

Paulo do Val Rezende

Seqüestro esplênico agudo em crianças com Anemia Falciforme: avaliação dos eventos e suas repercussões em pacientes triados pelo teste do pezinho e acompanhados na Fundação Hemominas em Belo Horizonte - MG

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Paulo do Val Rezende

Seqüestro esplênico agudo em crianças com Anemia Falciforme: avaliação dos eventos e suas repercussões em pacientes triados pelo teste do pezinho e acompanhados na Fundação Hemominas em Belo Horizonte - MG

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Marcos Borato Viana

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2008

R467s Rezende, Paulo do Val.
Seqüestro esplênico agudo em crianças com anemia falciforme [manuscrito]; avaliação dos eventos e suas repercussões em pacientes triados pelo teste do pezinho e acompanhados na Fundação Hemominas em Belo Horizonte - MG. / Paulo do Val Rezende. - - Belo Horizonte: 2008. 116f.: il.
Orientador: Marcos Borato Viana.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado) : Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Anemia Falciforme. 2. Esplenectomia. 3. Triagem Neonatal. 4. Doença da Hemoglobina SC. 5. Dissertações acadêmicas. I. Viana, Marcos Borato. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WH 170
CDU :

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Pós-graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena
Vice-Reitora: Profa. Heloisa Maria Murgel Starling
Pró-reitor de Pós-graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez
Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Francisco José Penna
Vice-diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração
Saúde da Criança e do Adolescente**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves
Lamounier

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de
Concentração em Pediatria: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Joel Alves Lamounier
Prof. Eduardo Araújo de Oliveira
Prof^ª Ana Cristina Simões e Silva
Prof. Francisco José Penna
Prof^ª Ivani Novato Silva
Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire
Prof. Marco Antônio Duarte
Prof^ª Regina Lunardi Rocha
Ludmila Teixeira Fazito (Rep. Disc. Titular)
Dorotéia Starling Malheiros (Rep. Disc. Suplente)

*“Se não houver frutos, valeu a beleza das flores...
Se não houver flores, valeu a beleza das folhas...
Se não houver folhas, valeu a intenção da semente.”*

Henfil

Às crianças com anemia falciforme, pelo exercício diário de luta pela vida, e às suas famílias, pelo exemplo de dedicação.

Agradecimentos

Ao Professor Marcos Borato Viana, pelo privilégio de receber sua orientação e atenção durante cada passo da elaboração deste trabalho. Sua dedicação singular ajudou-me a lidar com as dificuldades inerentes ao processo de pesquisa científica e aproveitar essa gratificante experiência.

À Dra Mitiko Murao, pela sugestão do tema deste trabalho e importante colaboração em todas as etapas.

Ao Dr. Marcelo Lima Souza, pela ajuda na elaboração do banco de dados.

Aos funcionários da Fundação Hemominas, pelo apoio e colaboração na busca dos prontuários para a coleta de dados.

Aos funcionários do NUPAD, pelo apoio em diversas fases do projeto.

Às acadêmicas de Medicina Ana Cristina Chaves e Ana Cristina Ribeiro, que participaram dessa pesquisa com empenho e responsabilidade.

A todos os colegas do Serviço de Hematologia Pediátrica e de Hematologia Geral do Hospital das Clínicas - UFMG, pelo apoio, companheirismo e disponibilidade para ajudar nos momentos em que o tempo urge a nossa frente.

A todos os meus amigos e familiares, pelo apoio em todos os momentos.

A Deus, por Sua energia constante e por essa oportunidade de aprendizado e crescimento.

Aos meus pais, pelo exemplo de caráter e dedicação.

À Beth e Dindinha, presenças insubstituíveis e carinho inesgotável.

À Tati, pelo amor sem fronteiras, paciência, compreensão e cumplicidade em cada passo de nossas vidas.

Ao Billie Joe, pelo companheirismo durante a redação da dissertação.

Ao Rafael, que mal chegou neste mundo e já mostra que vale a pena viver.

A todos vocês, agradeço de coração!

Resumo

Objetivos: determinar as características clínicas, epidemiológicas e circunstâncias associadas ao seqüestro esplênico agudo (SEA) na evolução da anemia falciforme em crianças diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal do estado de Minas Gerais (PETN-MG) e acompanhadas no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Belo Horizonte (HBH).

Métodos: em um estudo do tipo coorte retrospectivo, foram incluídas crianças triadas pelo PETN-MG e encaminhadas ao HBH, com perfil eletroforético compatível com hemoglobinopatia SS/S β^0 , nascidas no período entre 01 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2004. Os dados foram coletados nos prontuários médicos do HBH. Os pacientes foram acompanhados por, no mínimo, dois anos, até 31 de dezembro de 2006.

Resultados: foram incluídas 255 crianças, 48,2% do gênero masculino e 51,8% do feminino; 24% moravam em Belo Horizonte à época do diagnóstico. Os valores hematológicos médios basais foram: hemoglobina 8,3g/dL; leucometria 15.200/mm³; reticulócitos 12,9%; plaquetometria 366.437/mm³ e hemoglobina fetal 22,2%. Oitenta e nove pacientes apresentaram um total de 173 eventos de SEA, o que representa 10,2 primeiros eventos por 100 pacientes-ano; 38 tiveram somente um episódio, enquanto 51 tiveram mais de um SEA (recorrência de 57,3%). A idade ao primeiro evento variou entre 2,3 meses e 6 anos e 3 meses, com mediana de 16,6 meses. A maior parte dos primeiros episódios de SEA (75%) ocorreu até 23,5 meses de vida. A probabilidade estimada de ocorrência do primeiro episódio de SEA para todo o período sob observação foi de 40%. Com a idade de 2 anos, estimou-se que 27% das crianças já teriam sofrido o primeiro episódio de SEA. A assistência médica foi realizada em hospitais de Belo Horizonte em 70% dos episódios. Os valores médios dos exames hematológicos durante os episódios de SEA foram: hemoglobina 4,6g/dL; leucometria 20.022/mm³; reticulócitos 18,6%; plaquetometria 120.057/mm³. Nenhuma criança foi incluída em programa de transfusão crônica de concentrado de hemácias após episódios de SEA. Após o primeiro episódio de SEA, a esplenectomia foi indicada em apenas 12,4% dos casos; acompanhamento com observação clínica foi a opção em 87,6%. Após o segundo episódio, a indicação de esplenectomia foi feita para maioria dos casos (60,4%). Após o terceiro episódio de SEA, 41,7% ainda permaneciam sob observação clínica. A mediana do tempo entre a indicação e a realização da esplenectomia foi de aproximadamente 2 meses; 25% das crianças aguardaram tempo superior a 5 meses. Durante este intervalo, 37,2% das crianças tiveram novo episódio de SEA e uma delas evoluiu para o óbito, secundário a novo episódio de SEA, enquanto aguardava a cirurgia. A letalidade geral do SEA foi de 2,9%. A letalidade no primeiro episódio foi de 1,1% e nos episódios subseqüentes foi de 7,8%. Na população total estudada ocorreram 19 óbitos; 36,8% devido a infecções e 26,3% após SEA. Segundo a faixa etária, 52,6% e 68,4% das crianças faleceram com idade inferior a 1 e a 2 anos, respectivamente. A taxa de mortalidade geral até 2 anos de vida, por todas as causas, foi de 5,1%. A probabilidade estimada de sobrevida aos 5 anos foi de 92,4%. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de SEA e o gênero, município de residência e os valores de hemoglobina, plaquetometria ou contagem de reticulócitos. Os pacientes que tiveram baço palpável em algum momento da evolução clínica (118/255 = 46,3%)

apresentaram risco duas vezes maior de ter um episódio de SEA em relação àqueles sem esplenomegalia. Houve associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de SEA e níveis mais baixos de hemoglobina fetal e leucometria basal mais baixa.

Conclusões: o presente estudo confirma que o SEA é um evento relativamente comum na evolução clínica de crianças com anemia falciforme, principalmente nos dois primeiros anos de vida. A recidiva ocorre em mais da metade dos casos. Não foram encontrados fatores preditivos dos episódios que possuam significado clínico relevante. Embora a letalidade tenha sido aparentemente baixa, o SEA representou a segunda causa de óbito na presente casuística o que aponta para fragilidades estruturais do sistema de saúde do estado e para a insuficiente capacitação profissional na abordagem do problema. Os programas de disseminação do conhecimento da doença nas famílias e na sociedade devem ser, igualmente, incrementados para que haja declínio dos índices de morbimortalidade da anemia falciforme e, em especial, dos episódios de SEA.

Abstract

Objectives: To determine the clinical and epidemiological characteristics of acute splenic sequestration (ASS) in children with sickle cell anemia (SCA) diagnosed by the Newborn Screening Program of Minas Gerais (NBSP-MG) and followed-up at the Clinics of Hemoglobinopathies in the Hemocenter of Belo Horizonte (HBH), Brazil.

Methods: Children with SS/Sβ⁰ types of hemoglobinopathies diagnosed by the NBSP-MG between January 1st, 2000 and December 31, 2004 and followed-up at HBH were included in a retrospective cohort study. Data were abstracted from patients' charts in HBH. All patients were followed-up for a minimum period of two years, up to December 31, 2006.

Results: 255 children were included, males 48.2% and females 51.8%; 24% lived in Belo Horizonte when they had the diagnosis of SCA. The mean basal hematologic lab tests were: hemoglobin 8.3 g/dL, white blood cell count 15,200/mm³, reticulocytes 12.9%, platelet count 366,237/mm³, and fetal hemoglobin 22.2%. 173 ASS episodes in 89 children resulted in an incidence of 10.2 first episodes per hundred patient-years; 38 children had just one episode of ASS and 51 had two or more episodes (recurrence rate of 57.3%). Age at first episode varied from 2.3 months to 6y 3mo (median age 16.6mo). The majority of first ASS episodes (75%) occurred before 23.5 months of age. The estimated probability for the occurrence of the first episode of ASS during the period of study was 40%. At 2 years of age, an estimated 27% of children had suffered their first episode of ASS. Medical facilities in Belo Horizonte were sought for treatment in 70% of the total number of episodes. During the episodes of ASS mean values for lab tests were: hemoglobin 4.6 g/dL, white blood cell count 20,022/mm³, reticulocytes 18.6%, platelet count 120,057/mm³. No child was included in a chronic blood transfusion program because of ASS episode. After the first episode, splenectomy was indicated by hematologists in only 12.4% of 89 children; clinical follow-up was the choice in 87.6%. After the second episode, splenectomy was indicated for the majority of cases (60.4%). After the third episode, clinical follow-up was still the hematologist's choice for 41.7%. The median time from splenectomy indication to the surgical procedure itself was 2 months; 25% of children had to wait for more than 5 months to have it done. In this intervening period 37.2% of children suffered a new episode of ASS and one of them died because of it. The fatality rate for ASS was 2.9%: 1.1% for the first episode and 7.8% for the subsequent events. In the total population on study (n=255) 19 children died: 36.8% associated with infections and 26.3% with ASS. From those who died, 52.6% were one year old or less, and 68.4% were two y/o or less. The 2-year general death rate was 5.1%. The estimated probability of surviving at 5 years of age was 92.4%. ASS episodes were not statistically associated with gender, residence in BH or in inner towns, hemoglobin, platelet or reticulocyte values. Children with basal splenomegaly (118/255 = 46.3%) had twice the risk of having ASS than those without splenomegaly. Low levels of fetal hemoglobin and white blood cell count were also significantly associated with ASS episodes.

Conclusions: the present study confirms that ASS is relatively common in the natural history of SCA in children, mainly in the first two years of life. Relapse occurs in more than half of the patients. Clinically relevant predictive factors for

ASS episodes were not found. Although the fatality rate was apparently low, ASS was the second most important cause of death in the present study. All together the experience gathered with this study points to structural fragilities of the public health system in Minas Gerais and to the insufficient continuing education of the health personnel to approaching patients with SCA. Programs directed to share the available knowledge of the disease among families and society should be accordingly improved so to decrease morbimortality rates of the disease and, specially, of acute splenic sequestration crises.

Sumário

Resumo	viii
Abstract	x
Lista de abreviaturas, siglas e acrônimos	xiv
Lista de tabelas	xvi
Lista de figuras	xvii
1. Introdução e Justificativa	18
2. Revisão bibliográfica	19
2.1. Anemia falciforme	19
2.2. Aspectos anatômicos e fisiológicos do baço	23
2.3. Funções do baço	27
2.4. Disfunção esplênica em crianças com anemia falciforme	29
2.5. Seqüestro esplênico agudo (SEA)	32
2.5.1. Definição	32
2.5.2. Aspectos históricos	33
2.5.3. Fisiopatologia	35
2.5.4. Epidemiologia	38
2.5.5. Características clínicas e laboratoriais	41
2.5.6. Diagnóstico	42
2.5.7. Tratamento	43
2.5.7.1. Tratamento cirúrgico	43
2.5.7.2. Profilaxia antimicrobiana	47
2.5.7.3. Vacinação	49
2.5.7.4. Tratamento não-cirúrgico	50
3. Objetivos	55
3.1 Objetivo geral	55
3.2 Objetivos específicos	55

4. Casuística e métodos	56
4.1 Delineamento e local de realização	56
4.2 Programa Estadual de Triagem Neonatal para Doença Falciforme de Minas Gerais (PETN)	56
4.3 População estudada, critérios de inclusão e exclusão	57
4.4 Coleta de Dados	59
4.5 Aspectos Éticos	60
4.6 Análise Estatística	61
4.7 Financiamento	61
5. Resultados	62
5.1 Caracterização geral da amostra	62
5.2 Caracterização dos casos	64
5.3 Esplenectomias	69
5.4 Óbitos e curvas de sobrevivência	70
5.5 Descrição dos óbitos por SEA	73
5.5.1 Caso 1	73
5.5.2 Caso 2	74
5.5.3 Caso 3	75
5.5.4 Caso 4	75
5.5.5 Caso 5	76
5.6 Fatores de risco para o desenvolvimento do SEA	77
6. Discussão	79
7. Conclusões	93
8. Referências bibliográficas	95
9. Anexos	105

Lista de abreviaturas, siglas e acrônimos

- ^{99m}Tc – Tecnécio radioativo
- AVC - Acidente Vascular Cerebral
- BH - Belo Horizonte
- CDC - *Centers of Disease Control and Prevention*
- CGP - Centro Geral de Pediatria
- EL - Esplenectomia laparoscópica
- FS - Padrão eletroforético com hemoglobinas fetal e S
- ET - Esplenectomia tradicional
- EUA - Estados Unidos da América
- Hb - Hemoglobina
- HBH - Hemocentro de Belo Horizonte
- Hb A – Hemoglobina A
- Hb A2 - Hemoglobina A2
- Hb AS - Traço S ou traço falciforme
- Hb C - Hemoglobina C
- Hb D - Hemoglobina D
- Hb F - Hemoglobina Fetal
- Hb S - Hemoglobina S
- Hb SS - Hemoglobinopatia SS
- HEMOMINAS - Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de
Minas Gerais
- HPLC - *High Performance Liquid Chromatography* -
Cromatografia Líquida de Alta Resolução
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- I.C. - Intervalo de confiança
- IE - Indicação de esplenectomia
- IEF - *Isoelectric focusing* - Eletroforese por Focalização Isoelétrica
- ITU - Infecção do trato urinário
- MG - Minas Gerais
- n - número de amostras
- NIH - *National Institute of Health*

NUPAD - Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
da Faculdade de Medicina da UFMG

OMA - Otite média aguda

PETN - Programa Estadual de Triagem Neonatal

PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

PROPS I - estudo sobre profilaxia da infecção pneumocócica
com penicilina oral em crianças com anemia falciforme

PROPS II - estudo relacionando risco aumentado de eventos
infecciosos na retirada da penicilina oral em crianças com
anemia falciforme

PRC - *Pocked Red Cells*

RE - Realização de esplenectomia

S β^+ talassemia - Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e β^+
talassemia

S β^0 talassemia - Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e
talassemia menor

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria

SC – Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobinas S e C

SD – Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobinas S e D

SEA - Seqüestro Esplênico Agudo

SNC - Sistema Nervoso Central

SPE - Sepse pós-esplenectomia

SUS - Sistema Único de Saúde

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

VCAM 1 - moléculas celulares de adesão vascular

Lista de tabelas

Tabela 1 – Exames hematológicos basais dos 255 pacientes incluídos no estudo, realizados entre 1 e 2 anos de idade, na ausência de processos infecciosos ou crise álgica e 3 meses após uso de hemocomponentes.	63
Tabela 2 – Distribuição do número de eventos por paciente nas 89 crianças acometidas por SEA.	64
Tabela 3 – Exames hematológicos durante os 173 episódios de SEA.	67
Tabela 4 – Indicações de esplenectomia em 89 crianças que apresentaram, no mínimo, um episódio de SEA.	69
Tabela 5 – Tempo (dias) entre a indicação de esplenectomia (IE) e a realização da esplenectomia (RE) nas 48 crianças em que o procedimento foi realizado.	70
Tabela 6 - Idade ao óbito das 19 crianças entre as 255 incluídas no estudo, que nasceram no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 e que faleceram durante o seguimento.	71
Tabela 7 – Associação de seqüestro esplênico agudo (SEA) e presença de baço palpável em 255 crianças com anemia falciforme.	77
Tabela 8 - Associação de seqüestro esplênico agudo (SEA) e porcentagem de hemoglobina fetal em 230 crianças com anemia falciforme.	78
Tabela 9 - Associação de seqüestro esplênico agudo (SEA) e leucometria basal em 250 crianças com anemia falciforme.	78
Tabela 10 – Estudos anteriores sobre SEA publicados em revistas indexadas no Medline.	81

Lista de figuras

- Figura 1 – Endereço de residência das 255 crianças com anemia falciforme nascidas entre de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 e encaminhadas ao HBH. 62
- Figura 2 – Ano do diagnóstico das 255 crianças com perfil hemoglobínico FS incluídas no estudo, ao longo do período proposto. 63
- Figura 3 - Curva de probabilidade de ocorrência do primeiro episódio de SEA, conforme tempo de exposição de cada criança (Método de Kaplan-Meier). 65
- Figura 4 – Distribuição dos 89 pacientes que tiveram SEA, de acordo com o sexo. 66
- Figura 5 - Distribuição do endereço de residência das 89 crianças que tiveram SEA. 66
- Figura 6 – Local onde foi prestada assistência médica nos 173 episódios de SEA. 67
- Figura 7 – Distribuição dos fatores clínicos associados a 115 episódios de SEA. 68
- Figura 8 – Causas de óbito das 19 crianças entre as 255 incluídas no estudo, que nasceram no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 e faleceram durante o seguimento, segundo as informações obtidas do documento de óbito e de algumas entrevistas realizadas por Fernandes (2007). 71
- Figura 9 - Distribuição por faixa etária dos óbitos das 19 crianças entre as 255 incluídas no estudo, que nasceram no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 e faleceram durante o seguimento. 72
- Figura 10 - Curva de sobrevida das 255 crianças com hemoglobinopatia SS, que nasceram no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004, acompanhadas no HBH (método de Kaplan-Meier). 73

1. Introdução e Justificativa

Seqüestro esplênico refere-se a uma complicação comum nas crianças com doença falciforme. Caracteriza-se pelo aprisionamento de hemácias no baço, com conseqüente aumento de tamanho do órgão e queda dos níveis de hemoglobina. Pode ocorrer na forma crônica ou aguda.

