



**INSTITUTO MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO INFANTIL**

**FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS AO ÓBITO POR ANEMIA  
FALCIFORME EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HOSPITAL PEDIÁTRICO DE  
LUANDA - ANGOLA (1997-2002): UM ESTUDO DE COORTE.**

**JOAQUIM CARLOS VICENTE DIAS VAN-DÚNEM**

**RECIFE, 2004**

**JOAQUIM CARLOS VICENTE DIAS VAN-DÚNEM**

**FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS AO ÓBITO POR ANEMIA  
FALCIFORME EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HOSPITAL PEDIÁTRICO DE  
LUANDA - ANGOLA (1997-2002): UM ESTUDO DE COORTE.**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO COLEGIADO DO CURSO DE  
MESTRADO EM SAÚDE MATERNO INFANTIL DO INSTITUTO  
MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE  
MATERNO INFANTIL

**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO:** SAÚDE DA CRIANÇA

**LINHA DE PESQUISA:** MÉTODOS E TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO E  
TRATAMENTO EM PEDIATRIA

**ORIENTADOR:** PROF. JOÃO GUILHERME BEZERRA ALVES

**RECIFE, 2004**

#### **Ficha catalográfica**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, IMIP, Ana Bove

Van-Dúnem, Joaquim Carlos Vicente Dias  
Anemia falciforme em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda – Angola (1997-2002): um estudo de coorte / Joaquim Carlos Vicente Dias  
Van-Dúnem - Recife: O autor, 2004.  
102 p. il. (figura, tabelas e quadro)

Dissertação (mestrado) -- Colegiado do Curso de Mestrado em Saúde Materno Infantil do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, IMIP.  
Área de concentração: Saúde da criança  
Linha de pesquisa: Métodos e técnicas de diagnóstico e tratamento em pediatria  
Orientador: Prof. João Guilherme Bezerra Alves

DESCRITORES: 1. Anemia falciforme 2. Criança 3. Mortalidade 4. Prognóstico 5. Fatores de risco 6. Hospitais de ensino I. Alves, João Guilherme Bezerra, orientador II. Título III. Instituto Materno Infantil de Pernambuco, IMIP

## ***DEDICATÓRIA***

À memória de meus pais

José e Eufémia

Pelos valores e exemplo de vida

À Natália

Por tudo

À Ana Sueli e ao Carlos Filipe

Minhas fontes permanentes de inspiração

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus irmãos, por acreditarem e me fazerem crer que era possível.

Ao Prof. Luís Bernardino, pelo incentivo permanente e pelas referências científica, ética e moral.

Ao Instituto Materno Infantil de Pernambuco, pelo acolhimento e apoio irrestrito durante o mestrado.

Ao Prof. João Guilherme, pela orientação sóbria e esclarecida.

À Profa Vitória Espírito Santo, pela amizade maternal.

À Liliane Bittencourt pela amizade, cumplicidade e apoio sem reservas.

Ao Prof. José Natal Figueiroa, pelas importantes contribuições para elaboração das análises estatísticas e principalmente pela convivência enriquecedora.

Ao Dr. Rúben Schindler Maggi, pela presença constante, amiga e salutar, sem a qual este caminho teria sido muito tortuoso.

Ao José Octávio Van-Dúnem, amigo e conselheiro nos momentos difíceis.

Ao Luís Varandas, amigo de além-mar, por ter mostrado que a distancia pode ser suprimida com amizade e dedicação.

Ao Fernando Viegas, pelo apoio incondicional no início da jornada.

À Profa. Maria de Lurdes Nascimento, pela ajuda desde a primeira hora materializada na cedência de bibliografia e no refinamento metodológico do estudo.

A todos os colegas do mestrado, em especial aos queridos amigos Cinthia Vasconcelos e Celso Vasconcelos, pelos momentos inesquecíveis que passamos juntos.

A Nadja Rezende, bibliotecária do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, pela valiosa colaboração na formatação do trabalho e na elaboração das referências bibliográficas.

A todos, particularmente as crianças angolanas, que direta ou indiretamente participaram na elaboração deste estudo.

## SUMÁRIO

	Página
LISTA DE QUADRO, TABELAS E FIGURA	
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos históricos	1
1.2 Definições	2
1.3 Epidemiologia da doença falciforme	3
1.4 Aspectos genéticos e patogênese	6
1.4.1 Aspectos genéticos	6
1.4.2 Patogênese	6
1.4.2.1 Estrutura da hemoglobina	6
1.4.2.2 Alterações estruturais e funcionais da hemoglobina: a hemoglobina S	6
1.5 Considerações clínicas	8
1.5.1 Crises dolorosas	8
1.5.2 Infecção	9
1.5.3 Síndrome torácica aguda	10
1.5.4 Anemia	10
1.5.5 Acidente vascular cerebral	11
1.5.6 Alterações do crescimento	12

1.6 Fatores prognósticos e letalidade	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3. SUJEITOS E MÉTODO	17
3.1 Local de estudo	17
3.2 Desenho de estudo	18
3.3 Estimativa da amostra	19
3.4 Critérios e procedimentos para seleção dos pacientes	20
3.4.1 Critérios de inclusão	20
3.4.2 Critérios de exclusão	20
3.5 Características da amostra	21
3.6 Definição de termos e variáveis de análise	21
3.6.1 Definição de termos	21
3.6.2 Variável dependente ou desfecho	22
3.6.3 Variáveis independentes e fatores em estudo	22
3.6.3.1 Variáveis biológicas	22
3.6.3.2 Variável demográfica	22
3.6.3.3 Variáveis clínicas	22
3.6.3.4 Variáveis laboratoriais	25
3.7 Coleta de dados	25
3.7.1 Instrumento de coleta de dados	25



3.7.2 Procedimentos para coleta de dados	25
3.8 Processamento e análise de dados	26
3.9 Aspectos éticos	28
3.10 Limitações metodológicas	28
4. RESULTADOS	30
4.1 Descrição da amostra	30
4.2 Características biológicas e demográfica	30
4.3 Características clínicas	31
4.4 Características laboratoriais	35
4.5 Associação entre variáveis biológicas, demográfica, clínicas e laboratoriais e evolução para óbito	36
4.6 Análise logística multivariada dos fatores de risco para óbito por anemia falciforme em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda	43
5. DISCUSSÃO	45
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
7. CONCLUSÕES	62
8. RECOMENDAÇÕES	63
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
10. ANEXOS	83
1 Formulário	83
2 Declaração do responsável da instituição onde foi realizada a pesquisa	85
3 Aprovação do comitê de ética do IMIP	86

## LISTA DE QUADRO, TABELAS E FIGURA.

### Página

- Quadro 1. Caracterização da amostra dos 493 pacientes internados por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002 **21**
- Tabela 1. Distribuição anual de casos e óbitos em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002. **30**
- Figura 1. Distribuição dos 493 pacientes internados por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, segundo o sexo no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002. **31**
- Tabela 2. Distribuição de freqüência da variável circunstâncias de descoberta da doença em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002. **32**
- Tabela 3. Distribuição de freqüência da variável estado nutricional em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002. **33**
- Tabela 4. Distribuição de freqüência da variável sinais físicos predominantes no momento de admissão em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002. **33**

- Tabela 5. Distribuição de frequência das principais causas de óbito, em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002. **34**
- Tabela 6. Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com idade, sexo e procedência em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002 **36**
- Tabela 7. Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com idade de início da sintomatologia, idade de formulação de diagnóstico e regularidade de seguimento ambulatorial em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002 **37**
- Tabela 8. Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com antecedente de hospitalização e número de hospitalizações em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002 **38**
- Tabela 9. Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com antecedente de transfusão e número de transfusões em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002. **39**
- Tabela 10 Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com tempo de evolução antes do internamento e estado nutricional em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002 **40**

Tabela 11. Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com sinais físicos predominantes no momento de admissão em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002 **41**

Tabela 12. Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com nível de hemoglobina e contagem global de leucócitos no momento de admissão em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002 **42**

Tabela 13. Modelo logístico multivariado para o risco de óbito por anemia falciforme em crianças internadas, no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002 **44**

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

AF	Anemia falciforme
AVC	Acidente vascular cerebral
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
EPI-INFO	Software de domínio público para análise epidemiológica
HbAS	Hemoglobinopatia AS
Hb F	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSS	Hemoglobinopatia S
HPL	Hospital pediátrico de Luanda
NCHS	National Center of Health Statistics
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SPSS for Windows	Statistical Package for Social Sciences para Windows
STA	Síndrome torácica aguda
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
WHO	Organização Mundial da Saúde

## RESUMO

Van-Dúnem, J.C.V.D. **Fatores prognósticos associados ao óbito por anemia falciforme em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda (Angola) no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.** 102 páginas. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno-Infantil. Área de concentração: saúde da criança) – Instituto Materno Infantil de Pernambuco - IMIP, Recife, 2004.

**INTRODUÇÃO:** a anemia falciforme é a anemia hereditária mais freqüente. Acomete indivíduos na África, na Ásia, no continente americano e no Oriente Médio. É uma doença que assume maior gravidade em crianças pela elevada mortalidade e morbidade. As crises dolorosas, as infecções e os episódios de anemia são os aspectos mais relevantes desta doença.

**OBJETIVOS:** determinar a letalidade e identificar fatores prognósticos associados ao óbito por anemia falciforme (AF) em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.

**MÉTODOS:** realizou-se um estudo de coorte retrospectivo, descrevendo-se as características biológicas, demográficas, clínicas e laboratoriais de 493 crianças internadas com anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, determinando-se a letalidade e identificando as principais causas de óbito. Na análise estatística, utilizaram-se os programas estatísticos EPI-INFO 6.04 b e SPSS 11.0 para Windows, identificando-se os fatores prognósticos associados ao

óbito, calculando-se a razão de risco (com intervalo de confiança de 95%) para os diversos fatores prognósticos. Realizou-se a análise multivariável para determinação do risco ajustado de óbito.

**RESULTADOS:** a letalidade global foi de 13,0% e as principais causas associadas ao óbito foram as infecções bacterianas (40,6%), as anemias (29,7%) e as crises vaso-oclusivas (7,8%). As variáveis que na análise multivariada persistiram associadas ao óbito foram: procedência do interior (OR=2,93), ausência de seguimento regular em ambulatório (OR=3,71), tempo de evolução de doença superior a três dias (OR=5,25), início dos sintomas antes dos oito meses (OR=2,19), nível de hemoglobina menor que 7 g/dl (OR=4,17).

**CONCLUSÕES:** a letalidade por anemia falciforme revelou-se elevada (13,0%). As principais causas associadas ao óbito foram as infecções bacterianas, as anemias e as crises vaso-oclusivas. Crianças procedentes do interior, sem seguimento regular em ambulatório, com doença evolutiva há mais de três dias, com sintomas inaugurais antes dos oito meses de idade e com nível de hemoglobina menor que 7 g/dl mostraram de forma mais consistente maior risco de evolução para óbito.

**PALAVRAS CHAVE:** anemia falciforme, criança, mortalidade, prognóstico, fatores de risco, hospitais de ensino.

## ABSTRACT

Van-Dúnem, J.C.V.D. **Prognostic factors associated to death of sickle cell anemia in children admitted in the Hospital Pediátrico de Luanda – Angola, from January 1997 to December 2002.** 102 pages Dissertation (Master degree on maternal infantile's health. Concentration area: child's health) – Instituto Materno Infantil de Pernambuco. IMIP, Recife, 2004.

**INTRODUCTION:** sickle cell anemia is the most common hereditary anemia. It compromises people in Africa, Asia, American continent and Middle East. It is an illness mainly of children whom morbidity and mortality are high. Painful crisis, infections and anemia are the most important aspects of this disease.

**AIMS:** to determine de lethality and identify the prognostic factors for death by sickle cell anemia, in children admitted in the Hospital Pediátrico de Luanda – Angola – from January 1997 to December 2002.

**METHODS:** retrospective cohort study was performed, in which biological, demographic, clinical and laboratory characteristics were described in 493 children admitted with sickle cell anemia in the Hospital Pediátrico de Luanda, determining the lethality and identifying the main causes of death. In statistical analysis, it was used the statistics programs EPI-INFO 6.04 and SPSS 11.0 for windows, identifying the prognostic factors associated with death, calculating risk ratio (with



95% confidence intervals) for several prognostic factors. A multivariable analysis for the determination of the adjusted risk death was performed.

RESULTS: the (global) lethality was 13,0% and de main causes of death were bacterial infections (40,6%), anemia (29,7%) and vaso-occlusive crisis (7,8%).

In multivariable analysis the variables which remained associated with death were proceeding from the country side (OR=2,93), without regular follow up in ambulatory (OR=3,71), duration of disease more than three days (OR=5,25), onset of symptoms before eight months old (OR=2,19), hemoglobin levels below 7 g/dl (OR=4,17).

CONCLUSIONS: the lethality in sickle cell anemia was high (13,0%). The main causes of death associated were bacterial infections, anemia and vaso-occlusive crisis. Proceeding from the country side, without regular follow up in ambulatory, duration of disease more than three days, onset of disease before eight months old and hemoglobin level below 7 g/dl on admission showed to be more risk for death.

KEY WORDS: sickle cell anemia, child, mortality, prognostic, risk factors, teaching hospitals.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A anemia falciforme (AF) é conhecida há séculos nos povos de diferentes regiões da África. Avaliações de ossos de humanos que viveram na África há mais de 7.000 anos mostraram lesões características dessa doença. As primeiras descrições da doença datam de mais de um século e meio. Os trabalhos de Cruz Jobim no Rio de Janeiro em 1835, de Leiby, em 1846 e de Hodenpyl em 1896 nos Estados Unidos e de Accioly na Bahia em 1908, podem ser considerados como os pioneiros a respeito dessa doença, como referem Naoum e Domingos (2001).

Contudo o primeiro relato científico deve-se a Herrick em 1910, com a descrição do caso de um estudante negro da Universidade das Índias Ocidentais procedente de Granada, que apresentava um quadro anêmico grave acompanhado de icterícia, complicações pulmonares e úlceras dos membros inferiores. No sangue periférico deste doente foram observados eritrócitos particularmente alongados e em forma de foice (RUIZ, 1985; KNOX-MACAULAY, 1992; COSTA, 2001).

O primeiro caso em crianças remonta a 1911, descrito por Sydenstricker e quatro anos depois Emmel reproduziu “*in vitro*” o fenômeno de falcização eritrocitária, sugerindo a relação da hipóxia com a falcização (KNOX-MACAULAY, 1992). O termo doença falciforme –*sickle cell disease*– foi empregado pela primeira vez em 1922 por Manson, citado por Naoum (2001).

No ano de 1927, um relato de caso forneceu indicação sobre a íntima relação entre a falcização eritrocitária e a baixa pressão parcial de oxigênio, sugerindo que os eritrócitos podiam reassumir a forma normal em condições normais de oxigênio (HAHN e GILLEPSIE, 1927).

Subsídios importantes para o esclarecimento da base genética da doença foram fornecidos em investigações independentes por Accioly em 1946 na Bahia e Neel (1949) nos Estados Unidos, estabelecendo a diferença entre o traço falciforme (expressão genética do heterozigoto) e a expressão clínica da moléstia que era a forma homozigota (RUIZ, 1985; KNOX-MACAULAY, 1992). Ainda em 1949, Pauling *et al.* caracterizaram a anomalia fundamental

responsável pelo processo de falcização, identificando a presença de uma hemoglobina anormal – hemoglobina S (HbS) – que se diferenciava da hemoglobina normal pela carga da globina, abrindo dessa forma novos caminhos ao que chamaram de doença molecular. Em 1957, foi descrito o defeito bioquímico exato da anemia falciforme, constatando-se que era resultado da troca do aminoácido da posição seis - ácido glutâmico pela valina - na cadeia  $\beta$  da globina (INGRAM, 1957).

A partir de 1978, com as observações iniciais de Kan e Dozy, citados por Naoum e Domingos (2001), em populações de raça negra da África, Jamaica e Estados Unidos foi possível concluir que a HbS teve múltiplas origens. Esses estudos ajudaram a mostrar que há pelo menos cinco tipos de HbS: SS-Benin, SS-Bantu, SS-Senegal, SS-Camarões, SS-Árabe-indiano.

Essas descobertas contribuíram para esclarecer a diversidade clínica que se observa em diferentes doentes com anemia falciforme, alguns com evolução clínica benigna, e outros com constantes complicações (GREEN *et al.*, 1993; DIAGNE *et al.*, 2000).

O transplante de medula óssea – único procedimento considerado curativo conhecido - foi inicialmente realizado na Europa em pacientes africanos falcêmicos, assumindo que os riscos da doença nesses países justificavam o perigo inerente ao procedimento (VERMYLEN *et al.*, 1988). Desde 1995, a hidroxureia tem sido a droga de escolha para a prevenção das complicações da anemia falciforme (BUNN, 1999; FERSTER *et al.*, 2001; WANG *et al.*, 2002).

## 1.2 DEFINIÇÕES

Doença falciforme é um termo genérico usado para caracterizar os distúrbios genéticos em que predomina a HbS. Inclui a anemia falciforme, que é caracterizada pela homozigose para o gene da HbS ( $\beta^S / \beta^S$ ), assim como os casos de dupla heterozigose HbS $\beta^0$  ( $\beta^S / \beta^0$ ), HbSC ( $\beta^S / \beta^C$ ), HbS $\beta^+$  ( $\beta^S / \beta^+$ ). O traço falciforme é caracterizado pela heterozigose para um único gene para HbS e um gene beta globínico normal ( $\beta^A / \beta^S$ ) (FABRON JUNIOR, 2001).

A anemia falciforme, também chamada Hemoglobinopatia S, é uma anemia hemolítica de herança autossômica recessiva, causada por uma

mutação (substituição da adenina pela timina) que ocorre no cromossomo 11, que codifica a cadeia  $\beta$  da hemoglobina. Esta mutação promove a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição seis, induzindo a produção de uma hemoglobina anômala: a HbS (LOGGETTO *et al.*, 1999).

Este distúrbio condiciona doença de evolução crônica, com hemólise, complicações agudas habitualmente imprevisíveis que podem rapidamente comprometer a vida do doente e afetar de forma variável distintos órgãos e sistemas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002).

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA FALCIFORME

A anemia falciforme é a alteração hematológica hereditária mais comum e grave conhecida (THOMAS *et al.*, 1996). O gene da HbS originou-se em grupos Veddas da Arábia central e de alguns pontos do Oriente Médio, no período neolítico posterior, ocorrendo a sua dispersão através de migrações populacionais para Índia, Mediterrâneo e África central, onde é prevalente. A sua introdução no continente americano fez-se através da miscigenação com estes grupos étnicos, que passaram a constituir elementos da composição populacional na América Latina e América do Norte (MARINHO e PEREIRA, 1984).

O contingente populacional de origem africana introduzido no Brasil através de escravos negros, majoritariamente proveniente de Angola, República Democrática do Congo e Nigéria, trouxe para o Brasil o gene da HbS (MARINHO e PEREIRA, 1984), onde é significativa a prevalência nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e região litorânea do Nordeste devido à miscigenação branco / negra, que foi mais intensa nestas regiões (NAOUM, 2001).

Na África, o gene da HbS distribui-se geograficamente por um amplo cinturão equatorial, delimitado ao norte pelo deserto do Saara e terras altas da Etiópia e ao sul pelos rios Cunene e Zambeze (WINTROBE, 1979).

A análise do polimorfismo do ácido desoxirribonucléico (DNA) indica que as mutações do gene para anemia falciforme tiveram lugar espontânea e independentemente em diferentes partes do mundo. Na África, encontra-se o maior número de haplótipos: “Senegal” na região atlântica da África ocidental, “Benin” na região central da África ocidental, e “Camarões”, que é

predominante no país homônimo e limítrofes. Na região do Caribe e nos Estados Unidos, o haplótipo tipo “Benin” está presente em 15% a 30% dos pacientes falcêmicos de origem africana sendo de 5% a 15% do tipo “Senegal”. Na Índia e na Arábia Saudita, onde a doença está presente, não existem haplótipos africanos, mas tão somente o haplótipo “Árabe-indiano” (SERJEANT, 1997; DOVER e PLATT, 1998).

