

ANEMIA FALCIFORME: REVENDO UM VELHO E ATUAL PROBLEMA DE SAÚDE NA PEDIATRIA

Sickle cell anemia: revisiting an old and current health problem in Pediatrics

Edson de Oliveira Andrade Junior*; Elizabeth Nogueira de Andrade**

*Residente do Programa de Residência Médica em Pediatria do Instituto de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado – IMT-HVD

**Professora Adjunta de Hematologia da Universidade Federal do Amazonas.

RESUMO

A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil. A causa da doença é uma mutação de ponto (GAG->GTG) no gene da globina beta da hemoglobina, originando uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS), ao invés da hemoglobina normal denominada hemoglobina A (HbA). Nos anais da Medicina, o ano de 1910 é assinalado como sendo o da descoberta desta, embora o termo “descoberta” seja incorreto pois a doença já era conhecida na África há mais de cinco mil anos, onde vários nomes a ela eram dados pelas mais diversas tribos daquele continente. Apesar dos avanços na busca de um tratamento específico, como transplante de medula óssea, para as doenças falciformes; as medidas gerais e preventivas no sentido de minorar as consequências da anemia crônica, crises de falcização e susceptibilidade às infecções são fundamentais na terapêutica destes pacientes. Assim a identificação precoce da doença, e a capacitação da equipe multiprofissional para o atendimento dos pacientes é fundamental para o sucesso nos cuidados das pessoas portadoras desta alteração genética.

Palavras-chave: Anemia falciforme; crise vaso-oclusiva; priapismo; dor; síndrome torácica aguda.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is the most common monogenic hereditary disease in Brazil. The cause of the disease is a point mutation (GAG-> GTG) on the hemoglobin beta globin 2 gene causing an abnormal hemoglobin called hemoglobin S (HbS), instead of the normal hemoglobin called hemoglobin A (HbA). In the annals of medicine, the year 1910 is marked as the discovery of sickle cell anemia, although the term "discovery" is incorrect because the disease was already known in Africa for over five thousand years, where several names it was given the various tribes of the continent. Despite advances in the search for a specific treatment, such as bone marrow transplantation, for sickle cell disease, general and preventive measures to minimize the consequences of chronic anemia, sickle cell crises and susceptibility to infections are critical in the treatment of these patients. Thus the early identification of the disease and training of the multidisciplinary team for the care of patients is critical to success in the care of people with this genetic alteration.

Key-words: Sickle cell anemia; vaso-occlusive crisis; priapismo; pain; acute chest syndrome.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil. A causa da doença é uma mutação de ponto (GAG->GTG) no gene da globina beta da hemoglobina, originando uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS), ao invés da hemoglobina normal denominada hemoglobina A (HbA). Esta mutação leva à substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta, com consequente modificação físico-química na molécula da hemoglobina. Em determinadas situações, estas podem sofrer polimerização, com falcização das hemácias, ocasionando encurtamento da vida média dos glóbulos vermelhos, fenômenos de vasoclusão; episódios de dor e lesão de órgãos. Em geral, os pais são portadores assintomáticos de um único gene afetado (heterozigotos), produzindo HbA e HbS (AS), transmitindo cada um deles o gene alterado para a criança, que assim recebe o gene anormal em dose dupla (homozigoto SS). A denominação “anemia falciforme” é reservada para a forma da doença que ocorre nesses homozigotos SS. Além disso, o gene da HbS pode se combinar com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD), beta-talassemia, entre outros, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente, hemoglobinopatia SC, hemoglobinopatia SD, S/beta-talassemia. No conjunto, todas essas formas sintomáticas do gene da HbS, em homozigose ou em combinação, são conhecidas como doença falciforme. Apesar das particularidades que as distinguem e de graus variados de gravidade, todas estas doenças têm um espectro epidemiológico e de manifestações clínicas e hematológicas superponíveis.¹

Este artigo é uma revisão na literatura médica desta doença, muitas vezes negligenciada, e que afeta milhares de pessoas no Brasil, em especial, as crianças.

METODOLOGIA

Este artigo consiste em uma revisão bibliográfica, realizada com base em uma pesquisa nos bancos de dados nacionais e internacionais das bibliotecas com acesso pela internet (Google Acadêmico, Periódicos Capes; Scielo; LILACS; Bireme (BVS) e Medline (Pubmed) com as seguintes palavras-chave: *sickle cell disease / management of sickle cell disease / epidemiology/treatment / aplastic crisis/anemia / pain / priapism / stroke / acute chest syndrome / genetic / public politics / Brazil* e seus correspondentes em Português: anemia falciforme / manejo da anemia falciforme / epidemiologia / tratamento / crise aplástica / anemia / dor / priapismo / acidente vascular cerebral / síndrome torácica aguda / genética / políticas públicas para anemia falciforme / Brasil. As revisões podem ser classificadas segundo seu propósito, abrangência, função e tipo de análise desenvolvida. Nesse sentido, conforme a classificação anterior, este trabalho pode ser classificado como analítico, pois trata de um tema específico; temático, por se debruçar sobre uma doença e histórico, pois busca trazer ao leitor fatos importantes da história do conhecimento humano desta importante enfermidade.²

Histórico³

Nos anais da Medicina, o ano de 1910 é assinalado como sendo o da descoberta da anemia falciforme, embora o termo “descoberta” seja incorreto pois a doença já era conhecida na África, há mais de cinco mil anos, onde vários nomes a ela eram dados pelas

mais diversas tribos daquele continente. Portanto, esta “descoberta” em 1910, aconteceu nos Estados Unidos da América.