Em crianças com anemia falciforme, o seqüestro esplênico agudo (SEA) é considerado a segunda causa de morte na primeira década de vida, logo após os episódios infecciosos (Owusu-Ofori *et al*, 2002; Topley *et al*, 1981; Al-Salem *et al*, 1999; Powell *et al*, 1992; NIH, 2002). Os eventos apresentam uma prevalência de 7,5% a 30%, ocorrendo com maior freqüência entre 3 meses e 5 anos de idade (76% antes dos 2 anos) e em pacientes com hemoglobinopatia SS (Hb SS).

As crises de seqüestração não têm etiologia definida. Acredita-se que ocorra desvio do fluxo sanguíneo através de “shunts” intra-esplênicos, o que provoca o aumento do órgão, com retenção de hemácias e colapso vascular. Não há evidências de padrão sazonal que sugira causa infecciosa. Clinicamente, os episódios são considerados uma emergência médica: os pacientes podem apresentar sinais de choque hipovolêmico que evolui para óbito em poucas horas. O tratamento eficaz do episódio agudo consiste no diagnóstico precoce, suporte clínico e transfusão de concentrado de hemácias. Existem relatos na literatura que demonstram elevada taxa de recorrência e de mortalidade.

O manejo subsequente das crises ainda é motivo de discussão na literatura. As opções são observação clínica atenta, esquema de transfusões periódicas de concentrado de hemácias e esplenectomia. Os estudos clínicos sobre o SEA são retrospectivos, descritivos, não-controlados e levantam algumas questões sobre a real função esplênica após os episódios, além de vantagens e desvantagens de esplenectomia comparadas às transfusões crônicas.

Apesar da freqüência dessa complicação nos pacientes com doença falciforme, nota-se que a grande maioria dos dados disponíveis na literatura sobre as características do seqüestro esplênico agudo é proveniente de outros países. Com o presente estudo, pretende-se conhecer a prevalência do SEA em nosso meio, os fatores de risco para sua ocorrência, a taxa de letalidade, as condutas que têm sido até agora adotadas e as repercussões desses eventos na vida das

crianças afetadas. Pretende-se, ainda, que as informações obtidas sejam de conhecimento do sistema de saúde e que sejam repassadas às equipes de saúde e aos familiares. Objetiva-se que o diagnóstico dessa complicação seja realizado o mais rápido possível, evitando-se o óbito e as recorrências com medidas terapêuticas adequadas, já disponíveis.

2. Revisão bibliográfica

2.1. Doença falciforme

A doença falciforme é uma das doenças hereditárias mais comum no Brasil (Zago, 2001). Foi descrita pela primeira vez em 1910 por um cardiologista de Chicago, James Herrick. Trata-se de uma mutação no gene que codifica a cadeia beta da globina, localizado no cromossoma 11. Como consequência dessa mutação, ocorre a troca do ácido glutâmico pela valina na posição 6, originando a hemoglobina S (HbS), em substituição à hemoglobina normal, a hemoglobina A (HbA). A troca do aminoácido acarreta alterações nas propriedades da hemoglobina, tornando a HbS mais propensa à polimerização, quando desoxigenada (Stuart e Nagel, 2004).

A HbS teve sua origem no continente africano e sua introdução no Brasil remete ao período de escravidão, com a imigração forçada de negros naquele período. Embora a incidência precisa da HbS não seja conhecida, estima-se que 3% a 8% da população brasileira apresentem o traço falciforme, de acordo com a amplitude do fluxo da população negra para cada região do País.

Segundo dados do Programa de Triagem Neonatal para Doença Falciforme do Estado de Minas Gerais, nos primeiros seis meses do programa, de março a agosto de 1998, foram triados 128.326 recém-nascidos. A incidência para Hb SS foi de 1:2.800 e para Hb SC de 1:3.450 nascimentos (Paixão *et al*, 2001). Os dados mais recentes mostram a incidência atual da doença falciforme em Minas Gerais de 1:1.400 recém-nascidos triados. A incidência do traço falciforme (Hb AS) encontrada em um total de mais de um milhão de crianças triadas foi de 3,3%, descrita na dissertação de mestrado de Januário (2002).

A hemoglobina humana resulta da combinação de duas cadeias polipeptídicas α e duas β . A produção de cada tipo de cadeia é controlada por

genes α e β , localizados em cromossomas distintos, de números 16 e 11, respectivamente. Os indivíduos adultos possuem perfil hemoglobínico do tipo AA ($\alpha_2\beta_2$), com pequena porcentagem de HbF ($\alpha_2\gamma_2$) e de HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$).

A transmissão do gene S ocorre através de herança autossômica recessiva, sendo que a pessoa é considerada doente, se apresenta homozigose para o gene alterado (S), e portadora do traço falciforme, se possui um gene normal (A) e um alterado (S). Portanto pais heterozigotos (AS) apresentam 25% de probabilidade estatística de conceberem filhos sem doença, 50% de heterozigotos e 25% de filhos com anemia falciforme.

Por definição, a doença falciforme é um termo genérico para um grupo de desordens genéticas caracterizadas pela predominância da HbS em relação a outros tipos de hemoglobina. Essas desordens incluem a hemoglobinopatia SS, S β -talassemia e outras em que a HbS está associada com outra hemoglobina variante, por exemplo, SC, SD ou SE. Apesar de particularidades que as distinguem e de graus variados de gravidade, todas essas doenças possuem manifestações clínicas e hematológicas semelhantes.

A hemoglobina S, em situação de deoxigenação, sofre polimerização, alterando a forma da hemácia normal, bicôncava, para a de foice. Ocorre um aumento da viscosidade do citoplasma e alterações nos componentes da membrana celular, o que reduz a capacidade de flexibilidade e deformabilidade da hemácia, fundamental para suas funções na homeostase. Esta situação pode ser revertida se houver oxigenação antes que ocorra deformação permanente da membrana eritrocitária. As hemácias falcizadas, além de possuírem maior adesão ao endotélio, diminuem o fluxo sangüíneo da microcirculação pré-capilar, provocando a vaso-oclusão e infarto na área afetada, conseqüentemente levando a dor, necrose e disfunções, bem como danos permanentes aos tecidos e órgãos. Além disso, alguns mediadores da resposta inflamatória, presença de leucócitos aderidos à microcirculação venosa pós-capilar e descontrole do tônus vasomotor através do distúrbio de mediadores vasculares, como o óxido nítrico, têm sido considerados importantes fatores de contribuição para a vaso-oclusão na fisiopatologia da doença (Stuart e Nagel, 2004; Aliyu, Tumblin e Kato, 2006; Frenette e Atweh, 2007). A falcização das hemácias pode ser influenciada por alguns fatores, como grau de hidratação celular, porcentagem dos tipos de hemoglobina dentro dos eritrócitos (HbA, HbS, Hb C, etc), tempo no qual a célula

é submetida à hipóxia e alterações térmica e do equilíbrio ácido-básico. Além disso, ocorre diminuição da sobrevivência das hemácias por hemólise extravascular, fenômeno este decorrente de captação e destruição eritrocitária pelo sistema monocítico-fagocitário (Fundação Hemominas, 1998; Serjeant, 1992; Dover e Platt, 1998; Stuart e Nagel, 2004).

Além da anemia crônica, as diferentes formas de apresentação das doenças falciformes caracterizam-se por numerosas complicações que podem afetar quase todos os órgãos e sistemas. A doença apresenta um espectro clínico bastante variado, desde formas leves, com presença de poucos sintomas, até formas mais graves, com necessidade de internações freqüentes, alta morbidade com repercussão na rotina diária e prejuízo da qualidade de vida. Esta variabilidade clínica pode ser influenciada por fatores genéticos, níveis de hemoglobina fetal, condições sócio-econômicas e qualidade da assistência prestada aos pacientes (Serjeant, 1992; Serjeant 1993).

As crises vaso-oclusivas dolorosas consistem na complicação mais freqüente. A primeira manifestação na infância pode ser dactilite (conhecida como “síndrome mão-pé”). Normalmente a crise algica apresenta duração de 4 a 6 dias, sendo desencadeada por alguns fatores, como hipóxia, infecções, febre, acidose, desidratação, exposição ao frio, trauma, exaustão física e depressão. Sua distinção de outros processos agudos clínicos ou cirúrgicos pode ser difícil.

A infecção bacteriana é a maior causa de mortalidade entre crianças com diagnóstico de anemia falciforme. A maior susceptibilidade dos pacientes com HbSS pode ser justificada devido à perda gradual da função esplênica, opsonização deficiente de antígenos, formação insuficiente de anticorpos e baixa atividade bactericida dos polimorfonucleares. Os patógenos mais freqüentes são bactérias encapsuladas, sendo o pneumococo responsável por mais de 70% das infecções nas crianças. (Gaston *et al*, 1986; Emond *et al*, 1985; Gill *et al*, 1995; NIH, 2002)

O seqüestro esplênico agudo é a segunda causa mais comum de mortalidade dentre as crianças acometidas. Fernandes (2007) analisou os óbitos de 78 crianças dentre as 1.396 com doença falciforme em Minas Gerais, diagnosticadas de março de 1998 a fevereiro de 2005. O estudo revelou que o SEA foi responsável por 13 (16,6%) dos óbitos, sendo a segunda causa conhecida mais freqüente, seguindo as complicações infecciosas.

O SEA ocorre principalmente em pacientes abaixo de 5 anos de idade e sua etiologia não é completamente conhecida. Apresenta como sinais clínicos e laboratoriais principais: aumento súbito do baço, queda abrupta de Hb e aumento da contagem de reticulócitos. Se não houver intervenção em tempo hábil, existe o risco de evolução para choque hipovolêmico e óbito em algumas horas (Serjeant, 1993).

A síndrome torácica aguda ocorre devido a acometimento pulmonar agudo, de etiologia imprecisa, caracteristicamente multifatorial, incluindo infecção, falcização intra-pulmonar, tromboembolismo de tecidos necróticos e embolia gordurosa. As manifestações clínicas são dor torácica, taquipnéia, febre, dispnéia e hipoxemia. Trata-se de intercorrência clínica que gera elevada morbimortalidade em todas as faixa etárias. (Dover e Platt, 1998)

A crise aplásica tem como principal causa a infecção pelo parvovírus B19. Ocorre mais freqüentemente entre 4 e 10 anos de idade, e apresenta-se com um quadro de palidez súbita, fraqueza, queda dos níveis de hemoglobina e de reticulócitos. Usualmente o evento é transitório, com recuperação medular em 5 a 10 dias. Deve-se lembrar que outras infecções também podem levar a hipoplasia medular, com manifestações semelhantes. Durante os episódios infecciosos, pode haver falta de resposta adequada da medula óssea, documentada pela queda na contagem de reticulócitos. (Dover e Platt, 1998)

O acidente vascular cerebral (AVC) ocorre como uma das complicações mais graves entre os pacientes com anemia falciforme. Pode apresentar-se como AVC isquêmico, mais freqüente nas crianças, ou hemorrágico, mais freqüente em adultos. Sua fisiopatologia ainda não está muito bem definida e o paciente apresenta clinicamente história de alterações de consciência, déficits neurológicos focais, convulsões, paresias, afasias, confusão mental ou cefaléia de grande intensidade. Faz-se necessário realizar diagnóstico diferencial com outras causas neurológicas, como meningite, intoxicação ou abscesso cerebral. (Dover e Platt, 1998)

O priapismo é definido como ereção persistente e dolorosa do pênis, sendo encontrado principalmente em pacientes com mais de 10 anos de idade. Clinicamente pode ser classificado como priapismo repetitivo (ereção dolorosa reversível, com detumescência em algumas horas), prolongado (podendo permanecer por dias ou semanas, sendo seguida de impotência parcial ou

completa) ou persistente (freqüentemente sem dor, com aumento ou endureção do pênis, muito associado a impotência parcial ou completa). Apresenta como possíveis etiologias: infecção, trauma, medicações com efeito no SNC, abuso de álcool, uso de maconha e atividade sexual. (Dover e Platt, 1998)

A hipertensão pulmonar é outra complicação importante, reconhecida recentemente em crianças com anemia falciforme. Pashankar *et al* (2008) realizaram um estudo prospectivo, com a realização de ecocardiogramas em crianças com diagnóstico de hemoglobinopatia SS/Sβ⁰ e idade superior a 6 anos. Os autores observaram que 20% e 10%, dentre os 62 pacientes, apresentavam hipertensão pulmonar leve e moderada, respectivamente.

A hemólise crônica predispõe à formação de cálculos biliares, que pode ser sintomática ou assintomática. O paciente pode apresentar dor no quadrante superior direito do abdome, náuseas, vômitos e piora da icterícia. O diagnóstico diferencial deve ser feito com crise vaso-oclusiva dolorosa, colangite, vaso-oclusão intra-hepática, hepatite medicamentosa, hepatite virótica ou pancreatite aguda. (Dover e Platt, 1998)

Além disso, pode haver disfunção crônica de órgãos, em olhos (retinite), rins (hipertrofia, tubulopatias, glomerulopatias), pulmões (hipertensão pulmonar), coração (insuficiência cardíaca), pele (úlceras crônicas de pele) e ossos (osteonecrose). Powars *et al* (2005), em estudo de coorte na Califórnia (EUA) iniciado em 1959, observaram que aproximadamente 50% dos pacientes apresentam uma ou mais síndromes de falência crônica de órgãos secundária à vasculopatia da anemia falciforme, diagnosticadas até a quinta década de vida.

2.2. Aspectos anatômicos e fisiológicos do baço

O baço é considerado “o maior acúmulo de tecido linfóide do organismo”, compreendendo cerca de um quarto desse tecido. Constitui parte do sistema retículo-endotelial, intimamente relacionado à circulação sangüínea, e apresenta importantes funções para a homeostase. Trata-se de um órgão intraperitoneal, presente no feto humano desde a quinta semana de gestação, gerado a partir da diferenciação de células mesenquimais. Usualmente está localizado na região do hipocôndrio esquerdo, ao longo do décimo arco costal. O baço relaciona-se com a

parte proximal da curvatura maior do estômago, com a cauda do pâncreas, com o rim esquerdo e com a flexura esplênica do cólon. O peritônio parietal cria dobras que formam os ligamentos suspensores do baço (Beauchamp *et al*, 2003). O tamanho do baço varia conforme a faixa etária, estado nutricional e presença, ou não, de doenças associadas. Krumbhaar e Lippincott (1939) descreveram pesos de baços obtidos de duas mil autópsias realizadas em indivíduos com morte violenta e encontraram média de 12 gramas em lactentes de até um ano de idade e 58 a 78 gramas em crianças entre um e dez anos.

A irrigação do tecido esplênico é feita pela artéria esplênica, ramo do tronco celíaco, que se divide em ramos superior e inferior ao penetrar no hilo esplênico. A circulação venosa tem íntima relação com o sistema porta. A veia esplênica une-se à veia mesentérica inferior, formando a veia porta (Petroianu, 2001). A veia mesentérica inferior desemboca com maior frequência na veia esplênica, sendo o baço responsável por 40% do sangue que aflui à circulação portal.

A estrutura histológica esplênica revela a presença de uma cápsula fibrosa de tecido conjuntivo denso, de onde partem septos fibrosos que dividem o parênquima esplênico em compartimentos descontínuos, com componentes linfáticos (polpa branca) e vasculares (polpa vermelha). Essa estrutura fibroelástica faz com que o baço seja capaz de suportar certas mudanças de volume, conforme a quantidade de sangue presente em seu interior. (Coetzee, 1982; Junqueira e Carneiro, 1995)

A polpa branca representa cerca de 10% do volume esplênico. Ela é composta por uma camada de células linfocitárias em diversos estágios de maturação, encontrada na forma de folículos linfóides, onde predominam linfócitos B, ou como revestimento em torno das arteríolas emergentes da cápsula fibrosa, onde preponderam linfócitos T. Entre os folículos linfóides, encontra-se a zona marginal, que consiste em uma faixa mal delimitada de tecido linfóide frouxo, com macrófagos e células dentríticas em ativa fagocitose que atuam na apresentação de antígenos trazidos pela corrente sangüínea aos linfócitos esplênicos. (Coetzee, 1982; Junqueira e Carneiro, 1995)

A polpa vermelha constitui 80% a 90% do tecido esplênico, sendo formada por sinusóides vasculares e cordões celulares (ou cordões de Billroth). Estes são

áreas de espessura variável, que recebem arteríolas e células do sangue, e apresentam intensa atividade de fagocitose por macrófagos que penetram pelos cordões. (Coetzee, 1982; Junqueira e Carneiro, 1995)

A circulação dentro do parênquima esplênico é realizada através de duas vias, denominadas aberta e fechada. Na primeira, responsável pela passagem de 90% do fluxo esplênico, o sangue atravessa os espaços entre as células dos cordões esplênicos e somente depois é coletado pelos sinusóides, atingindo a circulação venosa. Desta forma, o sangue é “forçado” a circular pela rede de cordões esplênicos, atravessando microporos entre as células endoteliais da parede dos capilares sinusóides, com diâmetro entre 0,5 a 2,5 μm , antes de alcançar a circulação venosa, o que atrasa o fluxo por tempo suficiente para haver o processo de fagocitose e retirada de partículas da circulação. O restante do fluxo passa pela via fechada, onde o sangue arterial penetra diretamente nos capilares sinusóides venosos (Coetzee, 1982; Junqueira e Carneiro, 1995).