As crianças dos países em desenvolvimento são o grupo mais vulnerável para a ocorrência de complicações graves da doença, tanto por razões fisiológicas quanto pelas condições de vida que lhes estão reservadas nesses países (AKINYANJU, 1989). Os progressos alcançados no manuseio dos doentes com anemia falciforme – acompanhamento precoce após diagnóstico pré-natal, profilaxia contra as infecções pneumocócicas com penicilina, calendários específicos de vacinação, programas transfusionais para prevenir recorrência de eventos vaso - oclusivos, uso de hidroxiureia para aumentar níveis de hemoglobina fetal, transplante de medula óssea (JOHN *et al.*, 1984; GASTON *et al.*, 1986; FERSTER *et al.*, 1992; LEE *et al.*, 1995; WALTERS *et al.*, 1996; STEINBERG, 1999; MILLER *et al.*, 2001; FERSTER *et al.*, 2001; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002; WEINER e BRUGNARA, 2003) - que têm permitido reduzir de forma significativa a morbimortalidade da doença, mas são ainda, infelizmente, inacessíveis à maioria da população dos países em desenvolvimento, onde existem a grande maioria dos doentes. Enfatiza-se, pois, a necessidade de o manuseio dos pacientes falcêmicos dever ter como pilares a avaliação clínica criteriosa e o uso de opções terapêuticas simples e comprovadamente eficazes (SERJEANT, 1993).

Pela sua evolução crônica, a anemia falciforme condiciona nos pacientes dependência de terceiros, perda da autoconfiança, estado de ansiedade crônica, problemas de assiduidade escolar, limitação na atividade laboral, assim como impacto negativo na dinâmica familiar (KINNEY e WARE, 1996; ASSIMADI *et al.*, 2000).

Estima-se que em todo o mundo, nasçam por ano 250.000 crianças com doença falciforme, 200.000 das quais no continente africano (DIALLO e TCHERNIA, 2002). Nos Estados Unidos, a prevalência da heterozigose para a hemoglobina S é de 3,2%, valor que atinge 10% na região do Caribe. Estima-

se que nos Estados Unidos um em cada 600 afro-americanos padeça de anemia falciforme (STEINBERG, 1999). No Brasil, segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde, nascem a cada ano cerca de 2500 crianças portadoras de doença falciforme (FABRON JUNIOR, 2001).

Em um estudo realizado no Brasil envolvendo 65 cidades brasileiras de 16 estados, o exame de 101.654 amostras de sangue, revelou prevalência de 7,5% de hemoglobinas anormais. A condição HbAS ( $\beta^A / \beta^S$ ) teve uma freqüência de 2124 (2,1%), com maior prevalência para as regiões Norte (4,5%) e Nordeste (3,5%); 10 casos (0,01%) foram HbSS ( $\beta^S / \beta^S$ ) (NAOUM, 2001).

Em estudo descritivo de tipo transversal de base hospitalar realizado no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), Nordeste do Brasil, envolvendo 1988 neonatos, a prevalência encontrada para o traço falciforme ( $\beta^A / \beta^S$ ) foi de 5,1%, não tendo sido encontrado nenhum recém-nascido com homozigose para hemoglobina S (BANDEIRA *et al.*, 1999).

A anemia falciforme constitui um problema importante de saúde pública na África negra, onde a prevalência do gene para hemoglobina S varia de 2% a 13% na região do Sahel e de 25% a 30% na África central (TALL *et al.*, 1991). A freqüência do gene entre os heterozigóticos portadores (HbAS) é de 10% no Senegal e de 22% no Gabão, com 1% e 2,2%, respectivamente, de falcêmicos. (THUILLIEZ, *et al.*, 1996; DIAGNE, *et al.*, 2000). É a primeira causa de internamento de crianças acima dos cinco anos no Gabão (THUILLIEZ *et al.*, 1996).

Os dados referentes a Angola estimam uma prevalência do gene da HbS que varia de 4% a 24% (WEATHERALL e CLEGG, 2001), com homozigose para hemoglobina S afetando de 1% a 2% da população (BERNARDINO *et al.*, 1985).

Em zonas em que a malária tem elevada prevalência – África a sul do Saara, Amazônia brasileira e algumas regiões do Caribe – é elevada igualmente a prevalência do gene da hemoglobina S, devido ao provável efeito protetor conferido pelo gene da HbS (quando em heterozigose AS) contra a malária (HOOD *et al.*, 1996; DAVIES e ONI, 1997; DOVER e PLATT, 1998; NAOUM, 2001).

## 1.4 ASPECTOS GENÉTICOS E PATOGÊNESE

### 1.4.1 Aspectos genéticos

O padrão de transmissão é simples. Se ambos progenitores são portadores de um gene anormal, existe uma chance de 25% de gerarem uma criança com anemia falciforme, permanecendo inalterado este risco em cada gestação. Se um dos progenitores for falcêmico e o outro tiver traço falciforme, então o risco de gerarem uma criança falcêmica é de 50%, porém se um dos progenitores for normal nenhuma criança falcêmica será gerada (SERJEANT, 1997).

### 1.4.2 Patogênese

#### 1.4.2.1 Estrutura da hemoglobina

A hemoglobina normal - hemoglobina A - é uma proteína de estrutura globular e quaternária presente no interior dos eritrócitos, composta por quatro cadeias de globina: duas de tipo  $\alpha$  e duas de tipo  $\beta$ , e ainda por um grupo prostético (grupo heme), ligado a cada uma das cadeias de globina. Constitui cerca de 96% do total de hemoglobina em indivíduos normais acima dos seis meses de idade.

A principal função da hemoglobina é o transporte de oxigênio para os tecidos e a remoção de gás carbônico. Esta função depende da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, que tem como condicionantes principais o pH, o teor de gás carbônico, a temperatura e o nível de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) (BUNN, 1977).

#### 1.4.2.2 Alterações estruturais e funcionais da hemoglobina: a hemoglobina S.

A substituição do ácido glutâmico pela valina resulta em acentuado decréscimo da solubilidade da HbS, que sob determinadas condições – baixo teor de oxigênio, estresse (infeccioso, pelo frio, pelo exercício físico intenso) - levam à formação de polímeros. A HbS polimerizada distorce o eritrócito, que da forma originariamente bicôncava se torna alongada, assume a forma característica de foice – “*sickle cell*” – produzindo uma série de eventos que

encurtam a sobrevivência da célula e dificultam o seu fluxo na microcirculação, originando vasooclusão (NAOUM e DOMINGOS, 2001).

A cinética da polimerização é um fator determinante para a ocorrência de vaso-oclusão: se o tempo gasto para o processo de polimerização for menor que o tempo necessário para as hemácias transitarem pela microcirculação, provavelmente haverá obstrução. Caso contrário, o fenômeno vaso-oclusivo será evitado (BRIEHL e NIKOLOPOULU, 1993; BRIEHL e GUZMAN, 1994).

A polimerização da HbS é o evento primário na patogênese da anemia falciforme, resultando em rigidez e acentuada redução na capacidade do eritrócito para se deformar. Estas células rígidas são as responsáveis pelos fenômenos vaso-oclusivos, aspecto mais relevante da doença (BUNN, 1997).

Atualmente, sabe-se que a vaso-oclusão é iniciada e mantida por interações entre os eritrócitos falcêmicos, endotélio vascular e constituintes do plasma (STEINBERG, 1999). Essas interações moleculares são responsáveis pela adesão das hemácias falcizadas ao endotélio, e nela participam a molécula de adesão vascular 1 (VCAM1), com papel coordenador da resposta inflamatória recrutando os leucócitos e mobilizando os linfócitos, assim como o complexo de integrinas ( $\alpha_4\beta_1$ ) presente na membrana dos reticulócitos, a trombospondina libertada pelas plaquetas, o CD36 presente na superfície das células endoteliais, para além das citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral  $\alpha$ , interleucina 2) libertadas pelos neutrófilos (SPRINGER, 1995; BUNN, 1997; STEINBERG, 1999; COSTA, 2001).

Este conjunto de mecanismos perturba a função normal do endotélio, lesando-o, rompendo o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição com favorecimento desta, o que vai agravar a vaso-oclusão e a hipóxia (SETTY *et al.*, 1995; COSTA, 2001).

As deformações celulares que ocorrem no processo de falcização alteram as trocas iônicas e hídricas, afetam a permeabilidade celular e como consequência surgem lesões na membrana, contribuindo para encurtar a vida dos eritrócitos agravando a hipóxia (LEW *et al.*, 1991).

Os fenômenos vaso-oclusivos acontecem principalmente em órgãos com circulação sinuosa, em que o fluxo de sangue é lento e a tensão de oxigênio e o pH baixos (rim, baço, medula óssea) ou naqueles com um suprimento sanguíneo arterial terminal limitado (olhos, cabeça do fêmur). A



hipóxia decorrente da oclusão vascular gera infartos teciduais e orgânicos proporcionando, principalmente, sintomatologia de dor ou lesões teciduais crônicas irreversíveis em alguns órgãos (COSTA, 2001; NAOUM e DOMINGOS, 2001).

Além dos fatores genéticos que determinam a concentração de HbS intracelular e sua propensão para a polimerização, a concomitância com  $\alpha$  talassemia (HIGGS *et al.*, 1982; STEVENS *et al.*, 1986a), o nível de Hb fetal (WEINER e BRUGNARA, 2003), a presença de outros tipos de hemoglobina, nomeadamente C, D, Memphis (NAOUM e DOMINGOS, 2001), e de diferentes haplótipos (GREEN *et al.*, 1993), são determinantes no processo de falcização, ajudando a explicar, em parte, a diversidade fenotípica encontrada nos doentes com anemia falciforme.

## 1.5 CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

Não obstante a compreensão crescente da fisiopatologia da anemia falciforme, ainda não é consensual a explicação para a variabilidade clínica que ocorre nos doentes falcêmicos.

Pacientes com níveis elevados de HbF, assim como aqueles que têm persistência hereditária de HbF, apresentam uma evolução mais benigna, devido ao efeito inibidor desta hemoglobina sobre a falcização. Por outro lado, os portadores do haplótipo Bantu têm habitualmente uma evolução clínica pior, quando comparados com os haplótipos Benin e Senegal (DIAGNE *et al.*, 2000).

Fatores constitucionais, nutricionais, de higiene e a qualidade dos cuidados preventivos prestados, também interferem na evolução clínica dos doentes falcêmicos (SEELER, 1972; THOMAS *et al.*, 1982; THOMAS *et al.*, 1996; KOKO *et al.*, 1998).

### 1.5.1 Crises dolorosas

As crises dolorosas são as complicações mais comuns e características da anemia falciforme. Caracterizam-se pela oclusão intermitente na microcirculação, resultando em lesão tecidual e dor. A frequência e a intensidade das crises são extremamente variáveis. Geralmente de instalação aguda, duram normalmente de três a cinco dias, persistindo excepcionalmente por semanas (STEINBERG, 1999). A dor atinge mais frequentemente os ossos

e as articulações, podendo acometer também o abdome, o dorso e o tórax (FABRON JUNIOR, 2001).

A primeira manifestação de dor na maioria das crianças é a dactilite (ou síndrome mão-pé), que é caracterizada por dor e edema nas extremidades. Podem recorrer uma ou mais vezes até os três anos de idade. Se ocorrer antes do primeiro ano de vida, confere um risco 2,67 vezes maior de doença grave, relativamente àquelas crianças que não a tiveram no primeiro ano de vida (MILLER *et al.*, 2000).

A presença de sinais inflamatórios em grandes articulações, juntamente com o quadro doloroso, pode acarretar dificuldade no diagnóstico diferencial com febre reumática, artrite séptica e osteomielite. Embora por vezes não sejam detectados fatores desencadeantes, a infecção, a febre, a hipóxia, a desidratação e a exposição ao frio podem precipitar as crises álgicas (COSTA, 2001).

### 1.5.2 Infecção

A ocorrência de febre em pacientes com anemia falciforme requer avaliação cuidadosa, uma vez que os falcêmicos apresentam maior susceptibilidade às infecções por microorganismos encapsulados (LOGGETTO *et al.*, 1999). Esta susceptibilidade é de natureza multifatorial: alteração na ativação dos linfócitos T, diminuição da atividade da via alterna do complemento, perda da função esplênica, transtornos da migração e opsonização (CETINER *et al.*, 1989; VILLAESCUSA BLANCO *et al.*, 1995).

A asplenia funcional decorrente dos múltiplos micro-infartos esplênicos, que ocorre progressivamente nos pacientes falcêmicos, dificulta a opsonização e conseqüentemente a fagocitose de bactérias encapsuladas (principalmente *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae tipo b* e *Salmonella spp*), favorecendo a ocorrência de infecções fulminantes. A susceptibilidade aumentada às infecções é principalmente observada nas vias aéreas inferiores, meninges e ossos longos, com generalização subsequente da infecção (HONGENG *et al.*, 1997; DOVER e PLATT, 1998; NAOUM e DOMINGOS, 2001).

Esta predisposição às infecções faz destas a principal causa de internamento e óbito em crianças com AF, sendo segundo alguns autores a

principal manifestação de doença em crianças pequenas (DOVER e PLATT, 1998). O risco de infecção pelo pneumococo em crianças falcêmicas menores de cinco anos é de cerca de 30 a 100 vezes maior do que em crianças saudáveis (OVERTURF *et al.*, 1977; WONG *et al.*, 1992),

Em estudo de tipo descritivo, realizado nos Estados Unidos em crianças, o *odds ratio* para sepsis recorrente por pneumococos foi de 5,2 e a taxa de mortalidade por sepsis entre os doentes que tiveram um único episódio foi de 12%. Nos doentes que tiveram dois episódios de sepsis, a taxa de mortalidade subiu para 50% (HONGENG *et al.*, 1997).

Noutro estudo com desenho similar, mas incluindo igualmente indivíduos adultos, foi encontrada uma mortalidade de 23% para septicemia / bacteriemia por *Salmonella spp* (WRIGHT *et al.*, 1997).

### **1.5.3 Síndrome torácica aguda**

A síndrome torácica aguda (STA), caracterizada por dor torácica, tosse, febre, dispnéia, infiltrado pulmonar recente, é a segunda causa de hospitalização e tem emergido nos últimos anos nos Estados Unidos como responsável por 25% dos óbitos em pacientes com anemia falciforme (QUINN e BUCHANAN, 1999).

A etiologia dessa síndrome tem sido relacionada com infecções (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae*), com o edema pulmonar por hiper-hidratação, com a embolia gasosa da medula óssea enfartada e com a hipoventilação resultante do uso de analgésicos narcóticos administrados para combater a dor torácica (RUCKNAGEL, 2001). Os fatores de risco para o desenvolvimento da STA em doentes com AF incluem a idade (inferior a quatro anos), baixa concentração de HbF, elevada concentração basal de hemoglobina, e elevado número de leucócitos em ausência de infecção (QUINN e BUCHANAN, 1999).

### **1.5.4 Anemia**

A maioria dos doentes falcêmicos apresenta anemia crônica, com níveis de hemoglobina entre 6,0 e 11,0 g/dl. Os eritrócitos deformados (rígidos e alongados) na AF possuem uma vida média inferior aos eritrócitos normais – 10 a 12 dias contra os 120 habituais (SERJEANT, 1997). O caráter crônico da

anemia associado à maior capacidade de liberação de oxigênio nos tecidos pela HbS condiciona que estes pacientes sejam oligossintomáticos se a hemoglobina estiver dentro dos limites acima. Uma queda no nível basal de hemoglobina, com exacerbação da sintomatologia anêmica, pode ser sinal de crise aplástica, de seqüestração (freqüentemente esplênica) ou de infecção (FABRON JUNIOR, 2001).

As crises aplásticas são devidas à supressão da eritropoiese, habitualmente após processos infecciosos, particularmente pelo parvovírus B19. Caracterizam-se pela queda súbita no nível de hemoglobina com declínio simultâneo na contagem de reticulócitos. O processo é habitualmente autolimitado, com resolução em sete a 10 dias (SERJEANT *et al.*, 2001).

O repentino acúmulo de sangue dentro dos sinusóides esplênicos, resultando num marcado aumento do órgão, o declínio na concentração de hemoglobina e a elevação dos reticulócitos caracterizam a chamada crise aguda de seqüestração esplênica (COSTA, 2001). É uma complicação que envolve risco de morte, em decorrência da queda brusca e intensa do nível de hemoglobina e da possibilidade de choque hipovolêmico. Freqüente em crianças menores de dois anos e a recorrência é freqüente (McKIE, 1998).

### **1.5.5 Acidente vascular cerebral**

É uma das mais devastadoras complicações da anemia falciforme. Mais freqüente em crianças que em adultos, ocorrendo em 7% a 11% das crianças com AF (SARNAIK e LUSHER, 1982; BALKARAN *et al.*, 1992; OHENE-FREMPONG *et al.*, 1998), sendo uma das principais causas de óbito (LEIKIN *et al.*, 1989). O pico de incidência ocorre entre os cinco e os 10 anos de idade (SERJEANT, 1997; DOVER e PLATT, 1998; WANG *et al.*, 1998).

O acidente vascular cerebral (AVC) é devido à falcização nas artérias intracranianas de fino calibre, sendo os territórios das artérias cerebral média, carótida interna e cerebral anterior os mais comumente afetados. É caracterizado por déficit neurológico focal, convulsões, afasia, e por vezes cefaléia intensa de início súbito (McKIE, 1998). Hemiplegia é a apresentação clínica mais freqüente (SERJEANT, 1997).

O risco de recorrência é de 50% a 70% nos primeiros três anos após o primeiro episódio de AVC (POWARS *et al.*, 1978; BALKARAN *et al.*, 1992).

### 1.5.6 Alterações do crescimento

A literatura tem referenciado perturbações do crescimento em crianças com anemia falciforme (ASHCROFT *et al.*, 1972; PHEBUS *et al.*, 1984; STEVENS *et al.*, 1986b; THOMAS *et al.*, 2000), não obstante o peso e a estatura ao nascer serem normais (SILVA e VIANA, 2002).

Dois estudos de tipo transversal realizados nos Estados Unidos permitiram observar que os pacientes falcêmicos menores de 18 anos apresentaram, quando comparados às crianças normais, *déficit* na estatura e no peso em ambos os sexos (PHEBUS *et al.*, 1984; PLATT *et al.*, 1984).

Em estudo prospectivo, realizado em crianças jamaicanas falcêmicas por Stevens *et al.* (1986b), foi detectado *déficit* tanto no peso quanto na estatura até aos dois anos de idade relativamente às crianças normais, tendo como padrão de referência a curva do National Center of Health Statistics (NCHS), considerando eutróficas as crianças entre os percentis 10 e 90, e desnutridos com seus respectivos graus se abaixo do percentil 10.

Estudo recente proveniente desta mesma coorte jamaicana permitiu estabelecer curvas de referência para peso e estatura em crianças falcêmicas do nascimento aos 22 anos de idade. Estas curvas mostram que tanto os indivíduos do sexo masculino quanto do feminino, até aos 18 anos de idade, têm *déficit* ponderal pronunciado, mais marcado no sexo masculino (THOMAS *et al.*, 2000).

Um estudo transversal realizado no Brasil em Aracaju, SE, envolvendo 76 crianças e adolescentes com doença falciforme, mostrou que a mediana de peso e estatura para idade eram menores que o padrão de referência do NCHS (CIPOLOTTI *et al.*, 2000).

Outra pesquisa realizada no Brasil, em Belo Horizonte –MG- envolvendo 73 crianças falcêmicas menores de oito anos de idade, considerando escore  $z \leq 2$  como ponto de corte para *déficit* de crescimento revelou, diminuição estatisticamente significativa no escore  $z$  peso por idade e sexo ( $p = 0,01$ ) e

também no escore z peso por altura e sexo ( $p = 0,02$ ). A redução do escore z altura por idade e sexo não foi estatisticamente significativa. Este mesmo estudo constatou que o decréscimo dos escores z (peso por altura e sexo; peso por idade e sexo) foi estatisticamente significativo somente para crianças maiores de dois anos de idade ( $p = 0,03$  e  $p = 0,002$ , respectivamente) (SILVA e VIANA, 2002).

## 1.6 FATORES PROGNÓSTICOS E LETALIDADE

Existe uma grande variabilidade de manifestações clínicas de um paciente para outro. Certas complicações da doença para um dado paciente sugerem um risco de evolução desfavorável: acidente vascular cerebral, crise vaso-oclusiva grave, compromisso pulmonar (LEIKIN *et al.*, 1989).

A esperança de vida dos doentes falcêmicos vem aumentando desde 1960 quando era descrita como uma doença essencialmente de crianças, em que a mortalidade elevada determinava que poucos pacientes atingissem a idade adulta, inclusive com a melhor atenção médica (PLATT, 1994). Diggs (1973) estimou uma sobrevivência média de 14,3 anos, com 20% dos óbitos ocorrendo nos dois primeiros anos de vida e um terço antes do quinto ano de vida. Leikin *et al.*, (1989), estudando crianças e adolescentes, observaram que 85% sobreviviam até os 20 anos.

