

# Complicações clínicas mais prevalentes em pacientes portadores de doença falciforme de uma cidade de médio porte de Minas Gerais, Brasil

## *Most prevalent clinical complications in patients with sickle cell disease from a medium-sized town in Minas Gerais, Brazil*

Stela Santos de Alencar<sup>1</sup>, Celso José Carneiro Junior<sup>1</sup>, Bruno Figueira Guimarães<sup>1</sup>, Daniel Pinho Cunha<sup>1</sup>, Iargo de Vette Rocha<sup>1</sup>, Fábio Emmanuel Neves Teixeira<sup>1</sup>, Cláudia Di Lorenzo Oliveira<sup>2</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20150032

### RESUMO

**Introdução:** o paciente portador de anemia falciforme apresenta durante sua vida diversas complicações clínicas que afetam muito sua qualidade de vida. **Objetivo:** conhecer o perfil do paciente com drepanocitose e de suas complicações clínicas mais frequentes e estimar a prevalência de úlceras crônicas nesses pacientes. **Métodos:** trata-se de estudo transversal incluindo todos os portadores de anemia falciforme cadastrados na Fundação Hemominas de Divinópolis, Minas Gerais. **Resultados:** as infecções de repetição, complicações pulmonares e hepatobiliares foram as mais frequentes e 5% dos pacientes apresentavam úlcera de perna ativa no momento da pesquisa. **Conclusão:** há grande variedade na apresentação da doença entre seus portadores, sendo necessária padronização de protocolos pelos serviços, melhor capacitação da rede de saúde, bem como do preparo das famílias para que haja melhor acompanhamento dos doentes.

**Palavras-chave:** Anemia Falciforme; Infecções Bacterianas; Úlcera; Prevalência; Serviço de Hemoterapia.

### ABSTRACT

**Introduction:** the patient with sickle cell anemia presents many clinical complications during his lifetime, which affect his quality of life. **Objective:** to learn about the profile of the patient with drepanocytosis and its most frequent clinical complications and estimate the prevalence of chronic ulcers in these patients. **Methods:** this was a cross-sectional study including all patients with sickle cell anemia registered at the Hemominas Foundation in Divinópolis, Minas Gerais. **Results:** repeated infections and pulmonary and hepatobiliary complications were the most frequent complications and 5% of the patients presented active leg ulcers at the time of the study. **Conclusion:** there is a great variety in the presentation of the disease among patients, which requires a standardization of protocols for services, improved training of health network professionals, and training of families for better monitoring their patients.

**Key words:** Sickle Cell Anemia; Bacterial Infections; Ulcer, Prevalence; Hemotherapy Service.

### INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é doença que se caracteriza pela mudança da forma normal das hemácias. Essa alteração é resultado da substituição de ácido glutâmico por valina (mutação gênica GAG>GTG) no sexto aminoácido da cadeia da  $\beta$ -globina, formando a hemoglobina S. Os eritrócitos que contêm predominantemente a hemoglobina S, em condições de hipóxia, assumem forma de foice, o que explica a origem do nome.<sup>1</sup> Tra-

Recebido em: 25/11/2013

Aprovado em: 12/11/2014

Instituição:

Universidade Federal de São João Del-Rei – UFSJ  
Campus CCO/Dona Lindu laudia Di Lorenzo Oliveira  
Divinópolis, MG – Brasil

Autor correspondente:

Stela Santos de Alencar  
E-mail: stelaalencar@yahoo.com.br

ta-se da doença de herança monogênica mais comum do Brasil, com mais ocorrência entre afro-descendentes.<sup>2</sup> Além da anemia falciforme (SS), o termo doença falciforme engloba a combinação da Hb S com a Hb C (doença da hemoglobina SC) e outros subtipos menos frequentes (S-betatalassemia, SD e outras).