A presença de baço acessório ou extranumerário, descrito pela primeira vez em 1861, não é um achado infreqüente observado em laparotomias. Trata-se de um foco de tecido esplênico saudável, localizado em local à parte do baço, ou ligado a ele por meio de finas porções de tecido esplênico. A incidência do baço acessório é variável e sua presença é decorrente da fusão incompleta do tecido esplênico durante a vida fetal. Ocorre mais freqüentemente no hilo esplênico, ligamento gastroesplênico ou omento maior. Curtis e Movitz (1946) descreveram uma série de 178 laparotomias consecutivas e encontraram baço acessório em 31,4% dos casos. Mortelé e Silverman (2004) realizaram mil tomografias computadorizadas consecutivas de abdome, encontrando baço acessório em 16% dos pacientes.

A palpação clínica do baço habitualmente só é possível quando este apresenta-se com o dobro do seu volume habitual. O aumento progressivo faz com que o baço cresça em direção podálica e, medialmente, em direção ao umbigo (Coetzee, 1982).

Em crianças, o exame deve ser realizado com o paciente em decúbito dorsal, joelhos levemente elevados e parede abdominal relaxada. O examinador dextro, localizado à direita da criança, utiliza as pontas dos dedos da mão direita para exercer suave pressão no quadrante abdominal superior esquerdo, na

tentativa de sentir o baço, que se move livremente com a respiração. A maior distância entre o rebordo costal esquerdo e a ponta do baço palpada é anotada, tendo como referência a linha hemiclavicular esquerda. Em situações normais, o baço não é palpável, exceto em lactente com idade inferior a um ano, quando uma ponta do órgão pode ser percebida, normalmente sem outras alterações no exame clínico (Coetzee, 1982; Martins e Carvalho, 2005).

A percussão no gradeado costal esquerdo pode ser utilizada para avaliar indiretamente o tamanho do baço. Observa-se macicez usual de até sete centímetros na faixa etária pediátrica. No caso de aumento do órgão, a percussão do espaço de Traube, localizado sob o nono espaço intercostal esquerdo, muda de som timpânico para maciço. A tentativa de palpação do baço com o paciente em decúbito lateral direito deve ser sempre feita quando o órgão não é palpável estando o paciente em decúbito dorsal (Martins e Carvalho, 2005).

A avaliação do tamanho do baço através do exame clínico é de extrema importância por sua simplicidade, mas reflete uma medida indireta do real volume esplênico, sendo necessário uso de técnicas de imagem, como radiografia simples de abdome, ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada ou ressonância magnética para se ter uma medida mais precisa do órgão.

Os métodos mais utilizados para avaliação da função esplênica são a cintilografia abdominal e a microscopia por contraste de fase.

A cintilografia abdominal pode ser realizada com infusão de substância coloidal marcada com tecnécio (^{99m}Tc), que é captada de forma semelhante pelo sistema retículo-endotelial hepático e esplênico. A avaliação da função do baço é feita, portanto, comparando-se a captação nos dois órgãos, utilizando o fígado como referência. Uma variação deste exame (Roberts *et al*, 1976) consiste na retirada de hemácias do paciente, marcando-as com ^{99m}Tc . Os eritrócitos marcados são submetidos a um dano através de métodos físicos, químicos ou imunológicos, induzindo sua captação pelo baço, e reinfundidos no paciente. Uma cintilografia é então realizada para quantificar a capacidade de remoção de células danificadas da circulação. Apesar de ser considerado “padrão ouro” no diagnóstico do hipoesplenismo, trata-se de um exame de custo elevado e que envolve exposição da criança à radiação.

O aumento de *pocked red cells* (PRC), descritas como “hemácias com vacúolos autofágicos intracelulares adjacentes à membrana, aparecendo preferencialmente em eritrócitos antigos circulantes e que são removidas pelo baço”, também tem sido utilizado como um indicativo de hipofunção esplênica. Holroyde e Gardner (1970) avaliaram 20 pacientes esplenectomizados e encontraram 54,3% de células vacuolizadas, em comparação com 2,1% no grupo controle de adultos saudáveis. Zago *et al* (1986) mostraram valores de até 3,6% em indivíduos sadios e de 28,8% a 63% em esplenectomizados. Segundo Pearson *et al* (1985), “a microscopia por contraste de fase, que é utilizada para quantificar estas células, é um exame pouco invasivo, com custo mais baixo, que pode ser realizado diversas vezes e reflete, de forma indireta, a função esplênica”. Apesar disso, as PRC já foram descritas em outras doenças que apresentam função esplênica normal, sendo desaconselhável seu uso como sinal isolado de hipofunção do baço. Sua utilização no monitoramento longitudinal da função esplênica nas crianças com doença falciforme tem sido feita em vários estudos (Pearson *et al*, 1979; Al-Awamy *et al*, 1984; Pearson *et al*, 1985).

A análise de anormalidades morfológicas das hemácias também é citada como uma tentativa de quantificar a função esplênica. Eritrócitos com corpúsculos de Howell-Jolly (restos de material nuclear no citoplasma) e hemácias em alvo são exemplos de achados comuns em indivíduos com hipofunção esplênica. Porém, elas são muitas vezes encontradas em outras situações, tornando seu achado pouco confiável como sinal patognomônico de disfunção esplênica (Zago, 1989).

2.3. Funções do baço

O baço exerce importante função hematopoética a partir do quarto mês de vida fetal e se estende durante toda esta fase, cessando após o nascimento, quando a medula óssea passa a abrigar a grande maioria das células-tronco hematopoiéticas. O baço, entretanto, parece manter atividade de hemopoese potencial durante toda a vida, como observado em pacientes com mielofibrose e pós-transplante de medula óssea. Os folículos linfóides, na polpa branca, são locais de linfopoese, pois mitoses de linfócitos são encontradas em grande escala nessa região (Coetzee, 1982; Lorenzi, 2003).

O tecido esplênico é altamente vascularizado, contendo cerca de 1% do volume sangüíneo total em situação de homeostase. Seu tecido fibroelástico permite que ele retenha parte do fluxo sangüíneo em seu interior em caso de esplenomegalia. Existem evidências de que ele exerce função de reservatório de plaquetas: cerca de 30% do *pool* plaquetário é armazenado no baço. Acredita-se que essa retenção de plaquetas se deva à maior adesividade destas aos vasos esplênicos (Coetzee, 1982; Zago, 1989).

A função de destruição de eritrócitos e de plaquetas também é bem conhecida e descrita na literatura. O envelhecimento natural das hemácias circulantes é acompanhado por algumas alterações estruturais e metabólicas que levam à lise celular por dois mecanismos. Cerca de 10% delas sofrem lise espontânea intravascular, enquanto 90% são filtradas e destruídas pelo sistema retículo-endotelial esplênico. Além desse processo de remoção de células lesadas da circulação (chamado de "*culling*"), o baço apresenta a função conhecida como "*pitting*" (ou remodelamento), que consiste na retirada de partículas intracelulares (corpúsculos de Howell-Jolly, vacúolos das PRC, hemácias em alvo), com retorno do eritrócito à circulação. Algumas enfermidades envolvendo mecanismos imunológicos promovem ligação de anticorpos a plaquetas e hemácias, que são então fagocitadas por macrófagos da polpa vermelha e retiradas da circulação (Eichner, 1979; Coetzee, 1982; Zago, 1989; Lorenzi, 2003).

O baço mostra-se fundamental na resposta humoral e celular contra processos infecciosos. A estrutura esplênica, composta por grande população de linfócitos e macrófagos, revela a importância do órgão na resposta imune do organismo, exercendo funções de reconhecimento de antígenos, fagocitose e produção de anticorpos (Eichner, 1979; Coetzee, 1982; Zago, 1989; Lorenzi, 2003).

Nota-se, portanto, que a decisão de submeter um paciente à esplenectomia, apesar de necessária em diversas situações patológicas, resulta em efeitos clinicamente relevantes, em especial o risco aumentado do desenvolvimento de sepse, principalmente por meningococo, pneumococo e hemófilo. Além do déficit na função imunológica celular e humoral direta, a incapacidade de remoção de organismos e partículas externas permite a circulação e multiplicação bacteriana por horas, favorecendo a ocorrência de bacteremia (Diamond, 1969). A observação da presença de infecções graves em

pacientes esplenectomizados foi feita pela primeira vez em 1952 por King e Shumacker, que descreveram cinco crianças com idade inferior a seis meses, com diagnóstico de anemia hemolítica congênita e que haviam sido submetidas à esplenectomia. Os pacientes desenvolveram complicações infecciosas graves no acompanhamento pós-operatório, sugerindo uma possível relação dos eventos com a perda da função esplênica. Singer (1973), após revisar a evolução de 2.795 pacientes que foram submetidos à retirada cirúrgica do baço, concluiu que o risco de sepse em pacientes esplenectomizados após trauma seria de 50 a 60 vezes maior que na população geral, ratificando os achados descritos.

2.4. Disfunção esplênica em crianças com anemia falciforme

O baço apresenta tamanho habitual ao nascimento, mas pode ser palpado abaixo do rebordo costal esquerdo em algumas crianças, até mesmo no primeiro mês de vida (Serjeant, 1992). Haggard e Schneider (1961) examinaram 26 crianças com hemoglobinopatia SS com idade inferior a 2 anos; 15 delas apresentavam o baço palpável. Rogers *et al* (1978) descreveram que, em 135 crianças com diagnóstico de anemia falciforme acompanhadas durante um a cinco anos no estudo de coorte da Jamaica, a presença de esplenomegalia foi percebida em 37% delas aos 6 meses de idade, 65% aos 12 meses e 77% aos 24 meses.

O órgão é um dos primeiros locais onde se pode notar o efeito patológico da anemia falciforme, uma vez que o fluxo sanguíneo nos cordões esplênicos é lento, o que propicia um ambiente de acidose e hipóxia, com conseqüente facilitação do processo de falcização dos eritrócitos, o que leva a repetidos episódios de infarto, resultando em perda progressiva da função esplênica.

Pearson *et al* (1969) desenvolveram o conceito de “asplenia funcional”, situação na qual o baço, apesar de seu volume aumentado, poderia perder sua função de remover eritrócitos anormais ou destruídos em pacientes com anemia falciforme. Para avaliar a presença e o grau de disfunção, os autores utilizaram injeção de colóide marcado com ^{99m}Tc e realizaram cintilografia abdominal para avaliação do padrão de captação esplênica. A reduzida captação pode ser explicada por um desvio do fluxo sanguíneo através de “shunts” intra-esplênicos, com desvio do sistema retículo-endotelial do baço (Serjeant, 1992).

Este conceito é de extrema importância porque a presença de esplenomegalia em crianças com anemia falciforme não significa necessariamente presença de função esplênica normal. Além disso, a asplenia, quer seja anatômica ou funcional, implica em maior exposição a infecções bacterianas graves, principalmente causadas por pneumococos, hemófilos e salmonelas. Barret-Connor (1971) estimou que o risco de uma criança com hemoglobinopatia SS desenvolver meningite bacteriana grave seria 300 vezes maior que a de uma criança AA da mesma população. Esse risco aumentado contribui para a alta mortalidade nesses pacientes e pode ser explicado por defeitos de opsonização, de imunidade humoral e de hipofunção esplênica.

Outros estudos procuraram demonstrar formas de medir a hipofunção esplênica. Adekile *et al* (2002) conduziram um estudo durante 6 anos (1994 – 2000), com participação de 46 pacientes no Kuwait, no qual implementaram um protocolo onde todos os casos novos de anemia falciforme foram submetidos a cintilografia abdominal, utilizando colóide marcado com ^{99m}Tc , e compararam a captação esplênica com a hepática. Classificaram os achados em normal, quando a captação nos dois órgãos era semelhante; parcial, quando ela era inferior no baço; e ausente, quando não foi notada captação no baço. Os autores observaram na população estudada uma seqüência de eventos que caracterizariam a disfunção esplênica. Ela se inicia com a perda da função de fagocitose e segue até a deficiência de filtração esplênica.

Conforme relatado por Pearson *et al* (1978) e Powars (1975), “entre 5 meses e 5 anos de idade, virtualmente todos os pacientes apresentam ‘asplenia funcional’, refletida em: diminuição de captação de colóide marcado com ^{99m}Tc , percentual de ‘*pocked cells*’ acima de 3,5% e incidência relativamente alta de sepse bacteriana e meningite”. O’Brien *et al* (1976) avaliaram 20 crianças com anemia falciforme e observaram início de asplenia funcional entre 5 meses de vida e 36 meses, com média de 13 meses. Aproximadamente ao final do primeiro ano de vida, com a queda da hemoglobina fetal, ocorre a asplenia funcional, caracterizada por poucos eritrócitos com corpúsculos de Howell-Jolly, cerca de 12% de PRC e imagem radiológica de pouca ou nenhuma captação de células marcadas com ^{99m}Tc . Durante este período, a função esplênica pode ser recuperada por meio de transfusões de concentrados de hemácias. Após 8 anos de idade, ocorre autoesplenectomia, com redução do tamanho do baço, ausência

de captação de células marcadas com ^{99m}Tc , presença de mais de 12% de PRC e número aumentado de eritrócitos com corpúsculos de Howell-Jolly. A função esplênica não mais poderia ser recuperada pela transfusão de hemácias.

O grupo de estudo cooperativo da doença falciforme, que inclui 22 instituições americanas, descreveu o padrão de evolução da disfunção esplênica em 3.615 pacientes avaliados entre março de 1979 e setembro de 1982 (Pearson *et al*, 1985). Como metodologia do estudo, foram realizadas cintilografia abdominal, utilizando colóide marcado com ^{99m}Tc e a microscopia por contraste de fase, para quantificação das PRC. Os resultados revelaram que praticamente todos os pacientes com função esplênica normal à cintilografia tinham contagem de PRC inferior a 3,5% e todos com ausência de captação esplênica apresentavam mais de 3,5% de PRC. Os autores observaram que os pacientes com hemoglobinopatias SS e $\text{S}\beta^0$ - talassemia apresentavam uma rápida elevação do percentual de PRC no primeiro ano de vida, atingindo valores superiores a 3,5% aproximadamente aos 6 meses e cerca de 12% aos 3 anos de idade. Na população com $\text{S}\beta^+$ talassemia, a elevação de PRC foi mais gradual, com valores superiores a 3,5% somente após 5 anos de vida. Os pacientes com hemoglobinopatia SC tiveram um padrão intermediário entre os dois anteriormente descritos. Além disso, o estudo revelou uma relação inversa significativa ($p < 0,01$) da concentração de hemoglobina fetal com a contagem de PRC. O mesmo grupo cooperativo americano descreveu em 1995 (Gill *et al*, 1995) que, até os 2 anos de idade, cerca de 90% das crianças com hemoglobinopatia SS apresentam fagocitose esplênica reduzida.

Al-Jam'a *et al* (2000) descreveram um padrão diferente de função esplênica na Província Oriental da Arábia Saudita. Eles avaliaram a função esplênica em 77 pacientes com anemia falciforme entre maio de 1993 e agosto de 1995, através de cintilografia abdominal com colóide marcado com ^{99m}Tc . O estudo mostrou que 70% dos pacientes da população estudada tinham evidência de hipofunção esplênica, sendo que até os 4 anos de idade somente cerca de 17% apresentavam tal evidência. Um possível fator para o melhor funcionamento do baço e menor prevalência de autoesplenectomia nesta população, quando comparada à população ocidental, relaciona-se aos níveis mais elevados de hemoglobina fetal nos pacientes sauditas.

Al-Awamy *et al* (1984) realizaram um estudo de 24 pacientes com diagnóstico de anemia falciforme residentes na região oriental da Arábia Saudita e utilizaram como controles 22 pacientes americanos com o mesmo diagnóstico. Eles avaliaram a função esplênica através da quantificação do percentual de PRC. O estudo demonstrou que mais de dois terços dos pacientes árabes apresentavam função esplênica normal ou pouco alterada, quando comparados com os americanos, sendo que nos primeiros a função esplênica normal apresentou correlação altamente significativa com níveis aumentados de hemoglobina fetal. Apesar da persistência da função esplênica nessa população poder ser um fator de proteção contra infecções bacterianas durante a infância, a presença de esplenomegalia persistente nessas crianças as colocaria em risco maior de seqüestro esplênico agudo.

A literatura nacional apresenta pouca produção sobre o assunto. Zago e Bottura (1983) avaliaram quantitativamente a função esplênica em 24 pacientes com doença falciforme em Ribeirão Preto (São Paulo), através da observação da remoção, pelo baço, de eritrócitos autólogos submetidos a dano térmico e marcados com ^{99m}Tc , por cintilografia abdominal, comparando os resultados com 17 indivíduos-controle. O estudo demonstrou a presença de três padrões de anormalidade esplênica e sugeriu que haveria um processo evolutivo dentro desses padrões. Inicialmente, nos primeiros anos de vida, o paciente apresentava aumento de volume do órgão e hiperatividade esplênica, seguido de hipoatividade progressiva e, finalmente, atrofia do órgão. Segundo os autores, essa evolução parecia ser mais rápida em crianças com hemoglobinopatia SS quando comparadas com as crianças $\text{S}\beta^0$ -talassemia ou hemoglobinopatia SC, o que explicaria a presença de esplenomegalia clinicamente persistente em crianças de mais idade, portadoras destas duas formas de doença falciforme.

2.5. Seqüestro esplênico agudo (SEA)

2.5.1. Definição

O SEA é uma das manifestações clínicas mais comuns entre crianças com anemia falciforme, com repercussão potencialmente fatal. Trata-se de um aumento agudo do volume do baço, com aprisionamento de hemácias, levando a piora súbita da anemia e culminando com falência circulatória. Topley *et al* (1981)

sugeriram que tal definição deveria ser expandida para incluir eventos menores que não evoluíssem com sinais de choque hipovolêmico, mas que também poderiam apresentar quadro clínico relevante. Assim, foi proposta a definição para o SEA como aumento súbito do volume esplênico, associado a uma queda nos níveis de hemoglobina de pelo menos 2 g/dL em relação ao valor basal do paciente, com evidência de aumento na atividade medular eritróide em resposta ao quadro de anemia.