O melhor conhecimento da doença e o refinamento na sua abordagem permitiram que na década de 90, nos Estados Unidos, os pacientes falcêmicos do sexo masculino sobrevivessem até os 42 anos e os do sexo feminino até os 48 anos (PLATT *et al.*, 1994).

A gravidade da anemia falciforme é variável, e tanto fatores genéticos quanto ambientais afetam o prognóstico. Existem marcadores genéticos que permitem identificar subgrupos de pacientes com risco baixo e elevado de crises dolorosas, infarto ósseo e lesão irreversível nos tecidos moles (DAVIS *et al.*, 1997).

Na África, os fatores ambientais são seguramente os mais importantes, mas os genéticos assumiram importância crescente onde melhoraram as condições de higiene e nutrição (ATTAH, 1992).

A gravidade da anemia falciforme em dada comunidade é expressão da qualidade dos cuidados de saúde dispensados a essa população. Alguns

fatores conhecidos como precipitantes das crises dolorosas em pacientes falcêmicos – temperatura ambiente elevada, infecção, acidose e desidratação – são freqüentes na África pela elevada prevalência de malária, diarreia e outras infecções bacterianas. Em comunidades rurais da África, onde a higiene é precária, a desnutrição prevalente, a profilaxia antimalárica inexistente, as medidas para evitar o contato com o vetor da malária ausentes e os avanços da medicina desconhecidos, estimou-se que cerca de 95% de todas as crianças nascidas com anemia falciforme morressem antes dos cinco anos de idade, ficando os sobreviventes com lesões nos órgãos e tecidos com manifestações clínicas por ocasião da puberdade (MOLINEAUX, 1979).

Por outro lado, crianças falcêmicas na África, cujos encarregados são escolarizados e informados, que dispõem de boas condições de saúde tendem a evidenciar escassos episódios mórbidos e têm uma expectativa de vida próxima da dos países desenvolvidos. Fatores que contribuem para este bem-estar são a ausência de malária, higiene adequada, boa orientação nutricional e supervisão médica apropriada (ATTAH, 1992).

Dentre os fatores genéticos o mais importante é a hemoglobina F. A percentagem média de hemoglobina F em africanos com anemia falciforme é de 5% no sexo masculino e de 6% no feminino (SERJEANT, 1975), enquanto esses valores médios são de 20% nas populações da Arábia e da Ásia afetadas pela anemia falciforme, não existindo explicações conclusivas para esta diferença observada (BRITTENHAM *et al.*, 1979).

A hemoglobina F não participa na formação de polímeros e tem grande afinidade pelo oxigênio, propriedades que tendem a prevenir a falcização por diluição da hemoglobina S e manutenção de uma elevada saturação de oxigênio no interior do eritrócito. Níveis elevados de hemoglobina F na anemia falciforme têm sido associados à morfologia do eritrócito mais próxima do normal, poucos eritrócitos irreversivelmente falcizados no sangue periférico, maior sobrevida eritrocitária, menor número de obstruções vasculares, menos infartos e atrofia esplênica, melhor taxa de crescimento e desenvolvimento e a uma expressão mais suave da doença (PLATT *et al.*, 1991; CASTRO *et al.*, 1994; PLATT *et al.*, 1994; BUNN, 1997).

Em resumo, o prognóstico das crianças falcêmicas é influenciado por variáveis de natureza social, genética, clínica e hematológica. Dentre as sociais

é de destacar a facilidade de acesso a instituições de saúde, o nível de escolaridade e conhecimento da doença dos pais e encarregados e a sua disponibilidade para acorrerem em tempo hábil às unidades hospitalares.

O fator genético mais importante, como referido, é o nível de hemoglobina F, que condiciona uma evolução benigna da doença. Dentre as variáveis clínicas é de destacar a precocidade de início da sintomatologia (antes do primeiro ano de idade), a idade (menores de três anos), os dados da história progressa (internamentos, transfusões) e estado nutricional. Um nível de hemoglobina menor de 7 g/dl e a presença de leucocitose são os fatores hematológicos, mais comumente referidos na literatura (MILLER *et al.*, 2000).

A presunção de que o contato das crianças falcêmicas com a instituição hospitalar ocorre freqüentemente com formas complicadas de doença e em estado avançado, agravando o prognóstico, enfatiza a necessidade de conhecer as características destes doentes.

A carência de trabalhos científicos que identifiquem fatores prognósticos associados ao óbito em crianças hospitalizadas por anemia falciforme em Angola, sugere que o conhecimento de fatores de risco pode facilitar o estabelecimento de alguns marcadores que permitam identificar no momento da admissão, com poucos exames laboratoriais e sem abordagens sofisticadas, as crianças com maior risco de falecer por anemia falciforme.

A identificação, em tempo hábil, destas crianças permitirá refinar a abordagem, tornando-a mais seletiva, diferenciada e provavelmente mais eficaz, assim como poderá subsidiar outros pesquisadores no delineamento de estudos futuros, como também sugerir às autoridades sanitárias estratégias de triagem, criação de centros de referência e procedimentos de encaminhamento para doentes mais graves.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Identificar fatores prognósticos associados ao óbito por anemia falciforme em crianças hospitalizadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever características biológicas, demográfica, clínicas e laboratoriais das crianças hospitalizadas por AF no HPL no momento da admissão.

Determinar a letalidade e descrever as principais causas associadas de óbito por AF.

Determinar a associação entre óbito e variáveis biológicas (sexo e idade) e demográfica (procedência).

Determinar a associação entre óbito e algumas das variáveis clínicas estudadas: idade de início de sintomatologia, idade de formulação do diagnóstico, regularidade no seguimento ambulatorial, antecedente de transfusão e número de transfusões sanguíneas, antecedente de internamento, número de internamentos, tempo de evolução da doença antes da admissão hospitalar, sinais predominantes no momento da admissão.

Determinar a associação entre óbito e variáveis laboratoriais na admissão: nível de hemoglobina, contagem global de leucócitos.

### 3. SUJEITOS E MÉTODO

#### 3.1 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi desenvolvido em Angola no Hospital Pediátrico de Luanda (HPL). A República de Angola situa-se na costa ocidental da África austral, tendo sido colônia portuguesa até 11 de novembro de 1975, data em que conquistou a independência. Tem uma área de 1.246.700 km<sup>2</sup> e como países vizinhos a República do Congo a Nordeste, a República Democrática do Congo e a República da Zâmbia a leste, e a sul a República da Namíbia, numa extensão fronteiriça global de 4837 km. Angola tem uma costa de 1650 km banhada pelo Oceano Atlântico

A República de Angola está administrativamente organizada em Províncias, 18 no total. Luanda é a cidade capital e alberga 20% do total da população do país, estimada em 13 milhões e 527 mil habitantes. Os jovens abaixo dos 18 anos constituem 55% da população (7.412.000). A esperança de vida ao nascer é de 45 anos, a taxa de mortalidade infantil e a taxa de mortalidade em crianças menores de cinco anos são respectivamente de 164 e 260 por 1000 nascidos vivos (UNICEF, 2004).

A economia angolana é quase exclusivamente suportada pelas indústrias petrolífera (700.000 barris de petróleo/dia) e diamantífera. O rendimento per capita é de US\$ 500 (WORLD BANK, 2003).

O Hospital Pediátrico de Luanda (HPL) é um centro de referência nacional do Ministério da Saúde para a assistência pediátrica, credenciado também pelo Ministério de Educação e pela Universidade de Angola como Hospital de Ensino, situando-se na cidade de Luanda.

Desenvolve atividades de graduação curricular e de pós-graduação na área de pediatria: residência em pediatria geral, anestesiologia e cirurgia.

O HPL possui 300 leitos de internamento, está estruturado em 12 serviços onde são internados, em média, 900 crianças por mês. Além da área de internamento, conta com urgência pediátrica dotada de 35 leitos para observação, que atende cerca de 6.000 pacientes por mês. Dispõe igualmente de serviços de apoio de diagnóstico à urgência – laboratório e radiologia – funcionando 24 horas por dia. A taxa de ocupação é em torno de 95% e a taxa

geral de mortalidade (antes e depois das 48 horas de internamento) nos anos de 2001 e 2002 foi de 10%.

Com o objetivo de captar crianças falcêmicas até os oito anos de idade, foi organizada a partir de 1977 uma consulta ambulatorial no HPL. Porém os pacientes uma vez incluídos continuam vinculados à consulta, pelo que é freqüente serem observados pacientes com mais de 20 anos de idade. Nesta consulta é fornecido apoio regular através de controles periódicos da hemoglobina, profilaxia com ácido fólico, antimalárico (cloroquina) e anti-helmínticos, educação aos pais sobre as complicações, assim como há procedimentos padronizados em caso de crise falcêmica ou complicação infecciosa (BERNARDINO *et al.*, 1985).

### 3.2 DESENHO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional, de base hospitalar, tipo coorte retrospectiva, para avaliar os fatores prognósticos associados ao óbito em pacientes hospitalizados por anemia falciforme no HPL.

Caracterizou-se o estudo como coorte porque no momento da admissão no serviço, o desfecho (óbito por AF) não tinha ocorrido, tendo sido avaliado de modo dinâmico (incidente) em relação a múltiplas exposições em indivíduos numa população bem conhecida (HENNEKENS e BURING, 1987a; HENNEKENS e BURING, 1987b), sendo então possível o cálculo do risco relativo ou razão de riscos (EBRAHIM e SULLIVAN, 1996a; EBRAHIM e SULLIVAN, 1996b; ALMEIDA FILHO e ROUQUAYROL, 1999a; ALMEIDA FILHO e ROUQUAYROL, 1999b; COELI e FAERSTEIN, 2003; KALE *et al.*, 2003).

Considerou-se a coorte retrospectiva porque a seleção e classificação de seus elementos ocorreram no presente, enquanto o início e o fim do acompanhamento, ou seja, os eventos de relevância (exposição e desfecho), ocorreram no passado, antes do momento da realização da pesquisa (ALMEIDA FILHO e ROUQUAYROL, 1999b; COELI e FAERSTEIN, 2003; BEAGLEHOLE *et al.*, 1994). Deste modo, a fonte de dados foi secundária, isto é, coletaram-se as informações a partir de prontuários dos pacientes.

A opção por este desenho de estudo reside na relativa simplicidade, no menor intervalo de tempo para a sua realização e no baixo custo, tornando-o

mais facilmente exeqüível relativamente a outros tipos de estudo (EBRAHIM e SULLIVAN, 1996b; COELI e FAERSTEIN, 2003).

Têm como vantagens adicionais a capacidade de mostrar que as variáveis preditoras precedem os desfechos, além de que, como as medições são feitas antes de se conhecerem os desfechos, não ocorre o problema de o conhecimento destes constituir um viés na medição das variáveis preditoras (CUMMINGS, NEWMAN e HULLEY, 2003).

No período em estudo, foram internadas 925 crianças por anemia falciforme. Configurou-se a coorte a 493 pacientes, caracterizando-se a seguir como **exposição** os fatores prognósticos e como **desfecho** o óbito por anemia falciforme. Os prontuários foram avaliados em relação a múltiplas exposições em indivíduos numa população conhecida de pacientes com AF, obtendo-se informações sobre a exposição e o desfecho em todos os indivíduos estudados.

Inicialmente, avaliaram-se as características biológicas, demográfica, clínicas e laboratoriais das crianças hospitalizadas com anemia falciforme no HPL, no período em referência. Em seguida, identificaram-se dois grupos de pacientes com anemia falciforme para análise comparativa: os casos de óbito e os sobreviventes. Analisou-se por fim a associação entre o desfecho (óbito por AF) e a exposição (determinadas características das crianças com AF); assim como se procedeu à análise multivariada para identificar a contribuição parcial dos fatores prognósticos.

### 3.3 ESTIMATIVA DA AMOSTRA

Uma vez que este foi o primeiro estudo realizado na República de Angola sobre fatores prognósticos para óbito em crianças internadas por anemia falciforme, não estavam disponíveis as informações necessárias para o cálculo do tamanho da amostra, como, por exemplo, a frequência de óbito de acordo com os supostos principais fatores prognósticos. Assim, realizou-se um estudo piloto utilizando-se 150 prontuários de crianças internadas por anemia falciforme no período em estudo (janeiro de 1997 a dezembro de 2002), aleatoriamente selecionados, com recurso a uma lista de números aleatórios obtida no módulo *Epitable* do programa EPI-INFO 6.04b (CDC, Atlanta).

Através de uma análise univariada, calculou-se o risco relativo daquelas variáveis consideradas fatores de risco para anemia falciforme. O menor risco relativo – 1,59 – esteve associado à variável hemoglobina, categorizada em menor que 7 g/dl e maior ou igual que 7 g/dl (MILLER *et al.*, 2000). A amostra foi dimensionada para detectar um risco relativo maior ou igual a 1,59, com poder de 80%, um nível de significância de 5%, admitindo uma relação não exposto / exposto de 1:3 e uma taxa de ataque entre os não expostos de 23,88%. Obteve-se, recorrendo ao módulo *Epitable* para estudos de coorte do programa EPI-INFO 6.04b, o valor de 493 para tamanho de amostra: 123 não expostos e 370 expostos.

### **3.4 CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS PACIENTES**

Foram analisados 493 prontuários de pacientes aleatoriamente selecionados, (de forma semelhante à usada para o estudo piloto), internados no HPL por AF no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002. Utilizaram-se os critérios de inclusão que abaixo se descrevem pela necessidade de definição de alguns casos baseados em fatores clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

#### **3.4.1 Critérios de inclusão**

Idade até 14 anos.

Diagnóstico comprovado de anemia falciforme de acordo com critérios da definição.

Diagnóstico provável de anemia falciforme de acordo com critérios da definição.

#### **3.4.2 Critérios de exclusão**

Ausência de dados no prontuário ou no processo que satisfizessem os propósitos da pesquisa.

Concomitância de doenças (congenitas ou não) potencialmente fatais, que pudessem

interferir negativamente no desfecho (cardiopatias congênitas, nefropatias, diabetes).

Vacinação prévia contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b.

### 3.5 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

O quadro abaixo explicita os critérios usados para inclusão dos doentes no estudo, caracterizando a amostra.

**QUADRO 1. Caracterização da amostra dos pacientes internados por anemia falciforme do hospital pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

Critério de inclusão	N	%
Eletroforese da hemoglobina	457	92,7
Critério clínico – epidemiológico	36	7,3
Total	493	100,0

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

### 3.6 DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS DE ANÁLISE

#### 3.6.1 Definição de termos

##### **Anemia falciforme**

a) *Diagnóstico firmado*: doença comprovada pela presença ao hemograma de normocromia e normocitose e valor de hemoglobina no momento do diagnóstico menor que 12 g/dl em menores de seis meses (CAMITTA, 1997), menor que 11 g/dl entre os sete meses e cinco anos, menor que 11,5 g/dl entre os seis e nove anos e menor que 12 g/dl em adolescentes (UNICEF, 1999), em concomitância com eletroforese da hemoglobina em pH alcalino reveladora de hemoglobinopatia S

b) *Diagnóstico provável*: estabelecido na presença de anemia (segundo critério acima), pelo menos dois critérios clínicos e do critério epidemiológico:

Critérios clínicos: dactilite no primeiro ano de vida, crise vaso-oclusiva (osteo-articular, abdominal, cerebral), esplenomegalia, icterícia hemolítica, compromisso pulmonar (infeccioso / vaso-oclusivo).

Critério epidemiológico: história familiar de anemia falciforme – irmãos com diagnóstico firmado e a presença de pelo menos um gene para hemoglobinopatia S em um dos progenitores (teste de solubilidade positivo).

### **3.6.2. Variável dependente ou desfecho**

Óbito por anemia falciforme

### **3.6.3 Variáveis independentes e fatores em estudo**

#### **3.6.3.1. Variáveis biológicas**

**Idade:** intervalo entre a data de nascimento e a data do último internamento por AF no HPL. Expressa, para efeito de análise, em duas categorias: menor que três anos e maior ou igual a três anos.

**Sexo:** duas categorias – masculino / feminino.

#### **3.6.3.2. Variável demográfica**

**Procedência:** região administrativa de residência habitual, registrada no prontuário (Luanda, Centro, Sul e Norte). Para efeito de descrição e análise, foram divididas em duas categorias: Luanda e Interior, compreendendo esta as regiões Centro, Sul e Norte.

#### **3.6.3.3 Variáveis clínicas**

**Idade de início da sintomatologia:** idade em meses, aferida pela informação no prontuário dos sintomas inaugurais sugestivos de anemia falciforme. Para efeito de análise, foi dicotomizada em duas categorias: < oito meses e ≥ oito meses (valor da mediana).

**Condições de descoberta da doença:** sintomatologia inicial ou conjuntura clínico-epidemiológica que tenha conduzido ao diagnóstico de anemia falciforme. Foi obtida através do prontuário, aceitando-se a definição do médico assistente.

**Idade de formulação do diagnóstico:** idade em meses em que foi firmado o diagnóstico de anemia falciforme de acordo com critérios estabelecidos neste estudo – AF comprovada, AF provável. Foram

consideradas para análise duas categorias:  $< 8$  meses e  $\geq 8$  meses (valor da mediana dos valores neste estudo).

**Regularidade no seguimento ambulatorial:** presença em consulta de ambulatório de rotina de acordo com indicação médica. Foi considerado seguimento regular se pelo menos três observações no primeiro ano de vida e no mínimo duas por ano acima desta idade (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002). Para efeito de análise, consideraram-se duas categorias: sim/não.

**Antecedente de transfusão sanguínea:** ocorrência de transfusão sanguínea por complicações da anemia falciforme, antes do momento de inclusão no estudo, aferida por registro no prontuário. Duas categorias foram consideradas para análise: sim/não.

**Número de transfusões sanguíneas:** aferido de acordo com registro no prontuário referente ao número de transfusões realizadas até o internamento em que o paciente foi incluído no estudo. Dicotomizada para efeito de análise em duas categorias, em função do valor da mediana: menor ou igual a duas e maior que duas transfusões.

**Antecedente de internamento:** ocorrência de internamento antes do momento de inclusão no estudo, aferida por registro no prontuário. Duas categorias foram consideradas para análise: sim/não.

**Número de internamentos:** aferido de acordo com registro no prontuário. Dicotomizada para efeito de análise em duas categorias, de acordo com o valor da mediana em menor ou igual a dois internamentos e maior que dois internamentos.

**Tempo de evolução da doença:** dias transcorridos desde os primeiros sintomas percebidos pela mãe ou responsável, até a admissão no HPL referente ao internamento de inclusão no estudo, registrado no prontuário da criança. Para análise dicotomizou-se tendo em atenção o valor da mediana: menor ou igual a três dias e maior que três dias

**Estado nutricional:** avaliado a partir do índice peso para idade (P/I) no momento da admissão, expresso em unidades de desvio-padrão (*score z*) relativamente ao padrão antropométrico de referência do National Center for Health Statistics (NCHS), que considera os seguintes critérios: eutrofia:  $z > -1$  DP; desnutrição leve:  $z < -1$  a  $-1,9$  DP; desnutrição moderada:  $z < -2$  a  $-2,9$  DP;



desnutrição grave:  $z < -3$  DP. Para a presente pesquisa consideramos duas categorias: desnutrição moderada a grave ( $< -2$  DP) e desnutrição leve / eutrófico ( $\geq -2$  DP) (VICTORA *et al.*, 1991; GORSTEIN *et al.*, 1994).

**Palidez:** variável nominal dicotômica, presente no momento da admissão no HPL, segundo registro no prontuário. Consideradas duas categorias: sim/não.

**Febre:** relato no prontuário como parte dos sinais da doença estudada objetivada por temperatura axilar igual ou acima de  $37,8^{\circ}$  C, registrada na admissão no HPL. Variável dicotômica: sim/não.

**Icterícia:** variável nominal dicotômica, presente no momento da admissão no HPL, de acordo com registro no prontuário. Duas categorias: sim/não.

**Alterações neurológicas:** registro no prontuário como parte dos sinais presentes no momento de admissão no HPL, que variaram desde a presença de convulsões até alterações do estado de consciência, passando pelo *déficit* neurológico focal (hemiparesia, afasia, paralisia de pares cranianos). Variável nominal dicotômica: sim/não.