Na região Sudeste do Brasil a prevalência média de indivíduos heterozigotos é cerca de 2%, chegando a 6 a 10% na população afro-descendente. Cançado *et al.*<sup>2</sup> relatam 25 a 30 mil casos estimados de anemia falciforme, com expectativa de 3.500 novos casos por ano<sup>2</sup>. Em Minas Gerais, a incidência de doença falciforme é de 1:1.400 recém-nascidos triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal.<sup>3</sup> Em estudo realizado em Minas Gerais utilizando dados do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) pela triagem neonatal de 1.833.030 recém-nascidos, foi encontrada, no período estudado, 1.396 crianças com perfil hemoglobínico compatível com doença falciforme, sendo que, dessas, 764 apresentavam genótipo SS ou Sβ0-talassemia.<sup>3</sup>

A mudança no formato das hemácias está subjacente aos dois principais mecanismos fisiopatogênicos: a hemólise e a vaso-oclusão, que serão responsáveis por alterações em diversos órgãos e sistemas e, consequentemente, às manifestações clínicas da doença.<sup>4</sup> Uma das principais características dessa doença é sua grande variabilidade clínica: alguns portadores expressam inúmeras complicações e frequentes hospitalizações, enquanto outros têm evolução mais branda.<sup>5</sup>

As principais complicações que o portador de anemia falciforme pode apresentar durante sua vida são: infecções de repetição, complicações pulmonares, neurológicas, renais, hepatobiliares, oculares, priapismo e úlceras de perna.<sup>6</sup> As infecções mais frequentes são as faringoamigdalites, principalmente por *Haemophilus influenzae* tipo b. As crianças menores de cinco anos com doença falciforme têm risco 30 a 100 vezes maior de desenvolver infecção do que crianças saudáveis.<sup>4</sup> As complicações do sistema nervoso como ataques isquêmicos transitórios, infarto cerebral, hemorragia cerebral, convulsões e coma inexplicado ocorrem em torno de 25% dos pacientes.<sup>6</sup> Em relação à síndrome torácica aguda, é considerada a segunda causa de internação da doença, com maior prevalência em crianças mais jovens e com altas taxas de recorrência após o primeiro episódio. A colelitíase ocorre em pelo menos 70% dos pacientes. Em jovens adultos masculinos, 5 a 10% sofrem com priapismo e 45% apresentam algum grau de impotência posteriormente.<sup>6-10</sup>

Outra complicação que merece atenção no paciente portador de anemia falciforme são as úlceras crônicas. Elas são responsáveis por situações dolorosas, longos períodos de tratamento, além de gerar grandes despesas aos serviços de saúde, podendo se tornar uma condição incapacitante para seu portador.<sup>5,11</sup> As úlceras ocorrem preferencialmente nos membros inferiores, mais frequente em homens com pico de incidência entre a segunda e terceira décadas de vida<sup>12</sup>, com prevalência de 8 a 10% em pacientes homozigotos, entretanto, há relatos de incidência acima de 50% em indivíduos de áreas tropicais.<sup>13,14</sup> Apresentam altas taxas de recorrência, variando em torno de 25 a 50% após o tratamento clínico, e frequentemente evoluem para a cronicidade.<sup>11</sup>

Ballas *et al.*<sup>15</sup> propõem uma classificação baseada na definição das manifestações fenotípicas da doença e em função de suas complicações em três grupos: complicações hematológicas e suas sequelas; síndromes algícas e situações correlacionadas; e complicações de órgãos vitais e suas sequelas.<sup>15</sup>

Considerando o fato de ser a anemia falciforme condição incurável, a prioridade terapêutica passa a ser a prevenção e diagnóstico precoce de complicações, de modo a propiciar a melhoria da qualidade de vida do doente. Acompanhamento ambulatorial frequente, tanto dos pacientes que têm inúmeras complicações, tanto daqueles assintomáticos; envolvimento de equipes multiprofissionais; e auxílio de familiares no reconhecimento de sinais e sintomas precoces de complicações ajudam a evitar internações frequentes e diminuir as consequências e possíveis sequelas da doença.<sup>5,16</sup> Nesse sentido, há a necessidade de se conhecer o perfil do doente e de suas complicações para abordagem efetiva do paciente e da comunidade onde ele está inserido.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foi desenvolvido estudo seccional em pacientes com genótipo SS cadastrados e identificados por meio da eletroforese de hemoglobinas, até junho de 2010, no ambulatório da Fundação Hemominas da cidade de Divinópolis, Minas Gerais. A Fundação Hemominas, após aprovação do projeto pelo seu Comitê de Ética e Pesquisa, forneceu a lista com nomes e respectivo perfil hemoglobínico, telefones e endereços dos pacientes, distribuídos em 24 cidades da macrorregião. Após contato telefônico foi realizada a visita do-