Naquele tempo, um jovem estudante de Odontologia, chamado Walter Clement Noel, proveniente da Ilha de Granada, que na ocasião morava em Chicago, procurou o médico James B. Herrick, por apresentar episódio de dores no corpo e anemia. Esse, era cardiologista e não ficou muito interessado no caso de Noel e determinou que o residente, Dr. Ernest Irons, cuidasse do caso. Irons olhando o sangue de Noel ao microscópio observou que as hemácias do paciente se apresentavam com aspecto de foice. Quando Herrick viu a lâmina percebeu que podia tratar-se de uma nova doença ainda não descrita. Em seguida, Herrick publicou um artigo em que relatava o caso e onde utilizou o termo células em forma de foice.

À medida que mais casos começaram a surgir, o mistério sobre esta doença só foi se aprofundando. Ficou claro que, por qualquer motivo, ela ocorria apenas, ou principalmente, em pessoas de origem africana. Em 1927, Hahn e Gillespie descobriram que as células vermelhas do sangue de pessoas com a doença poderiam adquirir o formato de foice pela remoção de oxigênio. Isto foi muito importante pois os glóbulos vermelhos são exatamente os transportadores de oxigênio do corpo. O problema era que haviam pessoas - muitas vezes parentes do paciente - cujas células vermelhas tinham essa característica de afoçamento quando privadas de oxigênio, mas que não tinham a doença. Essa condição tornou-se conhecida como "o traço falciforme".

No final dos anos 1940 e início de 1950, a natureza da doença começou a se tornar mais clara.

Em 1949, dois artigos foram publicados, mostrando independentemente e de maneira conclusiva, que a anemia falciforme era herdada. Pessoas com o traço falciforme eram heterozigotas (AS) para o gene, enquanto que as pessoas com a doença eram homozigotas, ou seja, tinham uma dose dupla do gene (SS). Um desses artigos foi publicado em uma revista africana por um médico militar, chamado E. A. Beet, que atuava em Moçambique. O outro foi pelo Dr. James V. Neel, presidente e fundador do Departamento de Genética Humana da Universidade de Michigan. Neel publicou seu artigo na prestigiosa revista americana Science, como o número de leitores desta revista era muito maior, ele, geralmente, recebe o crédito pela descoberta, embora a maioria dos autores tenham o cuidado de citar os dois, levando muitas pessoas a pensarem que Neel e Beet trabalharam juntos.

Ainda em 1949, Linus Pauling e Harvey Itano, demonstraram que havia uma diferente migração eletroforética da hemoglobina de pacientes com anemia falciforme quando em comparação com a hemoglobina de indivíduos normais. Posteriormente, coube a Ingram (1956) elucidar a natureza bioquímica desta doença, quando, através de um processo de *fingerprint* (eletroforese bidimensional associada com cromatografia), fracionou a hemoglobina e estudou os seus peptídeos. Ficou caracterizado que a anemia falciforme era ocasionada pela substituição do ácido glutâmico por valina na cadeia beta da hemoglobina, dando origem ao conceito de doença molecular. Em 1978, com os estudos de Kan e Dozy, novo impulso foi dado ao estudo da HbS, para introdução de técnicas de biologia molecular.

Nos anos seguintes, melhores formas de tratamento de pacientes com anemia falciforme e tratamentos potenciais apareceram. A esperança de vida e, principalmente, de qualidade de vida dos pacientes foram melhoradas. O aconselhamento genético tornou-se uma ferramenta importante para informar as pessoas sobre os riscos de ter uma criança

com doença falciforme. Hoje, 100 anos depois, os médicos e os cientistas continuam a avançar em uma nova compreensão da doença e novas maneiras de tratá-la.

Assim, 2010 marcou o 100º aniversário da descoberta desta doença, antiga para o povo da África, pela Medicina ocidental e sua nomeação com referência a um simples implemento agrícola por um médico residente em 1910 que assim comparou a forma das células anormais que viu sob o microscópio.

Epidemiologia

Os distúrbios hereditários das hemoglobinas são as doenças genéticas mais frequentes do homem e mais difundidas no mundo, abrangendo todos os continentes, notadamente a África e a América.⁴

As doenças falciformes são constituídas por vários genótipos com predomínio da hemoglobina S (Hb S) sobre outras hemoglobinas, com manifestações clínicas específicas e de intensidades variáveis. Os genótipos mais comuns que caracterizam as 6 doenças falciformes são: Hb S/S (anemia falciforme), Hb S/ Talassemia (alfa/beta), Hb S/C, Hb S/D, Hb S/ Persistência Hereditária da Hb Fetal.⁴

As hemoglobinopatias são doenças crônicas, em sua maioria incuráveis, embora tratáveis, que trazem alto grau de sofrimento aos seus portadores e merecem atenção especial do ponto de vista médico, genético e psicossocial.⁵

O Brasil apresenta população com diferentes origens raciais e com diversificados graus de miscigenação em suas respectivas regiões. Entre as diferentes hemoglobinopatias hereditárias presentes na população brasileira, sobressai-se a anemia falciforme. Inquérito nacional realizado pelo Ministério da Saúde em 1996 revelou a presença de 5.509 pacientes cadastrados no país com doença falciforme, embora a estimativa seja muito maior.^{6,7}