**Dispnéia:** registro no prontuário como parte dos sinais presentes no momento de admissão no HPL: adejo nasal, tiragem, recurso aos músculos acessórios da respiração. Variável nominal dicotômica: sim/não.

**Crise dolorosa:** registro no prontuário como parte dos sinais presentes no momento de admissão no HPL. Variável nominal dicotômica: sim/não.

**Esplenomegalia:** presença de baço palpável até 2 cm abaixo do rebordo costal esquerdo em lactentes ( $\leq 12$  meses de idade) ou baço palpável de qualquer dimensão acima desta idade.

**Infecção:** variável nominal dicotômica (sim/não), observada na avaliação clínica no momento da admissão: pneumonia, sepse, diarreia e infecção urinária. Obtida através do registro no prontuário médico, aceitando-se a definição do médico assistente.

**Causa associada ao óbito:** variável nominal, registrada no prontuário como causa de óbito, segundo critério do médico acompanhante.

**Dactilite:** edema inflamatório que compromete as extremidades. Aceite definição do médico assistente.

**Busca sistemática fora do período neonatal:** triagem para hemoglobinopatia S em criança maior de 28 dias, com irmão falcêmico ou com história familiar de anemia falciforme.

**Diagnóstico neonatal:** diagnóstico de anemia falciforme realizado nos primeiros 28 dias de vida.

#### 3.6.3.4 Variáveis laboratoriais

**Nível de hemoglobina:** variável numérica contínua obtida através do primeiro registro no prontuário, após admissão no HPL, em gramas por decilitro. Para estudar a associação com o óbito e determinar a razão de risco, foram consideradas duas categorias:  $<7\text{g/dl}$  e  $\geq 7\text{g/dl}$  (MILLER *et al.*, 2000).

**Contagem global de leucócitos:** variável numérica contínua obtida através do primeiro leucograma registrado no prontuário, após admissão no HPL, expressa em leucócitos por milímetro cúbico. Foram consideradas para efeito de análise duas categorias:  $\leq 15.000\text{ mm}^3$  e  $> 15.000\text{ mm}^3$  (LEIKIN *et al.*, 1989).

### 3.7 COLETA DE DADOS

#### 3.7.1 Instrumento de coleta de dados

Utilizou-se um formulário padronizado para a coleta dos dados, elaborado a partir das variáveis estudadas: biológicas, demográfica, clínicas e laboratoriais (ANEXO 1). Este instrumento foi testado em um estudo piloto, realizado com 150 casos de doentes internados no período de estudo aleatoriamente selecionados, tendo sofrido os ajustes necessários para atender aos objetivos da pesquisa.

As informações das variáveis categóricas foram pré-codificadas e as das variáveis contínuas foram expressas em seu próprio valor numérico e transformadas em categóricas para análise de resultados, construindo-se tanto as tabelas de distribuição de frequência adequadas quanto as tabelas de contingência pertinentes para o estudo de prováveis associações estatísticas.

### 3.7.2 Procedimentos para coleta de dados

A partir dos registros da seção de estatística do HPL, referentes ao internamento de pacientes com anemia falciforme, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002, foi elaborada uma listagem que serviu de base para obtenção no arquivo dos prontuários.

Os prontuários dos pacientes que entraram na pesquisa foram aleatoriamente selecionados, com recurso a uma lista de números randômicos obtida no módulo *EpiTable* do programa EPI-INFO 6.04b (CDC, Atlanta).

Os dados foram coletados do prontuário dos pacientes pelo mestrando no período de dezembro de 2002 a abril de 2003.

Por se tratar de uma doença crônica, condicionante de vários internamentos por paciente, considerou-se para efeito de inclusão no estudo o último internamento do paciente ocorrido no período em epígrafe.

Após o preenchimento de cada vinte formulários, o pesquisador revisou detalhadamente cada um, visando detectar e verificar eventuais falhas ou omissões.

## 3.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados do formulário foram digitados em banco de dados específico criado no programa EPI-INFO 6.04b (CDC, Atlanta), tendo essa digitação sido efetuada duas vezes, por pessoas diferentes em épocas diferentes, sendo uma delas o pesquisador. Os dados provenientes das duas digitações foram comparados, e quando não concordantes foram revisados os formulários e realizadas as devidas correções. Após a revisão final da lista de todas as variáveis, obteve-se uma listagem final com a frequência das variáveis, criando-se o banco de dados definitivo, que foi submetido a testes de limpeza e consistência das informações, gerando-se cópias em disquetes.

Foram inicialmente construídas tabelas de distribuição de frequência das características biológicas, demográfica, clínicas e laboratoriais. Determinou-se a letalidade (percentual de óbitos) por anemia falciforme ao longo do período em estudo.

Para estudar a associação entre a variável dependente (óbito por AF) e as independentes, foram construídas tabelas de contingência 2x2, utilizando-se o teste do qui-quadrado de associação (de Pearson) ou o exato de Fisher

quando um dos valores esperados foi menor que cinco, a um nível de significância de 5%. A magnitude das associações entre as variáveis independentes e a dependente foi estimada calculando-se o risco relativo, com intervalo de confiança de 95%.

Em seguida, com o objetivo de controlar o efeito de variáveis potencialmente confundidoras, foram definidas as variáveis que entraram em um modelo de regressão logística, para determinação do risco ajustado de óbito.

As variáveis quantitativas foram categorizadas e para aquelas em que não existia um ponto de corte natural (descrito na literatura) escolheu-se o valor da mediana obtido no estudo piloto. Em seguida todas as variáveis categóricas ou categorizadas foram transformadas em dicotômicas. Foram critérios para seleção de variáveis a incluir no modelo de regressão logística os seguintes: a utilidade para prever o desfecho para óbito (PLATT *et al.*, 1994; LEE *et al.*, 1995; MILLER *et al.*, 2000), a facilidade e brevidade na obtenção, a relativa confiabilidade e um valor de probabilidade de significância (valor-*p*) à análise univariada menor que 20% (HOSMER Jr e LEMESHOW, 2001).

O modelo final foi ajustado através do procedimento *backward*, da função *regression binary logistic* do módulo *analyze* do programa estatístico SPSS 11.0 for Windows, ficando no mesmo as variáveis com nível de significância menor que 5%. Apresenta-se a seguir a forma de categorização das variáveis que entraram no modelo.

### **Variável dependente**

Óbito por anemia falciforme (1 = sim / 0 = não)

### **Variáveis independentes**

Idade (1 =  $\leq 3$  anos / 0 =  $> 3$  anos)

Sexo (1 = masculino / 0 = feminino)

Procedência (1 = interior / 0 = capital)

Idade de início dos sintomas (1 =  $< 8$  meses / 0 =  $\geq 8$  meses)

Seguimento regular em ambulatório (1 = não / 0 = sim)

Antecedente de hospitalização (1 = sim / 0 = não)

Número de hospitalizações (1 =  $> 2$  / 0 =  $\leq 2$ )

Antecedente de transfusão (1 = sim / 0 = não)

Número de transfusões (1 = >2 / 0 = ≤2)

Tempo de evolução da doença (1 = >3 dias / 0 = ≤3 dias)

Febre (1 = sim / 0 = não)

Palidez (1 = sim / 0 = não)

Esplenomegalia (1 = sim / 0 = não)

Alterações neurológicas (1 = sim / 0 = não)

Nível de hemoglobina (1 = <7 g/dl / 0 = ≥7 g/dl)

Contagem global de leucócitos (por mm<sup>3</sup>) (1 = >15.000 / 0 = ≤15.000)

A análise dos dados foi realizada utilizando-se os programas estatísticos EPI-INFO 6.04b (CDC, Atlanta) e SPSS 11.0 for Windows.

### 3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo atende às determinações da Declaração de Helsinque (emendada em Hong-Kong, 1989) (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2002) e à Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996). Obteve a aprovação da Comissão de Ética do Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) (Anexo 3) e do Hospital Pediátrico de Luanda (HPL), em relação a seu aspecto ético e científico antes do início da coleta de dados.

Foi obtida autorização do HPL para a coleta dos dados (Anexo 2).

Por se tratar de um estudo retrospectivo, com coleta de dados secundários, o contato com pacientes e seus familiares não existiu, não tendo interferido na conduta do serviço.

### 3.10 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

As limitações mais importantes inerentes aos estudos de coorte retrospectiva são o controle limitado que o investigador tem sobre o delineamento da estratégia de amostragem da população, e sobre a qualidade

e a natureza das variáveis preditoras (CUMMINGS, NEWMAN e HULLEY, 2003).

Alguns dados importantes para responder à questão da presente pesquisa, como os referentes à situação socioeconômica dos pacientes, não constavam nos prontuários, limitação comum neste tipo de estudo (CUMMINGS, NEWMAN e HULLEY, 2003).

A falta de controle de qualidade das mensurações é outra limitação deste tipo de estudo (EBRAHIM e SULLIVAN, 1996b; COELI e FAERSTEIN, 2003; CUMMINGS, NEWMAN e HULLEY, 2003), o que provavelmente aconteceu no nosso estudo relativamente às variáveis febre e estado nutricional.

Os vieses são outra limitação relevante nos estudos de coorte retrospectiva (HENNEKENS e BURING, 1987c; EBRAHIM e SULLIVAN, 1996b; COELI e FAERSTEIN, 2003).

Na nossa pesquisa pode ter ocorrido viés de recordação na referência ao tempo de evolução da doença, particularmente se sutis os sintomas iniciais assim como na idade de formulação de diagnóstico. Pode igualmente ter ocorrido viés de classificação referente à ocorrência de pneumonia e STA, essencialmente por não ser conhecida a situação pulmonar prévia de alguns doentes, condição essencial para formular o diagnóstico de STA.

O viés de diagnóstico pode ter ocorrido devido ao fato de a autópsia – exame que permite documentar a causa, o mecanismo de *exitus* e comparar os achados *premortem* e *posmortem* (GOLDMAN *et al*, 1983; KUMAR *et al*, 2000) - não ter sido o padrão ouro neste estudo para o estabelecimento do diagnóstico final.

O recurso a critérios clínicos e epidemiológicos deveu-se ao fato de alguns doentes incluídos no estudo, não possuírem eletroforese da hemoglobina, tanto por irregularidade de seguimento ambulatorial quanto por terem um ritmo transfusional elevado (espaçamento entre transfusões menor que 90 dias) ou ainda por limitação transitória do laboratório..

Outras limitações encontradas neste estudo referem-se à ausência de recursos diagnósticos para o doseamento dos níveis de hemoglobina fetal e para a determinação dos haplótipos dos pacientes falcêmicos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Foram internados 925 pacientes com anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, de janeiro de 1997 a dezembro de 2002. Em 65 (7%) casos os prontuários não foram localizados. Dos 860 obtidos, 108 (12,6%) faleceram.

Os 493 casos que foram objeto de estudo, aleatoriamente obtidos, tiveram a distribuição anual que a Tabela 1 apresenta. Dos 493 pacientes, 64 (13,0%) faleceram. A distribuição de casos ao longo dos anos revela um maior número de casos no ano de 2001 (21,7%), e a maior letalidade observada foi em 1997 (17,2%). A média de casos por ano foi de 82,2 (DP = 16 casos).

**TABELA 1. Distribuição anual dos casos e óbitos em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

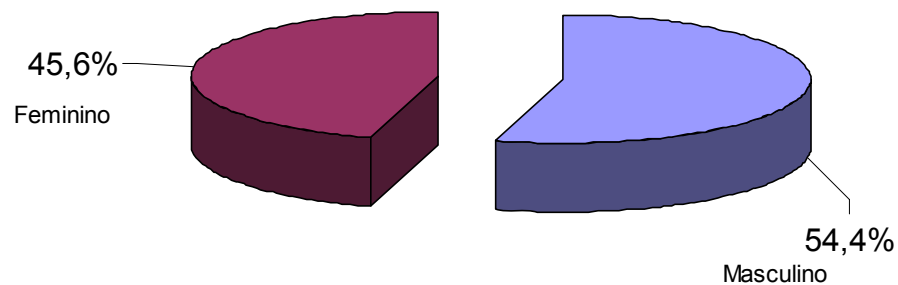
Ano	Casos (N)	Óbitos (N)	Letalidade (%)
1997	64 (13,0%)	11	17,2
1998	76 (15,4%)	06	7,9
1999	76 (15,4%)	11	14,5
2000	96 (19,5%)	09	9,4
2001	107 (21,7%)	15	14,0
2002	74 (15,0%)	12	16,2
Total	493 (100,0%)	64	13,0

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

### 4.2 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS E DEMOGRÁFICA

A mediana da idade dos pacientes foi 46,6 meses. A idade variou de 4,7 meses a 172,5 meses. A faixa etária de maior número de casos foi a de menores de 36,0 meses (32,5% dos casos) e 6,3% das crianças internadas eram menores de 12,0 meses.

A distribuição por sexo está ilustrada na Figura 1.



**FIGURA 1** Distribuição dos 493 pacientes internados por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, segundo o sexo, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.

Relativamente à região de proveniência dos doentes, 62,5% eram provenientes da capital do país.

### 4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A mediana da idade de início da sintomatologia foi de 8,0 meses. O início mais precoce foi aos 4,0 meses e o mais tardio ocorreu aos 96,0 meses. A sintomatologia iniciou mais frequentemente abaixo dos 12,0 meses (92,3% dos casos).

A idade de formulação de diagnóstico teve 8,0 meses como mediana. A criança mais nova diagnosticada tinha 4,0 meses e a mais velha 96,0 meses. As crianças com menos de 12,0 meses foram o grupo etário predominante (89,0% dos casos) e as crianças menores de 8,0 meses constituíram 51,7% dos casos.

Em relação às circunstâncias de descoberta da doença, dactilite esteve presente em 47,7% dos doentes. Anemia e icterícia, em respectivamente 25,4% e 25,0%, foram outras circunstâncias de descoberta frequentes (Tabela 2).



**TABELA 2—Distribuição de freqüência da variável circunstâncias de descoberta da doença, em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

<b>Circunstâncias de descoberta da doença</b>	<b>N</b>	<b>% *</b>
Dactilite	235	47,7
Anemia	125	25,4
Icterícia	123	25,0
Busca sistemática fora do período neonatal	32	6,5
Infecção	11	2,2
Outros sintomas e sinais	7	1,4
Diagnóstico neonatal	3	0,6

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda. \* Base das percentagens = 493

Verificou-se seguimento regular em ambulatório em 61,1% das crianças estudadas.

Em relação à ocorrência de internações anteriores, 51,9% dos pacientes não tiveram internações anteriores, enquanto 48,1% dos pacientes no momento de admissão no estudo já tinham anteriormente sido internados; destes 78,9% tinham estado duas ou menos vezes, enquanto 21,1% já tinham estado internados mais de duas vezes.

Antecedente de transfusão sanguínea esteve presente em 61,9% dos pacientes, e destes 65,6% tinham na admissão realizado duas ou menos transfusões. O tempo médio de evolução da doença antes da admissão foi de 4,3 dias (DP = 7,2 dias). Em 38,3% dos casos a evolução era superior a três dias; 61,7% dos pacientes tinham até três dias de evolução da doença. A Tabela 3 apresenta os resultados referentes ao estado nutricional das crianças hospitalizadas: 91,1% das crianças eram desnutridas moderadas ou graves.

**TABELA 3—Distribuição de frequência da variável estado nutricional, em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

<b>Estado nutricional (índice peso/idade)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Eutrófico ou desnutrição leve	44	8,9
Desnutrição moderada ou grave	449	91,1
Total	493	100

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda.

Na Tabela 4, são apresentados os sinais físicos predominantes na admissão, registrando-se febre, palidez e dispnéia como os mais freqüentes, em 56,4%, 20,5% e 17,1% dos casos respectivamente. As crises dolorosas estiveram presentes em 13,8% dos pacientes

**Tabela 4 – Distribuição de frequência da variável sinais físicos predominantes no momento da admissão, em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

<b>Sinais predominantes na admissão</b>	<b>N</b>	<b>% *</b>
Febre	278	56,4
Palidez	101	20,5
Dispnéia	85	17,1
Crise dolorosa	68	13,8
Icterícia	61	12,4
Esplenomegalia	52	10,5
Alterações neurológicas	16	3,2

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda. \* Base das percentagens = 493

As infecções bacterianas contribuíram em 40,6% para a mortalidade. Meningite e septicemia (18,8% e 12,5%) foram as principais infecções bacterianas. Seqüestro esplênico (17,2%) e crise aplástica (10,9%) foram outras causas freqüentes de óbito (Tabela 5).

**Tabela 5. Distribuição de freqüência das principais causas associadas ao óbito, em crianças internadas por anemia falciforme no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

<b>Causa de óbito principal</b>	<b>N</b>	<b>% *</b>
<b>Infecções bacterianas</b>	<b>26</b>	<b>40,6</b>
Meningite	12	18,8
Septicemia	8	12,5
Pneumonia	4	6,3
Pielonefrite	2	3,1
<b>Anemias</b>	<b>19</b>	<b>29,7</b>
Seqüestro esplênico	11	17,2
Crise aplástica	7	10,9
Crise hemolítica	1	1,6
<b>Crises vaso-oclusivas</b>	<b>5</b>	<b>7,8</b>
STA	4	6,3
Crise óssea	1	1,6
<b>Outras infecções</b>	<b>9</b>	<b>14,1</b>
Paludismo	4	6,3
Hepatite b	4	6,3
SIDA	1	1,6
<b>Outros diagnósticos</b>	<b>3</b>	<b>4,7</b>
<b>Sem diagnóstico</b>	<b>2</b>	<b>3,1</b>
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>

STA = Síndrome Torácica Aguda; SIDA = Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

\* Base das percentagens = 64

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

#### 4.4 CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS

A hemoglobina variou de 3,3 a 9,0 g/dl com média de 6,3 g/dl (DP = 1,1 g/dl). Em 76,3% dos pacientes a hemoglobina foi menor que 7 g/dl.

Relativamente à contagem global de leucócitos, a média foi de 13.237 por  $\text{mm}^3$  (DP = 3711,8 por  $\text{mm}^3$ ). Os valores variaram de 2.800 por  $\text{mm}^3$  a 31.000 por  $\text{mm}^3$ . Em 76,5% dos casos a contagem global de leucócitos foi menor ou igual a 15.000 por  $\text{mm}^3$ .

#### 4.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS BIOLÓGICAS, DEMOGRÁFICA, CLÍNICAS E LABORATORIAIS E EVOLUÇÃO PARA ÓBITO.

Quanto à idade, não se verificou diferença estatisticamente significativa no risco de morrer entre crianças menores de 3,0 anos e com idade igual ou superior a 3,0 anos. Em relação ao sexo, as crianças do sexo masculino tiveram maior risco de falecer que as do sexo feminino. As crianças provenientes do interior do país evidenciaram um risco de evolução para óbito 2,43 vezes maior que as provenientes da capital (Tabela 6).

**Tabela 6 - Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com idade, sexo e procedência em crianças internadas, no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

Variáveis	Evolução								
	Óbitos		Sobreviventes		Total		RR	IC95%	Valor P
	N	%	N	%	N	%			
<b>Idade (anos)</b>									
< 3	27	16,9	133	83,1	160	32,5	1,52	0,96-2,40	0,07
≥ 3	37	11,1	296	88,9	333	67,5	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
<b>Sexo</b>									
Masculino	43	16	225	84	268	54,4	1,72	1,05-2,71	0,027
Feminino	21	9,3	204	90,7	225	45,6	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
<b>Procedência</b>									
Interior	38	20,5	147	79,5	185	37,5	2,43	1,53-3,87	< 0,001
Capital	26	8,4	282	91,6	308	62,5	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

Sintomatologia iniciada antes dos 8,0 meses de idade mostrou associação estatística significativa com óbito. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre a idade de formulação do diagnóstico e a evolução. As crianças que não beneficiaram de seguimento regular em regime de ambulatório mostraram um risco de óbito 3,7 vezes maior, relativamente às que o tiveram (Tabela 7).

**Tabela 7 - Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com idade de início da sintomatologia, idade de formulação de diagnóstico e regularidade de seguimento ambulatorial em crianças internadas, no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

Variáveis	Evolução								
	Óbitos		Sobreviventes		Total		RR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%	N	%			
<b>Idade de início da sintomatologia</b>									
< 8 meses	39	17,2	188	82,8	227	46,0	1,83	1,14-2,92	0,01
≥ 8 meses	25	9,4	241	90,6	266	54,0	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
<b>Idade de diagnóstico</b>									
< 8 meses	31	15,0	176	85,0	207	42,0	1,30	0,82-2,05	0,26
≥ 8 meses	33	11,5	253	88,5	286	58,0	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493				
<b>Seguimento ambulatorial</b>									
Não	45	23,4	147	76,6	192	61,0	3,7	2,24-6,15	< 0,001
Sim	19	6,3	282	93,7	301	39,0	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

Verificou-se associação estatística significativa entre o antecedente de hospitalização e a evolução para óbito. (Tabela 8).