2.5.2. Aspectos históricos

Alguns anos após a primeira descrição das hemácias em formato de foice por Herrick (1910), alguns relatos de casos já surgiam na literatura ressaltando um possível comprometimento esplênico relacionado à doença. Inicialmente, observou-se que os pacientes apresentavam episódios de dor abdominal, também chamados de “ataque abdominal”, sem etiologia completamente definida, e que apresentavam evolução variável. Leivy e Schnabel (1932) relataram três casos de pacientes com anemia falciforme, descrevendo episódios de dor abdominal, com melhora parcial após uso de hemotransfusões. Os autores acreditavam que o infarto ocasionado pelas células falciformes no baço poderia ser responsável por parte dos eventos dolorosos, mas a persistência da dor abdominal, mesmo após esplenectomia, fez com que eles concluíssem que “se os acidentes esplênicos são responsáveis pelos ataques abdominais, faz-se necessária a busca por uma explicação para os episódios de dor torácica e em membros, tão semelhantes aos eventos ocorridos no baço”. Nota-se que naquela época ainda não estava clara a diferença entre crise vaso-oclusiva dolorosa e seqüestro esplênico, havendo certa sobreposição de sintomas e dificuldade de entendimento da fisiopatologia de cada um dos eventos.

Wollstein e Kreidel (1928) apresentaram um relato de sete crianças com anemia falciforme, assinalando a presença de certo aumento do volume do baço em todos os casos. Apesar de não relacionarem este achado diretamente ao óbito, os autores já acreditavam que “nos primeiros quatro anos de vida, o baço varia em tamanho, provavelmente aumentando de volume com exacerbação da anemia, sendo isto decorrente de infecções agudas ou de um fator que ainda não foi demonstrado. À autópsia, o baço nestas crianças jovens pode apresentar

tamanho normal, moderado ou muito aumentado. Nas crianças mais velhas, o volume esplênico parece crescer menos, possivelmente como resultado de hemorragia e fibrose”.

O SEA como complicação potencialmente fatal só foi reconhecido com o decorrer dos anos. Tomlinson (1945) relatou 11 casos de pacientes com um quadro ainda pouco conhecido naquela época, chamado “crise abdominal da anemia falciforme”, que evoluía para o óbito. O grupo de pacientes mostrava um quadro clínico semelhante, de dor abdominal com início súbito, geralmente acompanhado de náuseas e vômitos, rigidez abdominal, mal estar, febre com tremores, icterícia mais evidente, evoluindo com pulso fino, taquicardia, falência vascular periférica, hiperpnéia e sinais de envolvimento do sistema nervoso central.

A partir de então, a literatura começou a apresentar descrições mais detalhadas do SEA, com acompanhamento de suas características e evolução clínica. O estudo de coorte da Jamaica é um dos mais importantes no mundo em relação ao acompanhamento, descrição da história natural e evolução clínica dos pacientes com anemia falciforme. Iniciado em junho de 1973, em associação ao programa de triagem neonatal, o programa detectou a presença de anemia falciforme em 314 crianças de um total de cem mil nascimentos até 1981. Topley *et al* (1981) descreveram 71 episódios de SEA em 52 das 216 crianças com hemoglobinopatia SS. Os resultados mostraram que os primeiros ataques ocorriam entre 3 meses e 5 anos de vida, com maior incidência no segundo semestre de vida; 76% dos eventos foram diagnosticados antes dos 2 anos de idade. Dentro desse mesmo programa, Bainbridge *et al* (1985) avaliaram a apresentação clínica da doença nas crianças com HbSS triadas entre 1973 e 1981. O SEA representou um quinto das manifestações clínicas iniciais, ocorrendo com maior freqüência antes dos 2 anos de idade.

Apesar de menos freqüente, o SEA pode ser identificado em pacientes mais jovens ainda. Airede (1992) relatou o caso de um lactente com padrão eletroforético que mostrava 65% de hemoglobina fetal e 37% de hemoglobina S; a hemoglobina basal era de 6,5 g/dL, a contagem de reticulócitos de 10,5% e o baço, em exame físico anterior, encontrava-se palpável a 2,5 centímetros do rebordo costal esquerdo. Com apenas 38 dias de vida, o paciente apresentou-se letárgico, taquipnéico, sendo avaliado pela equipe médica, que notou

rebaixamento do baço para 9,5 centímetros do rebordo costal, hemoglobina de 3,9 g/dL e reticulócitos de 15,3%. Houve melhora progressiva e resolução do quadro clínico após duas transfusões de concentrado de hemácias. Pappo e Buchanan (1989) descreveram o caso de um lactente de 2 meses de vida, eletroforese de hemoglobina com padrão FS, avaliação basal com hemoglobina de 7,7 g/dL, contagem de reticulócitos de 10,7% e baço palpável a um centímetro do rebordo costal esquerdo. A criança foi levada ao consultório médico com quadro de taquipnéia súbita e palidez, com hemoglobina de 4,7 g/dL, reticulócitos de 13,1% e baço palpável a 5 centímetros, caracterizando o SEA. Walterspiel *et al* (1984) relataram um caso clínico de um lactente de 4 meses de idade, que deu entrada no serviço de emergência com palidez extrema, baço palpável a 7 centímetros do rebordo costal esquerdo, com sinais vitais imperceptíveis, evoluindo rapidamente para o óbito. A eletroforese de hemoglobina, colhida após a morte da criança, mostrava padrão FS.

Seeler e Shwiaki (1972) avaliaram 20 episódios de SEA em 14 crianças com anemia falciforme, ocorridos entre 6 e 55 meses de vida. Os autores observaram a presença de aumento súbito do volume esplênico, reticulocitose, trombocitopenia e leucocitose, com mortalidade de 29% (4 crianças). Dentre os 10 pacientes que sobreviveram ao primeiro evento, quatro apresentaram recorrência, sendo que um paciente teve três eventos adicionais. Todos os episódios subseqüentes ocorreram nos quatro meses seguintes ao primeiro SEA.

2.5.3. Fisiopatologia

Inicialmente, a exata seqüência de eventos que levaria ao SEA não estava muito clara; o baço permanecia um pouco à parte na fisiopatologia do quadro abdominal agudo (Leivy e Schnabel, 1932). Com o passar do tempo, novos estudos foram surgindo e direcionando o raciocínio fisiopatológico para uma participação do baço como elemento fundamental no processo.

Diggs e Ching (1934) realizaram exames microscópicos em tecidos esplênicos de pacientes com anemia falciforme e descreveram “uma situação de proeminência dos capilares, que apresentavam-se dilatados e repletos de células falciformes, dando a aparência de empacotamento sob pressão. Uma explicação possível do ingurgitamento dos capilares era que as células alongadas e em

forma de foice aglutinavam-se e passavam com mais dificuldade por espaços estreitos do que células normais”.

Tomlinson (1945) acreditava que “a causa dos sintomas não parecia ser a rápida destruição de eritrócitos, mas a rápida remoção de hemácias da circulação devido ao aumento de formas anormais (em forma de foice), com estagnação nos capilares esplênicos, hemoconcentração e choque.” Nesses casos, o choque não ocorreria devido à hemorragia ou hemólise intra-vascular (fato apoiado pela ausência de evidência de hemoglobinúria), mas seria secundário a uma diminuição de hemácias normais funcionantes, com destruição dos eritrócitos pelo sistema reticulo-endotelial. Ele sugeriu que uma possível explicação da seqüência de eventos para o choque seria: “a anóxia que acompanha as anemias é aumentada em gravidade na anemia falciforme, uma vez que as hemácias falcizadas não são capazes ou são carreadoras inadequadas de oxigênio para os tecidos sangüíneos; o coração nos casos de anemia grave já está enfraquecido; eritrócitos falciformes apresentam uma tendência de acumular e bloquear pequenos capilares; a anóxia capilar resulta em hemoconcentração e estagnação que, por sua vez, remove hemácias disponíveis da circulação, aumentando a falência circulatória e anóxia, perpetuando o ciclo vicioso do choque”.

Jenkins *et al* (1960), ao longo de uma observação em hospital americano por um período entre 1949 e 1958, apresentaram uma avaliação de 10 crianças que morreram subitamente devido a uma exacerbação do quadro de hemólise, levando ao choque por falência vascular periférica. Os autores perceberam o ingurgitamento de órgãos viscerais com células falciformes, sendo que a esplenomegalia foi encontrada em quase todas as autópsias realizadas. Uma vez que a fisiopatologia da anemia falciforme consiste na falcização das hemácias, levando à estase do fluxo sanguíneo em capilares e resultando em trombose e infarto tecidual quando há estase vascular prolongada, esta seqüência de eventos poderia ocorrer potencialmente em qualquer órgão, incluindo o baço. Além disso, o processo tenderia a ocorrer com mais freqüência em crianças mais novas, devido à maior capacidade de distensão dos sinusóides esplênicos. À medida que o indivíduo crescesse, o efeito dos diversos infartos tornava-se evidente, com fibrose e redução progressiva do volume esplênico e de suas funções, levando a um quadro de “auto-esplenectomia”.

Walterspiel *et al* (1984) também sugeriram a presença de um círculo vicioso relacionado à lenta circulação esplênica, com um maior número de hemácias com exposição à hipóxia, falcização progressiva dos eritrócitos e conseqüente captura pelo baço, havendo, pois, represamento de parte do fluxo sangüíneo.

A etiologia do SEA não é bem conhecida. Jenkins *et al* (1960) ressaltaram a possível associação do SEA com processos infecciosos agudos, mas concluíram que “o papel das infecções agudas na precipitação ou agravamento da fisiopatologia não estava muito claro”, sugerindo a realização de estudos futuros para entender melhor essa relação. Os resultados encontrados por outros autores mostraram que as infecções agudas, apesar de ocorrerem concomitantemente em algumas ocasiões, não estavam necessariamente presentes para justificar uma relação causal direta com o SEA (Seeler, 1972; Sprague e Paterson, 1958). Emond *et al* (1985) observaram, em 132 episódios de SEA, a ocorrência associada de infecções de vias aéreas superiores em 27 casos (20%) e síndrome torácica aguda em outros 27 casos (20%). Os autores relataram associação de SEA com doença febril em mais de 60% dos casos, mas ressaltaram que o uso de penicilina profilática ou vacina antipneumocócica não havia alterado a chance do aparecimento de SEA. Adicionalmente, não foi encontrada nenhuma característica clínica associada em 25% dos eventos. Até o presente momento, não se pode definir com exatidão a precisa relação entre eventos infecciosos e desenvolvimento de SEA. Apesar disso, pode-se aventar que, assim como na fisiopatologia da própria doença, existe uma combinação de fatores desencadeantes em cada indivíduo, fazendo com que doenças infecciosas possam exercer o papel de um dos mecanismos de “gatilho” para o SEA.

A concentração de hemoglobina fetal também é descrita na literatura como fator relacionado ao desenvolvimento de SEA. Apesar de inicialmente alguns estudos não demonstrarem relação entre os níveis de hemoglobina fetal e a gravidade e início precoce dos sintomas (Haggard e Schneider, 1961; Powars *et al*, 1980; Powars *et al*, 1984), vários estudos ao longo do tempo descreveram a ocorrência mais freqüente de SEA em lactentes com níveis mais baixos de hemoglobina fetal. O estudo de coorte jamaicano mostrou que os níveis de hemoglobina fetal aos 6 meses de vida são mais baixos em pacientes que desenvolveram SEA, quando comparados aos que não apresentaram tal

complicação (Bainbridge, 1985; Stevens *et al*, 1981; Emond *et al*, 1985; Bailey *et al*, 1992). A razão do possível fator de proteção seria pelo fato de que hemácias com maior quantidade de hemoglobina fetal possuem níveis mais baixos de hemoglobina S, com menor chance de falcização e, conseqüentemente, menor probabilidade de manifestações clínicas.

2.5.4. Epidemiologia

A maior parte dos episódios de SEA ocorre durante os primeiros dois anos de vida. Apesar das descrições na literatura médica de alguns casos de SEA em lactentes mais jovens, os eventos são percebidos com maior freqüência após os 4 a 6 meses de vida, coincidindo com a queda dos níveis de hemoglobina fetal.

O estudo de Jenkins *et al* (1960) mostrou incidência de episódios de SEA entre 8 meses e 9 anos de idade. No estudo de coorte da Jamaica, entre 1973 e 1979, Topley *et al* (1981) descreveram que os primeiros ataques ocorreram entre 3 meses e 5 anos de vida, com maior incidência no segundo semestre de vida; 76% dos eventos foram diagnosticados antes dos 2 anos de idade. Ainda no mesmo estudo de coorte, porém com avaliação dos pacientes triados entre 1973 e 1981, Emond *et al* (1985) diagnosticaram SEA em 89 dentre as 308 crianças com anemia falciforme (incidência de aproximadamente 30%). Os eventos ocorreram entre 3 meses e 6 anos de idade, mas 75% deles ocorreram antes dos dois anos de vida. Os autores não encontraram associação do SEA com o sexo dos pacientes, não havendo, também, variação sazonal significativa.

Kinney *et al* (1990) descreveram a evolução de pacientes com quadro de SEA na Carolina do Norte (EUA), por meio da revisão dos prontuários médicos de 320 crianças com diagnóstico de doença falciforme, entre 1978 e 1989. Os autores encontraram uma incidência de SEA de 7,5% (23 pacientes); os episódios ocorreram entre 6 meses e 9,5 anos de idade.

Powell *et al* (1992) revisaram o prontuário médico de crianças com doença falciforme no estado do Alabama (EUA) entre dezembro de 1985 e maio de 1990, relatando 12 pacientes, com idade de 5 meses e meio a 7 anos, que apresentaram SEA.

O grupo de estudo cooperativo americano em doenças falciformes publicou sua casuística de coleta de dados de 19 centros participantes entre 1978 e 1988,

relativos a 430 lactentes com anemia falciforme e idade inferior a 6 meses de vida quando da inclusão no estudo (Gill *et al*, 1995). Eles observaram que 43 crianças tiveram um total de 61 episódios de SEA.

O programa de triagem neonatal da Califórnia (EUA) descreveu sua experiência após triagem de 84.663 recém-nascidos entre 1975 e 1985 (Vichinsky *et al*, 1988), tendo sido diagnosticados 89 recém-nascidos com doença falciforme; 55 com hemoglobinopatia SS. Os autores relataram que o SEA representou a segunda complicação com risco de vida mais comum em crianças com hemoglobinopatia SS – precedido apenas pelos eventos infecciosos –, sendo verificados 10 episódios de SEA entre os pacientes com Hb SS.

Neonato *et al* (2000) publicaram a experiência do grupo de estudo francês em anemia falciforme. Os autores descreveram os eventos clínicos agudos em um estudo tipo coorte, envolvendo 299 pacientes com anemia falciforme em 4 centros parisienses especializados entre 1987 e 1997. Os autores constataram a presença de 39 episódios de SEA (13%) na população estudada.

Al-Hawsawi e Ismail (2001), em um estudo retrospectivo realizado na Arábia Saudita entre 1993 e 2000, verificaram uma taxa de prevalência de SEA de 7%, com acometimento de 8 entre as 120 crianças com diagnóstico de doença falciforme. Além disso, eles observaram uma taxa de recorrência de 50% e associação dos eventos com crises vaso-oclusivas dolorosas em 25% dos casos.

Al-Rimawi *et al* (2006) revisaram os registros médicos de 73 pacientes com diagnóstico de hemoglobinopatia SS e S β ⁺ triados entre janeiro de 1994 e dezembro de 2002. Os autores observaram a presença de 26 episódios de SEA em 9 crianças com hemoglobinopatia SS (recorrência de 70%).

King *et al* (2007) descreveram dados relacionados a um estudo retrospectivo jamaicano, envolvendo crianças nascidas entre novembro de 1995 e julho de 2006; 435 pacientes com hemoglobinopatia SS foram incluídos. Os autores tiveram uma perda de seguimento de 40 pacientes (aproximadamente 10% da amostra) que não retornaram ao controle clínico após os testes diagnósticos de confirmação à triagem neonatal e foram excluídos da análise. Apesar dessa perda, eles observaram que o SEA foi responsável por cerca de 32% dos eventos clínicos, constituindo o segundo evento mais freqüente nas crianças daquela amostra.

A mortalidade decorrente do SEA pode ser considerada alta. Seeler (1972) descreveu 4 óbitos nos 20 episódios tratados durante um período de 5 anos de observação (20%). Rogers *et al* (1978) relataram que, durante os três primeiros anos da primeira coorte jamaicana, o acompanhamento de 53 crianças com diagnóstico neonatal de anemia falciforme evidenciou 18 óbitos, sendo 8 associados a episódios de SEA, tornando esta complicação uma das principais causas de mortalidade naquela população, juntamente com os eventos infecciosos. Thomas *et al* (1982) fizeram uma revisão das causas de óbito de 241 pacientes jamaicanos com hemoglobinopatia SS. Eles encontraram o SEA como segunda causa mais comum em todas as idades, equivalente a 11,5% do total. Porém, ao estratificar a mortalidade por idades, verificou-se que o SEA constituiu a causa mais comum entre os óbitos de crianças com idade inferior a um ano, com cerca de 33%. Topley *et al* (1981) evidenciaram uma taxa de mortalidade de 12% no primeiro evento de SEA, com recorrência de aproximadamente 50% e mortalidade de 20% nos eventos subseqüentes. Os autores observaram que, entre os 10 episódios que levaram ao óbito, seis ocorreram em casa ou durante o trajeto até o hospital e nove aconteceram nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas. Emond *et al* (1985) relataram o óbito de 13 dentre as 89 crianças que apresentaram SEA (132 episódios), sendo que 11 ocorreram no primeiro evento. A história natural dos pacientes com anemia falciforme dessa coorte mostrou, ainda, que o SEA foi responsável por 42% dos óbitos verificados em crianças com idade inferior a 2 anos. Powell *et al* (1992) descreveram um óbito entre 12 crianças com SEA, evidenciando 8% de mortalidade em sua casuística. Gill *et al* (1995) relataram um total de 20 óbitos em sua casuística, sendo dois deles secundários a episódios de SEA, representando 10% do total. Gray *et al* (1991) descreveram 18 óbitos entre os 384 pacientes com anemia falciforme inscritos em um programa de acompanhamento de pacientes com anemia falciforme no Reino Unido. Os autores verificaram que o SEA foi responsável por dois destes óbitos, equivalente a 11% do total. Mancini *et al* (2003) avaliaram a causa do óbito através de 306 autópsias em pacientes com anemia falciforme entre 1929 e 1996 e descreveram o SEA como a segunda causa mais comum em crianças com até 2 anos de idade (28,3% do total nesta faixa etária), só sobrepujados pelos episódios infecciosos. Al-Rimawi *et al* (2006) observaram um óbito entre as 21 crianças que tiveram SEA (4,7%) durante oito anos de acompanhamento na Jordânia.

