos do estado de Mato Grosso do Sul, Brasil, entre 1980 e 2010

Tempo de acompanhamento (meses)	Probabilidade acumulada de sobrevida com uso de hidroxiureia (N=39)	Probabilidade acumulada de sobrevida sem uso de hidroxiureia (N=24)	Log Rank p
24	0,70	0,50	0,014
48	0,62	0,34	
120	0,40	0,20	
240	0,32	0,08	
480	-	0,08	

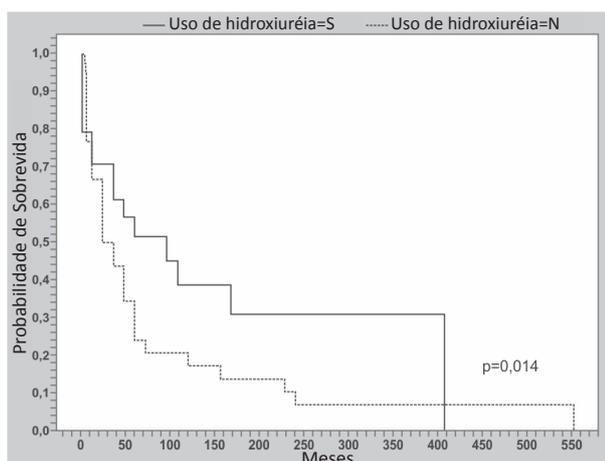


Figura 2 - Curva de probabilidade estimada de sobrevida comparativa, segundo uso ou não de hidroxiureia, em dois hospitais públicos do estado do Mato Grosso do Sul, Brasil, entre 1980 e 2010 (n=63)

Ao comparar o tempo de uso de HU entre os sexos, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,285$ - Teste Mann Whitney), sendo que, no sexo feminino (n=25) a média foi de $6,5 \pm 3,2$ anos e masculino (n=14) com média de $5,3 \pm 3,1$ anos.

Dos 10 óbitos ocorridos durante as internações, oito eram do sexo feminino e dois do masculino, com variação entre 17 e 42 anos e média de idade geral de 28,1 anos. Destes, oito possuíam genótipo Hb SS (anemia falciforme) e dois Hb SC (heterozigotos compostos).

Na comparação do grupo de usuários e não usuários de HU, cabe destacar que, dentre os 10 casos de óbitos, oito eram mulheres (cinco em uso) e dois homens (um em uso), na faixa etária entre 17 e 28 anos, com média de 19,9 anos. A média de uso de HU entre os seis óbitos foi de 5,2 anos. A maioria (60%) dos 10 óbitos ocorreu em pacientes não usuários de HU e naqueles com menos de cinco anos de uso.

As causas de morte foram: Insuficiência Respiratória Aguda (IRpA) (40%), Falência Múltipla de Órgãos (20%), Choque Cardiogênico (20%), Acidente Vascular Encefálico (AVE) (10%) e Choque Séptico (10%).

Discussão

Esta coorte retrospectiva com observação de 30 anos evidencia que, na comparação do grupo de usuários e não usuários de HU, a curva de sobrevida foi maior nos usuários do fármaco, cuja média foi de seis anos de uso, sem associação entre tempo de uso e sobrevida entre os sexos. Estes resultados corroboram o estudo do MSH, que acompanhou indivíduos com anemia falciforme ao longo de 17,5 anos e observou que a maior exposição à HU parece ter melhorado a sobrevida⁽¹²⁾.

Na casuística investigada neste estudo há o predomínio de mulheres adultas e portadoras de Hb SS. Estes resultados são similares aos do estudo epidemiológico desenvolvido em Uberaba/MG, com 47 pacientes falciformes, que reportou um maior número de mulheres (59,6%)⁽¹³⁾. Não foi encontrada justificativa plausível para o predomínio do sexo feminino, pois a doença falciforme é genética e não tem relação com o sexo.