**Tabela 8 - Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com antecedente de hospitalização e número de hospitalizações em crianças internadas, no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

Variáveis	Evolução								
	Óbitos		Sobreviventes		Total		RR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%	N	%			
Antecedente de hospitalização									
Sim	41	17,3	196	82,7	237	48,1	1,93	1,19-3,11	0,006
Não	23	9,0	233	91	256	51,9	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
Número de hospitalizações									
> 2	13	26,0	37	74,0	50	21,1	1,74	0,97-3,10	0,06
≤ 2	28	15,0	159	85,0	187	78,9	1,0		
Total	41	17,3	196	82,7	237	100,0			

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

Relativamente ao antecedente de transfusão sanguínea, observou-se que as crianças com transfusão anterior tiveram um risco de óbito 3,33 vezes maior. Verificou-se associação estatisticamente significativa de evolução para óbito nas crianças submetidas a mais de duas transfusões (Tabela 9).

**Tabela 9 - Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com antecedente de transfusão sanguínea e número de transfusões em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

Variáveis	Evolução								
	Óbitos		Sobreviventes		Total		RR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%	N	%			
Antecedente de transfusão									
Sim	54	17,7	251	82,3	305	61,9	3,33	1,74-6,37	< 0,001
Não	10	5,3	178	94,7	188	38,1	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
Número de transfusões									
> 2	26	24,8	79	75,2	105	34,4	1,77	1,10-2,85	0,01
≤ 2	28	14,0	172	65,6	200	65,6	1,0		
Total	54	17,7	251	82,3	305	100,0			

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

A Tabela 10 apresenta o risco relativo para óbito de acordo com o tempo de evolução da doença e estado nutricional. As crianças com doença evolutiva há mais de três dias tiveram um risco de óbito 4,45 vezes maior.



**Tabela 10 - Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com tempo de evolução antes da hospitalização em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

Variáveis	Evolução						RR	IC95%	Valor p
	Óbitos		Sobreviventes		Total				
	N	%	N	%	N	%			
<b>Tempo de evolução</b>									
> 3 dias	47	24,9	142	75,1	189	38,3	4,45	2,63-7,51	< 0,001
≤ 3 dias	17	5,6	287	94,4	304	61,7	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

Palidez e alterações neurológicas revelaram associação estatisticamente significativa com a evolução para óbito.

**Tabela 11 - Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com sinais físicos predominantes na admissão em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

Variáveis	Evolução						RR	IC95%	Valor p
	Óbitos		Sobreviventes		Total				
	N	%	N	%	N	%			
<b>Sinais predominantes</b>									
<b>Febre</b>									
Sim	41	14,7	237	85,3	278	56,4	1,38	0,85-2,22	0,185
Não	23	10,7	192	89,3	215	43,6	1,0		
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
<b>Palidez</b>									
Sim	24	23,8	77	76,2	101	20,5	2,33	1,48-3,68	< 0,001
Não	40	10,2	352	89,8	392	79,5			
Total	64	13,0	429	87,0	493	100			
<b>Dispneia</b>									
Sim	11	12,9	74	87,1	85	17,2	1,00	0,54-1,83	0,99
Não	53	13,0	355	87	408	82,8			
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
<b>Crise dolorosa</b>									
Sim	6	8,8	62	91,2	68	13,8	0,65	0,29-1,44	0,27
Não	58	13,6	367	86,4	425	86,2			
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
<b>Icterícia</b>									
Sim	5	8,2	56	91,8	61	12,4	0,68	0,25-1,44	0,23
Não	59	13,7	373	86,3	432	87,6			
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
<b>Esplenomegalia</b>									
Sim	10	19,2	42	80,8	52	10,5	1,57	0,85-2,89	0,15
Não	54	12,2	387	87,8	441	89,5			
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			
<b>Alterações neurológicas</b>									
Sim	6	37,5	10	62,5	16	3,2	3,08	1,57-6,07	0,003
Não	58	12,2	419	87,8	477	96,8			
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0			

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

Na Tabela 12, observamos que as crianças com nível de hemoglobina na admissão menor que 7 g/dl tiveram risco de óbito 2,33 vezes maior relativamente às que tinham hemoglobina maior ou igual a 7 g/dl. Não se verificou associação estatisticamente significativa entre as crianças com contagem global de leucócitos menor ou igual a 15.000 por  $\text{mm}^3$  e as que tinham leucometria superior a 15.000 por  $\text{mm}^3$ .

**TABELA 12** Risco relativo de óbito por anemia falciforme de acordo com nível de hemoglobina e contagem global de leucócitos em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.

Variáveis	Evolução									
	Óbitos		Sobreviventes		Total		RR	IC95%	Valor p	
	N	%	N	%	N	%				
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>										
<7	56	15,1	314	84,9	370	75,1	2,33	1,14-4,74	0,013	
≥7	8	6,5	115	93,5	123	24,9	1,0			
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0				
<b>Leucócitos (<math>\text{mm}^3</math>)</b>										
>15,0 x 10 <sup>3</sup>	21	18,1	95	81,9	116	23,5	1,59	0,98-2,56	0,06	
≤15,0 x 10 <sup>3</sup>	43	11,4	334	88,6	377	76,5	1,0			
Total	64	13,0	429	87,0	493	100,0				

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

#### **4.6 Análise logística multivariada dos fatores de risco para óbito por anemia falciforme em crianças internadas no HPL**

Com o intuito de avaliar o efeito conjunto dos vários fatores de risco para óbito por anemia falciforme foi construído, um modelo logístico multivariado envolvendo aqueles fatores que, na análise univariada, apresentaram-se associados ao óbito com um valor  $p \leq 0,20$  (idade, sexo, procedência, idade de início, seguimento ambulatorial, antecedente de hospitalização, número de hospitalizações, antecedente e número de transfusões, tempo de evolução, febre, palidez, esplenomegalia, alterações neurológicas, nível de hemoglobina e contagem global de leucócitos). O modelo final ajustado é apresentado na Tabela 13.

**TABELA 13 – Modelo logístico multivariado para o risco de óbito por anemia falciforme em crianças internadas, no Hospital Pediátrico de Luanda, Angola, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2002.**

Variáveis	Óbito		OR bruto	OR ajustado	IC95%	Valor p
	Sim	Não				
Procedência						
Interior	38 (20,5%)	147 (79,5%)	2,80	2,93	1,55-5,52	0,001
Capital	26 (8,4%)	282 (91,6%)				
Seguimento ambulatorial						
Não	45 (23,4%)	147 (76,6%)	4,54	3,71	1,05-7,05	0,000
Sim	19 (6,3%)	282 (93,7%)				
Tempo de evolução						
> 3 dias	47 (24,9%)	142 (75,1%)	5,59	5,25	2,73-10,10	0,000
≤ 3 dias	17 (5,6%)	287 (94,4%)				
Idade início dos sintomas						
< 8 meses	39(17,2)	188(82,8%)	2,00	2,19	1,17-4,10	0,014
≥ 8 meses	25(9,4%)	241(90,6%)				
Hemoglobina (g/dl)						
< 7	56 (15,1%)	314 (84,9%)	2,56	4,17	1,67-10,42	0,002
≥ 7	8 (6,5%)	115 (93,5%)				

Fonte: Hospital Pediátrico de Luanda

Permaneceram no modelo como fatores de risco para o óbito por anemia falciforme a procedência do interior do País, a ausência de seguimento ambulatorial, o tempo de evolução da doença superior a três dias, sintomatologia iniciada antes dos 8,0 meses de vida, e valor de hemoglobina na admissão menor que 7 gramas por decilitro.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 Condições de descoberta da doença

Na África, as circunstâncias de descoberta da doença são dominadas pela ocorrência de sintomas, pela escassez de informação nas populações e pela ausência de programas de triagem neonatal (THUILLIEZ *et al.*, 1996; TSHILOLO *et al.*, 1996; DIAGNE *et al.*, 2000).

No nosso estudo, em cerca de 73% dos casos, dactilite e anemia foram as manifestações que propiciaram o diagnóstico, valor semelhante aos 75% encontrados por DIAGNE *et al.* (2000) no Senegal para estas duas condições clínicas.

Tshilolo *et al.* (1996) no Zaire também referiram dactilite e anemia como as formas mais frequentes de revelação precoce da doença, não especificando, contudo o percentual. Busca sistemática – usualmente realizada quando já existe um irmão doente – ocorreu no nosso estudo em 6,5% dos casos, em consonância com os 5% encontrados por Diagne *et al.* (2000). As infecções nesse estudo subsidiaram com 13% contra os 2,2% do presente estudo.

Icterícia em 25% dos casos como condição de descoberta, no presente estudo, sugere fortemente a concomitância de fatores de co-morbidade (particularmente, malária) propiciadores de fenômenos hemolíticos reveladores da doença, mesmo que não tenham sido adequadamente valorizados.

O escasso percentual de doentes diagnosticados no período neonatal, neste estudo, revelador da ausência de programa de triagem neonatal, enfatiza a necessidade de criação deste tipo de programas para países em desenvolvimento onde a doença é prevalente (WHO, 1983), como instrumento fundamental para redução da morbidade e da mortalidade por anemia falciforme (VICHINSKY *et al.*, 1988; LOBEL *et al.*, 1989; POWARS, 1989; GILL *et al.*, 1995).

### 5.2 Letalidade

A letalidade encontrada no presente estudo (13%) é elevada se comparada com a observada na Zâmbia (6,6%) por Athale e Chintu (1994)

entre 62 crianças, no Gabão (4,7%) por Thuilliez *et al.* (1996) envolvendo 171 crianças, no Senegal (3,6%) por Diagne *et al.* (2000) estudando 307 pacientes, por Koko *et al.* (1998) no Gabão (3,6%) em estudo que envolveu 642 pacientes, por Wierenga *et al.* (2001b) na Jamaica (8,8%) estudando 3301 pacientes. Os nossos resultados são também mais elevados do que os 3,3% obtidos por Leikin *et al.* (1989) em estudo envolvendo 1823 crianças, realizado nos Estados Unidos.

Esta constatação pode ser resultante do fato de o HPL ser o principal hospital pediátrico de referência de Angola, com o ônus de receber os doentes mais graves. Outros fatores que podem ter contribuído para a elevada mortalidade observada relativamente a outros países africanos foram o conflito armado que assolou o país por cerca de 27 anos, condicionando a degradação das condições de vida da população, retração da rede sanitária por deterioração das instalações e abandono dos profissionais de saúde das áreas de conflito, assim como a dificuldade de acesso à rede sanitária por limitações de circulação de pessoas em dois terços do país.

Os dados da pesquisa refletem o fato de a mortalidade na anemia falciforme estar ligada essencialmente à qualidade de cuidados dispensados aos doentes condicionante de relevo na gravidade da doença (THOMAS *et al.*, 1996; KOKO *et al.*, 1998). Por outro lado, os usuários dos hospitais públicos em Angola são comumente de baixa condição socioeconômica, usualmente pouco informados sobre a doença, nos quais a negligência e a resignação jogam um papel relevante na mortalidade por nós encontrada, à semelhança do descrito por Kambatibé *et al.* (1991) na República do Togo.

### **5.3 Principais causas de óbito**

As infecções, como principais causas de óbito estão de acordo com as referências da literatura (DOVER e PLATT, 1998). Gill *et al.*, nos Estados Unidos, em 1995, analisando 427 pacientes registraram 20 óbitos e a infecção bacteriana esteve presente em 55% destes. Thuilliez *et al.*, no Gabão, em 1996, em uma de série de 171 pacientes referenciaram 8 óbitos, 50% dos quais devidos a infecções bacterianas. Igualmente, Diagne *et al.*, no Senegal, em 2000, estudando 307 crianças, observaram 11 óbitos, 64% dos quais

imputáveis a infecções bacterianas. Na pesquisa realizada por Leikin *et al.* (1989), as infecções subsidiaram com 38,4% para o total de óbitos.

A asplenia (funcional ou anatômica) tem sido apontada como a causa mais importante para a predisposição às infecções bacterianas graves em crianças falcêmicas, sobretudo pelo *Pneumococos*. (OVERTURF *et al.*, 1977; GROTTTO e COSTA, 1992). Outras alterações da imunidade que contribuem para essa maior predisposição são a opsonização deficiente (BJORNSON *et al.*, 1985), defeitos na capacidade leucocitária de produzir peróxido de hidrogênio e hexose monofosfato, importantes para a morte celular durante a fagocitose (DIMITROV *et al.*, 1972).

Em Angola, a não inclusão, nem para grupos de risco, de vacinas contra germes encapsulados (*Pneumococos*, *Haemophilillus influenzae tipo b*, *Salmonella tiphy*), no programa alargado de vacinação (PAV) propicia condições favorecedoras de contexto clínico e epidemiológico para a ocorrência de infecções bacterianas.

As anemias referidas como causa de óbito predominante no estudo de Koko *et al.*, (1998), estiveram associadas a 47,8% dos 23 óbitos verificados neste estudo, constituindo no nosso o segundo maior grupo em frequência. Provavelmente, critérios diferentes para formular o diagnóstico final naquele estudo, incluindo como “anemia” aqueles pacientes que não obstante serem falcêmicos faleceram por outras complicações que agravaram a anemia, podem estar na base da diferença.

A ausência de acidente vascular cerebral (AVC), como causa de óbito à semelhança dos achados de outros trabalhos realizados na África (THUILLIEZ *et al.*, 1996; KOKO *et al.*, 1998; DIAGNE, *et al.*, 2000), contrasta com os resultados de Leikin *et al.* (1989) nos Estados Unidos, em que 12,3% dos óbitos foram por AVC, e de Thomas *et al.* (1996), que, estudando na França 24 crianças falcêmicas falecidas, encontraram 4 óbitos atribuíveis a AVC.

Crítérios de diagnóstico para AVC mais acurados nestes estudos, assim como a presença de doenças infecciosas prevalentes na África que acometem o sistema nervoso central dificultando o diagnóstico diferencial, podem ter sido responsáveis pela diferença. Parece adequado especular, pela observação destes dados epidemiológicos referentes à ocorrência de AVC, a existência de



algum fator de proteção para o acometimento cerebral em doentes falcêmicos na África.

A contribuição da hepatite b para a mortalidade (6,3%) em nossa pesquisa, assim como os 13% obtidos por Koko *et al.* (1998), está provavelmente ligada a critérios e práticas transfusionais pouco ortodoxas, à ausência de vacinação contra hepatite a vírus b, e à segurança transfusional, que ainda é um problema nos países africanos ao sul do Saara. Considerações semelhantes devem ser feitas relativamente à ocorrência no nosso estudo de um óbito por Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) em criança politransfundida.

Angola é um país em que a malária é uma endemia e principal causa de internamento e óbito em crianças. O papel protetor da hemoglobina S nos indivíduos com traço falciforme vivendo em zonas endêmicas de malária está bem estabelecido (FLEMING, 1979; NAOUM e DOMINGOS, 2001). Contudo, os doentes com anemia falciforme têm maior risco de ser acometidos e falecer por formas complicadas de malária, particularmente até os 16 meses de vida (AIDOO *et al.*, 2002), pelo que era suposto que o percentual de óbitos atribuíveis a malária, no presente estudo fosse maior. É possível que possa ter ocorrido mascaramento do diagnóstico de malária nos nossos doentes pela presença de complicações típicas da anemia falciforme que estiveram associadas ao óbito conduzindo, ao subdiagnóstico da malária. Outra possibilidade é que o cumprimento de profilaxia anti-malárica (com cloroquina), recomendado na consulta ambulatorial seja responsável por este percentual encontrado.

É formalmente difícil a diferenciação entre STA e pneumonia, mesmo com critérios preestabelecidos, não definidos neste estudo, podendo ocorrer viés de diagnóstico na abordagem destas duas condições. Outra dificuldade nesta diferenciação deve-se ao desconhecimento da situação “pulmonar” prévia de alguns doentes.

Finalmente, deve ser referida a falta do exame necrópsico como padrão ouro, que aumentaria a acurácia, para diagnóstico final nos doentes falecidos no nosso estudo e nos estudos de Thuilliez *et al.* (1996), Koko *et al.* (1998) e Diagne *et al.* (2000), o que pode concorrer para as discrepâncias encontradas

entre os estudos realizados na África e os realizados por Gill *et al.* (1995) nos Estados Unidos e por Thomas *et al.* (1996) na França.

## 5.4 Variáveis biológicas

### 5.4.1 Idade

A anemia falciforme é uma doença com importância clínico-epidemiológica particularmente em crianças, pela morbidade e mortalidade neste grupo populacional (ATTAH e MRCPATH, 1975).

Na presente pesquisa as crianças menores de 3,0 anos constituíram 32,5% do total de doentes, cifra semelhante à observada na pesquisa de Diagne *et al.* (2000) no Senegal: 32,2%, estudando sujeitos dos 5,0 meses aos 22 anos.

No que concerne à idade como fator prognóstico associado ao óbito, o presente estudo revelou não existir diferença estatisticamente significativa, entre crianças menores de 3,0 anos e de idade igual ou superior a 3,0 anos, na evolução para óbito.

Este achado discorda com o obtido por Leikin *et al.* (1989), que encontraram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Era esperado que o óbito estivesse associado à idade visto que as infecções são o principal fator e estas matam mais as crianças de mais tenra idade. Não foram encontradas explicações conclusivas para este achado na presente pesquisa.

### 5.4.2 Sexo

A literatura não é consensual acerca da frequência de casos complicados e óbitos na anemia falciforme em relação com o sexo. Kamble e Chatruvedi (2000) referem maior número de casos no sexo masculino, por estes serem mais propensos aos fatores precipitantes das crises e também porque na comunidade estudada – zona rural na Índia – são dispensados melhores cuidados e atenção às crianças do sexo masculino.

Koko *et al.* (1998) referenciam mortalidade mais elevada no sexo feminino (60,9%), assim como Seeler (1972). Por outro lado, nos trabalhos de Thomas *et al.* (1996) na França (53,8%) e de Kambatibé *et al.* (1991) no Togo,

o sexo masculino teve mortalidade mais elevada em concordância com os achados do presente estudo.

A importância do sexo na evolução para óbito em pacientes falcêmicos não é ainda por inteiro compreendida, podendo no nosso estudo o predomínio do sexo masculino relacionar-se com o fato de a maioria dos pacientes falcêmicos seguidos no nosso hospital ser do sexo masculino (BERNARDINO *et al.*, 1985).

No que se refere ao sexo como fator de prognóstico associado ao óbito, Wierenga *et al.* (2001b) encontraram associação estatisticamente significativa entre o sexo masculino e a evolução para óbito ( $p=0,02$ ), sem referência ao risco relativo; resultado que está de acordo com o da presente pesquisa, em que o sexo masculino revelou maior risco de morte à análise univariada, que todavia não persistiu quando investigado como fator independente para óbito, resultado que está de acordo com o encontrado por Leikin *et al.* (1989).

## **5.5 Variável demográfica**

### **5.5.1 Proveniência**

A maioria dos doentes foi proveniente da capital do país, resultado das dificuldades de deslocação das populações das regiões do interior do país para a capital, decorrencia da situação de conflito armado e da situação de renda incompatível com a deslocação por via aérea – único meio de transporte seguro até fevereiro de 2002. Todavia, 59% dos pacientes que foram a óbito provieram do interior, o que sugere fortemente que fossem doentes mais graves.

A associação encontrada entre proveniência do interior e óbito tem provavelmente relação com a situação socioeconômica mais precária das populações do interior – menor renda, escassez de meios de comunicação – assim como menor acessibilidade e qualidade de cuidados médicos; fatores reconhecidamente relevantes na diferença de mortalidade observada entre diferentes regiões (DAVIS, GERGEN e MOORE, 1997).

## 5.6 Variáveis clínicas

### 5.6.1 Idade de início da sintomatologia

A hemoglobina F (HbF) é um dos principais moduladores da gravidade na anemia falciforme, constituindo cerca de 90% a 95% do total de hemoglobina do recém nascido, valor que desce para menos de 1% aos 6,0 meses, altura em que mais freqüentemente a anemia falciforme é inicialmente sintomática (KNOX-MACAULAY, 1992; COSTA, 2001; NAOUM, 2001). Os dados referentes à África mostram que em 60% dos casos a doença é sintomática no primeiro ano de vida (THUILLIEZ *et al.*, 1996).