miciliar a fim de convidar os pacientes a participar do estudo. Todos os participantes ou seus representantes legais que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) responderam a um questionário estruturado contendo questões sobre dados socioeconômicos, informações sobre complicações da doença e acesso aos serviços de saúde e tratamento. Os questionários foram identificados apenas por números no banco de dados e as informações obtidas foram digitadas utilizando o *software* EPIDATA 3.1® e analisadas pelo *software* EPIINFO 2000 3.2® e STATA 11®.

Foram excluídos do estudo pacientes que mudaram para região fora da área de abrangência da Fundação Hemominas de Divinópolis. Foram considerados perda os pacientes que após cinco tentativas de contato de formas e horários diferentes (carta, telefone, visita domiciliar, *e-mail*) não foram encontrados ou ainda os que se recusaram a participar do estudo.

As questões socioeconômicas abordaram o grau de instrução do paciente, condições de moradia e renda familiar. As perguntas relacionadas às complicações da anemia falciforme abordaram as seguintes ocorrências: infecções de repetição, complicações neurológicas, complicações pulmonares, complicações hepatobiliares, complicações renais, priapismo para os pacientes do sexo masculino, complicações oculares, complicações esplênicas e mais enfoque na ocorrência de úlceras de perna. As perguntas tiveram quatro categorias de resposta: nenhuma intercorrência durante toda a vida, uma a cinco vezes, de seis a 20 vezes e mais de 20 intercorrências. Foi ainda perguntado sobre o acesso aos serviços de saúde e tratamento, se o paciente costuma utilizar a rede pública ou a particular para o tratamento, de quais medicações o paciente estava em uso e indagações sobre transfusões de sangue e/ou cirurgias no passado. Havendo úlceras crônicas em atividade, foi solicitada a permissão para observação da mesma no momento da entrevista.

Foi feita análise descritiva das variáveis, comparação de proporções utilizando teste qui-quadrado e análise da prevalência das complicações apresentadas. Para compreender melhor a concomitância de complicações em homens e mulheres, foram construídos dois fluxogramas descritivos, separados por gênero.

## RESULTADOS

Dos 85 pacientes cadastrados e elegíveis para o estudo, dois foram entrevistados no projeto-piloto. Ten-

do em vista as mudanças que se fizeram necessárias no instrumento de coleta, os dados do estudo-piloto não foram considerados nesta análise. Dos demais 83 pacientes para a realização da entrevista, quatro foram excluídos por terem mudado de endereço e estarem fora da área de abrangência de Divinópolis, 14 foram considerados perda, sendo que oito não foram encontrados e quatro haviam falecido. Dois pacientes recusaram-se a participar do estudo. Restaram, então, 65 pacientes, os quais foram entrevistados e tiveram suas respostas incluídas na análise.

No tocante ao perfil do paciente, 52% (34) eram femininos e 48% (31) masculinos. Observando a Tabela, 1 pode-se perceber que mais da metade dos pacientes era maior de 20 anos de idade, 26 (40%) residiam em Divinópolis e 39 (60%) em 23 municípios da macrorregião. Em relação à raça/cor, mais de 55 (85%) se autodeclararam mulatos/pardos ou negros. A renda mensal média familiar de 31 (47,7%) pacientes era de menos de dois salários mínimos. Não houve diferença significativa entre os grupos masculino e feminino em relação às variáveis socio-demográficas estudadas.

A principal complicação encontrada em ambos os sexos foram infecções de repetição (Tabela 2).