No Brasil, distribui-se heterogeneamente, sendo mais frequente onde a proporção de antepassados negros da população é maior (nordeste). Além da África e América, é hoje encontrada em toda a Europa e em grandes regiões da Ásia. No Brasil, a doença é predominante entre negros e pardos, também ocorrendo entre brancos. No sudeste do Brasil, a prevalência média de heterozigotos (portadores) é de 2%, valor que sobe a cerca de 6-10% entre negros. Estimativas, com base na prevalência, permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS, no Brasil, mais de 8.000 afetados com a forma homozigótica (HbSS). Estima-se o nascimento de 700-1.000 novos casos anuais de doenças falciformes no país.⁷ Portanto, as doenças falciformes são um problema de saúde pública no Brasil.⁸

A doença distribui-se heterogeneamente, sendo mais frequente onde a proporção de antepassados negros da população é maior. Por esse fato, é predominante entre esses e pardos, mas estudos populacionais demonstram a crescente presença de Hb S em indivíduos caucasoides.^{9,10} Por isso, a maior frequência é observada nas regiões Norte e Nordeste, que sofreram influência da raça negra na constituição étnica de sua população.¹¹

Aspectos genéticos e moleculares

A anemia falciforme é uma das doenças hematológicas herdadas mais comuns em todo o mundo, atingindo expressiva parcela da população dos mais diferentes países. Esta doença surgiu nos países do centro-oeste africano, da Índia e do leste da Ásia, há cerca de 50 a 100 mil anos, entre os períodos paleolítico e mesolítico. O fato que motivou a mutação do

gene da hemoglobina normal (HbA) para o gene da hemoglobina S (HbS) ainda permanece desconhecido, embora hoje esteja bem estabelecido o seu caráter multicêntrico naquele continente.^{13,14}

Em 1947¹⁵, no Brasil, pela primeira vez sugeriu que a falciformação ocorria como consequência de uma herança autossômica dominante, mas só em 1949, através dos trabalhos de Neel e Beet, é que se definiu a doença somente em estado de homozigose, sendo os heterozigotos portadores assintomáticos. Alguns autores identificaram pela eletroforese da hemoglobina de uma migração anômala (HbS) nos pacientes com anemia falciforme; sendo seguido por Ingram que demonstrou a natureza bioquímica da doença. O fato da anemia falciforme ser ocasionada pela substituição do ácido glutâmico por valina na cadeia β da hemoglobina, deu origem ao conceito de doença molecular.^{3,16} A partir de 1978, novo impulso foi dado ao estudo da HbS, para introdução de técnicas de biologia molecular.¹⁷⁻¹⁹ Hoje sabe-se que a simples substituição pontual de uma base nitrogenada, timina por adenina (GAT \rightarrow GTT), no sexto códon do éxon 1 no DNA do cromossomo 11, ocasiona o surgimento de uma hemoglobina patológica.^{20,21}

A troca de bases nitrogenadas no DNA, ao invés de codificar a produção (transcrição) do aminoácido ácido glutâmico, irá, a partir daí, determinar a produção do aminoácido valina, que entrará na posição 6 da sequência de aminoácidos que compõem a cadeia β da hemoglobina, modificando sua estrutura molecular.¹⁶

A aparentemente simples troca de um único aminoácido na composição da cadeia beta globínica ocasiona o surgimento de uma estrutura hemoglobínica nova, denominada hemoglobina S (onde a letra S deriva da palavra inglesa *sickle*, que em português traduz-se como foice). A hemoglobina mutante ($\alpha 2 / \beta S 2$) possui propriedades físico-químicas bastante diferentes da hemoglobina normal devido à perda de duas cargas elétricas por molécula de hemoglobina, por causa da perda do ácido glutâmico. Exibe ainda diferente estabilidade e solubilidade, demonstrando uma forte tendência à formação de polímeros quando na sua forma de desoxihemoglobina.¹⁶

Decorre a partir disso, uma série de alterações físico-químicas na estrutura da hemácia, ocasionando a deformação e o enrijecimento de sua membrana celular, concorrendo para o surgimento do epifenômeno patológico que é a vasoclusão. Este fenômeno é responsável por toda a sequência de alterações estruturais e funcionais nos mais diversos órgãos e sistemas do paciente acometido.²²

Polimerização da Hemoglobina S

A polimerização de desoxihemoglobina S é o evento primário e indispensável na patogênese molecular da doença das células falciformes.²³ O polímero tem a forma de uma fibra de corda alongada, que geralmente alinha com outras fibras, formando um fascículo, e distorcem a célula vermelha para o crescente clássico ou forma de foice, entre muitas outras formas anormais, e resultando numa diminuição acentuada na deformabilidade da célula. A Hb S pode sofrer inúmeros ciclos de polimerização induzidos por desoxigenação e a despolimerização induzida pela reoxigenação. No entanto, a membrana do eritrócito falciforme pode suportar apenas um número finito desses ciclos antes de ser irreversivelmente lesado e reconhecido através das diversas formas anormais "foice" que circulam em pacientes.

Polimerização por si só não explica toda a fisiopatologia da doença falciforme. As alterações posteriores na estrutura da membrana das hemácias, e nas funções; no controle

do volume celular e na aderência destas ao endotélio vascular contribuem para a vasoclusão e a hemólise.²⁴ Isto é, pleiotropia, ou seja, o feito do gene anormal para além de suas consequências imediatas.