Os dados epidemiológicos nacionais relacionados ao SEA, publicados em revistas indexadas, são muito escassos. Recentemente, em dissertação de mestrado na UFMG, Fernandes (2007) apresentou a análise dos óbitos de 78 crianças com doença falciforme (63 delas com hemoglobinopatia SS) triadas pelo programa de triagem neonatal em Minas Gerais, entre março de 1998 e fevereiro de 2005. Utilizando-se o atestado de óbito como documento para se determinar a *causa mortis*, o estudo revelou que o SEA foi responsável por 13 (16,6%) dos óbitos, sendo a segunda causa conhecida mais freqüente, seguindo as complicações infecciosas. Utilizando-se a entrevista pessoal com familiares de 52 crianças que faleceram, o número de óbitos decorrentes do SEA atingiu 17 delas, cerca de um terço deste grupo, só sendo sobrepujado pelas infecções, que foram a causa do óbito em 19 casos.

2.5.5. Características clínicas e laboratoriais

Os sintomas mais característicos são secundários a um quadro de anemia aguda. Os pacientes geralmente apresentam história de palidez súbita, fraqueza, dispnéia aos esforços, vômitos, diarréia, sensação de empachamento abdominal e aumento do volume abdominal. Ao exame físico percebe-se taquicardia, taquipnéia e esplenomegalia que, na casuística jamaicana (1985), variou entre um e 9 centímetros. O SEA apresenta espectro clínico variado, sendo que alguns pacientes já são admitidos no serviço de urgência com sinais de descompensação hemodinâmica e evoluem para choque hipovolêmico em poucas horas ou, mesmo, minutos. Em outros casos, o quadro clínico é um pouco mais indolente, porém apresenta igual potencial de evolução para o óbito, se não abordado de forma correta e em tempo hábil. Emond *et al* (1985) descreveram que todos os desfechos fatais observados no estudo de coorte jamaicano até 1981 aconteceram algumas horas após o início dos sintomas, antes mesmo que a terapia transfusional pudesse ser iniciada, fato que reflete uma evolução potencialmente grave dessa complicação, mesmo quando abordada em tempo hábil.

Em relação aos exames laboratoriais, nota-se uma queda abrupta dos valores de hemoglobina, associado à elevação na contagem de reticulócitos. Pode ocorrer ainda trombocitopenia (definida como contagem plaquetária inferior

a $150 \times 10^9/L$), devido à exacerbação da função de reservatório plaquetário do baço. Topley *et al* (1981) descreveram uma variação de hemoglobina durante os episódios de SEA entre 0,8 e 7,3 g/dl (média de 4,8 g/dl), com queda média de 3,2 g/dl em relação aos valores basais. A contagem média de reticulócitos durante os eventos apresentou aumento variando entre 4% e 43% e a contagem plaquetária média observada foi de $232 \times 10^9/L$. Kinney *et al* (1990) observaram uma queda média de hemoglobina em relação ao basal de 3,6 g/dl (com variação entre 2,5 e 6 g/dl) e presença de trombocitopenia em 75% dos pacientes.

Na busca de fatores laboratoriais relacionados ao prognóstico dos eventos agudos, Emond *et al* (1985) não observaram diferenças estatisticamente significativas nos valores basais de hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração corpuscular média e contagem de reticulócitos entre pacientes que tiveram, ou não, episódios de SEA.

2.5.6. Diagnóstico

O diagnóstico de SEA deve ser considerado ao se avaliar um paciente com anemia falciforme, apresentando o quadro clínico descrito anteriormente, associado a queda nos níveis de hemoglobina de pelo menos 2 g/dL em relação ao valor basal, aumento súbito do volume esplênico e evidência de aumento na atividade medular. Trata-se de um diagnóstico relativamente simples, desde que o médico assistente esteja alerta para sua identificação e preparado para manejo adequado. Fernandes (2007) destacou em sua dissertação de mestrado, realizada em Minas Gerais, a dificuldade das equipes de saúde em identificar o SEA. Faz-se necessária a realização de anamnese e exame clínico completos, além de revisão laboratorial, para afastar outros diagnósticos clínicos e detectar fatores associados ao quadro clínico em questão.

Um diagnóstico diferencial que pode apresentar alguma semelhança ao SEA é a crise aplásica. Ela também pode manifestar-se com anemia aguda, prostração e potencial choque hipovolêmico, mas não se nota aumento do baço em relação ao seu tamanho basal, além de não se observar resposta medular compensatória, isto é, a contagem de reticulócitos situa-se próxima de zero.

Deve-se ficar atento, ainda, à possibilidade de fatores desencadeantes ou associados, como infecções, crises vaso-oclusivas dolorosas, síndrome torácica aguda, que devem merecer abordagem terapêutica concomitante à do SEA.

2.5.7. Tratamento

O tratamento do SEA pode ser dividido, esquematicamente, em dois momentos: a abordagem do episódio de seqüestro propriamente dito e o manejo subsequente à crise.

O evento agudo, assim que diagnosticado, deve ser abordado como uma emergência médica, devido ao risco iminente de morte por falência vascular e choque. O quadro de represamento de parte do volume sangüíneo nos capilares esplênicos, refletido em anemia aguda, exige transfusão imediata de concentrado de hemácias. A reposição dos glóbulos vermelhos é fundamental não somente para corrigir a hipovolemia relativa, mas para proporcionar um efeito de “diluição” das hemácias falciformes, reduzindo a viscosidade sangüínea, suprimindo a falta de carreadores de oxigênio e evitando, dessa forma, dano tecidual grave decorrente de hipoxemia, principalmente em órgãos nobres (Jenkins *et al*, 1960; Mills, 1985).

O seguimento dos pacientes que sofreram crises de SEA é motivo de discussão na literatura, com condutas variadas que incluem observação clínica, esplenectomia e esquemas de transfusões periódicas de concentrado de hemácias.

2.5.7.1. Tratamento cirúrgico

Hahn e Gillespie (1927) e Stewart (1927) foram os primeiros autores a relatar uma até então inédita medida terapêutica em pacientes com anemia falciforme, a remoção cirúrgica do baço. Posteriormente, outros relatos de casos semelhantes, nos quais se realizou a esplenectomia, foram descritos na literatura (Shotton *et al*, 1951; Stevens, 1970). Uma vez que a etiologia do SEA não é bem conhecida, o que impossibilita a adoção de medidas preventivas do primeiro ataque, a realização da esplenectomia baseia-se na prevenção de novos episódios e do risco cumulativo de óbito relacionado ao evento, uma vez que a taxa de recorrência pode chegar a 50% (Emond *et al*, 1985) e a taxa de

mortalidade nos eventos subseqüentes é próxima de 20% (Topley *et al*, 1981). A maioria dos autores recomenda a realização de esplenectomia após o primeiro (Topley *et al*, 1981; Pearson *et al*, 1987; Powell *et al*, 1992) ou segundo episódio de SEA (Seeler e Shwiaki, 1972; Emond *et al*, 1985), a depender das circunstâncias sócio-econômicas, capacidade de entendimento da família e acesso rápido a um serviço de urgência capacitado (Emond *et al*, 1984; Serjeant, 1992). Ao longo do tempo, observa-se uma tendência de diversos autores em indicar precocemente a cirurgia nos casos de primeiro episódio clinicamente mais grave.

Al-Salem *et al* (2006) realizaram um estudo retrospectivo em 118 pacientes com anemia falciforme, que foram submetidos à esplenectomia, entre 1990 e 2004. Os autores verificaram que a principal indicação cirúrgica foi episódio de SEA (76,9%), sendo que os critérios utilizados para indicar o procedimento foram a presença de dois ou mais “ataques menores”, definidos como aumento moderado do volume esplênico, associado a queda nos níveis de hemoglobina entre 2 e 3 g/dl em relação ao valor basal e reticulocitose, ou um “ataque maior”, definido por uma queda maior de hemoglobina, com chance aumentada de choque hipovolêmico. Eles concluíram que a realização de esplenectomia, com cuidado perioperatório e acompanhamento pós-operatório adequados, é benéfica para evitar os riscos de recidiva de episódios de SEA.

Wright *et al* (1999) avaliaram 130 pacientes com anemia falciforme submetidos à esplenectomia entre julho de 1974 e dezembro de 1996, dentro da coorte jamaicana. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa em relação à mortalidade pós-esplenectomia entre o grupo analisado e o grupo controle, bem como em relação à presença de eventos febris e bacteremias, confirmando dados anteriores da literatura que mostravam que a esplenectomia em crianças com hemoglobinopatia SS seria um procedimento seguro, dentro de um regime de acompanhamento clínico-laboratorial regular.

Powell *et al* (1992) descreveram sua experiência com 12 crianças que apresentaram diagnóstico de SEA entre dezembro de 1985 e maio de 1990. A avaliação dos registros dos pacientes revelou que, na amostra analisada, oito crianças tiveram o primeiro evento de SEA caracterizado como clinicamente grave, sendo submetidos à esplenectomia. Todos apresentaram curso pós-

operatório sem complicações e os autores concluem pela recomendação de realização da cirurgia após o primeiro “ataque maior”, sem prejuízo aparente no prognóstico clínico dessas crianças.

A esplenectomia total previne a recorrência de eventos às custas, porém, da exposição dos pacientes ao risco de sepse pós-esplenectomia. Assim, alguns autores utilizaram a esplenectomia parcial, com o objetivo de preservar parte da função imunológica do baço. Este procedimento consiste na retirada da maior parte do órgão, deixando apenas o pólo superior, suprido pelos vasos gástricos curtos, e com a preservação da artéria e veia esplênicas principais (Nouri *et al*, 1991; Idowu e Hayes-Jordan, 1998). Svarch *et al* (2003) descreveram o seguimento de 50 crianças com anemia falciforme nas quais foi realizada esplenectomia parcial indicada após, pelo menos, um episódio de SEA. Durante o período de acompanhamento dos pacientes (variando entre 2 e 14 anos), os autores não observaram novos episódios de SEA e nenhum paciente da casuística evoluiu para o óbito. Além disso, houve redução da necessidade transfusional e do número de internações, sem alteração significativa na capacidade funcional do baço, avaliada pela porcentagem de PRCs e captação esplênica de colóide marcado com ^{99m}Tc . Entretanto, Owusu-Ofori e Riddington (2002) descreveram, em revisão da literatura, que, apesar das vantagens já citadas anteriormente de realizar procedimentos menos invasivos, existe a possibilidade de reaparecimento de hiperesplenismo no tecido esplênico remanescente. Além disso, Nouri *et al* (1991) ressaltaram a necessidade da manutenção de um rigoroso acompanhamento em longo prazo, a fim de observar as conseqüências desse tipo de procedimento.

Uma opção à técnica de esplenectomia tradicional (ET) realizada por laparotomia convencional é a esplenectomia por via laparoscópica (EL). Trata-se de procedimento com descrição relativamente recente (Thibaut *et al*, 1992) que apresenta vantagens em relação ao procedimento tradicional, como pequena incisão cirúrgica, formação de cicatrizes mais discretas e melhor efeito estético; reduzida manipulação de alças intestinais, com menor incidência de íleo paralítico no pós-operatório; recuperação mais rápida após a cirurgia, com menor duração no tempo de permanência hospitalar, menos dor e retorno mais precoce às atividades diárias (Tulman *et al*, 1993; Hendricks-Ferguson e Nelson, 2000; Reddy *et al*, 2001). Moores *et al* (1995) apresentaram um estudo retrospectivo,

com avaliação de 12 crianças submetidas à EL entre julho de 1993 e julho de 1994, utilizando como grupo controle 20 pacientes pediátricos submetidos à ET no período precedente ao uso da laparoscopia. Os autores observaram todas as vantagens descritas nos estudos anteriormente citados, mas seus resultados mostraram que a duração do procedimento foi maior na EL (média de 173 minutos contra 84 minutos na ET; $p=0,0001$), o que pode ser um fator limitante nos pacientes com anemia falciforme, devido a uma maior exposição potencial à hipoxemia, hipoperfusão tecidual e acidose, com predisposição à falcização dos eritrócitos. Além disso, a perda estimada de sangue no período per-operatório foi superior na EL (92 ml contra 39 ml na ET; $p=0,015$), cuja possível explicação seria a maior dificuldade do controle da hemostasia no procedimento laparoscópico, já que a percepção de profundidade e a sensação tátil do cirurgião são alteradas. Apesar das dificuldades, não houve necessidade de realização de transfusão de sangue no per ou pós-operatório na casuística avaliada. Goers *et al* (2008) fizeram uma revisão do prontuário médico de crianças com doença falciforme submetidas à esplenectomia, sendo 21 EL e 23 ET, em dois centros norte-americanos, no período entre 1984 e 2004. Os autores observaram uma menor duração no tempo de permanência hospitalar no primeiro grupo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à duração do procedimento, taxa de complicações no pós-operatório e sangramento per-operatório. Como contra-indicações relativas à EL, podem-se citar a presença de um baço muito volumoso, cuja retirada por via laparoscópica pode ser tecnicamente dificultada, e a presença de cirurgias abdominais prévias, pela formação de aderências, que dificultam a dissecação laparoscópica. Além disso, a realidade financeira do sistema de saúde brasileiro nos obriga a levar em consideração o alto custo e manutenção dos instrumentos e a necessidade de formação de profissionais especializados no momento de optar por um dos procedimentos.

O maior temor em relação à realização da esplenectomia em crianças com anemia falciforme é a perda da capacidade de resposta imunológica a antígenos estranhos ao organismo. Esse fato pode propiciar uma susceptibilidade aumentada a infecções, principalmente por germes capsulados, provocando a síndrome pós-esplenectomia, também chamada de sepse pós-esplenectomia (SPE). King e Shumacker (1951) descreveram 5 casos de crianças submetidas à

retirada cirúrgica do baço até os 6 meses de vida, sendo que todos evoluíram com sepse grave entre os primeiros dias após alta hospitalar e 3 anos após a realização do procedimento. Eles justificaram esta relação baseados em evidências da literatura de que o baço representa o maior reservatório de linfócitos do organismo e que, em situações de episódios infecciosos, é estimulado a produzir anticorpos. Com o passar do tempo, a SPE foi reconhecida como uma complicação infecciosa de evolução rápida, podendo levar a criança ao óbito em questão de horas, com incidência de 4% em crianças abaixo dos 4 anos de idade e até 30% no primeiro ano de vida (Idowu e Hayes-Jordan, 1998). O *Streptococcus pneumoniae* é o agente responsável na maior parte dos casos, seguido por *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* e *Pseudomonas* (Singer, 1973; Dickerman, 1979; Emond *et al*, 1984). Pegelow *et al* (1979) acompanharam a evolução de 13 crianças com anemia falciforme, submetidas à esplenectomia, durante 2 anos após a realização do procedimento. Eles observaram um risco aumentado de infecção, principalmente nos pacientes submetidos ao procedimento com idade inferior a 4 anos.

As crianças que são submetidas à esplenectomia apresentam, ainda, resposta imunológica diminuída, com insucesso na formação de imunoglobulina tipo IgG secundariamente à imunização ativa, reforçando a necessidade do uso concomitante da administração profilática de antibióticos com os imunobiológicos especiais (Sullivan *et al*, 1978).

Como a própria doença falciforme leva, independentemente da realização de esplenectomia, a uma deficiência no combate a infecções, fica muito difícil atribuir ao procedimento cirúrgico ou à própria doença tal ou qual evolução desfavorável. Não havendo possibilidade ética de realizar estudo aleatorizado comparando crianças com e sem esplenectomia, não há como responder de forma definitiva a essa questão.

2.5.7.2. Profilaxia antimicrobiana

Sabe-se que a infecção é uma das mais freqüentes causas de óbito relacionadas à doença falciforme (Rogers *et al.*, 1978; Thomas *et al.*, 1982;

Gill *et al*, 1995; Fernandes, 2007). Nos pacientes com anemia falciforme, além da asplenia funcional, a deficiência na atividade de opsonização de antígenos também contribui para colocá-los em risco aumentado de infecções, principalmente pneumocócicas (Winkelstein, 1977). Segundo Serjeant (1992), o risco deste tipo de infecção em crianças com doença falciforme menores de 5 anos é aproximadamente 30 a 100 vezes maior que em crianças híginas.

A eficácia da profilaxia da infecção pneumocócica com penicilina oral em crianças com anemia falciforme ficou comprovada após o clássico estudo PROPS I (Gaston *et al*, 1986), que demonstrou a proteção exercida pela profilaxia, comparada ao uso de placebo, em crianças até 5 anos de idade. Houve redução de 85% na incidência de sepse. Posteriormente, Falleta *et al* (1995) publicaram o estudo intitulado PROPS II, comprovando que o risco aumentado de eventos infecciosos, na retirada da medicação após aquela idade, decaía substancialmente, não mais se justificando sua utilização. Riddington e Owusu-Ofori (2002), em metanálise de revisões da literatura sobre o assunto, corroboraram os dados citados, enfatizando a necessidade da profilaxia antimicrobiana nesses pacientes, sendo que os benefícios superavam as possíveis desvantagens descritas.

O esquema atual para profilaxia antimicrobiana nas crianças com anemia falciforme é a seguinte (National Institute of Health, 2002 e Fundação Hemominas, 1998):

- penicilina oral na dose de 125 mg para crianças até 3 anos e 250 mg para crianças de 3 a 5 anos, diariamente, de 12 em 12 horas;
- ou
- penicilina benzatina a cada 21 dias, na dose de 300.000 UI para crianças com peso inferior a 10 kg, 600.000 UI para aquelas com peso entre 10 e 27 kg, e 1.200.000 UI para aquelas com peso acima de 27 kg.
- ou
- eritromicina, na dose de 125 mg, duas vezes ao dia, diariamente, dos 4 meses aos 3 anos e na dose de 250 mg, na mesma forma de administração, dos 3 aos 5 anos de idade para crianças alérgicas à penicilina.

Algumas desvantagens na utilização de antimicrobianos de forma preventiva foram descritas, como prescrição de doses inadequadas, falta de adesão dos pacientes, alergia à medicação e possibilidade de indução de resistência bacteriana (Dickerman, 1979; Jacobs *et al*, 1978).

A duração da profilaxia com penicilina nas crianças esplenectomizadas é ainda motivo de controvérsia na literatura, sendo os primeiros 3 anos após o procedimento o período provavelmente mais crítico (Eraklis e Filler, 1972; Emond *et al*, 1984; Serjeant, 1992).