**Tabela 1** - Dados sócio demográficos da população estudada

Variável	Feminino	Masculino	Total (%)	P valor*
<b>Idade</b>				
0-9anos	8	6	14 (21,5)	0.954
10 a 19 anos	7	8	15 (23,1)	
20 a 49 anos	18	16	34 (52,3)	
50 anos ou mais	1	1	2 (3,1)	
<b>Idade</b>				
Divinópolis	12	14	26 (40)	0.417
Outros municípios	22	17	39 (60)	
<b>Cor</b>				
Branco	5	4	9 (13,8)	0.27
Pardo ou mulato	20	13	33 (50,8)	
Negro	9	14	23 (35,4)	
<b>Cor</b>				
1 a 2 salários mínimos	18	13	31 (47,7)	0.44
2 a 3 salários mínimos	5	8	13 (20)	
3 a 5 salários mínimos	6	7	13 (20)	
Mais de 5 salários	5	2	7 (10,8)	
Não sabe informar	0	1	1 (1,6)	

\*Qui quadrado de Pearson.

**Tabela 2** - Frequência de infecções de repetição segundo gênero, Divinópolis

Sexo	Nenhuma (%)	1 a 5 (%)	6 a 20 (%)	Mais de 20 (%)	Total (%)
Feminino	11 (32.3)	10 (29.4)	2 (5.9)	11 (32.3)	34 (100)
Masculino	11 (35.5)	8 (25.8)	4 (12.9)	8 (25.8)	31 (100)
Total	22 (33.8)	18 (27.7)	6 (9.2)	19 (29.2)	65 (100)

Pela análise das Figuras 1 e 2, percebe-se que apenas sete homens (26%) e nove mulheres (28%) dos pacientes que apresentaram pelo menos uma complicação não tiveram infecção durante a vida. As complicações pulmonares e hepatobiliares foram muito frequentes em ambos os sexos. Quanto a essas últimas, elas foram relatadas por 11 (35,4%) pacientes masculinos e 18 (52,9%) femininos. As complicações neurológicas tiveram frequência similar entre os dois sexos e as complicações oculares foram relatadas por três pacientes masculinos. As ocorrências renais foram mais prevalentes em mulheres (7-20,6%) do que em homens (2-6,4%), conforme dados apresentados na Tabela 3.

Entre todas as complicações pesquisadas, a mais frequente foi a ocorrência de infecções de repetição, seguida pelas complicações pulmonares (63%) e hepatobiliares (44,6%). Sobre as infecções de repetição, 66% dos pacientes já haviam apresentado esse problema pelo menos uma vez na vida e quase 38% já foram afetados mais de seis vezes durante toda vida (Tabela 3). Não houve diferença significativa entre o número de infecções por faixa etária nem por sexo.

Os fluxogramas das Figuras 1 e 2 mostram diferentes complicações nos grupos femininos e masculinos. Do total de 31 homens, 22 (71%) apresentaram no máximo três complicações e nove (29%) quatro ou mais. Já entre as mulheres, 30 (86%) tiveram três complicações ou menos e quatro (14%) tiveram quatro ou mais. Nas faixas etárias acima de 22 anos, somente dois homens (12,5%) não tiveram alguma complicação na vida. As combinações mais frequentes de complicações foram as infecções de

repetição associada a outra. Outro ponto que chama a atenção é o fato de pacientes jovens terem relatado cinco ou mais diferentes complicações durante a vida.