Com relação à idade média da indicação ao fármaco, na segunda década de vida, e à variação da dosagem da HU prescrita, obteve-se uma resposta adequada de HU, evidenciada pelo aumento dos níveis da hemoglobina fetal. Este resultado demonstra a efetividade dessa terapêutica, respaldado pelos estudos que investigaram os efeitos da HU na anemia falciforme⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

A probabilidade acumulada de sobrevida global encontrada neste estudo aponta a falta de significância estatística na comparação com pacientes do sexo masculino e feminino (Log Rank=0,114). No entanto, a curva de sobrevida mostrou que nos primeiros dois anos

de vida, as mulheres apresentaram maior probabilidade de sobrevida que os homens. Já em um estudo de coorte na Jamaica, com 290 óbitos dentre 3.301 pacientes, foi detectada diferença estatística entre os sexos, com maior sobrevida nos pacientes do sexo feminino (58,5 anos), quando comparados com os do sexo masculino (53 anos)⁽¹⁵⁾.

Neste estudo, a diferença estatisticamente significativa atribuída à comparação do grupo de usuários e não usuários de hidroxiureia assinala uma curva de sobrevida maior dos usuários do fármaco. A casuística observada mostra a exposição à HU durante seis anos, em média. Estes resultados evidenciam os benefícios esperados por meio da sua ação, dentre os quais, a diminuição dos episódios agudos, do número de transfusões sanguíneas e de hospitalizações, resultando em maior sobrevida e melhora do bem-estar e da qualidade de vida⁽⁶⁾.

Corroboram esses achados o estudo prospectivo realizado em Atenas, na Grécia, com objetivo de avaliar a eficácia da HU, em que o período de seguimento médio foi de oito anos para os usuários de HU e cinco para não usuários. Resultados mostraram que a HU reduziu a frequência de graves crises dolorosas, as transfusões, as internações hospitalares e a incidência de síndrome torácica aguda. A probabilidade de 10 anos de sobrevida foi de 86% e 65%, respectivamente, para os pacientes em uso e os não usuários de HU⁽¹⁶⁾.

Um estudo com crianças e adultos jovens para avaliar a eficácia e toxicidade da HU, em longo prazo, demonstrou que em pacientes com, no mínimo, cinco anos de acompanhamento houve diferença significativa na diminuição do número e dos dias de hospitalizações ao longo do tratamento, quando comparados com período anterior ao uso da terapia com HU. A probabilidade de não sofrer qualquer evento ou crise vaso-oclusiva requerendo hospitalização durante os cinco anos de tratamento foi de 47%, quando comparada com o período anterior ao tratamento (55%)⁽¹⁷⁾.

No presente estudo, a comparação do tempo de uso de HU entre os sexos não houve significância estatística. Este resultado é semelhante ao do estudo retrospectivo desenvolvido na Geórgia, em que o sexo não influenciou a sobrevida dos 226 pacientes usuários de HU⁽⁷⁾.

Os resultados mostraram o registro de 87,3% dos pacientes com Hb SS; 12,7% com Hb SC; e óbitos em faixa etária jovem. Estes achados confirmam os descritos na literatura, ressaltando que a anemia falciforme (Hb SS), estado homocigótico para hemoglobina S, representa o

genótipo mais comum, com a apresentação clínica mais grave da doença⁽¹⁸⁾. Dessa forma, merece destaque o estudo holandês que, ao analisar as causas de morte em pacientes com doença falciforme, entre 1985 e 2007, detectou que dentre 298 crianças, 189 (63%) eram Hb SS⁽¹⁹⁾.

O presente estudo verificou a ocorrência de mortalidade na segunda década de vida. Estes achados assemelham-se aos do estudo desenvolvido em Minas Gerais (N=151 pacientes), entre 1998 e 2007, no qual, em 11 óbitos, a média de idade foi de 33,5 anos, sugerindo que no Brasil, o doente falciforme falece precocemente e, portanto não se espera a existência de uma população idosa dos acometidos pela doença⁽²⁰⁾. Nesse sentido, vale ressaltar que cerca de 88,9% (56) encontravam-se entre 5 e 40 anos, com exceção de um paciente com 63 anos.