No presente estudo a mediana da idade de início de sintomatologia foi 8 meses e em 92,3% dos casos a sintomatologia iniciou no primeiro ano de vida. A análise univariada revelou que as crianças abaixo dos 8 meses tiveram um risco de óbito 1,83 vezes maior, risco que permaneceu na análise multivariada.

Provavelmente, este dado subsidiaria a abordagem clínica de forma mais consistente se relacionado com o haplótipo envolvido e com o nível de hemoglobina F, não doseados por limitação laboratorial nesta pesquisa, podendo constituir sugestões para estudos futuros.

### 5.6.2 Idade de formulação do diagnóstico

A idade de formulação de diagnóstico depende da idade de início da sintomatologia condicionada, dentre outros, pelos níveis de HbF (COSTA, 2001; NAOUM, 2001) assim como da qualidade de serviços de atenção integrada à criança falcêmica. Estes incluem educação e conhecimento dos pacientes, familiares e população em geral sobre a doença, aconselhamento genético dos progenitores com filhos afetados, consultas médicas regulares, capacidade de efetuar diagnóstico pré-natal e neonatal, condições estas de reconhecido impacto na redução da morbidade e mortalidade em crianças falcêmicas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002).

Na presente pesquisa, a mediana da idade de formulação de diagnóstico foi 8,0 meses. As crianças com menos de 12 meses constituíram 89,0% dos casos, valor semelhante ao encontrado no Zaire por Tshilolo *et al* (1996).

Não se verificou associação estatisticamente significativa, entre a idade de formulação de diagnóstico e a evolução para óbito, sugerindo que esta

variável poderia ter maior valor prognóstico se relacionado com a idade de início da sintomatologia.

### **5.6.3 Seguimento regular em ambulatório**

O seguimento regular em consulta revela vários benefícios, por ser um procedimento que vai propiciar o aconselhamento genético, a educação acerca das situações mais graves e emergentes – seqüestro esplênico, STA, infecções – a instituição de medicação profilática e ajustamento do calendário vacinal, assim como estabelecer a periodicidade de consulta em ambulatório, diminuindo a procura do serviço de urgência.

No nosso estudo, mais da metade das crianças – 61,1% – eram regularmente seguidas em regime de ambulatório; valor não muito distante dos 53,3% obtidos por Diagne *et al.* (2000). A resultados diferentes chegou Thuilliez *et al.* (1996), pois na sua série “mais da metade dos pacientes não eram seguidos regularmente”.

As crianças não acompanhadas em ambulatório revelaram um risco de evolução para óbito 3,7 vezes maior, na investigação como fator prognóstico independente para óbito. Podemos cogitar que os pacientes com seguimento ambulatorial foram os que tiveram mais fácil acesso à medicação profilática, a calendários vacinais ajustados, a consultas ambulatoriais programadas e a detecção mais precoce das complicações, reduzindo a predisposição para ocorrência de óbito (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002).

### **5.6.4 História de internamento anterior**

Hospitalização anterior numa unidade hospitalar como o HPL, que tem funcionando um ambulatório onde os pacientes falcêmicos são seguidos, indicia antecedente mórbido de gravidade relevante. Metade dos nossos pacientes tinha estado anteriormente internada, e destes cerca de 20% tinham estado mais de duas vezes internados.

A análise univariada revelou que as crianças anteriormente internadas tiveram um risco de falecer 1,93 vezes maior que as crianças sem internamento anterior, risco que não persistiu a análise multivariada. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes internados mais de duas vezes e os que estiveram duas ou menos vezes internados.

Seria esperado, pela conotação de morbidade que tem o internamento, que as crianças com maior número de internamentos tivessem maior risco de óbito, o que não aconteceu no presente estudo. É provável que as crianças com menos internamentos tivessem sido aquelas que apresentaram complicações mais graves e potencialmente mais fatais. Seria esclarecedor avaliar as complicações que motivaram internamento nestes dois grupos de doentes.

### **5.6.5 Antecedente de transfusão e número de transfusões**

Em Angola e particularmente no HPL, as transfusões de sangue têm indicação nos pacientes anêmicos se a hemoglobina for menor que 5,0 g/dl e ou em casos de instabilidade cardio – respiratória atribuível a valores baixos de hemoglobina (mesmo que acima de 5,0 g/dl). Portanto, ritmo e frequência transfusionais têm subjacentes uma conotação de morbidade que ameaça a vida do paciente.

No presente estudo 62% dos pacientes no momento de inclusão na pesquisa já tinham sido submetidos a hemotransfusão, e destes 34% tinham sido transfundidos mais de duas vezes. A análise univariada revelou risco maior de evolução para óbito em crianças previamente submetidas a transfusão sanguínea (RR= 3,33); assim como nas crianças que tinham realizado mais de duas transfusões sanguíneas: risco relativo de 1,77. Estas duas variáveis não mantiveram significância estatística quando investigadas como fatores independentes para óbito.

O antecedente de transfusão e o número de transfusões sendo dados obtidos por anamnese, fornecidos pelo acompanhante, têm subjacentes a limitação metodológica do viés de recordação.

### **5.6.6 Tempo de evolução antes do internamento**

Decorrente de escasso conhecimento da doença e suas complicações na África é freqüente que o recurso ao hospital só ocorra após várias tentativas de automedicação no domicílio (Koko *et al.*, 1996).

Os dados da pesquisa revelaram que cerca de 38% dos pacientes evoluíram com tempo de duração de doença atual maior que três dias, observando-se diferença estatisticamente significativa entre as crianças que

evoluíam há mais de três dias e as que evoluíam há três ou menos dias: RR= 4,45. A abordagem do tempo de evolução da doença enquanto fator prognóstico independente para a morte manteve a significância estatística.

A discussão destes dados não pode deixar de levar em conta que a anemia falciforme é uma doença crônica, que cria uma suposta familiaridade dos próximos ao doente com os sintomas, minimizando-os por vezes, sendo um fator de retardamento no acesso ao hospital. Por outro lado, a sutileza de alguns sinais clínicos pode concorrer para este retardamento, para além de possibilitar a ocorrência de viés de recordação.

### **5.6.7 Estado nutricional**

A literatura tem referido atraso de crescimento nas crianças falcêmicas. Estas crianças têm peso e comprimento normais ao nascer, mas aos 2 anos já são detectáveis *déficit* tanto no peso quanto na estatura (SILVA e VIANA, 2002). Thuilliez *et al.* (1996), registraram atraso na estatura e peso em 25% dos pacientes estudados.

A análise do estado nutricional mostrou que no nosso estudo 91,1% dos pacientes eram desnutridos moderados ou graves, percentual bem superior aos 9,6% encontrados por Silva e Viana (2002), provavelmente devido ao fato de a desnutrição grave ser prevalente em idades pediátricas em Angola, sendo a quarta causa de internamento no Hospital Pediátrico de Luanda.

O índice peso por idade foi o escolhido por fundamentalmente ser o mais fácil de obter e por permitir sumarizar a informação fornecida pelos índices altura por idade e peso por altura (WATERLOW *et al.*, 1977; MONTEIRO, 1984).

Alguns estudos chamam a atenção para a elevada demanda metabólica nos pacientes falcêmicos, estimando que o consumo de energia nos pacientes com anemia falciforme pode ser 15% a 50% maior que em crianças e adolescentes normais (SINGHAL *et al.*, 1993; SINGHAL *et al.*, 1997).

### 5.6.8 Sinais físicos predominantes na admissão

#### 5.6.8.1 Febre

É um dos principais motivos de preocupação na evolução de pacientes falcêmicos. É bem conhecida a susceptibilidade destes pacientes à bacteriemia com conseqüente septicemia (WIERENGA *et al.*, 2001a).

Attah e Mrcpath (1975) referenciaram o papel da febre como fator de mau prognóstico, particularmente durante as crises, acrescentando que a maioria dos óbitos estava associada com febre, freqüentemente devida à infecção ou como reação orgânica ao infarto tissular.

Febre foi o sinal físico mais freqüentemente encontrado (56,4%), devida provavelmente às infecções. Não se verificou no presente estudo, associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de febre na admissão e a evolução para óbito. Não podemos deixar de referir o fato de a temperatura não ter sido mensurada pela mesma pessoa, nem termos garantia se aferida nas mesmas condições técnicas, pelo que o viés de mensuração não pôde ser afastado neste parâmetro. Por outro lado, o uso nem sempre criterioso de antitérmicos no domicílio introduz um fator exógeno, para ocorrência de eutermia na admissão, com implicações na análise.

#### 5.6.8.2 Palidez

A palidez cutâneomucosa é um achado freqüente na anemia falciforme. Estudos realizados em crianças da África e Ásia revelaram que a palidez é um bom preditor de anemia com importância clínica. (KALTER *et al.*, 1997; WEBER *et al.*, 1997; ZUCKER *et al.*, 1997).

É devida mais freqüentemente à anemia, mas pode também ser expressão de fenômenos vasomotores que acompanham as complicações – principalmente infecciosas – desta doença. Constitui uma indicação estrita para internamento pelo risco de ter subjacente uma crise de sequestro ou uma crise aplástica (MURTAZA *et al.*, 1981).

Na série de Thuilliez *et al.* (1996), em 60% dos pacientes estudados, anemia foi o sinal relevante que determinou o internamento; assim como na pesquisa de Tshilolo *et al.* (1996) no Zaire em que esteve presente em 42,2% dos pacientes, valores distantes dos 20% do presente estudo.



Não foram obtidas explicações conclusivas para esta diferença observada podendo ter ocorrido em alguns pacientes confusão entre os sinais icterícia e palidez com valorização do primeiro. Por outro lado a subjetividade inerente à aferição da palidez pode igualmente ajudar a explicar a diferença observada, tanto mais quanto o valor de hemoglobina considerado crítico no presente estudo ( $< 7\text{g/dl}$ ), revelou associação estatística significativa com a evolução para óbito.

#### 5.6.8.3 Dispneia

A dificuldade respiratória nos pacientes com anemia falciforme é multifatorial. Deve-se principalmente a complicações respiratórias, particularmente a síndrome torácica aguda de causa infecciosa e não infecciosa (VICHINSKY *et al.*, 2000). Porém o compromisso neurológico, o agravamento da anemia e a instabilidade circulatória que acompanha as infecções severas também têm um papel considerável na sua patogênese.

A dispneia afetou 17% dos nossos pacientes, não sendo estatisticamente significativa na evolução para óbito a diferença entre os pacientes com e sem dispneia no momento da admissão.

#### 5.6.8.4 Crises dolorosas

As crises dolorosas acometeram 13% dos pacientes nesta pesquisa, valor distante dos 58% observados por Neonato *et al.* (2000) na França estudando 299 pacientes; dos 35,3% dos encontrados por Murtaza *et al.* (1981) em Londres, em estudo que envolveu 171 pacientes; dos 22,8% encontrados por Athale e Chintu (1994) em série que abordou 62 crianças. Thuilliez *et al.* (1996) observaram uma frequência de 60% de crises dolorosas na série por eles estudada.

Pensamos que principalmente duas razões estejam na base da diferença verificada: o manuseamento em ambulatório da maioria das crises dolorosas – particularmente as ósseas – com reavaliação às 24 e 48 horas e a não inclusão na nossa série dos internamentos de curta duração (menos de 24 horas).

No nosso estudo não se verificou associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de crise dolorosa e a evolução para óbito.

O papel das crises dolorosas na evolução para óbito tem sido motivo de controvérsia. Foi objeto de estudo por Parfrey *et al.* (1985) nos EUA, analisando 74 pacientes falcêmicos falecidos e autopsiados. Estes autores constataram que dos 20 pacientes que clinicamente tinham crise dolorosa como diagnóstico final, ao exame patológico apenas 11 (55%) mantiveram o diagnóstico ( $p < 0,01$ ), sugerindo que havia uma valorização excessiva das crises como causa de óbito.

Em estudo mais recente realizado igualmente nos EUA e envolvendo 58 pacientes, observou-se que os pacientes com maior número de hospitalizações (por episódios dolorosos) tinham mortalidade mais elevada (PRASAD *et al.*, 2003). As diferenças dos achados do presente estudo relativamente ao de Prasad têm possivelmente relação com o fato de o estudo incluir igualmente pacientes adultos com complicações crônicas nomeadamente cardíacas e renais.

#### 5.6.8.5 Icterícia

Icterícia leve a moderada é comum em doentes com anemia falciforme. Agravamento é mais freqüentemente de tipo hemolítico, podendo igualmente como em outras crianças ser devida a hepatite, cálculo de vesícula ou falcização intra-hepática (ESPÍRITO SANTO, 1987).

Hutz e Salzano (1983) no Brasil, referenciaram icterícia como sinal relevante em 74,3% dos pacientes; icterícia foi igualmente achado de relevo em 22% dos 23 pacientes que foram a óbito estudados por Koko *et al.* (1998), valores dessemelhantes dos 12% do nosso estudo. Esta diferença é relevante, particularmente se levarmos em conta que o nosso estudo foi realizado em zona endêmica de malária que funciona como potencializador de fenômenos hemolíticos.

Pode ter ocorrido a não referência de icterícia em alguns dos nossos doentes por existirem no momento da admissão outros sinais de maior gravidade e relevância, que levassem a minorar o sinal icterícia.

#### 5.6.8.6 Esplenomegalia

Esplenomegalia é achado comum em crianças com anemia falciforme, ocorrendo esplenomegalia em cerca de 70% dos pacientes pediátricos no

momento de apresentação da doença, sendo devida à hemólise crônica, ao seqüestro de células vermelhas ou ao hiperesplenismo (EFFIONG, 1992). Na série de Tshilolo *et al.* (1996) no Zaire, esplenomegalia esteve presente em 44% dos pacientes e acometeu 12% dos pacientes estudados por Hutz e Salzano (1983) no Brasil.

No nosso estudo, o percentual (10,5%) está mais próximo do obtido por Hutz e Salzano (1983), quando seria esperado obter valores mais próximos dos de Tshilolo *et al.* (1996) pela relação existente entre esplenomegalia com a endemia palúdica (ADEKILE *et al.*, 1988; ADEKILE *et al.*, 1993).

Razões que podem explicar a diferença residem no grupo etário majoritário no nosso estudo – 68% de crianças acima dos 3 anos de idade – no qual pela idade, possa já ter ocorrido a autoesplenectomia. Subsídio importante para este ponto de discussão seria fornecido pelo estudo da dimensão da esplenomegalia em função dos grupos etários e da relação da idade com a ocorrência de hiperesplenismo, que escapam ao escopo dos objetivos desta pesquisa.

#### 5.6.8.7 Alterações neurológicas

O compromisso do sistema nervoso central é freqüente na anemia falciforme. As complicações ocorrem durante as crises, decorrentes de oclusão, infarto, hemorragia ou infecção no cérebro ou meninges. Isto pode resultar em convulsões, coma, monoplegia, hemiplegia, cefaléia intensa ou alterações da fala (afasia, disfasia).

O envolvimento neurológico ocorreu em 16% pacientes da série de Hutz e Salzano (1983) no Brasil e em apenas 1,3% dos pacientes estudados por Diagne *et al.* (2000), valores diferentes dos 3,2% encontrados na presente pesquisa.

No que se refere ao envolvimento neurológico nos pacientes que foram a óbito, aquele ocorreu em 23% dos 24 óbitos estudados por Thomas *et al.* (1996) e em 25% de 23 dos pacientes abordados por Koko *et al.* (1996), valores semelhantes aos 25% (16/64) obtidos no presente estudo.

Na análise univariada, os pacientes com alterações neurológicas revelaram um risco de evolução para óbito três vezes maior que os pacientes

sem compromisso neurológico, não permanecendo na análise multivariada como fator prognóstico independente para óbito.

## 5.7 VARIÁVEIS LABORATORIAIS

### 5.7.1 Nível de hemoglobina

A maioria dos pacientes falcêmicos apresenta níveis crônicos de hemoglobina entre 6,0 e 11,0 g/dl (NAOUM, 2001). Estes toleram sem grande desconforto hemodinâmico níveis baixos de hemoglobina, pois fazem maior extração tecidual de oxigênio decorrente da maior tensão de oxigênio (HSIA, 1998).

Contudo, níveis baixos de hemoglobina mostraram relação com risco acrescido de morte em crianças (LEIKIN *et al.*, 1989) e em adultos (PLATT *et al.*, 1994), provavelmente por redução do transporte de oxigênio com compromisso de órgãos vitais, especialmente durante as crises.

Na presente pesquisa, o valor médio da hemoglobina foi de 6,3 g/dl, próximo do encontrado por Thuilliez *et al.* (1996) – 7 g/dl – mas aquém do obtido por Diagne *et al.* (2000): 9,3 g/dl.

Esta diferença deve-se provavelmente a fatores de co-morbidade – enteroparasitoses, infestação palustre recente ou recorrente, desnutrição – que diminuem os níveis de hemoglobina, uma vez que não existe diferença significativa nas taxas de hemoglobina entre os diferentes haplótipos (RIEDER *et al.*, 1991).

Quanto ao nível de hemoglobina como fator prognóstico na evolução para morte, encontramos à análise univariada associação significativa entre pacientes com hemoglobina menor que 7 g/dl e evolução para óbito, associação que persistiu na análise multivariada quando investigado como fator independente para morte. Este achado está de acordo com o obtido nos Estados Unidos, por Miller *et al.* (2000), estudando 392 crianças e incluindo outros desfechos negativos – STA, AVC – para além do óbito.

### 5.7.2 Nível global de leucócitos

Alterações no nível global de leucócitos são comuns na anemia falciforme. É hoje consensual que o nível basal de leucócitos elevado é um

importante fator de risco independente para a ocorrência de formas severas da doença (PLATT *et al.*, 2000). Da mesma forma, pacientes com níveis basais elevados de leucócitos têm maior probabilidade de falecer em idades jovens (PLATT *et al.*, 1994).

Leikin *et al.* (1989) sugeriram que a leucocitose observada na anemia falciforme provavelmente refletisse uma maior atividade da medula óssea como resultado do processo hemolítico. Contudo, a concepção atual é que a anemia falciforme é uma doença inflamatória, não sendo possível determinar se o nível de leucócitos traduz um estado de inflamação crônica ou indica a propensão para o desenvolvimento de uma resposta inflamatória em presença de certos estímulos (PLATT *et al.*, 2000).

Nível global de leucócitos superior a 15.000 por milímetro cúbico esteve presente em 23,5% dos pacientes nesta pesquisa, bem diferente dos 60% obtidos por Thuilliez *et al.* (1996).

Um nível global de leucócitos elevado na presente pesquisa, não esteve associado à evolução para óbito, diferentemente dos resultados de Miller *et al.* (2000), com a ressalva de estes autores terem incluído outros desfechos negativos para além do óbito. As observações de Garner *et al.* (2000), de que o nível basal de leucócitos é geneticamente determinado em 62% da população, sugerindo um modulador genético da resposta inflamatória, condicionador da variabilidade clínica nos pacientes falcêmicos, pode explicar a discrepância dos achados da presente pesquisa relativamente aos de Miller *et al.* (2000).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados fornecidos pela análise multivariada permitiram formular algumas considerações finais. A proveniência do interior, a ausência de seguimento regular em ambulatório e a evolução da doença superior a três dias como fatores prognósticos independentes para óbito, enfatizam as variáveis dependentes dos cuidados de saúde dispensados à população, apontando para a necessidade de universalizar os cuidados aos doentes falcêmicos quer em extensão territorial, quanto em qualidade. Esta consideração reforça-se pela força da magnitude da associação obtida para essas variáveis.

Da mesma forma, nas variáveis “clínicas” que mantiveram significância estatística, também é possível descortinar um componente que reflete os cuidados de saúde dispensados. Assim os pacientes cuja sintomatologia iniciou antes dos oito meses de idade, poderiam, provavelmente, não ter maior predisposição para óbito, se precocemente diagnosticados e atempadamente manuseados. Igualmente, valores de hemoglobina menores que sete gramas por decilitro, podem ter relação com a ausência de seguimento regular em ambulatório, em que é prescrita medicação com ácido fólico, indicada medicação antiparasitária e profilaxia antimalárica.