Diagnóstico

Para a realização do correto diagnóstico das doenças falciformes, entre elas, a anemia falciforme, torna-se necessária a realização de eletroforese da hemoglobina, de um hemograma e da dosagem da hemoglobina fetal. Tendo em vista a frequência com que ocorre a associação da Hb S com outras variantes da hemoglobina, é bastante útil a realização da eletroforese da hemoglobina em meio ácido e alcalino.²⁵

A triagem é feita a partir do sangue colhido no cordão umbilical, devendo-se lembrar que a hemoglobina do neonato possui uma composição diferente do adulto, a qual se consolida após o sexto mês de vida. No neonato, existe um predomínio de cadeias α e γ , com predomínio de hemoglobina F, padrão que se modifica após o sexto mês de vida quando passa a predominar a hemoglobina A.

Triagem neonatal

As crianças portadoras de Anemia Falciforme são normais ao nascer, e somente com o passar do tempo é que as manifestações da doença acontecem; de tal forma é importante uma identificação da doença o mais cedo possível para possibilitar um acompanhamento médico precoce e adequado, principalmente, no que se refere ao controle das infecções bacterianas; além de propiciar uma inserção da família ao problema, quando poderá ser orientada acerca dos cuidados que deverão ser tomados para a proteção da criança.²⁶⁻²⁸

MANIFESTAÇÕES AGUDAS COMUNS E SUAS CONDUTAS

Síndrome torácica aguda (STA)

A STA é uma complicação comum em crianças com anemia falciforme. Em um relatório do Estudo Cooperativo de Doença Falciforme (ECDF), o pico de incidência para STA foi feita em crianças entre dois e quatro anos de idade (25,3 por 100 pacientes-ano entre as crianças com hemoglobina SS), com maior prevalência durante os meses de inverno.^{29,30}

Para os pacientes com anemia falciforme, STA é a segunda causa mais comum de internação hospitalar, seguindo a síndrome veno-oclusiva com uma taxa de relatos de 12,8 internações por 100 doentes-ano. É a causa mais comum de morte, com um quarto de mortes relacionadas com a STA por anemia falciforme. Em um relatório do ECDF, a taxa de mortalidade em pacientes com anemia falciforme é de 1,8% em crianças e 4,3% em adultos.³¹

Quase metade dos pacientes com anemia falciforme desenvolve este quadro durante uma internação por outra complicação, geralmente uma crise veno-oclusiva, embora outras causas de hipóxia também possam precipitar a STA, tais como broncoespasmo por asma e atelectasias no pós-operatório. A coorte de recém-nascidos com anemia falciforme constituída em Dallas³² demonstrou que nos primeiros três anos de vida aumentou, significativamente, as chances de episódios mais frequentes de STA durante a infância (OR 2,5; IC 95% 1,7-3,9).³³

A incidência de STA é inversamente proporcional à concentração de hemoglobina fetal e o grau de anemia, e diretamente proporcional à contagem de leucócitos no sangue 34,35. STA é mais provável de ocorrer em crianças com histórico de asma (RR 1,60; IC 95% 1,03-2,74) ou exposição à fumaça ambiental do tabaco em casa (RR 1,73, 95% CI 1,09-2,74).³⁶

Anemia aguda

A anemia crônica é um achado frequente nos pacientes com anemia falciforme, mas os valores basais de hemoglobina variam amplamente dependendo do genótipo hemoglobina (HbSS, HbSC, β HbS+ talassemia, HbS β 0 talassemia), terapias em uso (transfusões de sangue e hidroxiuréia, em particular), e outros fatores desconhecidos. O conhecimento dos valores basais da hemoglobina dos pacientes é importante no manuseio da anemia, principalmente na avaliação das complicações agudas. Os valores de base são tipicamente 6-8 g / dl para as pessoas com SCA, 10-15 g / dL para as pessoas com HbSC e 9-12 g / dL para pessoas com β HbS+-talassemia.³⁷

A anemia aguda é definida como uma diminuição de 2,0 g / dL ou superior na concentração de hemoglobina do paciente abaixo do valor basal, e pode ter diversas causas e etiologias em potencial, tais como sequestro esplênico em uma criança ou um episódio aplástico em qualquer idade e que podem exigir avaliação urgente e terapia.

Durante eventos agudos, a contagem de reticulócitos é um complemento importante ao hemograma para avaliar se está ocorrendo uma diminuição na produção de hemácias, baixa contagem de reticulócitos, como pode ocorrer em parvovirose resultando em crise aplástica, uma hemólise acelerada, ou sequestro nos pulmões, baço e fígado como responsáveis pela anemia aguda.³⁷

Sequestro esplênico agudo é uma das principais causas de anemia aguda, especialmente em crianças com anemia falciforme.³⁸

Um declínio na concentração de hemoglobina abaixo da linha de base é uma característica comum na anemia falciforme e pode ser a manifestação inicial em um paciente experimentando um fenômeno vaso-oclusivo. A anemia aguda pode também ocorrer como resultado do sequestro de sangue no fígado, da hemólise acelerada pós-transfusional, da septicemia, ou de outra infecção grave.³⁷

A ocorrência de crise aplástica é um fato muito comum na anemia falciforme, especialmente entre as crianças HbSS.³⁹

O quadro clínico habitual é de início gradual com fadiga, dispnéia, e, às vezes, síncope. A febre é bastante comum também. O exame físico pode revelar letargia, aumento da frequência cardíaca e insuficiência cardíaca, ocasionalmente franca.⁴⁰⁻⁴³ O valor da hemoglobina (tipicamente 3-6 g/dl) é, geralmente, muito abaixo do nível da linha de base do indivíduo, e a contagem de reticulócitos geralmente está baixa.^{44,45}