2.5.7.3. Vacinação

O desenvolvimento de vacinação contra germes capsulados e a introdução da profilaxia antipneumocócica no arsenal medicamentoso para crianças com anemia falciforme proporcionaram redução acentuada da morbimortalidade destes pacientes.

Em recente metanálise de artigos na literatura médica, Davies *et al* (2005) revisaram a eficácia das vacinas pneumocócicas na redução da morbimortalidade dos pacientes, sugerindo que as vacinas devem ser utilizadas, de acordo com o calendário de vacinação recomendado. Halasa *et al* (2007), durante o estudo de coorte realizado no Tennessee (EUA), avaliaram a incidência de infecção pneumocócica em pacientes com anemia falciforme antes e após a vacina pneumocócica conjugada (pneumo 7-valente). Ao comparar os períodos entre 1995 e 1999, quando era utilizada somente a vacina 23-valente e entre 2001 e 2004, após a introdução da pneumo 7-valente ao esquema vacinal desses pacientes, verificou-se uma queda significativa da taxa de infecção pneumocócica. Os autores observaram uma redução de 90,8% em crianças com idade inferior a 2 anos e de 93,4% entre todos os pacientes menores que 5 anos. Houve ainda uma redução de 38% entre os maiores de 5 anos, porém sem significância estatística ($p=0,35$).

Atualmente, o calendário preconizado em nosso meio inclui as vacinas do esquema básico do Ministério da Saúde e as vacinas complementares, recomendadas pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Dentro deste plano vacinal, destacam-se (CDC, 2007; SBP, 2008; Fundação Hemominas, 1998):

- Pneumo 7-valente: 2, 4, 6 meses de idade, com dose de reforço entre 12 e 15 meses de idade;
- Pneumo 23-valente: primeira dose aos 2 anos de idade e reforço a cada 5 anos;
- *Haemophilus influenzae* tipo b: 2, 4, 6 e 15 meses de idade;
- Meningococo C: 3, 5 e 12 meses de idade;
- Varicela: primeira dose aos 12 meses de idade e segunda dose em crianças menores de quatro anos de vida que apresentem contato domiciliar ou em creche com criança com a doença. O intervalo entre a primeira e segunda dose deve ser de três meses;
- Hepatite A: primeira dose aos 12 meses de idade, com dose de reforço aos 18 meses de idade;
- Influenza: 6 e 7 meses de idade. Recomenda-se dose de reforço anual, sendo desejável a sua aplicação antes do início da estação de maior prevalência da gripe.

2.5.7.4. Tratamento não-cirúrgico

Apesar de não haver muita dúvida na literatura em relação à indicação da esplenectomia após o primeiro episódio grave de SEA, a conduta após episódios mais leves ainda é motivo de controvérsia. Algumas questões ainda permeiam a decisão de realizar a cirurgia, principalmente em crianças pequenas, com sistema imunológico mais imaturo. Qual a real contribuição imunológica do baço após um episódio de SEA? Seria realmente necessária uma cirurgia em um órgão que caminha para hipofunção e atrofia, de acordo com a história natural da doença?

Uma opção menos invasiva no seguimento destes pacientes seria a inclusão das crianças, após o episódio de SEA, em programas de transfusão crônica de concentrado de hemácias. Teoricamente, a substituição da hemoglobina S por hemácias transfundidas contendo hemoglobina A reduziria a possibilidade de falcização dos eritrócitos. Os procedimentos são realizados periodicamente a cada 2 ou 3 semanas, com o objetivo de manter a hemoglobina S em valores inferiores a 30%, prevenindo novos episódios de SEA (Topley, 1981).

Pearson *et al* (1970) publicaram um estudo envolvendo 8 crianças com anemia falciforme, submetidas à transfusão de sangue por indicações clínicas habituais, avaliando sua função esplênica através de cintilografia abdominal utilizando colóide marcado com tecnécio (^{99m}Tc), antes e após a transfusão. Os autores verificaram que a função esplênica é temporariamente restaurada, durante o período na qual predominam hemácias transfundidas, retornando posteriormente ao quadro de asplenia funcional.

Rao e Gooden (1985) acompanharam 11 crianças após SEA clinicamente leve com esquema de transfusões crônicas periódicas durante período entre 1 e 3 anos. Os resultados mostraram que 7 pacientes apresentaram novo episódio de SEA ao término do programa, aos cinco anos de idade. Os autores concluíram que a reversão temporária da disfunção esplênica até uma idade na qual o SEA é mais raro poderia ser favorável aos pacientes. Porém, na casuística estudada, 7 crianças apresentaram novo episódio de SEA clinicamente significativo ao término do programa, sendo todos encaminhados para esplenectomia.

Al-Hawsawi e Ismail (2001), após a realização de um estudo retrospectivo realizado na Arábia Saudita entre 1993 e 2000, recomendaram a inclusão das crianças com episódios de SEA e idade inferior a 2 anos em programas de hemotransfusão, com o objetivo de manter a Hb S abaixo de 30%, até a realização de esplenectomia, após os 2 anos de idade.

Por outro lado, a transfusão de hemocomponentes é uma terapia com complicações potencialmente graves, mesmo com o rigor da triagem clínica e laboratorial empregada nos grande centros. Conseqüências importantes como risco de aloimunização eritrocitária, imunomodulação, acúmulo tecidual de ferro, dificuldade progressiva de acesso a veias calibrosas e doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue levam os profissionais de saúde a avaliar com muita cautela os riscos e benefícios de um programa de transfusão a longo prazo (Serjeant, 1997). Murao e Viana (2005) estudaram a freqüência da aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme acompanhados no Hemocentro de Belo Horizonte, encontrando uma freqüência de 6% entre as 292 crianças menores que 14 anos de idade, com Hb SS. Outras limitações que devem ser levadas em consideração em nosso meio são o custo de programa transfusional crônico e a baixa disponibilidade de hemocomponentes disponíveis, realidade de diversos países em desenvolvimento na atualidade. Além disso, conforme

relatado por Emond *et al* (1984), durante a realização de programas de hipertransfusão, com manutenção de hemoglobina S em valores inferiores a 30%, a recorrência dos eventos de SEA é prevenida, mas a história natural de involução e atrofia esplênica é interrompida, fazendo com que novos eventos possam ocorrer após o término do programa.

Kinney *et al* (1990) analisaram os registros médicos de 23 crianças com anemia falciforme e SEA entre junho de 1978 e março de 1989, verificando que, após estabilização do evento agudo, o seguimento dos pacientes pôde ser retrospectivamente classificado em 3 grupos: esplenectomia precoce, observação clínica ou programa de transfusão crônica a cada 3-4 semanas, durante um período de 6 a 12 meses. Entre as 10 crianças incluídas no último grupo, sete apresentaram novo SEA, sendo 3 durante o programa e 4 após o término do mesmo. A conclusão foi a de que o programa apresentou pouco benefício na prevenção de novos episódios de SEA.

Uma conduta ainda mais conservadora no manejo subsequente aos episódios de SEA seria a observação clínica rigorosa das crianças, o que depende de alguns fatores, como o grau de entendimento dos familiares, facilidade de acesso a um serviço de urgência quando necessário, estrutura hospitalar adequada e profissionais capacitados a diagnosticar e tratar o SEA. A literatura mostra que a orientação dos pais sobre a doença, suas complicações e detecção de sinais de alerta são fatores importantes no acompanhamento dessas crianças.

O uso da hidroxiuréia, com o objetivo de prevenir ou reverter lesões crônicas de diversos órgãos provocadas pela anemia falciforme, tem sido discutido na literatura recentemente. Trata-se de um agente quimioterápico inibidor da ribonucleotídeo-redutase, que atua especificamente na fase S da divisão celular. A literatura médica tem descrito seu uso na anemia falciforme devido ao potencial efeito de aumento da concentração da hemoglobina fetal, produção *in vivo* de óxido nítrico, inibição da adesão de hemácias falciformes ao endotélio vascular, redução na expressão de moléculas celulares de adesão vascular (VCAM-1) e diminuição da contagem de leucócitos (Bridges *et al*, 1996; Steinberg e Rodgers, 2001; Stuart e Nagel, 2004; Aliyu, Tumblin e Kato, 2006; Frenette e Atweh, 2007). Hankins *et al* (2008) descreveram o acompanhamento de 78 crianças que iniciaram o uso da medicação entre 1995 e 2004 em uma

instituição americana, para prevenção de crises vaso-oclusivas de repetição (dor e síndrome torácica aguda). Dentro desta casuística, 43 crianças não-esplenectomizadas haviam sido submetidas à cintilografia abdominal com colóide marcado com ^{99m}Tc antes e durante o uso de hidroxiuréia. A captação esplênica poderia ser classificada como normal, reduzida, extremamente reduzida ou ausente. O exame basal mostrou que 40 pacientes (93%) apresentavam resultado com captação ausente ou extremamente reduzida, enquanto apenas duas delas (5%) tinham função esplênica dentro dos valores normais para o exame. Após um período de acompanhamento e uso da medicação variando entre 0,2 e 8,6 anos (mediana de 2,6 anos), 14% das crianças recuperaram completamente a função esplênica e aquelas que tinham função esplênica normal apresentaram um exame semelhante ao basal. Apesar dos resultados favoráveis do estudo, com preservação ou restauração da função esplênica em 19% dos pacientes acompanhados, os autores alertam que se deve avaliar com cautela o emprego da hidroxiuréia no manejo das crianças com anemia falciforme, uma vez que a “manutenção de um baço funcional pode colocar os pacientes em risco de episódios de SEA e devem ser observados atentamente”.

No programa de triagem neonatal da Califórnia (EUA), Vichinsky *et al* (1988) relataram que a educação familiar consistiu num componente essencial do acompanhamento clínico. Neste programa, os pais/responsáveis foram orientados acerca da detecção de sinais clínicos indicativos de emergência médica, como febre, aumento do volume abdominal secundário à esplenomegalia e taquipnéia, sendo orientados a procurar imediatamente o serviço de urgência. Os autores encontraram uma taxa de mortalidade para crianças com hemoglobinopatia SS igual a 1,8%, valor inferior aos 13% do estudo de coorte jamaicano (Rogers *et al*, 1978). Eles relacionaram este achado ao diagnóstico e abordagem precoces das complicações da doença, propiciados pelo programa de educação citado.

Em um programa de educação familiar realizado na Jamaica (Wright *et al*, 1999), que consistiu em ensinar aos pais/responsáveis a técnica de palpação de baço e observação de sinais clínicos de anemia aguda, observou-se um aumento do registro dos eventos de seqüestro esplênico agudo de 4,6% para 11,3%. Verificou-se, ainda, uma significativa queda da taxa de mortalidade, de 29,4% para 3,1%, todos esses fatos provavelmente secundários ao aumento da conscientização sobre essa complicação. King *et al* (2007), em seus dados

relacionados a outro estudo jamaicano, com 435 crianças nascidas entre novembro de 1995 e julho de 2006, observaram um óbito entre os 188 episódios de SEA. Os autores atribuíram a significativa redução na mortalidade do SEA aos benefícios do diagnóstico e tratamento precoces, associado ao programa de educação familiar implementado na Jamaica alguns anos antes.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

- Determinar a frequência e as características do seqüestro esplênico agudo na evolução da anemia falciforme em crianças diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal do estado de Minas Gerais e acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte (Hemominas).

3.2. Objetivos específicos

- Conhecer a frequência do seqüestro esplênico agudo, bem como gênero e idade dos pacientes na ocasião dos episódios;
- Avaliar as características clínicas dos eventos, mortalidade nos primeiros episódios, recorrência de eventos e mortalidade nos episódios recorrentes;
- Verificar os tratamentos realizados (hipertransfusão, esplenectomia, observação clínica), indicações de esplenectomia, idade à época da cirurgia e necessidades transfusionais;
- Estudar a possível associação do seqüestro esplênico agudo com o nível de hemoglobina, porcentagem de hemoglobina fetal, contagens basais de leucócitos, plaquetas e reticulócitos.
- Verificar, por meio de curvas de sobrevida, a mortalidade geral das crianças com anemia falciforme diagnosticadas durante o período de estudo.

4. Casuística e métodos

4.1 Delineamento e local de realização

Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectivo, descritivo, em crianças com anemia falciforme, triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN) e acompanhadas no ambulatório da Fundação Hemominas de Belo Horizonte (HBH), nascidas entre 01 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2004.

As fontes dos dados utilizadas para essa pesquisa foram o banco de dados do PETN e prontuários médicos arquivados no ambulatório do HBH.

4.2 Programa Estadual de Triagem Neonatal para Doença Falciforme de Minas Gerais (PETN)

O PETN teve início em setembro de 1993, com o objetivo de identificação precoce de doenças, inicialmente hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria. O programa foi ampliado em março de 1998, com a inclusão de triagem para hemoglobinopatias e, em julho de 2003, com a triagem para fibrose cística.

A coleta do sangue para triagem neonatal é realizada em postos de coleta localizados, em sua grande maioria, nas Unidades Básicas de Saúde de todos os municípios do Estado. As amostras de sangue dos recém-nascidos são coletadas, preferencialmente, no quinto dia de vida em papel-filtro tipo *Schleicher & Schuell 903®* (Dassel, Alemanha), e, após secagem, acondicionadas em envelope contendo todos os dados de identificação da criança. O material é então transportado ao laboratório de triagem neonatal do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD), localizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte.

Do início do programa até março de 2002, o laboratório de hemoglobinopatias do Nupad utilizou, na determinação do perfil hemoglobínico, exclusivamente o método de Eletroforese por Focalização Isoelétrica (IEF) através de insumos e equipamentos de eletroforese RESOLVER Systems, Neonatal Hemoglobin Test Kit (PerkinElmer-precisely). Amostras com resultado

alterado ou suspeito foram imediatamente repetidas pelo mesmo método para confirmação. A partir de março de 2002, o laboratório passou a trabalhar, primariamente, com a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC), utilizando o equipamento VARIANT da BIO-RAD e kit Sickle Cell Short. Amostras com resultados alterados ou suspeitos por um dos métodos passaram a ser repetidos pelo outro para confirmação.

O NUPAD é o centro de referência mineiro do Ministério da Saúde, sendo responsável pela coordenação do PETN, o que inclui a comunicação dos resultados alterados da triagem neonatal, solicitação de amostras para estudo familiar quando necessário e controle do fluxo de referência e contra-referência dos pacientes triados pelo programa (Fernandes, 2007). Segundo dados do NUPAD, o PETN apresenta elevada cobertura, atingindo, em média, 94% da população de recém-nascidos e 100% dos municípios do Estado.

Os recém-nascidos que apresentam resultado de exame compatível com qualquer hemoglobinopatia são encaminhados a um dos centros regionais da Fundação Hemominas. O acompanhamento a esses pacientes segue o Protocolo para Portadores de Síndromes Falciformes, elaborado pela equipe multiprofissional do ambulatório. Este protocolo consiste de acompanhamento clínico trimestral das crianças, bem como assistência global da equipe multiprofissional (Fundação Hemominas. Protocolo para Portadores de Síndromes Falciformes, 1998). Em toda consulta hematológica, há registro de todas as intercorrências no período avaliado, em formulário próprio, incluindo os episódios de crises dolorosas, episódios infecciosos e crises de seqüestração esplênica aguda, com suas características e condutas realizadas.

4.3 População estudada, critérios de inclusão e exclusão

Entre as crianças nascidas no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004, foram triadas pelo PETN de Minas Gerais e encaminhadas ao HBH 284 crianças com perfil hemoglobínico compatível com anemia falciforme (FS), podendo representar crianças com homozigose SS ou S β^0 -talassemia. Como descrito anteriormente, o SEA tem sua maior prevalência nos primeiros dois anos de vida. Por essa razão, optou-se por rever a evolução clínico-

laboratorial dos pacientes incluídos no estudo até 31 de dezembro de 2006, de modo que todas as crianças foram acompanhadas por, no mínimo, dois anos. Foram analisados todos os prontuários médicos disponíveis no HBH dentro do período relatado, sendo considerados critérios de inclusão:

- crianças triadas pelo PETN, com perfil eletroforético FS e acompanhadas no HBH, com data de nascimento entre 01 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2004;
- presença de um ou mais episódios de SEA, definidos como o registro do evento no prontuário médico do HBH pelo médico hematologista assistente responsável pelo acompanhamento de cada paciente. O registro de cada episódio de SEA é realizado baseado em relatórios médicos de atendimento dos pacientes em serviços de urgência, relatando os eventos, com suas características clínicas, condutas tomadas e evolução da criança;
- o grupo controle foi constituído por todas as crianças triadas pelo PETN com perfil eletroforético FS e acompanhadas no HBH, nascidas durante o mesmo período e que não apresentaram episódios de SEA.

Os critérios de exclusão utilizados nesta pesquisa foram:

- pacientes com perfil eletroforético compatível com outras hemoglobinopatias, como FSC, FSD e FSA ($S\beta^+$ talassemia);
- crianças encaminhadas ao HBH, que compareceram à 1ª consulta e não deram seguimento ao acompanhamento clínico por qualquer razão, exceto o óbito ;
- perda de seguimento do acompanhamento até os 2 anos de idade, por qualquer razão, exceto o óbito;
- pacientes encaminhados para outro estado ou outro hemocentro no estado de MG até os 2 anos de idade.

Utilizando-se estes critérios, das 284 crianças com perfil FS na triagem neonatal, foram incluídas no estudo 255 crianças e excluídas 29 (ver seção de resultados).

4.4 Coleta de Dados

Os dados dos prontuários da Fundação Hemominas foram transcritos em formulário próprio, desenvolvido pelos pesquisadores envolvidos no projeto (anexo 1). No formulário de cada criança foram reproduzidos dados do prontuário médico, incluindo identificação, dados hematológicos basais (hemoglobina, leucometria, plaquetometria, contagem de reticulócitos e eletroforese de hemoglobina) e tamanho basal do baço à palpação no exame físico. Todos os valores hematológicos incluídos foram transcritos das anotações médicas, na ausência de processos infecciosos ou crise álgica e, no mínimo, 3 meses após uso de hemocomponentes. A média aritmética de cada item foi considerada como valor basal para cada paciente em questão. A dosagem de hemoglobina fetal basal foi obtida a partir das eletroforeses de hemoglobina registradas no prontuário médico de cada paciente. Optou-se por considerar a eletroforese realizada na idade mais avançada dentro do período de acompanhamento, desde que tivesse sido colhida após 12 meses de vida, quando a concentração fisiológica de hemoglobina fetal já se encontra relativamente estável.