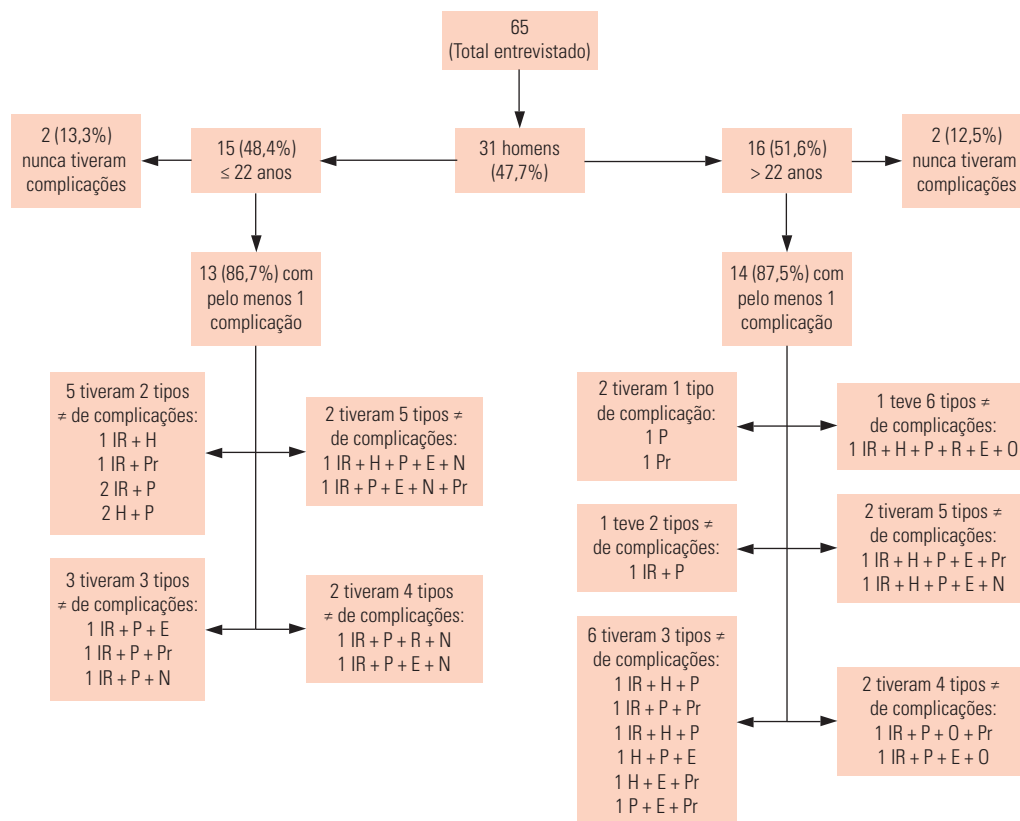
A prevalência de úlceras crônicas de perna encontradas no presente estudo foi de 5%, embora 17% tenham relatado úlcera em algum momento da vida. Desses últimos, sete (10,8%) eram do sexo masculino e quatro (6,2%) do sexo feminino. As áreas mais acometidas pelas úlceras foram os maléolos mediais e o tempo de cicatrização total variou de um mês a três anos. Quanto ao tratamento, apurou-se grande variação entre os participantes, sendo que a maioria realizava curativos semioclusivos com uso de pomadas lubrificantes e antibióticos tópicos associados a limpeza diária e acompanhamento em unidades de atenção básica. Dos três pacientes que possuíam úlcera no momento da entrevista, somente um não estava fazendo acompanhamento em algum serviço de saúde e os outros dois eram acompanhados nas unidades básicas do Sistema Único de Saúde (SUS).

O tempo de evolução das úlceras em atividade foi de três semanas, dois meses e cinco anos para cada um dos pacientes. Nenhuma das úlceras tinha aspecto de infecção, as bordas eram irregulares e não foi observado odor ou secreção não fisiológica. Todas foram classificadas como superficiais, não ultrapassando a derme, e estavam com sinais de granulação tecidual central. Os pacientes usavam soro fisiológico para limpeza do local e apenas um deles ocluía a lesão, trocando o curativo a cada dois dias. Todos utilizavam compostos tópicos para ajudar na hidratação e no combate à perda de umidade local.