Em todos os episódios agudos na anemia falciforme, deve-se obter diariamente uma contagem de reticulócitos e hemograma, e comparar os resultados com medições anteriores do paciente.⁴⁶

As condutas a serem adotadas com as pessoas com anemia falciforme, cuja concentração de hemoglobina é de 2 g/dL ou mais abaixo da sua linha de base (ou menos do que 6 g / dL, quando a linha de base é desconhecida), existindo suspeita de sequestro esplênico agudo, crise aplástica, hemólise pós-transfusional ou infecção, inclui o uso de transfusões simples, controle com hemograma e contagem de reticulócitos.³⁷

Dor na anemia falciforme

A dor é uma das manifestações clínicas mais frequentes na anemia falciforme. A sua origem está na venoclusão decorrente da falcização na microcirculação, que leva ao infarto, à inflamação e à necrose tissular.^{47,48}

A resposta inflamatória também é responsável por um estímulo simpático, que por sua vez, ocasiona uma nova isquemia tissular, mantendo assim um círculo vicioso doloroso. A dor é sempre uma experiência pessoal, e sua intensidade possui correlação direta com risco de morte súbita⁴⁹. Tendo em vista o seu caráter altamente subjetivo, a percepção da dor sofre influência das emoções⁵⁰. Contudo, não existem evidências de que psicoterapia possa ajudar no manuseio dos componentes emocionais envolvidos com a dor na anemia falciforme.⁵¹

A dor aguda paroxística é a mais observada, e por consequência mais estudada.⁵² O quadro algico crônico, embora presente, é pouco estudado.⁵³ Em adultos e até mesmo em crianças, a quantidade e a intensidade da dor na anemia falciforme podem ser muito subestimadas, porque a maioria do "iceberg" de dor está "submersa" em casa, e apenas a ponta do iceberg é visto pelos prestadores de cuidados de saúde, quando a dor aguda é atendida nas salas de emergência e hospitais.⁵⁴

No entanto, a maior parte da dor gerada nos episódios recorrentes, é aguda e nociceptiva, resultante de estímulos somáticos ou viscerais. A dor somática é mais comum, geralmente intensa, localizada e lancinante, envolve inicialmente estruturas profundas como periósteo, medula óssea, articulações, músculos, tendões, ligamentos e artérias. A dor visceral está relacionada ao baço, fígado, pulmões e outros órgãos; é geralmente vaga, mal localizada, difusa, continuada e, frequentemente, associada a náuseas, vômitos e sudorese.⁵⁵

O comprometimento ósseo é um achado frequente. Entre os ossos mais comprometidos estão o úmero, a tíbia e o fêmur, mas nada impede que outros ossos possam ser atingidos, o que por vezes ocasiona confusão diagnóstica com as infecções ósseas.⁵⁶⁻⁵⁸

Vários são os fatores desencadeantes da crise algica, destacando-se infecções, frio e alterações emocionais. Ademais, febre, desidratação, acidose, altitude, alteração do sono, apnéia, alterações climáticas e fatores psicológicos, podem desencadear episódios de vasoclusão e, conseqüentemente, a dor. Na maioria dos casos, entretanto, não é possível a identificação dos fatores etiológicos.⁵⁹

O tratamento da dor na anemia falciforme é feito, principalmente, com uso de opióides, embora a Associação Americana de Dor considere que os opióides não são úteis no controle da dor crônica não-oncológica, o que não inviabiliza a sua utilização na dor aguda na anemia falciforme. Quando utilizados, as evidências existentes demonstram que a prescrição dos opióides sob demanda é superior à prescrição intermitente.⁶⁰

Outro esquema prescreve o uso de terapia endovenosa seguida por opióide oral proporcionando um melhor controle algico e um menor tempo de internação.⁶¹

Embora não existam estudos que apontem para uma utilização incontestável dos antiinflamatórios não hormonais no controle da dor na anemia falciforme, existem evidências de sua utilidade nesta situação clínica.^{62,63}

Priapismo

O priapismo é conhecido por ser um problema comum entre pacientes do sexo masculino com doença falciforme.^{64,65}

Esse é uma persistente ereção peniana, dolorosa, indesejada, e cuja associação relatada cientificamente com a doença falciforme, data de 1934. Classicamente, existem dois tipos de priapismos: o de baixo fluxo (isquêmico) e o de alto fluxo (não isquêmico), levando-se em consideração a oxigenação do sangue existente no corpo cavernoso. O primeiro tipo é doloroso e a gasometria revela hipóxia e acidose. O priapismo que ocorre na anemia falciforme é uma forma típica do tipo de baixo fluxo.⁶⁶

O mecanismo mais aceito é que a ereção normal diminui a tensão de oxigênio no corpo cavernoso, predispondo ao afoçamento eritrocitário. Uma vez isso acontecendo, ocorre a estase venosa, e o círculo vicioso se instala. A obstrução da veia profunda dorsal do pênis, e a subsequente reação inflamatória resulta na fibrose das trabéculas do corpo esponjoso, o que ocasiona a impotência.^{67,68}

Geralmente o priapismo, associado à anemia falciforme, afeta adolescentes e adultos, com o quadro algico persistindo por quatro horas ou mais, embora exista uma forma de manifestação de menor duração, mais episódica e intermitente, em inglês chamada de *stuttering priapism*, e que muitas vezes é tolerada pelo paciente, que não procura o atendimento médico.⁶⁹