A análise multivariada permitiu igualmente suprimir a suposição da escassez de poder da amostra para detectar diferenças estatisticamente significantes, naquelas variáveis que à análise univariada revelaram um valor  $p$  muito próximo de 0,05, como são os casos das variáveis idade, número de hospitalizações e contagem global de leucócitos, uma vez que não foi observada para estas variáveis associação estatisticamente significativa à análise multivariada.

## 7. CONCLUSÕES

Em função dos resultados e suas análises, ressaltam as seguintes conclusões sobre os fatores prognósticos associados ao óbito em crianças falcêmicas internadas no Hospital Pediátrico de Luanda:

1. As faixas etárias mais baixas foram as predominantes (mediana 46,4 meses), sendo ambos os sexos igualmente afetados. Mais de metade dos pacientes (62,5%) eram provenientes da capital do país.
2. A grande maioria dos pacientes (92,3%) iniciou a sintomatologia antes do primeiro ano de vida, dactilite e anemia foram os sinais que majoritariamente levaram ao diagnóstico.
3. Um tempo de evolução de doença superior a três dias predominou (62%) e a grande maioria dos pacientes era desnutrida, moderada ou grave.
4. Febre, palidez e dispnéia foram os sinais predominantes na admissão.
5. Os níveis de hemoglobina variaram de 3,3 g/dl a 9,0 g/dl e mais de dois terços dos pacientes tinham contagem global de leucócitos na admissão menor que 15.000 mm<sup>3</sup>.
6. A letalidade foi elevada (13,0%) e as principais causas de óbito foram as infecções bacterianas, as anemias e as crises vaso-oclusivas.
7. Os fatores mais fortemente associados ao óbito foram: procedência do interior, início dos sintomas antes dos 8,0 meses de idade, inexistência de seguimento regular em ambulatório, tempo de evolução da doença superior a três dias e nível de hemoglobina menor que 7 g/dl.

## 8. RECOMENDAÇÕES

1. Divulgar os resultados às autoridades sanitárias como meio de melhor informar os pacientes sobre as situações de maior risco, auxiliando aquelas no delineamento de estratégias para minorar a magnitude da anemia falciforme como problema de saúde pública.
2. Reciclar os agentes de saúde para o reconhecimento precoce dos diversos sintomas e sinais de gravidade da anemia falciforme.
3. Melhorar as condições de triagem das hemoglobinopatias mediante realização de teste de solubilidade em mulheres gestantes e igualmente no recém nascido se a mãe tiver teste positivo.
4. Refinar o diagnóstico dos pacientes falcêmicos, sugerindo às autoridades sanitárias a aquisição de meios laboratoriais para realização do doseamento dos níveis de HbF e determinação do haplótipo.
5. Reformular o questionário de internamento existente no HPL para os pacientes falcêmicos, incluindo variáveis de natureza socioeconômica (escolaridade e profissão dos pais ou encarregados, condições de moradia, renda, disponibilidade de serviços de saúde).
6. Elaboração de um escore prognóstico baseado nos diversos fatores associados ao óbito.



## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEKILE, A. D.; ADEODU, O. O.; JEJE, A. A.; ODESAMI, W. O. Persistent gross splenomegaly in Nigerian patients with sickle cell: relationship to malaria. **Annals of Tropical Paediatrics**, v. 8, n. 2, p. 103-7, 1988.

ADEKILE, A. D.; McKIE, K. M.; ADEODU, O. O.; SULZER, A. J.; LIU, J. S.; McKIE, V. C. et al. Spleen in sickle cell anemia: comparative studies of Nigerian and U.S. patients **American Journal of Hematology**, v. 42, n. 3, p. 316-21, 1993.

AIDOO, M.; TERLOUW D. J.; KOLCZAC, M. S.; McELROY, P. D.; KUILE, F. O.; KARIUKI, S. et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. **Lancet**, v. 354, n. 9314, p. 1311-2, 2002. Disponível em: <[http:// www.thelancet.com.htm](http://www.thelancet.com.htm)>. Acesso em: 18 de jul. 2002.

AKINYANJU, O. A profile of sickle cell disease in Nigeria. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 565, p. 126-36, 1989.

ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M. Z. Análise de dados epidemiológicos In: ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. (Ed.). **Epidemiologia & Saúde**. 5. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1999a, p. 171-81.

ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M. Z. Desenhos de pesquisa epidemiológica. In: ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. (Ed.). **Epidemiologia & Saúde**. 5. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1999b, p. 149-70.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Section on Hematology/Oncology, Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell disease. **Pediatrics**, v. 109, n. 3, p. 526-35, 2002. Disponível em: <[http:// www.pediatrics.org.htm](http://www.pediatrics.org.htm)>. Acesso em: 15 ago. de 2002.

ASHCROFT, M. T.; SERJEANT, G. R.; DESAI, P. Heights, weights and skeletal age of Jamaican adolescents with sickle cell anemia. **Archives of Disease in Childhood**, v. 47, n. 254, p. 519-24, 1972.

ASSIMADI, J. K.; GBADAOÉ, A. D.; NYADANU, M. L'impact familial de la drépanocytose au Togo. **Archives de Pédiatrie**, v. 7, p. 615-20, 2000.

ATHALE, U. H.; CHINTU, C. Clinical analysis of mortality in hospitalized Zambian children with sickle cell anemia. **East African Medicine Journal**, v. 71, n. 6, p. 388-91, 1994.

ATTAH, E. B.; MRCPATH, M. C. E. Death patterns in sickle cell anemia. **The Journal of the American Medical Association**, v. 233, n.8, p. 889-90, 1975.

ATTAH, E. B. The pathology of sickle-cell disease. In: FLEMING, A. F. (Ed.). **Sickle-cell disease: a handbook for the general clinician**. 2<sup>nd</sup>. ed. New York: Churchill Livingstone, 1992. p. 42-56.

BALKARAN, B.; CHAR, G.; MORRIS, J. S.; SERJEANT, B. E.; SERJEANT, G. R. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, v. 120, n. 3, p. 360-6, 1992.

BANDEIRA, F. M. G. C.; LEAL, M. C.; SOUZA, R. R.; FURTADO, V. C.; GOMES, Y. M.; MARQUES, N. M. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina "S" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **Jornal de Pediatria**, v.75, n.3, p. 167-71, 1999.

BEAGLEHOLE, R.; BONITA, R.; HJELLSTROM, T. Types of study. In: BEAGLEHOLE, R.(Ed.). **Basic epidemiology**. 2. ed. Geneva: World Health Organization Library, 1994, p. 31-53.

BERNARDINO, L.; EGGERT, W.; CRUZ, M.; SCHMIDT, G. A anemia de células falciformes em crianças angolanas de Luanda. **Acta Médica Angolana**, v. 4, p. 47-54, 1985.

BJORNSON, A. B.; LOBEL, J. S.; HARR, K. S. Relation between serum opsonic activity for *Streptococcus pneumoniae* and complement function in sickle-cell disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 152, n. 4, p. 701-9, 1985.

BRIEHL, R. W.; GUZMAN, A.E. Fragility and structure of hemoglobin S fibers and gels and their consequences for gelation kinetics and reology. **Blood**, v. 83 n. 2, p. 573-9, 1994.

BRIEHL, R.W.; NIKOLOPOULU, P. Kinetics of hemoglobin S polymerization and gelation under shear: shape of the viscosity progress curve and dependence of delay time and reaction rate and temperature. **Blood**, v. 81, n. 9, p: 2420-8, 1993.

BRITTENHAM, G.; LOZOFF, B.; HARRIS, J. W.; MAYSON, M. S.; HUISMAN, T. H. Sickle cell anemia and trait in southern India: further studies. **American Journal of Hematology**, v. 6, n. 2, p. 107-23, 1979.

BUNN, H. F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 11, p. 762-9, 1997. Disponível em:<<http://www.nejm.org.htm>>. Acesso em: 13 de mai de 2002.

BUNN, H. F. Oxygen and carbon dioxide transport in the red cell in health and disease. In: BUNN, H. F. **Human Hemoglobins**. London: W. B. Saunders Company, 1977. p. 60-109.

BUNN, H. F. Induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease. **Blood**, v.93, n. 6, p. 1787-9, 1999. Disponível em:<<http://www.bloodjournal.org.htm>>. Acesso em: 13 de mai. de 2002.

CAMITTA, B. M. As anemias. In: VAUGHAN, V. C. (ED.). **Nelson Tratado de Pediatria**. 15. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 1593-4.

CASTRO, O.; BRAMBILLA, D. J.; THORINGTON, B.; REINDORF, C. A.; SCOTT, R. B.; GILLETE, V. J. C. et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease. Incidence and risk factors. **Blood**, v. 84, n. 2, p. 643-9, 1994.

CETINER, S.; AKOGLU, T. F.; HLINIÇ, Y.; AKOGLU, E.; KUMI, M. Immunological studies in sickle cell disease: comparison of homozygote mild and severe variants. **Clinical Immunology and Immunopathology**, v. 53, n. 1, p. 32-9, 1989.

CIPOLOTTI, R.; CASKEY, M.; F. FRANCO, R. P.; MELLO, E. V.; Dal FABBRO, A. L.; GURGEL, R. Q. et al. Childhood and adolescent growth of patients with sickle cell disease in Aracaju, Sergipe, North-East Brazil. **Annals of Tropical Pediatrics**, v. 20, n. 2, p. 109-13, 2000.

COELI, C. M.; FAERSTEIN, M. Estudos de coorte. In: MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2003, p. 161-73.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 196/1996**. In: Manual do Pesquisador do Instituto Materno Infantil de Pernambuco. 2001, p.10-25.

COSTA, F. F. Anemia falciforme. In: ZAGO, M. A. (Ed.) **Hematologia: fundamentos e prática**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. p. 291-307.

CUMMINGS, S. R.; NEWMAN T. B.; HULLEY, S. B. Delineando Um Estudo Observacional: Estudos de Coorte. In: HULLEY, S. B. **Delineando a Pesquisa Clínica: Uma abordagem epidemiológica**. Porto Alegre: ARTMED EDITORA, 2003, p. 113-25.

DAVIES, S. C.; ONI, L. Management of patients with sickle cell disease. **British Medical Journal**, v. 315, p. 656-60, Jun.1997. Disponível em:<<http://www.bmj.com.htm>>. Acesso em: 18 de jul. 2002.

DAVIS, H.; GERGEN, P. J.; MOORE, R. M. Geographic Differences in mortality of young children with sickle cell disease in the United States. **Public Health Reports**, v.112, n. 1, p. 52-8, 1997.

DIAGNE, I.; NDIAYE, O.; MOREIRA, C.; SIGNATE-SY, H.; CAMARA, B.; DIOUF, S. et al. Les syndromes drépanocytaires majeurs em pédiatrie à Dakar (Sénégal). **Archives de Pédiatrie**, v. 7, p. 16-24, 2000.

DIALLO, D.; TCHERNIA, G. Sickle cell disease in África. **Current Opinion in Hematology**, v. 9, n. 2, p. 111-6, 2002.

DIGGS, L. M. Anatomic lesions in sickle cell disease. In: ABRAMSON, H.; BERTLES, J. F.; WETHERS, D. L. (Ed.). **Sickle cell disease: diagnosis, management, education, and research**. St. Louis: C. V. Mosby, 1973, p. 189-229.

DIMITROV, N. V.; DOUWES, F. R.; BARTOLOTTA, B.; NOCHUMSON, S.; TOTH, M. A. Metabolic activity of polymorphonuclear leucocytes in sickle-cell anemia. **Acta Haematologica**, v. 47, n. 5, p. 283-91, 1972.

DOVER, G. J.; PLATT, O. S. Sickle cell disease. In: Nathan, D. G.; Oski's, S. H (Ed.). **Hematology of Infancy and Childhood**. 5<sup>th</sup>.ed. New York: W B. Saunders Company, 1998. p. 762-95.

EBRAHIM, G. J.; SULLIVAN, K. R. Tipos de estudos I: estudos descritivos, relato de caso, série de casos e estudos transversais. In: EBRAHIM, G. J. (Ed.). **Métodos de Pesquisa em Saúde Materno Infantil**. Recife: Bagaço, 1996a. p. 89-103.

EBRAHIM, G. J.; SULLIVAN, K. R. Tipos de estudos III: estudos de coorte. In: EBRAHIM, G. J. (Ed.). **Métodos de Pesquisa em Saúde Materno Infantil**. Recife: Bagaço, 1996b. p. 120-33.

EFFIONG, C. E. Sickle-cell disease in childhood. In: FLEMING, A. F. (Ed.). **Sickle-cell disease: a handbook for the general clinician**. 2<sup>nd</sup>. ed. New York: Churchill Livingstone, 1992. p. 57-72.

ESPÍRITO SANTO, V. Dados laboratoriais e histológicos nas alterações hepato-esplénicas em crianças drepanocíticas. **Acta Médica Angolana**, v. 6, p. 41-8, 1987.

FABRON JUNIOR, A. Clínica e tratamento das doenças falciformes. In: Naoum, P.C (Ed.). **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 2001. p. 48-60.

FERSTER, A.; De VALCK, C.; AZZI, N.; FONDU, P.; TOPPET, M.; SARIBAN, E. Bone marrow transplantation for severe sickle cell anemia. **British Journal of Haematology**, v. 80, n. 1, p. 102-5, 1992

FERSTER, A.; TAHRIRI, P.; VERMYLEN, C.; STURBOIS, G.; CORAZZA, F.; FONDU, P et al. Five years of experience with hydroxyureia in children and young adults with sickle cell disease. **Blood**, v. 97, n. 11, p. 3628-32, 2001. Disponível em: <[http:// www.bloodjournal.org.htm](http://www.bloodjournal.org.htm)>. Acesso em: 13 mai. 2002.

FLEMING, A. F.; STOREY, J.; MOLINEAUX, L.; IROKO, E. A.; ATTAI, E. D. Abnormal haemoglobins in the Sudan savanna of Nigeria. I. Prevalence of haemoglobins and relationships between sickle cell trait, malaria and survival. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 73, n. 2, p. 161-72, 1979.

GARNER, C.; TAU, T.; REITTIE, J. E.; LITTLEWOOD, T.; DARLEY, J.; CERVINO, S.; et al. Genetic influences on F cells and other hematologic variables: a twin heritability study. **Blood**, v. 95, n.1, p. 342-6, 2000.

GASTON, M.H.; VERTER, J. I.; WOODS, G.; PEGELOW, C.; KELLEHER, J.; PRESBURY, G et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial **New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 25, p. 1593-9, 1986.

GILL, F. M.; SLEEPER, L. A.; WEINER, S. J.; BROWN, A. K.; BELLEVUE, R.; GROVER, R. et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. **Blood**, v. 86, n. 2, p. 776-83, 1995. Disponível em : <<http://www.bloodjournal.org.htm>>. Acesso em: 13 de mai. de 2002.

GOLDMAN, L.; SAYSON, R.; ROBBINS, S.; COHN, L.; BETTMAN, M.; WEISBERG, M. The value of the autopsy in three medical eras. **New England Journal of Medicine**, v. 308, n. 17, p. 1000-5, 1983.

GORSTEIN, J.; SULIVAN, K.; YIP, R.; De ONIS, M.; TROWBRIDGE, F.; FAJANS, P. et al. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. **Bulletin of World Health Organization**, v. 72, n. 2, p. 273-83, 1994.

GREEN, N. S.; FABRY, M. E.; KAPTUE-NOCHE, L.; NAGEL, R. L. Senegal haplotype is associated with higher HbF than Benin and Cameroon haplotypes in African children with sickle cell anemia. **American Journal of Hematology**, v. 44, n. 2, p. 145-6, 1993.

GROTTO, H. Z. W.; COSTA, F. F. Pattern of splenic phagocytic function in Brazilian patients with sickle cell disease. **Revista Paulista de Medicina**, v. 110, n. 6, p. 262-6, 1992.

HAHN, E. V.; GILLESPIE, E. B. Sickle –cell anemia: report of a case greatly improved by splenectomy. **Archives of Internal Medicine**, v. 39, p. 233, 1927.

HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E. Cohort studies. In: HENNEKENS, C. H **Epidemiology in Medicine**. Boston: Little Brown, 1987a, p. 153-177.

HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E. Descriptive studies In: HENNEKENS, C. H **Epidemiology in Medicine**. Boston: Little Brown, 1987b, p. 101-131

HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E. Analysis of Epidemiologic Studies: Evaluating the Role of Bias. In: HENNEKENS, C. H **Epidemiology in Medicine**. Boston: Little Brown, 1987c, p. 272-86.

HIGGS, D. R.; ALDRIGE, B. E.; LAMB, J.; CLEGG, J. B.; WEATHERALL, D. J.; HAYES, D. J.; et al. The interaction of alpha thalassemia and homozygous sickle-cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 306, n. 24, p. 1441-6, 1982.

HONGENG, S.; WILLIAMS, J. A.; HARRIS, S.; DAY, S. W.; WANG, W. C. Recurrent streptococcus pneumoniae sepsis in children with sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, v. 130, n. 5, p. 88-92, 1997. Disponível em: <<http://www.mosby.com/jpedis.htm>>. Acesso em 19 de jun. 2002.

HOOD, A. T.; FABRY, M. E.; CONSTANTINI, R. L.; NAGEL, R. L.; SHEAR, H. L. Protection from lethal malaria in transgenic mice expressing sickle hemoglobin. **Blood**, v. 87, n. 4, p. 1600-3, 1996.

HOSMER Jr, D. W.; LEMESHOW, S. Solutions manual to accompany applied logistic regression. **Regression Binary Logistic**. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McMillan, 2001. p. 81-112,.

HSIA, C. C. W. Respiratory function of hemoglobin. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 4, p. 239-47, 1998. Disponível em: <<http://www.nejm.com.htm>> . Acesso em 12 de ago. 2002.

HUTZ, M. H.; SALZANO, F. M. Sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil: demographic, clinical and laboratory data. **Brazilian Journal of Medicine and Biological Research**, v.16, p. 219-26, 1983.

INGRAM, V. M. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. **Nature**, v.178, p. 792-4, 1957.



JOHN, A. B.; RAMLAL, A.; JACKSON, H.; MAUDE, G. H.; SHARMA, A. W.; SERJEANT, G. R. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. **British Medical Journal**, v. 288, n. 6430, p. 1567-70, 1984.

KALE, P. L.; COSTA, A. J. L.; LUIZ, R. R. Medidas de efeito e medidas de associação. In: MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2003, p. 115-23.

KALTER, H. D.; BURNHAM, G.; KOLSTAD, P. R.; HOSSAIN, M.; SCHILLINGER, J. A.; KHAN, N. Z. et al. Evaluation of clinical signs to diagnose anaemia in Uganda and Bangladesh, in areas with and without malaria. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 75, suppl. 1, p. 103-11, 1997.

KAMBLE, M.; CHATRUVEDI, P. Epidemiology of sickle cell disease in a rural hospital of central India. **Indian Pediatrics**, v. 37, p. 391-6, 2000. Disponível em: <<http://www.indianpediatrics.net.htm>>. Acesso em: 13 de mai. 2002.

KAMPATIBÉ, N.; ATEGBO, S.; BODJONA, H.; ASSIMADI, K. Mortalité et drépanocytose. In: GALACTEROS F, DORMONT S, (Ed.). **Drépanocytose et Santé Publique**. Paris: Centre International de l'Enfance, 1991. p. 91-95.

KINNEY, T.; WARE, R. The adolescent with sickle cell anemia. **Hematology/oncology Clinics of North America**, v. 10, n. 6, p. 1255-64, 1996.

KNOX-MACAULAY, H. H. M. Historical introduction. Molecular biology and inheritance. In: FLEMING, A. F. (Ed.). **Sickle-cell disease: a handbook for the general clinician**. 2<sup>nd</sup>. ed. New York: Churchill Livingstone, 1992. p. 1-21.

KOKO, J.; DUFILLOT, D.; BA-MEYO, J. M.; GAHOUMA, D.; KANI, F. Mortalité des enfants drépanocytaires dans un service de pédiatrie en Afrique Centrale. **Archives de Pédiatrie**, v. 5, p. 965-9, 1998.

KUMAR, P.; ANGST, D.; TAXY, J.; MANGURTEN, H.; Neonatal autopsies. A ten-year experience. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 154, n. 1, p. 38-42, 2000.

LEE, A.; THOMAS, P.; CUPIDORE, L.; SERJEANT, B.; SERJEANT, G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. **British Medical Journal**, v. 31, p. 1600-2, Dec. 1995.

LEIKIN, S. L.; GALLAGHER, D.; KINNEY, T. R.; SLOANE, D.; KLUG, P.; RIDA, W. et al. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. **Pediatrics**, v. 84, n. 3, p. 500-8, 1989.