**Tabela 3** - Frequência e percentual de ocorrência segundo tipo de complicação, Divinópolis

Complicações	Nenhuma (%)	1 a 5 (%)	6 a 20 (%)	Mais de 20 (%)	Total (%)
Infecções de repetição	22 (33.8)	18 (27.7)	6 (9.2)	19 (29.2)	65 (100)
Neurológicas	54 (83.1)	8 (12.3)	0	3 (4.6)	65 (100)
Renais	56 (86.1)	5 (7.7)	2 (3.1)	2 (3.1)	65 (100)
Pulmonares	24 (36.9)	27 (41.5)	7 (10.8)	7 (10.8)	65 (100)
Hepatobiliares	36 (55.4)	24 (37)	1 (1.5)	4 (6.1)	65 (100)
Oculares	62 (95.4)	3 (4.6)	0	0	65 (100)
Esplênicas	45 (69.2)	19 (29.2)	0	1 (1.5)	65 (100)
Priapismo	22 (71)	4 (12.9)	0	5 (16.1)	31 (100)*

\* Excluído sexo feminino.



**Figura 1** - Fluxograma das complicações em pacientes do sexo masculino de acordo com o tipo de infecções - IR= infecções de repetição. H= complicações hepatobiliares, P=complicações pulmonares, E=complicações esplênicas, R=complicações renais, N=complicações neurológicas, p=priapismo.

## DISCUSSÃO

Este estudo analisou 65 pacientes portadores de anemia falciforme na macrorregião de Divinópolis, com ênfase nas complicações manifestadas ao longo da vida. Os resultados são similares aos da literatura consultada. Entre as complicações identificadas, as infecções de repetição foram as mais frequentes, seguidas das pulmonares e hepatobiliares. A prevalência de úlcera crônica foi de 5%. A maioria dos pacientes pertencia a famílias de baixa renda e residia no município de Divinópolis, possivelmente por ser esta a maior cidade e polo da macrorregião centro-oeste de Minas Gerais.

Sabe-se que as infecções de repetição são as complicações mais comuns na anemia falciforme, considerando que indivíduos portadores da doença possuem asplenia gerada pelas complicações esplênicas e se tornam mais suscetíveis a infecções principalmente por microrganismos encapsulados.<sup>4</sup> O aparecimento de doenças do aparelho respiratório se justifica pelo reconhecimento nesses pacientes

de síndromes torácicas agudas, que podem ocorrer por diversos motivos, como: pneumonia, embolia gordurosa, infarto pulmonar ou de caixa torácica e infecções em geral, apesar de que em aproximadamente 50% dos casos não há identificação causal. A ocorrência desses achados é mais comum entre as crianças, mas são de mais gravidade nos adultos.<sup>15</sup>

A grande ocorrência de complicações hepatobiliares se explica pela ocorrência frequente de isquemia e colelitíase, como resultado de obstrução vascular e hemólise, justificando o aparecimento de cálculos e icterícia nesses pacientes. Além disso, frequentemente é observada nesses pacientes hepatomegalia por congestão hepática ou pelo fato de transfusões de sangue repetidas poderem levar a excesso de ferro circulante e prejuízos ao parênquima hepático.<sup>15</sup>

Ao analisar os eventos ocorridos, verifica-se que, embora haja similaridade entre a ocorrência ou não de um evento, entre os homens percebe-se mais quantidade de diferentes intercorrências do que em mulheres, o que pode ser relacionado ao encontro de priapismo, sintoma exclusivo do gênero. De for-