O manuseio desta situação clínica passa pela necessária informação ao paciente da possibilidade de ocorrência do evento e da necessidade de procurar a assistência médica de imediato. As condutas indicadas, com base em painel de experts⁷⁰⁻⁷², orientam para os casos de priapismo com duração igual ou superior a quatro horas, seja instituída uma hidratação vigorosa associada com controle algico. Deverá ser contatado um urologista para o acompanhamento sequencial, caso o tratamento conservador não surta efeito. Em face da possibilidade de ocorrência de eventos neurológicos a ela decorrentes, a transfusão sanguínea está contraindicada no manuseio da crise de priapismo. Havendo necessidade de transfusão de sangue, em face de procedimento cirúrgico urológico, é indicado o acompanhamento com hematologista.⁷³

Acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das manifestações mais devastadoras na anemia falciforme pela sua frequência e caráter, por vezes insidiosas. Estima-se que 10% das crianças com anemia falciforme possam vir a apresentar episódios evidentes de AVC, caso não sejam submetidas a medidas profiláticas; e cerca de 30% apresentarão AVC silencioso, ambas situações com grave repercussão sobre a vida do paciente.^{74,75}

Nos Estados Unidos da América, o AVC associado à anemia falciforme foi responsável, no período de 1993 a 2009, por 2.024 internações de crianças, embora a taxa média anual de internação tenha caído 45%, a partir de 1998, quando ocorreu a liberação das informações do estudo *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP)*, e o uso da hidroxiuréia.⁷⁶

O quadro clínico mais comum é composto por alterações motoras, convulsões, diminuição da força muscular e afasia.

A profilaxia primária do AVC na anemia falciforme se faz com uso de Doppler transcraniano onde se observa a velocidade do sangue nos grandes vasos cerebrais; devendo ser realizado anualmente a partir dos 2 anos até a idade de 16 anos.^{77,78}

Quando o AVC é confirmado por neuroimagem, está indicado o uso de transfusão sanguínea (profilaxia secundária), sendo mais efetiva a exsanguinotransfusão que a transfusão simples.⁷⁹

Na impossibilidade de colocar o paciente num programa de transfusão sanguínea, está indicado o uso de hidroxiuréia.⁸⁰

Profilaxia infecciosa

As infecções estão entre os principais complicadores dos pacientes portadores de anemia falciforme. A profilaxia está entre as condutas mais importantes nos cuidados destes pacientes. O uso de penicilina profilática e da prestação de cuidados médicos completos reduziram a mortalidade de anemia falciforme durante os primeiros cinco anos de vida de cerca de 25% para menos de 3%^{72,81-84}.

Da mesma forma, as crianças se beneficiam, em especial, com a imunização contra o *Haemophilus influenzae*.⁸⁵⁻⁸⁸

CONCLUSÃO

Em um país multiétnico como o Brasil, no qual ocorreu uma grande contribuição do elemento afrodescendente em nossa composição social, a anemia falciforme adquire uma grande importância nas políticas públicas de saúde.

O conhecimento desta doença, suas manifestações clínicas; suas complicações e riscos, a afetarem os nossos pacientes, em especial, as crianças, se impõe a todos os membros das equipes de saúde, principalmente aos pediatras.

Embora o tratamento específico e curativo, mediante transplante de medula óssea, seja de alcance limitado, muito existe para se oferecer aos pacientes, como ficou demonstrado neste trabalho.

Diagnosticar precocemente; evitar os agravos; cuidar das intercorrências e recuperar os danos ocorridos é o dever a ser cumprido.

REFERÊNCIAS

1. Zago MA. Considerações gerais. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília: 2001. p. 10-2.
2. Noronha DP, Ferreira SMSP. Revisões da Literatura. In: Campelo BS, Cendón BV, Kremer JM, editors. Fontes de Informação para Pesquisadores e Profissionais. Belo Horizonte: Ed.UFMG; 2000. p. 191-8.
3. Winter WP. A Brief History of Sickle Cell Disease. Disponível em: <http://www.sicklecell.howard.edu/ABriefHistoryofSickleCellDisease.htm> . 2016. Acesso em: 18-1-2016.