Chama a atenção nesta investigação, a ausência de óbitos em pacientes com DF na faixa etária de 5 a 12 anos, o que difere da literatura^(5,21). Um possível fator limitante do presente estudo é o fato de ser retrospectivo em prontuários, dificultando a identificação de registro de óbitos nesta faixa etária, por falta de informatização nas décadas anteriores.

Cabe destacar que, a partir da implantação do Programa de Triagem Neonatal no Estado de Mato Grosso do Sul⁽²²⁾, não houve registro de óbitos em crianças com DF, representando um aumento na expectativa de vida. Outro aspecto a ser enfatizado diz respeito ao diagnóstico precoce, favorecendo a instituição de medidas preventivas de tratamento, propiciando resultados positivos sobre a morbimortalidade e maior chance de sobrevida das crianças⁽²³⁾.

Entre os 10 óbitos ocorridos neste estudo, chamam atenção as sete ocorrências verificadas na faixa etária entre 17 e 28 anos, com média de idade de 19,9 anos. Estes achados reportam ao estudo que aponta como possíveis fatores que contribuem para a baixa idade de óbito: o diagnóstico tardio, a falta de orientação à família frente aos primeiros sinais de complicações, as medidas preventivas contra infecções, o atendimento médico pouco eficaz durante as intercorrências clínicas e o fornecimento irregular de medicamentos por meio de um programa governamental⁽²⁴⁾.

Em relação aos genótipos, foram registrados oito óbitos com Hb SS e dois Hb SC, com média de idade de 26,7 a 33,5 anos, respectivamente. Estes resultados são respaldados pelo estudo de coorte na análise de sobrevida em pacientes com doença falciforme, onde constatou-se que, aqueles com fenótipo SC sobreviveram

por mais tempo, quando comparados com os do fenótipo SS. A sobrevida nos pacientes com Hb SS foi de 42 a 48 anos e, nos pacientes com Hb SC, de 60 a 68 anos⁽⁴⁾.

Outro aspecto a ser considerado neste estudo é que a maioria (60%) dos 10 óbitos ocorreu em pacientes não usuários de HU e com menos de cinco anos de uso. Em um estudo randomizado do MSH, 87,1% dos 31 óbitos ocorreram em pacientes inseridos nas categorias de "nunca expostos à HU" e "com menos de cinco anos de uso"⁽¹²⁾.

Quanto às causas de morte, a Insuficiência Respiratória Aguda foi responsável por quatro dos 10 óbitos, em consequência de pneumonia. A Falência de Múltiplos Órgãos ocorreu em dois, relacionados à infecção/sepse; e o choque séptico foi responsável por um, devido à sepse. Portanto, a infecção foi a complicação principal para os óbitos neste estudo, resultado semelhante a outros achados sobre mortalidade em doença falciforme⁽²⁰⁻²¹⁾.

Dentre os 10 óbitos registrados, o choque cardiogênico foi a causa de dois, devido à Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC); e o AVE foi responsável por um.

Essas complicações comprometem diretamente a função de órgãos vitais e estão associadas a risco de vida, com predominância ou limitadas a uma faixa etária. A ICC é uma manifestação tipicamente tardia, exigindo longa evolução da lesão tissular para se manifestar, enquanto que o AVE pode ser evidenciado em uma faixa etária muito jovem⁽²⁵⁾.

Neste estudo, um dos óbitos relacionados ao Choque Cardiogênico ocorreu aos 17 anos de idade, enquanto que o outro, causado pelo AVE, aconteceu aos 26 anos. Estes resultados diferem do estudo de morbimortalidade em doença falciforme que, ao analisar as causas de morte, registrou um caso de óbito com Choque Cardiogênico aos 34 anos e um AVE aos seis anos de idade⁽²⁰⁾. Essas diferenças de resultados são confirmadas pela literatura, ao mencionar que os mecanismos subjacentes à predominância etária nem sempre estão presentes⁽²⁵⁾.