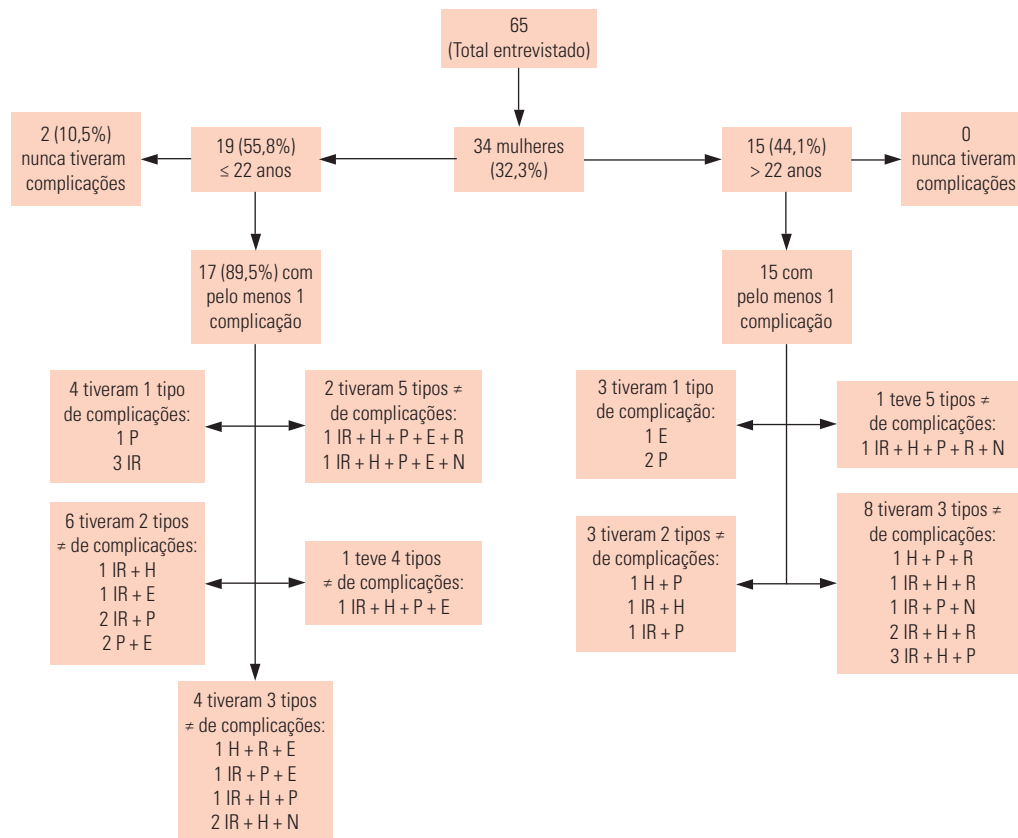
ma geral, a literatura não mostra diferenças significativas na prevalência de complicações ocorridas em pacientes portadores de anemia falciforme entre homens e mulheres.<sup>15,17,18</sup> Pequenas variações nas prevalências observadas entre os sexos, como nas complicações oculares e renais, podem ser devidas ao número reduzido da nossa amostra.

Em relação à distribuição por faixa etária, algumas complicações são mais comuns, dependendo da idade. De zero a cinco anos, as mais frequentes foram: infecções de repetição, crises algicas, sequestro esplênico, icterícia e AVC. De seis aos 12 anos foram relatadas, além das já citadas, as complicações oculares e colelitíase. Já a partir de 13 anos, foram incluídos também úlceras de pernas e priapismo.<sup>19</sup>

Especificamente sobre a ocorrência de úlceras de perna em nosso estudo, pode-se inferir com essas análises preliminares que a prevalência de úlceras crônicas está dentro do esperado, bem como a preferência pelo sexo masculino<sup>2,18</sup>, mas que não existe homogeneidade nos tratamentos adotados pelos pacientes. A literatura recomenda que a abordagem desses

pacientes seja realizada com o apoio de uma equipe multiprofissional, orientação ao paciente do ponto de vista clínico e hematológico, correção de deficiências de vitaminas, sais minerais e eletrólitos, da desidratação e desnutrição.<sup>14,20</sup> A observação de pacientes que possuem úlcera ativa há longos períodos indica a necessidade de acompanhamento profissional frequente de modo a reduzir as suas complicações.

Este estudo possui algumas limitações que precisam ser consideradas. A primeira delas é que apenas os pacientes cadastrados na Fundação Hemominas foram entrevistados, o que pode significar perda de pacientes acompanhados em outros serviços. No entanto, sabe-se que na rede SUS a Fundação Hemominas constitui-se o principal serviço de acompanhamento desses pacientes e estima-se que o cadastro da Fundação Hemominas englobe quase a totalidade dos pacientes da região. Outra limitação é um possível viés de memória, considerando que pacientes com mais complicações poderão lembrar-se de mais detalhes do que os que não tiveram complicações na vida.