4. Naufel CCS. Reação transfusional hiper-hemolítica em pacientes portadores de anemia falciforme: relato de dois casos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2002;24(4).
5. Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil! *Revista Saúde Pública* 1993;54(8):54-8.
6. Viana AMS, Nascimento ACB, Silva LM, Gomes VA, Nascimento MDSB. Anemia falciforme e o traço falcêmico em seis famílias autóctones de São Luís, Maranhão. *NewsLab* 2003;11(59).
7. Huttle A, Maestre GE, Lantigua R, Green NS. Sickle cell in Latin America and the United States [corrected]. *Pediatr Blood Cancer* 2015 Jul;62(7):1131-6.
8. ANVISA. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes. Brasília: 2001. 16
9. Silla LM. [Sickle cell disease: a serious and unknown problem of public health in Brazil]. *J Pediatr (Rio J)* 1999 May;75(3):145-6.
10. Daudt LE, Zechmaister D, Portal L, Neto EC, Silla LM, Giugliani R. [Neonatal screening for hemoglobinopathies: a pilot study in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil]. *Cad Saude Publica* 2002 May;18(3):833-41.
11. Lobo CL, Ballas SK, Domingos AC, Moura PG, do Nascimento EM, Cardoso GP, et al. Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Jan;61(1):34-9.
12. Jesus JA. A implantação do Programa de Doença Falciforme no Brasil. *BIS Boletim do Instituto de Saúde* de 2011;13:107-13.
13. Pagnier J, Mears JG, Dunda-Belkhodja O, Schaefer-Rego KE, Beldjord C, Nagel RL, et al. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1984 Mar 1;81(6):1771-3.
14. Serjeant GR. The Natural History of Sickle Cell Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2013 Oct 1;3(10).
15. Naoum PC. Sickle cell disease: from the beginning until it was recognized as a public health disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011;33(1):7-9.
16. Galiza Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2003;39(1):51-6.
17. Kan YW, Dozy AM. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human betaglobin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978 Nov;75(11):5631-5.
18. Kan YW, Dozy AM. Antenatal diagnosis of sickle-cell anaemia by D.N.A. analysis of amniotic-fluid cells. *Lancet* 1978 Oct 28;2(8096):910-2.
19. Kan YW, Dozy AM. Evolution of the hemoglobin S and C genes in world populations. *Science* 1980 Jul 18;209(4454):388-91.

20. Ballas SK, Mohandas N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1996;10(6).
21. Chiang EY, Frenette PS. Sickle Cell Vaso-Occlusion. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2005;19(5):771-84.
22. Dean J, Schechter AN. Sickle-cell anemia: molecular and cellular bases of therapeutic approaches (first of three parts). *N Engl J Med* 1978 Oct 5;299(14):752-63.
23. Eaton WA, Hofrichter J. Sickle cell hemoglobin polymerization. *Adv Protein Chem* 1990;40(63). 17
24. Kaul DK, abry ME, Costantini F, Rubin EM, Nagel RL. In vivo demonstration of red cell-endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse. *J Clin Invest* 1995;96(6):2845.
25. Domingos CRB. Diagnóstico laboratorial das doenças falciformes em neonatos e após o sexto mês de vida. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes*. Brasília: ANVISA; 2001. p. 19-26.
26. Almeida AM, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol* 2001;112(1):32.
27. Upadhye DS, Jain DL, Trivedi YL, Nadkarni AH, Ghosh K, Colah RB. Neonatal Screening and the Clinical Outcome in Children with Sickle Cell Disease in Central India. *PLoS One* 2016;11(1):e0147081.
28. Sabarense AP, Lima GO, Silva LM, Viana MB. Survival of children with sickle cell disease in the comprehensive newborn screening programme in Minas Gerais, Brazil. *Paediatr Int Child Health* 2015 Nov;35(4):329-32.
29. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1994 Jul 15;84(2):643-9.
30. Nansseu JR, ima Yanda AN, Chelo D, Tatah SA, Mbassi Awa HD, Seungue J, et al. The Acute Chest Syndrome in Cameroonian children living with sickle cell disease. *BMC Pediatr* 2015;15:131.
31. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *National Acute Chest Syndrome Study Group. N Engl J Med* 2000 Jun 22;342(25):1855-65.
32. Graham LM. Sickle cell disease: pulmonary management options. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:191-3.
33. Quinn CT, Shull EP, Ahmad N, Lee NJ, Rogers ZR, Buchanan GR. Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia. *Blood* 2007 Jan 1;109(1):40-5.

34. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1994 Jul 15;84(2):643-9.
35. Graham LM. Sickle cell disease: pulmonary management options. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:191-3.
36. Glassberg JA, Wang J, Cohen R, Richardson LD, DeBaun MR. Risk factors for increased ED utilization in a multinational cohort of children with sickle cell disease. *Acad Emerg Med* 2012 Jun;19(6):664-72. 18
37. Yawn BP, Buchanan GR, fenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014 Sep 10;312(10):1033-48.
38. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, Odievre MH, Lesprit E, Bernaudin F, et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol* 2012 Mar;156(5):643-8.
39. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, Odievre MH, Lesprit E, Bernaudin F, et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol* 2012 Mar;156(5):643-8.
40. Yates AM, Hankins JS, Mortier NA, Aygun B, Ware RE. Simultaneous acute splenic sequestration and transient aplastic crisis in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Sep;53(3):479-81.
41. Ndugwa C, Kiggundu M, Cohen B, Sergeant GR. Aplastic crises and acute anaemic episodes in homozygous sickle cell disease. *East Afr Med J* 2004 Sep;81(9):493-4.
42. Borsato ML, Bruniera P, Cusato MP, Spewien KE, Durigon EL, Toporovski J. [Aplastic crisis in sickle cell anemia induced by parvovirus B19]. *J Pediatr (Rio J)* 2000 Nov;76(6):458-60.
43. Wethers DL, Grover R, Oyeku S. Aplastic crisis and acute splenic sequestration crisis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 Mar;22(2):187-8.
44. Serjeant GR, Topley JM, Mason K, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, et al. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet* 1981 Sep 19;2(8247):595-7.
45. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004 Jan 15;103(2):422-7.
46. Brugnara C, Zelmanovic D, Sorette M, Ballas SK, Platt O. Reticulocyte hemoglobin: an integrated parameter for evaluation of erythropoietic activity. *Am J Clin Pathol* 1997 Aug;108(2):133-42.
47. Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;97-105.