Nesta pesquisa houve fatores limitantes para análise de algumas variáveis, decorrentes do caráter observacional do estudo, no entanto, sem prejuízo aos objetivos estabelecidos.

Conclusão

Neste estudo, demonstrou-se a efetividade do uso da HU em uma coorte retrospectiva, com média de seis anos de exposição ao fármaco.

Na comparação do grupo de usuários e não usuários de HU, a curva de sobrevida é maior nos usuários da medicação, sem associação entre tempo de uso e sobrevida entre os sexos.

A comparação do grupo de usuários e não usuários de HU mostra a ocorrência de 10 casos de óbitos, sendo oito mulheres (cinco em uso) e dois homens (um em uso). Do total de óbitos, sete são Hb SS, na faixa etária entre 17 e 28 anos.

A causa mais frequente de óbito foi IRpA, seguida de Falência de Múltiplos Órgãos e Choque Cardiogênico.

Como relevância, este estudo traz evidências científicas quanto aos avanços da terapêutica com HU na DF, a serem incorporados pelo enfermeiro em sua prática assistencial. Essas ações podem facilitar a acessibilidade dessa clientela aos diferentes níveis de atenção, bem como a medicamentos, especificamente hidroxiureia, visando a redução da mortalidade e o aumento da sobrevida do paciente com doença falciforme.

Referências

1. 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.
2. Booth C, Inusa B, Okaro SK. Infection in sickle cell disease: A review. *Int J Infect Dis.* 2010;14(1):e2-e12.
3. Ivo ML, Carvalho EC. Nursing care to patients with sickle cell disease in the light of Roy's model. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2003;11(2):192-8.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease – life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330: 1639-44.
5. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemot.* 2007;29(3):233-8.
6. Silva-Pinto AC, Angulo IL, Brunetta DM, Neves FIR, Bassi SC, Santis GC, et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *São Paulo Med J.* 2013;131(4):238-43.
7. Bakanay SM, Dainer E, Clair B, Adekile A, Daitch L, Wells L, et al. Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood.* 2005;105(2):545-7.
8. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia – risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289(13):1645-51.

9. Kikuchi BA. Assistência de enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):331-8.
10. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 2008;358 (13):1362-9.
11. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog.* 2009;2009(1):62-9.
12. Steinberg MH, Carthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol.* 2010;85(6):403-8.
13. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(3):203-8.
14. Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood.* 1992;79 (10):2555-65.
15. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous Sickle-Cell Disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet.* 2001;357(9257): 680-3.
16. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood.* 2010;115(12):2354-63.
17. Ferster A, Tahriri P, Vermylen C, Sturbois G, Corazza K, Fondu P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood.* 2001;97(11):3628-32.
18. Carvalho-Neto A, Land M, Fleury M. Aspectos clínico-laboratoriais de crianças com doença falciforme. *RBAC.* 2011;43(2):148-51.
19. Van der Plas EM, Van den Tweel XW, Geskus RB, Heijboer H, Biemond BJ, Peters M, et al. Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. *Br J Haematol.* 2011;155(1):106-10.
20. Martins PRJ, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):378-83.
21. Fernandes APPC, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortalidade de crianças com doença falciforme: um estudo de base populacional. *J Pediatria (Rio de Janeiro)* 2010;86(4):279-84.
22. Araujo OMR, Ivo ML, Barbieri AR, Correa-Filho RAC, Pontes ERJC, Botelho CAO. Scope and efficiency of the newborn screening program in identifying hemoglobin S. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(1):14-8.
23. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics.* 1989;84(3):500-8.
24. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2005;39(6):943- 9.
25. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):207-14.

Recebido: 11.7.2013

Aceito: 24.11.2014