**Figura 2** - Fluxograma das complicações dos pacientes do sexo feminino de acordo com o tipo de infecções - IR= infecções de repetição. H= complicações hepatobiliares, P=complicações pulmonares, E=complicações esplênicas, R=complicações renais, N=complicações neurológicas.

Apesar dessas limitações, esta pesquisa traz resultados interessantes que podem auxiliar na discussão de políticas voltadas para a prevenção de complicações em pacientes portadores de anemia falciforme. Apesar do reduzido número de observações, poucos estudos<sup>16,17</sup> avaliam em conjunto as complicações em pacientes portadores da doença, o que representa uma contribuição do nosso estudo para o planejamento e levantamento de hipóteses que subsidiem investigações posteriores nessa população. Outro ponto a ser destacado é a necessidade de capacitação da rede para lidar com complicações e adesão a protocolos de prevenção e tratamento das complicações, em particular em relação às úlceras crônicas, bem como cuidado no preparo das famílias para a identificação do problema e busca imediata do tratamento.

## CONCLUSÃO

Este estudo avaliou pacientes portadores de anemia falciforme e suas complicações e seus resultados revelam a necessidade de padronização de protocolos, melhor capacitação da rede e preparo das famílias. As complicações verificadas possivelmente afetam a qualidade de vida desses pacientes e, considerando seu caráter hereditário e a inevitabilidade de sua ocorrência, a prevenção de complicações deve ser o principal alvo das políticas de saúde voltadas para o paciente falcêmico.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação Hemominas e ao CNPq pelo apoio logístico e financeiro dado a este trabalho.

## REFERENCIAS

1. Ataga KI, Key NS. Hypercoagulability in sickle cell disease: new approaches to an old problem. *Hematology: The Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology*. 2007 Jan; 1: 91-6. [Citado em 2011 Oct 20]. Disponível em: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2007/1/91.full.pdf+html>
2. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29:203-6.
3. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)*. 2010 jul-aug; 86(4):279-84.
4. Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. *Hematology: The Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2008 Jan; 1:177-85.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Manual de diagnóstico e tratamento de Doença Falciforme. Brasília (DF): ANVISA; 2001.
6. Di Nuzzo DV, Silvana FF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(5):347-54.
7. Angulo IL. Acidente vascular cerebral e outras complicações do sistema nervoso central nas doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29:262-7.
8. Vieira AK, Campos MK, Araújo IA, Lopes GCS, Ibiapina CC, Fernandes SCC. Anemia falciforme e suas manifestações respiratórias. *Rev Med Minas Gerais*. 2010; 20(4 Supl 3):5-11.
9. Gumiero APS, Brandão MAB, Pinto EALC, Anjos AC. Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme. *Rev Paul Pediatr*. 2007; 25: 377-81.
10. Merritt AL, Haiman C, Henderson SO. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *CJEM*. 2006 Mar; 8(2):119-22.
11. Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais. Protocolo para portadores de síndromes falciformes. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; 1998. 52p.
12. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FAJ, Cate H, Rojer RA, Brandjes DPM. Sickle cell disease: a general overview. *Neth J Med*. 2004 Nov; 62(10):364-74.
13. Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK. Leg ulcers in Sickle Cell Disease. *Am J Hematol*. 2010; 85(10):831-3.
14. Paladino SF. Úlcera de membros inferiores na anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3): 288-90.
15. Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF, Luty GA, Dampier C, Osunkwo I, et al. Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: an update on management. *Scient World J*. 2012; 2012:949535.
16. Batista A, Andrade TC. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. *Universitas Cienc Saúde*. 2005; 3(1): 83-99.
17. Loureiro MM, Rozenfeld S, Portugal RD. Acute clinical events in patients with sickle cell disease: epidemiology and treatment. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008; 30(2): 95-100.
18. Ballas SK, Lief S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010 Jan; 85(1):6-13
19. Kikuchi BA. Assistência de enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):331-8.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: úlceras: prevenção e tratamento. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 80 p. Série B. Textos Básicos de Saúde.