LEW, V. L.; FREEMAN, C. J.; ORTIZ, O. E.; BOOKCHIN, R. M. A mathematical model of the volume, pH, and ion content regulation in reticulocytes. Application to the pathophysiology of sickle cell dehydration. **Journal of Clinical Investigation**, v. 87, n. 1, 100-12, 1991.

LOBEL, J. S.; CAMERON, B. F.; JONSON, E.; SMITH, D.; KALINYAK, K. Value of screening umbilical cord blood for hemoglobinopathy. **Pediatrics**, v. 83, n. 5, p. 823-6, 1989.

LOGGETTO, S.; PELLEGRINI-BRAGA, J. A.; COSTA-CARVALHO, B. T.; SOLÉ, D. Alterações Imunológicas em pacientes com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 22, n. 3, p. 77-82, 1999.

MARINHO, H. M.; PEREIRA, J. M. Síndromes falcêmicas. In: MARINHO, H. M. (Ed). **Hematologia**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 1984. p. 43-54.

McKIE, V. C. Sickle Cell Anemia in Children: Practical Issues for the Pediatrician. **Pediatric Annals**, v. 27, n. 8, p. 521-5, 1998.

MILLER, S. T.; SLEEPER, L. A.; PEGELOW, C. H.; ENOS, L. E.; WANG, W. C.; WEINER, S. J. et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle

cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 2, p. 83-9, 2000. Disponível em: <<http://www.nejm.org.htm>>. Acesso em: 13 de jul. 2002.

MILLER, S. T.; WRIGHT, E.; ABOUD, M.; BERMAN, B.; FILES, B.; SCHER, C. D. et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. **Journal of pediatrics**, v. 139, n. 6, p. 785-9, 2001.

MOLINEAUX, L.; FLEMING, A. F.; CORNILLE-BROGGER, R.; KAGAN, I.; STOREY, J. Abnormal haemoglobins in the Sudan savanna of Nigeria. III. Malaria, immunoglobulins and antimalarial antibodies in sickle cell disease. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 73, n. 4, p. 301-10, 1979.

MONTEIRO, C. A. Critérios antropométricos no diagnóstico da desnutrição em programas de assistência à criança. **Revista de Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 209-17, 1984.

MURTAZA, L. N.; STROUD, C. E.; DAVIS, L. R.; COOPER, D.J. Admissions to hospital of children with sickle-cell anaemia: a study in south London. **British Medical Journal**, v. 282, p. 1048-51, Mar. 1981.

NAOUM, P. C. Distribuição geográfica das hemoglobinopatias. In: NAOUM, P.C (Ed.). **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 2001. p. 137-43.

NAOUM, P. C.; DOMINGOS, C. R. B. Hemoglobina S (Hb S) e as síndromes falcêmicas. In: NAOUM, P.C. (Ed.) **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 2001. p. 36-47.

NEONATO, M. G.; GUILLOUD-BATAILLE, M.; BEAUVAIS, P.; BELLOY, M.; BENKERROU, M.; DUCROCQ, R. et al. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. **European Journal of Haematology**, v. 65, n. 3, 155-64, 2000.

OHENE - FREMPONG, K.; WEINNER, S. J.; SLEEPER, L. A.; MILLER, S. T.; EMBURY, S.; MOOHR, J. W.; et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. **Blood**, v. 91, n. 1, p. 288-94, 1998. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org.htm>>. Acesso em: 19 de jul. 2002.

OVERTURF, G. D.; POWARS, D. R.; BARAFF, L. J. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. **American Journal of Diseases of Children**, v. 131, n. 7, p. 784-7, 1977.

PARFREY, N. A.; MOORE, W.; HUTCHINS, G. M. Is pain crisis a cause of death in sickle cell disease? **American Journal of Clinical Pathology**, v. 84, n. 2, p. 209-12, 1985.

PAULING, L.; ITANO, H. A.; SINGER, S. J.; WELLS, I. C. Sickle cell anemia: a molecular disease. **Science**. V.110, p. 543, 1949.

PHEBUS, C. K.; GLONINGER, M. F.; MACIAK, B. J. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, v. 105, n. 1, p. 28-33, 1984.

PLATT, O.S. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. The **Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 3, p. 337-8, 2000.

PLATT, O. S.; BRAMBILLA, D. J.; ROSSE, W. F.; MILNER, P. F.; CASTRO, O.; STEINBERG, M. H. et al. Mortality in sickle cell disease – life expectancy and risk factors for early death. **New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 23, p. 1639 - 44, 1994.

PLATT, O. S.; ROSENSTOCK, W.; ESPELAND, M. A. Influence of sickle cell hemoglobinopathies on growth and development. **New England Journal of Medicine**, v. 311, n. 1, p. 7-11, 1984.

PLATT, O. S.; THORINGTON, B. D.; BRAMBILLA, D. J.; MILNER, P. F.; ROSSE, W. F.; VICHINSKY, E. et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. **New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 1, p. 11-6, 1991.

POWARS, D. Diagnosis at birth improves survival of children with sickle cell anemia. **Pediatrics**, v. 83, n. 3, p. 830-3, 1989.

POWARS, D.; WILSON, B.; IMBUS, C.; PEGELOW, C.; ALLEN, J. The natural history of stroke in sickle cell disease. **American Journal of Medicine**, v. 65, n. 3, p. 461-71, 1978.

PRASAD, R.; HASAN, S.; CASTRO, O.; PERLIN, E.; KIM, K. Long-term outcomes in patients with sickle cell disease and frequent vaso-occlusive crises. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 325, n. 3, p. 107-9, 2003.

QUINN, T.; BUCHANAN, G. R. The acute chest syndrome of sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, v. 135, n. 4, p. 416-22, 1999. Disponível em: <http://www.mosby.com/jpediatrics.htm>. Acesso em: 19 de jun. 2002.

RIEDER, R. F.; SAFAYA, S.; GILLETE, P.; FRYD, S.; HSU, H.; ADAMS, J. G. 3rd et al. Effect of beta-globin gene cluster haplotype on hematological and clinical features of sickle-cell anemia. **American Journal of Hematology**, v. 36, n. 3, p. 184-9, 1991.

RUCKNAGEL, D. L. Progress and prospects for acute chest syndrome of sickle cell anemia. **Journal of Pediatrics**, v. 138, n. 2, p. 60-2, 2001. Disponível em: <http://www.mosby.com/jpediatrics.htm>. Acesso em: 19 de jun. 2002.

RUIZ, M. A. Síndromes falcêmicas. **Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 7, p. 47-51, 1985.

SARNAIK, S. A.; LUSHER, J. M. Neurological complications of sickle cell anemia. **American Journal of Pediatric Hematology/oncology**, v. 4, n. 4, p. 386-94, 1982.

SEELER, R. A. Deaths in children with sickle cell anemia. A clinical analysis of 19 fatal instances in Chicago. **Clinical Pediatrics**, v. 11, n. 11, p. 634-7, 1972.

SERJEANT, B. E.; HAMBLETON, I. R.; KERR, S.; KITTY, C. G.; SERJEANT, G. R. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease. **Lancet**, v. 358, n. 9295, p. 1779-80, 2001. Disponível em: <<http://www.thelancet.com.htm>>. Acesso em: 18 de jul. 2002.

SERJEANT, G. R. Fetal haemoglobin in homozygous sickle cell disease. **Clinics in Haematology**, v. 4, n. 1, p. 109-22, 1975.

SERJEANT, G. R. Clinical judgment and sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 7, p. 501-2, 1993. Disponível em: <<http://www.nejm.org.htm>>. Acesso em: 13 de jul. 2002.

SERJEANT, W. C. Sickle cell disease. **Lancet**, v. 350, n. 9079, p. 725-30, 1997. Disponível em: <<http://www.thelancet.com.htm>>. Acesso em: 18 de jul. 2002.

SETTY, B. N.; CHEN, D.; STUART, M. J. Sickle cell vaso-occlusive crisis is associated with abnormalities in the ratio of vasoconstrictor to vasodilator prostanoids. **Pediatric Research**, v. 38, n. 1, p. 95-102, 1995.

SILVA, C. M.; VIANA, M. B. Growth deficits in children with sickle cell disease. **Archives of Medical Research**, v. 33, p. 308-12, 2002.

SINGHAL, A.; DAVIES, P.; SAHOTA, A.; THOMAS, P. W.; SERJEANT, G. R. Resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n. 1, p. 32-4, 1993.

SINGHAL, A.; DAVIES, P.; WIERENGA, K.; THOMAS, P.; SERJEANT, G. Is there an energy deficiency in homozygous sickle cell disease? **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, n. 2, p. 386-90, 1997.

SPRINGER, T. A. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. **Annual Review of Physiology**. V. 57, p.827-72, 1995.

STEINBERG, M. H. Management of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. v. 340, n. 13, p. 1021-30, 1999. Disponível em: <<http://www.nejm.org.htm>>. Acesso em: 13 de jul. 2002.

STEVENS, M. C.; MAUDE, G. H.; BECKFORD, M.; GRANDISON, Y.; MASON, K.; TAYLOR, B. et al. Alpha thalassemia and the hematology of homozygous sickle cell disease in childhood. **Blood**, v. 67, n. 2, p. 411-4, 1986a.

STEVENS, M. C.; MAUDE, G. H.; CUPIDORE, L.; JACKSON, H.; HAYES, R. J.; SERJEANT, G. R. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. **Pediatrics**, v. 78, n. 1, p. 124-32, 1986b.

TALL, F.; AGRANAT, P.; TRAORÉ, O.; NACRO, B.; TRAORÉ, A. La maladie drépanocytaire em milieu pédiatrique burkinabé. In: Galactéros F, Dormont S. (Ed.). **Drépanocytose et Santé Publique**. Paris: Centre International de l'Enfance, 1991. p. 165-7.

WORLD BANK. **African development indicators: 2003**. Washington (DC): WB, 2003. Disponível em: <<http://www.worldbank.org.htm>> Acesso em: 11 ago de 2003.

THOMAS, A. N.; PATTISON, C.; SERJEANT, G. R. Causes of deaths in sickle cell-disease in Jamaica. **British Medical Journal**, v. 285, n. 6342, p. 633-5, 1982.

THOMAS, C.; LEMERLE, S.; BERNAUDIN, F.; FEINGOLD, J.; GUILLOU-BATAILLE, M.; REINERT, P.; et al. Drepanocytose: etude de la mortalité pédiatrique en Ile-de-France de 1985 à 1992. **Archives de Pédiatrie**, v. 3, p. 445-51, 1996.

THOMAS, P. W.; SINGHAL, A.; HEMMINGS-KELLY, M.; SERJEANT, G. R. Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. **Archives of Disease in Childhood**, v. 82, n. 3, p. 204-8, 2000.

THUILLIEZ, V.; DITSAMBU, V.; MBA, J. R.; MEYO, S. M.; KITENGUE, J. Aspects actuels de la drépanocytose chez l'enfant au Gabon. **Archives de Pédiatrie**, v. 3, p. 668-74, 1996.

TSHILOLO, L.; MUKENDI, R.; GIROT, R. La drépanocytose dans le Sud du Zaïre. Étude de deux séries de 251 et 340 malades suivis entre 1988 et 1992. **Archives de Pédiatrie**, v. 3, p. 104-11, 1996.

UNICEF (UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND). **Distinguishing anaemia, iron deficiency and iron deficiency anaemia**. In: INTERNATIONAL NUTRITION FOUNDATION Technical Workshop. Preventing iron deficiency in women and children: technical consensus on key technical issues and resources for advocacy, planning, and implementing national programmes. New York: UNICEF, 1999, p. 10-11.

UNICEF (UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND). **The state of the world's children 2004**. New York: UNICEF, 2002, 154 p.. Disponível em: < <http://www.unicef.org.htm>>. Acesso em: 29 de jan. 2004.

VERMYLEN, C.; NINANE, J.; FERNÁNDEZ ROBLES, E.; CORNU, G. Bone marrow transplantation in five children with sickle cell anaemia. **Lancet**, v. 1, n. 8600, p. 1427-8, 1988.

VICHINSKY, E. P.; HURST, D.; EARLES, A.; KLEMAN, K.; LUBIN, B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. **Pediatrics**, v. 81, n. 6, p. 749 - 55, 1988.

VICHINSKY, E. P.; NEUMAYR, L. D.; EARLES, A. N.; WILLIAMS, R.; LENNETTE, E. T.; DEAN, D. et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 25, p. 1855-65, 2000. Disponível em: <<http://www.nejm.org.htm>>. Acesso em: 13 de jul. 2002.



VICTORA C. G.; BARROS, F. C.; TOMASI, E.; FERREIRA, F. S.; MACAULIFFE, J.; SILVA, A. C. et al. Saúde infantil nos estados do Ceará, Rio Grande do Norte e Sergipe, Brasil: descrição de uma metodologia para o diagnóstico comunitário. **Revista de Saúde Pública**, v. 25, n. 3, p. 218-25, 1991.

VILLAESCUSA BLANCO, R.; ARCE HERNÁNDEZ, A.; GUERREIRO HERNÁNDEZ, A. M.; MERLÍN LINARES, J. C.; ESPINOSA MARTINEZ, E. Estudio seriado del sistema complemento e inmunocomplejos circulantes en la anemia drepanocítica. **Revista Cubana de Hematología Inmunología e Hemoterapia**, v. 11, p. 18-24, 1995.

WALTERS, M. C.; PATIENCE, B.; LEISENRING, W.; ECKMAN, J. R.; SCOTT, J. P.; MENTZER, W. C. et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 6, p. 369-76, 1996. Disponível em: <<http://www.nejm.org.htm>>. Acesso em: 13 de jul. 2002.

WANG, W. C.; HELMS, R. W.; LYNN, H. S.; REDDING-LALLINGER, R.; GEE, B. E.; OHENE-FREMPPONG, K. et al. Effect of hydroxyureia on growth in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study. **Journal of Pediatrics**, v. 140, n. 2, p. 225-9, 2002. Disponível em: <<http://www.mosby.com/jpedis.htm>>. Acesso em: 22 de jun. 2002.

WANG, W. C.; LANGSTON, J. W.; STEEN, R. G. Abnormalities of central nervous system in very young children with sickle cell anemia. **Journal of Pediatrics**, v. 132, n. 6, p. 994-8, 1998. Disponível em: <<http://www.mosby.com/jpedis.htm>>. Acesso em: 21 de jun. 2002.

WATERLOW, J. C.; BUZINA, R.; KELLER, W.; LANE, J. M.; NICHAMAN, M. Z.; TANNER, J. M. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under 10 years. **Bulletin of World Health Organization**, v. 55, n. 4, p. 489-98, Jan. 1977.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of World Health Organization**, v.

79, n. 8, p. 704-12, 2001. Disponível em: <<http://www.who.org.htm>>. Acesso em: 21 de jun. 2002.

WEBER, M. W.; KELLINGRAY, S. D.; PALMER, A.; JAFFAR, S.; MULHOLLAND, R.; GREENWOOD, B. M. Pallor as a clinical sign of severe anaemia in children: an investigation in the Gambia. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 75, suppl. 1, p. 113-8, 1977.

WEINER, D. L.; BRUGNARA, C. Hydroxyurea and sickle cell disease: a chance for every patient. **Journal of the American Medical Association**, v. 289, n. 13, p. 289-92, 2003.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Community control of hereditary anaemias: Memorandum from a WHO meeting. **Bulletin of World Health Organization**, v. 61, p. 63-80, 1983.

WIERENGA, K. J. J.; HAMBLETON I. R.; WILSON, R. M.; ALEXANDER, H.; SERJEANT, B. E.; SERJEANT, G. R. Significance of fever in Jamaican patients with homozygous sickle cell disease. **Archives of Disease in Childhood**, v. 84, p. 156-9, 2001a.

WIERENGA, K. J. J.; HAMBLETON, I. R.; LEWIS, N. A. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. **Lancet**, v, 357, p. 680-3, Mar. 2001b.

WILLIAMS, J. A.; FLYNN, P. M.; HARRIS, S.; DAY, S. W.; SMITH, R.; CHESNEY, P. J. et al. A randomized study of outpatient treatment with cefotriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 327, p. 472-6, Aug. 1993.

WINTROBE, M. M. Hemoglobinopatias: S,C,D, E e O. In: Wintrobe, M. M. (Ed). **Hematologia clínica**. 4.ed. Buenos Aires: Interamericana, 1979. p. 825-58.

WONG, W. Y.; OVERTURF, G. D.; POWARS, D. R. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. **Clinical Infectious Diseases**, v. 14, n. 5, p. 1124-36, 1992.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. **Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects**. Disponível em: <[http://www.wma.net/e/policy/17-c\\_e.html](http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html)>. Acesso em 21 de dez de 2002.

WRIGHT, J.; THOMAS, P.; SERJEANT, G. R. Septicaemia caused by salmonella infection: an overlooked complication of sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, v. 130, n. 3, p. 128-35, 1997. Disponível em: <<http://www.mosby.com/jpedis.htm>>. Acesso em: 21 de jun. 2002.

ZUCKER, J. R.; PERKINS, B. A.; JAFARI, H.; OTIENO, J.; OBONYO, C.; CAMPBELL, C. C. Clinical signs for the recognition of children with moderate or severe anaemia in western Kenya. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 75, suppl. 1, p. 97-102, 1977.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1. Formulário

#### FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS AO ÓBITO EM CRIANÇAS INTERNADAS POR ANEMIA FALCIFORME NO HOSPITAL PEDIÁTRICO DE LUANDA – ANGOLA

##### Formulário N°

##### A - Identificação

Nome (iniciais) \_\_\_\_\_

Registro

Data de admissão \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da alta / óbito \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

##### B - Dados biológicos

01- Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

02- Idade (meses)

03- Sexo 1. masc 2. fem

##### C - Características demográficas

1. Luanda 2. Centro 3. Sul 4. Norte

04- Procedência

##### D - Características clínicas

05- Idade de início da sintomatologia (meses)

06- Idade de formulação do diagnóstico (meses)

07- Condições de descoberta

1. Sim 2. Não

1. Dactilite 2. Infecção 3. Anemia 4. diagnóstico neonatal

5. Icterícia 6. Busca sistemática fora do período neonatal

7. Outras \_\_\_\_\_

8. Internamento anterior

1. Sim 2. Não

9. Número de internamentos

10. Seguimento regular em ambulatório

1. Sim 2. Não

**11. Antecedente de transfusão sanguínea** 1. Sim 2. Não

**12. Número de transfusões**

ف

**13. Tempo de evolução da doença antes da admissão no HPL (dias)** ف

**14. Estado nutricional (na admissão)**

1. Peso (gramas) فففففف 2. Estatura (cm) ففف

**15. Sinais clínicos relevantes no momento da admissão** 1. Sim 2. Não

1. Febre ف 2. Esplenomegalia ف 3. Dispneia ف 4. Palidez ف

5. Icterícia ف 6. Crise dolorosa ف 7. Instabilidade circulatória ف

8. Alterações neurológicas ف 9. Outros \_\_\_\_\_

**16. Diagnóstico final** 1. Sim 2. Não

1. STA ف 2. AVC ف 3. Crise aplástica ف 4. Crise dolorosa óssea ف

5. Crise de sequestro esplênico ف 6. Crise dolorosa abdominal ف

7. Septicemia ف 8. Meningite ف 9. Pneumonia ف

10. Osteomielite ف 11. Paludismo ف 12. Gastreenterite ف

13. Infecção urinária baixa ف 14. Pielonefrite ف 15. SIDA ف

16. Crise hemolítica ف 17. Síndrome febril n/ esclarecido ف

18. Hepatite b ف 19. Hiperesplenismo ف 20. Tuberculose ف

21. Miocardiopatia dilatada ف 22. Complicações transfusionais ف

23. Insuficiência. Hepática ف 24. Complicações Renais ف

25. Sem Diagnóstico ف 26. Outros diagnósticos \_\_\_\_\_

**E – Exames laboratoriais (admissão)**

**17. Hemoglobina (g/dl)** ففففف **18. Leucócitos (mm<sup>3</sup>)** ففففف

**19. Pesquisa de Plasmodium (parasitas por campo)** ففف

**F – Resultado final** 1. Óbito 2. Alta

ف

Data de preenchimento da ficha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

O pesquisador (nome por extenso) \_\_\_\_\_

## **Anexo 2**

### **Declaração do responsável da instituição onde foi realizada a pesquisa**

### **Anexo 3**

#### **Declaração de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IMIP**