48. Ballas SK. Update on pain management in sickle cell disease. *Hemoglobin* 2011;35(5-6):520-9.
49. Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev bras hematol hemoter* 2007;29(3):247-58.
50. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004 Sep;111(1-2):77-83.19
51. Anie KA, Green J. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD001916.
52. Field JJ, Knight-Perry JE, DeBaun MR. Acute pain in children and adults with sickle cell disease: management in the absence of evidence-based guidelines. *Curr Opin Hematol* 2009 May;16(3):173-8.
53. Dunlop RJ, Bennett KC. Pain management for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003350.
54. Smith WR, Scherer M. Sickle-cell pain: advances in epidemiology and etiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:409-15.
55. Felix AA. ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS E PERCEPÇÃO DE DOR NA DOENÇA FALCIFORME 2009 [Dissertação]. Uberaba-MG: UFTM; 2009.
56. Watanabe M, Saito N, Nadgir RN, Liao JH, Flower EN, Steinberg MH, et al. Craniofacial bone infarcts in sickle cell disease: clinical and radiological manifestations. *J Comput Assist Tomogr* 2013 Jan;37(1):91-7.
57. Jain R, Sawhney S, Rizvi SG. Acute bone crises in sickle cell disease: the T1 fat-saturated sequence in differentiation of acute bone infarcts from acute osteomyelitis. *Clin Radiol* 2008 Jan;63(1):59-70.
58. Buchanan GR. Differentiation of bone infarct from infection in a child in sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 1996 Aug;15(8):725.
59. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991 Jul 4;325(1):11-6.
60. Yawn BP, Buchanan GR, fenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014 Sep 10;312(10):1033-48.
61. Campos J, Lobo C, Queiroz AM, do Nascimento EM, Lima CB, Cardoso G, et al. Treatment of the acute sickle cell vaso-occlusive crisis in the Emergency Department: a Brazilian method of switching from intravenous to oral morphine. *Eur J Haematol* 2014 Jul;93(1):34-40.
62. Yawn BP, John-Sowah J. Management of Sickle Cell Disease: Recommendations from the 2014 Expert Panel Report. *Am Fam Physician* 2015 Dec 15;92(12):1069-76.

63. Yawn BP, Buchanan GR, fenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014 Sep 10;312(10):1033-48.
64. Olujohungbe AB, Adeyoju A, Yardumian A, Akinyanju O, Morris J, Westerdale N, et al. A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and 20 young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial--the priapism in sickle cell study. *J Androl* 2011 Jul;32(4):375-82.
65. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, Ewalt DH, Buchanan GR. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 Nov;21(6):518-22.
66. Adeyoju AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int* 2002 Dec;90(9):898-902.
67. Olujohungbe AB, Adeyoju A, Yardumian A, Akinyanju O, Morris J, Westerdale N, et al. A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial--the priapism in sickle cell study. *J Androl* 2011 Jul;32(4):375-82.
68. Fitzpatrick TJ. Spongiosograms and cavernosograms: a study of their value in priapism. *J Urol* 1973 May;109(5):843-6.
69. Adeyoju AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int* 2002 Dec;90(9):898-902.
70. Yawn BP, John-Sowah J. Management of Sickle Cell Disease: Recommendations from the 2014 Expert Panel Report. *Am Fam Physician* 2015 Dec 15;92(12):1069-76.
71. Yawn BP, Buchanan GR, fenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014 Sep 10;312(10):1033-48.
72. Buchanan GR, Yawn BP. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease Expert Panel Report. Washington: U.S. Department of Health and Human Service; 2014.
73. Rackoff WR, Ohene-Frempong K, Month S, Scott JP, Neahring B, Cohen AR. Neurologic events after partial exchange transfusion for priapism in sickle cell disease. *J Pediatr* 1992 Jun;120(6):882-5.
74. Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, Kinney TR, Sleeper LA, Bello JA, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr* 2001 Sep;139(3):385-90.
75. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998 Jan 1;91(1):288-94.

76. McCavit TL, Xuan L, Zhang S, Flores G, Quinn CT. National trends in incidence rates of hospitalization for stroke in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2013 May;60(5):823-7. 21
77. Adams RJ, McKie VC, Brambilla D, Carl E, Gallagher D, Nichols FT, et al. Stroke prevention trial in sickle cell anemia. *Control Clin Trials* 1998 Feb;19(1):110-29.
78. Adams RJ. Lessons from the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) study. *J Child Neurol* 2000 May;15(5):344-9.
79. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006 Nov;149(5):710-2.
80. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, Mortier NA, Alvarez O, Hilliard L, et al. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer* 2011 Dec 1;57(6):1011-7.
81. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986;314(25):1593-9.
82. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988;81(6):749.
83. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan GR, Pegelow CH, Iyer RV, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr* 1995 Nov;127(5):685-90.
84. Yawn BP, John-Sowah J. Management of Sickle Cell Disease: Recommendations from the 2014 Expert Panel Report. *Am Fam Physician* 2015 Dec 15;92(12):1069-76.
85. Allali S, Chalumeau M, Launay O, Ballas SK, de MM. Conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Feb 16;2:CD011199.
86. Battersby AJ, Knox-Macaulay HH, Carrol ED. Susceptibility to invasive bacterial infections in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2010 Sep;55(3):401-6.
87. Rubin LG, Voulalas D, Carmody L. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1992 Mar;146(3):340-2.
88. Yawn BP, John-Sowah J. Management of Sickle Cell Disease: Recommendations from the 2014 Expert Panel Report. *Am Fam Physician* 2015 Dec 15;92(12):1069-76.