O questionário apresentava ainda local para preenchimento da avaliação subjetiva da adesão realizada pelos médicos assistentes de cada criança, bem como a indicação de vacinação especial e profilaxia antimicrobiana.

Em relação ao SEA, foram avaliados dados clínicos (tamanho do baço e sintomas associados) e laboratoriais (hemoglobina, leucometria, plaquetometria, contagem de reticulócitos) durante a crise, presença ou não de assistência médica, condutas tomadas durante os eventos, evolução clínica e seguimento dessas crianças. No caso de eventuais recorrências, foram considerados todos os dados clínico-laboratoriais e de evolução, como nos primeiros episódios.

As informações dos formulários foram então digitadas em um banco de dados construído especificamente para a pesquisa, elaborado na plataforma do programa Microsoft Office Access 2003®.

Os dados dos pacientes que apresentaram um ou mais episódios de seqüestro esplênico agudo foram analisados com ênfase nas características e evolução dos eventos agudos. Os demais pacientes tiveram os dados basais analisados para comparação com o primeiro grupo, no intuito de estudar a possível associação do seqüestro esplênico agudo com o nível de hemoglobina, porcentagem de hemoglobina fetal, contagens basais de leucócitos, plaquetas e reticulócitos. Na eventualidade de haver citação apenas do mês do SEA e não do dia exato do episódio, convencionou-se registrar a data do SEA como o dia 15 do respectivo mês.

Os cuidados pré, per e pós-operatórios recomendados pelo Protocolo para Portadores de Síndromes Falciformes da Fundação Hemominas (1998) para se realizar uma esplenectomia “tradicional” incluem hidratação venosa, oxigenação adequada e cuidados para evitar acidose e hipotermia. Como se espera que o procedimento tenha tempo anestésico-cirúrgico inferior a duas horas, a recomendação é de elevar a hemoglobina para níveis em torno de 10g/dL, por meio de transfusão simples.

As informações relacionadas aos pacientes que evoluíram para o óbito foram obtidas através dos registros nos prontuários médicos do HBH, cópia das certidões de óbito fornecidas pelo NUPAD e dados de entrevistas realizadas por Fernandes (2007), descritas em sua dissertação de mestrado.

4.5 Aspectos Éticos

A busca de dados foi desenvolvida no ambulatório da Fundação Hemominas, com garantia de sigilo das informações pessoais de cada sujeito da pesquisa. Os pesquisadores comprometeram-se a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no projeto de pesquisa.

O projeto de pesquisa relativo a este trabalho foi aprovado na Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais - Hemominas.

4.6 Análise Estatística

A análise estatística compreendeu a confecção de tabelas de frequências, análise univariada da associação da ocorrência do seqüestro esplênico com o gênero, município de residência (BH ou interior), presença de esplenomegalia basal, nível de hemoglobina, porcentagem de hemoglobina fetal, contagens basais de leucócitos, plaquetas e reticulócitos, utilizando-se o qui-quadrado ou teste de Fisher para variáveis nominais, e teste t ou de Mann-Whitney para variáveis contínuas, com distribuição normal ou não-normal, respectivamente. Consideraram-se significativos os testes em que a probabilidade de erro alfa foi igual ou inferior a 0,05.

A taxa de mortalidade geral até os dois anos de vida foi calculada dividindo-se o número de óbitos até os dois anos de vida pela população exposta, uma vez que todos os pacientes tiveram a oportunidade de ser acompanhados, pelo menos, até os dois anos de vida.

A curva de probabilidade de ocorrência do primeiro episódio de SEA foi construída levando-se em consideração que o tempo de “exposição” ao primeiro episódio de SEA é, pela natureza do estudo, diferente para cada criança, conforme sua data de nascimento. A curva de “sobrevida livre de evento” (no caso, o primeiro episódio de SEA) foi baseada no método de Kaplan-Meier. Foram “censuradas” as crianças que evoluíram para o óbito, caso este não tenha sido causado pelo primeiro episódio de SEA, ou as que não apresentaram episódio de SEA até a data de encerramento do estudo, em 31 de dezembro de 2006. Daí se construiu a curva de probabilidade para a ocorrência do primeiro episódio de SEA que é obtida, no Programa SPSS, pela escolha do gráfico “*One minus Survival*”, que representa a função $(1 - \text{Função de sobrevivida})$.

4.7 Financiamento

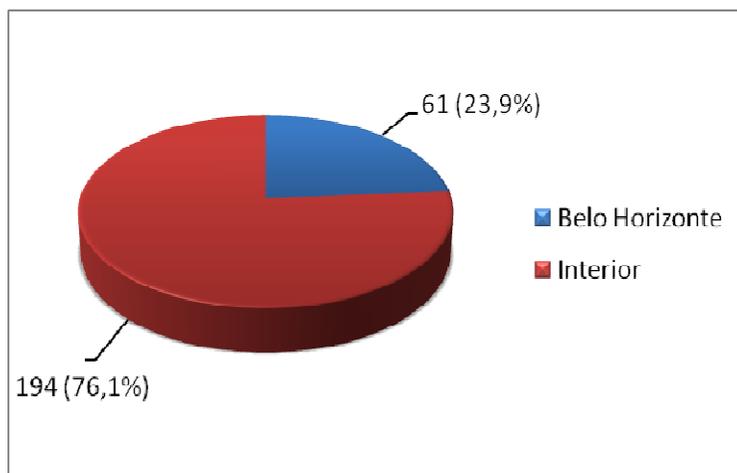
Essa pesquisa recebeu o apoio logístico do Nupad, Hemominas e Centro de pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFMG. Todos os gastos relacionados à sua realização ficaram a cargo dos pesquisadores.

5. Resultados

5.1. Caracterização geral da amostra

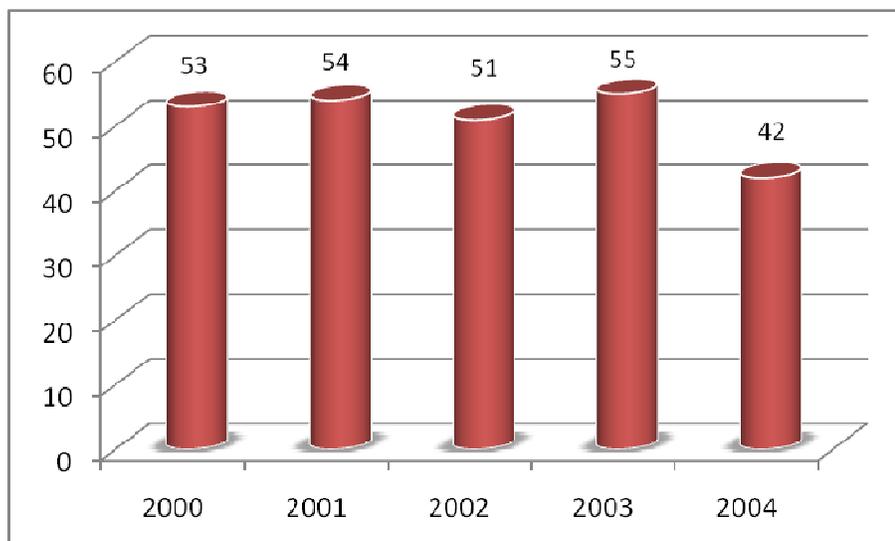
Das crianças triadas no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004, pelo PETN de Minas Gerais e encaminhadas ao HBH, duzentas e oitenta e quatro (284) apresentavam o perfil hemoglobínico FS. Deste total foram excluídos 29 pacientes, de acordo com os critérios mencionados na seção de Casuística e Métodos. A amostra total consistiu, portanto, de 255 crianças com perfil eletroforético compatível com hemoglobinopatia SS/S β^0 , sendo 123 (48,2%) do sexo masculino e 132 (51,8%) do sexo feminino. A figura 1 mostra a distribuição das crianças conforme o local de residência, sendo que a menor parte delas (24%) morava em Belo Horizonte à época do diagnóstico.

Figura 1 – Endereço de residência das 255 crianças com anemia falciforme nascidas entre de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 e encaminhadas ao HBH.



A figura 2 mostra a distribuição das crianças em relação ao ano em que foi realizado o diagnóstico pelo PETN.

Figura 2 - Ano do diagnóstico das 255 crianças com perfil hemoglobínico FS incluídas no estudo, ao longo do período proposto.



Sessenta e oito crianças (26,7%) apresentavam baço palpável abaixo do rebordo costal esquerdo ao primeiro exame físico, na ausência de processo infeccioso (tamanho basal do baço).

Os valores dos exames laboratoriais hematológicos basais estão representados de forma condensada na tabela 1.

Tabela 1 – Exames hematológicos basais dos 255 pacientes incluídos no estudo, realizados entre 1 e 2 anos de idade, na ausência de processos infecciosos ou crise álgica e 3 meses após uso de hemocomponentes.

	Hemoglobina (g/dL, n=250)	Leucometria (/mm³,n=250)	Reticulócitos (%, n=247)	Plaquetometria (/mm³,n=250)	Hb Fetal (%, n=230)
Média	8,3	15.200	12,9	366.437	22,2
Mínimo	5,4	5.150	1,1	132.000	0
P25	7,4	10.967	8,5	289.500	15
Mediana	8	14.400	14	357.667	21
P75	9,1	18.900	16,8	432.667	29
Máximo	12,5	30.800	31	702.333	63

A prescrição de profilaxia antimicrobiana e a indicação de vacinação especial ocorreram para todos os pacientes, conforme o Protocolo para Portadores de Síndromes Falciformes, elaborado pela equipe multiprofissional do ambulatório do HBH (Fundação Hemominas, 1998).

Em relação à avaliação da adesão dos pacientes ao Protocolo para Portadores de Síndromes Falciformes, não foi possível quantificá-la adequadamente, já que não houve uma padronização no preenchimento do julgamento subjetivo realizado pelos médicos assistentes em cada consulta.

5.2. Caracterização dos casos

Dentro da casuística estudada e do tempo de avaliação proposto, 89 pacientes apresentaram um total de 173 eventos de SEA, com distribuição do número de eventos por criança relacionada na tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição do número de eventos por paciente nas 89 crianças acometidas por SEA.

	Número de pacientes	Número de eventos	Total
	38	1	38
	27	2	54
	17	3	51
	5	4	20
	2	5	10
Total	89	-	173

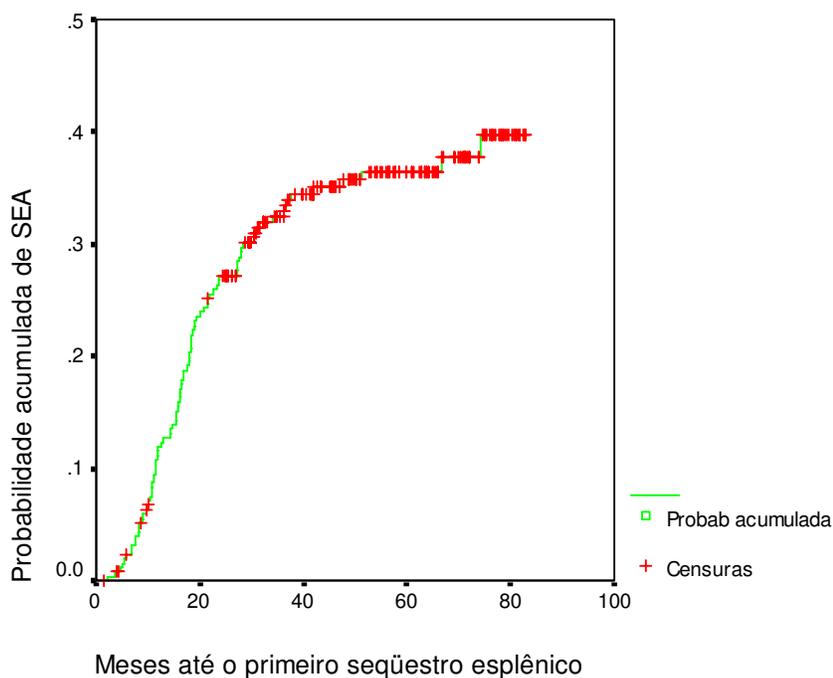
Deste total, observa-se que 38 pacientes tiveram somente um episódio, enquanto 51 tiveram mais de um SEA, indicando uma recorrência de 57,3%.

A incidência de SEA foi de 10,2 primeiros eventos por 100 pacientes-ano, ou seja, houve a ocorrência de 10,2 primeiros episódios para cada 100 pacientes, a cada ano em que a coorte foi observada.

A idade ao primeiro evento variou entre 2,3 meses e 6 anos e 3 meses, com mediana de 16,6 meses. A maior parte dos primeiros episódios de SEA (75% dos 89 casos) ocorreu até 23,5 meses de vida. A curva de probabilidade de

ocorrência do primeiro episódio de SEA está representada na figura 3. A estimativa para a idade de dois anos, por exemplo, é a de que 27,1% (IC 95% = 21,6% a 32,6%) das crianças já teriam sofrido o primeiro episódio de SEA quando atingida a idade de dois anos. A probabilidade estimada para todo o período sob observação foi de, aproximadamente, 40%.

Figura 3 - Curva de probabilidade de ocorrência do primeiro episódio de SEA, conforme tempo de exposição de cada criança (Método de Kaplan-Meier).



A distribuição dos casos por sexo e município de residência está representada nas figuras 4 e 5.

Figura 4 – Distribuição dos 89 pacientes que tiveram SEA, de acordo com o sexo.

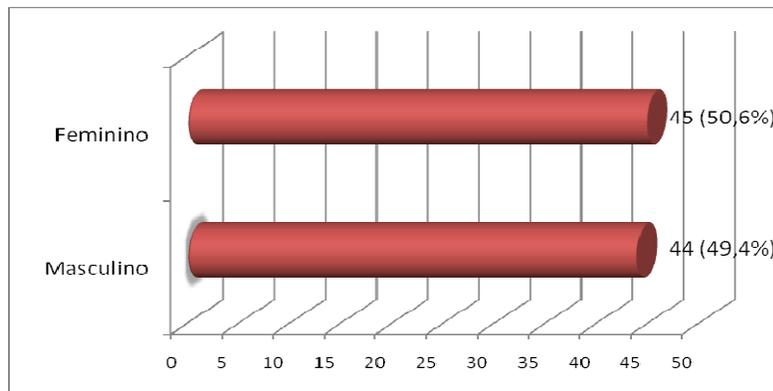
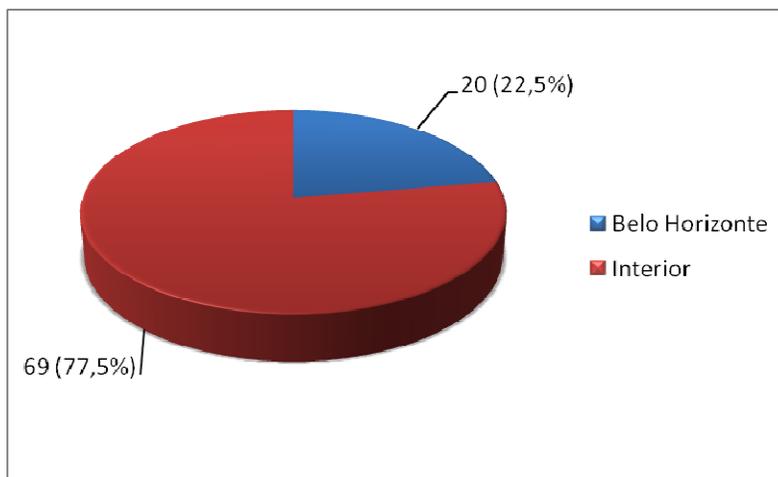


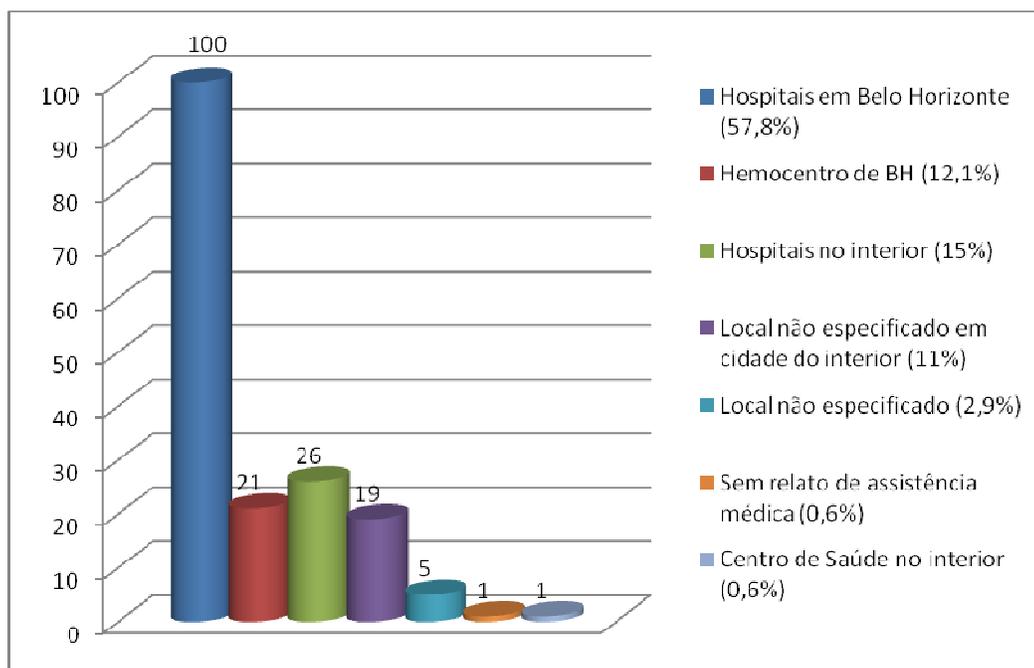
Figura 5 - Distribuição do endereço de residência das 89 crianças que tiveram SEA.



Apenas uma criança não teve assistência médica na vigência de episódio de SEA. A figura 6 exibe o local onde foi prestada assistência médica nos 173 episódios de SEA. Observa-se que há um predomínio do atendimento em hospitais terciários de Belo Horizonte e HBH (57,8%), em detrimento da assistência médica no interior (26,6%). A maior parte dos 100 atendimentos médicos realizados nos hospitais de Belo Horizonte ocorreu no Hospital Infantil João Paulo II, com 76 episódios de SEA (76%), seguido do Hospital das Clínicas/UFMG (7%), Hospital São José (6%), Santa Casa de Belo Horizonte (5%)

e Hospital Municipal Odilon Behrens (2%); os quatro episódios restantes foram acompanhados em outros hospitais da capital.

Figura 6 – Local onde foi prestada assistência médica nos 173 episódios de SEA.



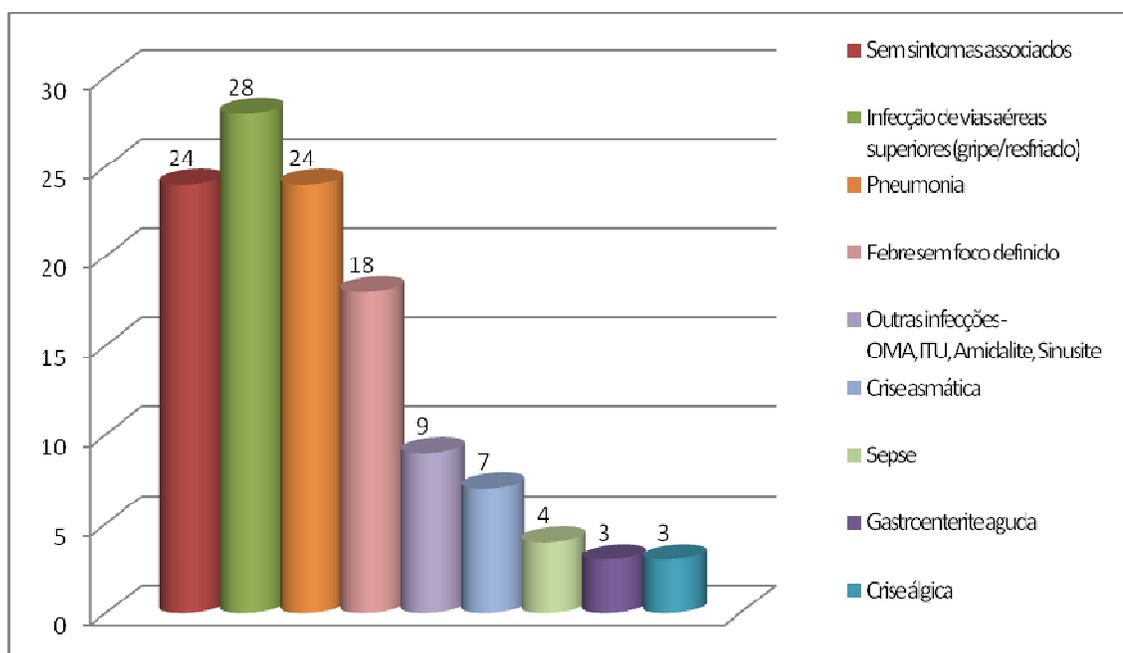
Os valores dos exames laboratoriais hematológicos durante os 173 episódios de SEA encontram-se arrolados na tabela 3. Nota-se que 75% dos eventos apresentaram níveis de hemoglobina inferiores a 5,5 g/dl.

Tabela 3 – Exames hematológicos durante os 173 episódios de SEA.

	Hemoglobina (g/dl, n=138)	Leucometria (/mm ³ , n=71)	Reticulócitos (%, n=24)	Plaquetometria (/mm ³ , n=82)
Média	4,6	20.022	18,6	120.057
Mínimo	1,7	6.000	4,7	33.000
P25	3,8	14.350	17	80.000
Mediana	4,6	17.500	18,8	110.500
P75	5,5	25.300	21,3	143.500
Máximo	9	52.300	28,5	300.000

Em relação aos achados clínicos associados, em 58 (33,5%) dos 173 episódios de SEA não se mencionava no prontuário médico do HBH se haviam ocorrido ou não outros sintomas acompanhando o quadro clínico do SEA. Dos 115 episódios restantes, 24 (13,9%) não tiveram associação com nenhum outro fator clínico e 91 (52,6%) apresentaram algum outro diagnóstico clínico associado à detecção do SEA. Entre estes 91 episódios, foram descritos 96 fatores clínicos associados, distribuídos como mostra a figura 7. Observa-se que houve uma predominância de associação do SEA com doenças infecciosas (89,6%), quando comparada a outras intercorrências clínicas, como crise asmática e crise vaso-oclusiva dolorosa, que somam 10,4%.

Figura 7 – Distribuição dos achados clínicos associados a 115 episódios de SEA*.



* Em alguns episódios de SEA, houve mais de um fator clínico associado.

Em relação à conduta terapêutica subsequente ao episódio agudo, nenhuma criança foi incluída em programa de transfusão crônica de hemácias: ou a conduta foi de acompanhamento clínico ou foi indicada esplenectomia.

5.3. Esplenectomias

Foram indicadas 51 esplenectomias nas 89 crianças que tiveram SEA; 48 foram efetivamente realizadas. Em dois casos, a família não autorizou a realização do procedimento após esclarecimento sobre a indicação, os benefícios e riscos potenciais relacionados à cirurgia. Os dois pacientes permaneceram em observação clínica e não apresentaram novos episódios de SEA até a data final de coleta de dados. Uma outra criança, que teve a esplenectomia indicada após dois episódios de SEA, apresentou novo episódio e faleceu antes da realização do procedimento. A tabela 4 mostra as indicações de esplenectomia, discriminadas por episódio de SEA.

Tabela 4 – Indicações de esplenectomia em 89 crianças que apresentaram, no mínimo, um episódio de SEA.

Indicação de esplenectomia	Após 1º episódio	Após 2º episódio*	Após 3º episódio	Após 4º episódio
Sim	11 (12,4%)	29 (60,4%)	7 (58,3%)	4 (100%)
Não	78 (87,6%)	19 (39,6%)	5 (41,7%)	0 (0%)
Total	89	48	12	4

* Para cálculo do total de crianças após o segundo episódio, eliminaram-se os casos que só sofreram um episódio de SEA e os que não foram submetidos à esplenectomia, apesar da indicação médica já no primeiro episódio. Para cálculo nos demais episódios, procedeu-se de forma semelhante.

O tempo entre a indicação da esplenectomia e a realização do procedimento é mostrado na tabela 5. A mediana do tempo de espera foi de aproximadamente 2 meses; 25% das crianças aguardaram tempo superior a 5 meses para serem submetidos ao procedimento cirúrgico.

Tabela 5 – Tempo (dias) entre a indicação de esplenectomia (IE) e a realização da esplenectomia (RE) nas 48 crianças em que o procedimento foi realizado.

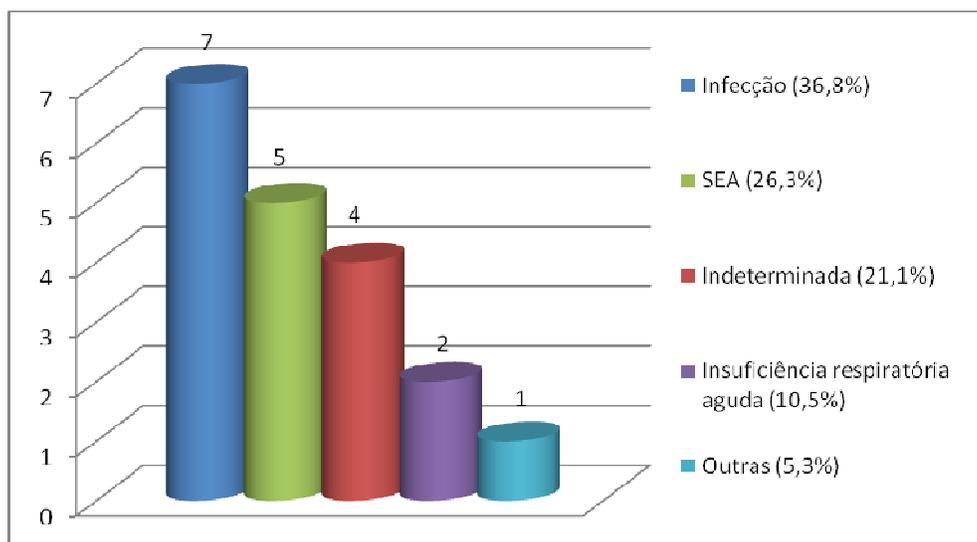
Tempo entre IE e RE (em dias)	
Mínimo	2
1º quartil	21
Mediana	57
3º quartil	158
Máximo	376

No intervalo entre a indicação e a realização das cirurgias, 19 pacientes (37,2%) tiveram novo episódio de SEA e uma delas evoluiu para o óbito. Destas 19 crianças, duas apresentaram 2 novos episódios enquanto aguardavam o procedimento.

5.4. Óbitos e curvas de sobrevida

Na população total estudada ($n = 255$) ocorreram 19 óbitos, sendo 5 deles secundários diretamente ao SEA, como exibido na figura 8. Em um dos 19 casos, a criança teve um episódio de SEA quando estava com 4,5 meses de vida, com recuperação completa desta intercorrência. Entretanto, ela apresentou quadro de insuficiência respiratória aguda aos 7,1 meses de idade, evoluindo para o óbito.

Figura 8 – Causas de óbito das 19 crianças entre as 255 incluídas no estudo, que nasceram no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 e faleceram durante o seguimento, segundo as informações obtidas do documento de óbito e de algumas entrevistas realizadas por Fernandes (2007).

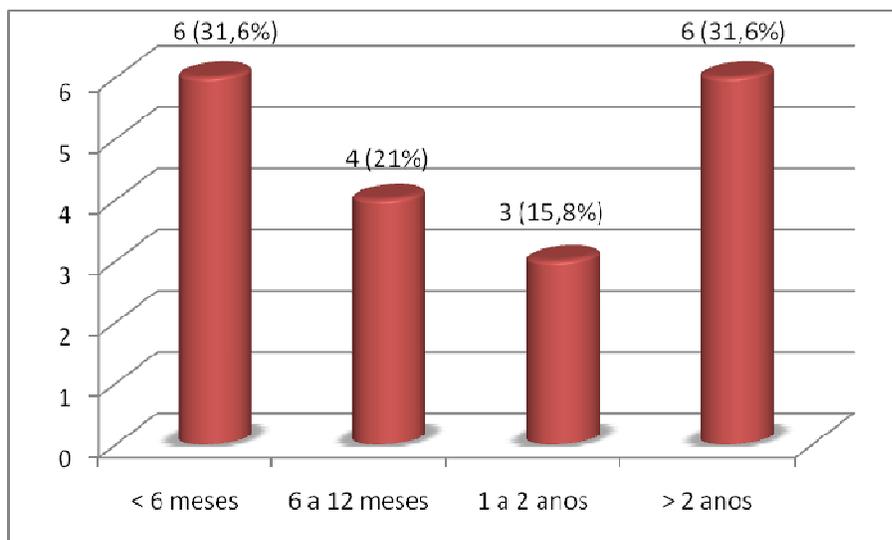


A tabela 6 mostra dados relacionados à idade ao óbito das 19 crianças, que variou entre 45 dias e 5 anos e 6 meses, com mediana de 10 meses. A distribuição dos óbitos de acordo com a faixa etária pode ser observada na figura 9. Nota-se que 52,6% e 68,4% das 19 crianças faleceram com idade inferior a 1 e a 2 anos, respectivamente.

Tabela 6 - Idade ao óbito das 19 crianças entre as 255 incluídas no estudo, que nasceram no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 e faleceram durante o seguimento.

Idade ao óbito (meses)	
Média	18,8
Mínimo	1,5
P25	5,5
Mediana	10
P75	26,5
Máximo	65,3

Figura 9 - Distribuição por faixa etária dos óbitos das 19 crianças entre as 255 incluídas no estudo, que nasceram no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004 e faleceram durante o seguimento.

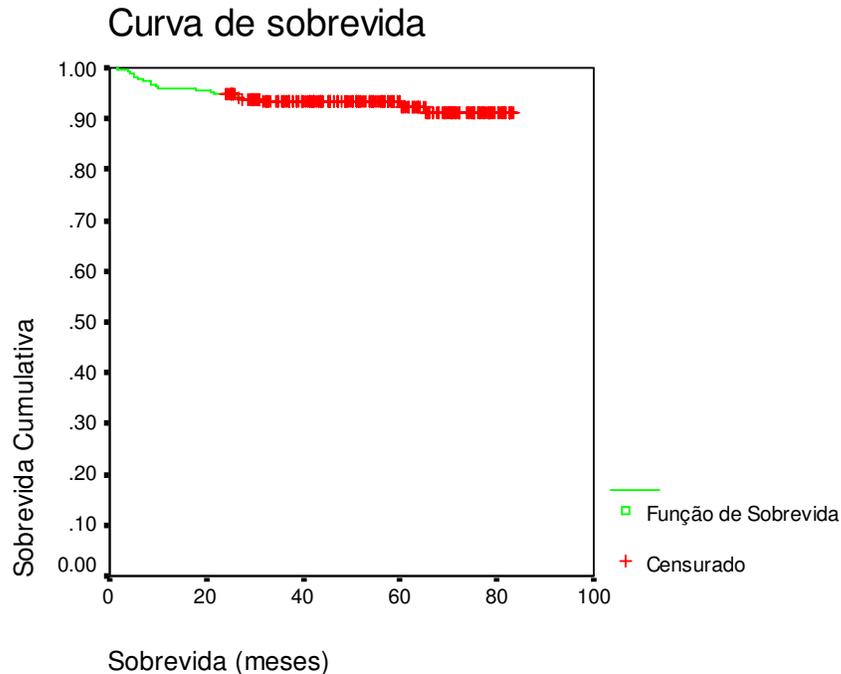


A taxa de mortalidade geral até 2 anos de vida, por todas as causas, foi de 13/255 (5,1%, I.C. a 95% = 2,4% a 7,8%).

A letalidade geral do SEA foi de 5/173 (2,9%, I.C. a 95% = 0,4% a 5,4%). A letalidade no primeiro episódio foi de 1/89 (1,1%, I.C. a 95% = 0% a 3,26%) e a letalidade nos episódios subseqüentes foi de 4/51 (7,8%, I.C. a 95% = 0,5% a 15,2%).

A figura 10 mostra a curva de sobrevivência das 255 crianças acompanhadas no estudo. As probabilidades estimadas de sobrevivência desses pacientes com um, dois e cinco anos são de 96,1% (I.C. 95% = 93,7% a 98,5%), 94,9% (I.C. 95% = 92,2% a 97,6%) e 92,4% (I.C. 95% = 88,8% a 96,0%), respectivamente.

Figura 10 - Curva de sobrevida das 255 crianças com hemoglobinopatia SS/S β^0 , que nasceram no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004, acompanhadas no HBH (método de Kaplan-Meier) até 31 de dezembro de 2006.



5.5. Descrição dos óbitos por SEA

Nesta seção descreve-se a evolução clínico-laboratorial das cinco crianças desta casuística que faleceram devido à ocorrência de seqüestro esplênico agudo, com o objetivo de caracterizar as circunstâncias da ocorrência desses óbitos.

5.5.1 Caso 1

ACS, sexo masculino, nascido em 15/11/2002, residente na zona rural de Mercês/MG (cerca de 230 quilômetros de Belo Horizonte), teve um total de cinco consultas no HBH, sendo a primeira em 30/12/2002. Seus valores hematológicos basais eram: hemoglobina 7,2 g/dL; leucometria total 8.900/mm³; reticulócitos 6,8% e plaquetometria 157.000/mm³. A criança nunca havia recebido hemocomponentes e não apresentava registro de SEA previamente.

O paciente estava com um ano e seis meses de vida quando apresentou quadro de vômitos e palidez súbita. A mãe procurou atendimento médico no Hospital São Vicente de Paulo, em Mercês, com intervalo entre o início dos sintomas e o atendimento médico de cerca de 4 horas e 30 minutos. A criança evoluiu com piora clínica progressiva e o óbito foi constatado em 12/05/2004, nove horas e meia após a admissão hospitalar. A declaração de óbito foi registrada como anemia aguda secundária à anemia falciforme, mas a descrição da evolução clínica pela mãe é compatível com SEA como evento principal do óbito.

5.5.2. Caso 2

DACR, sexo masculino, natural e residente em Belo Horizonte, nasceu em 09/03/2003 e iniciou seu acompanhamento hematológico no HBH em 02/04/2003, comparecendo às três consultas que foram agendadas. Aos dois meses de vida apresentava hemoglobina de 7,5 g/dL; leucometria total $10.800/\text{mm}^3$; reticulócitos 16% e plaquetometria $464.000/\text{mm}^3$.

Em 24/06/2003 (3 meses e meio de vida) teve o primeiro episódio de SEA, caracterizado por queda na concentração de hemoglobina para 3,2 g/dL, contagem de plaquetas de $102.000/\text{mm}^3$ e baço palpável a seis centímetros do rebordo costal esquerdo, associado a quadro gripal. Ele foi levado ao Hospital Infantil João Paulo II, em Belo Horizonte, onde recebeu um concentrado de hemácias, com melhora clínica e laboratorial do quadro. Após o episódio de SEA, optou-se por observação clínica da criança.

Aos cinco meses de vida (09/08/2003) apresentou quadro de palidez súbita e prostração, sendo levado para avaliação médica a uma consulta pediátrica do sistema privado de saúde em Belo Horizonte, duas horas após o início dos sintomas. A criança foi encaminhada ao Hospital Infantil João Paulo II, onde permaneceu durante sete dias, com evolução desfavorável e óbito em 15/08/2003. O relatório médico descreve a presença de hemoglobina de 1,7 g/dL, com piora progressiva, choque hipovolêmico, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada e hemorragia intracraniana. A declaração de óbito foi preenchida com disfunção múltipla de órgãos como causa principal, secundária a choque refratário e drepanocitose, mas durante a entrevista com a

mãe fica evidente a presença de SEA como evento desencadeante do choque hipovolêmico.

5.5.3. Caso 3

GVAR, sexo masculino, natural e residente em Belo Horizonte, nascido em 03/01/2003, foi atendido pela primeira vez no ambulatório do HBH em 07/02/2003. Logo aos dois meses de vida foi admitido no Hospital Municipal Odilon Behrens com quadro de febre há três dias, associado a tosse seca e “peito cheio”. Apresentava hemoglobina igual a 5,5 g/dL, sendo caracterizado o primeiro episódio de SEA, com melhora após um concentrado de hemácias e alta hospitalar no dia seguinte. Após o episódio de SEA, optou-se por observação clínica da criança. A mãe informa que percebeu “aumento do baço” em 10/06/2003 e logo procurou atendimento médico de urgência, sendo admitida no Hospital Infantil João Paulo II cerca de 3 horas após o início dos sintomas. Todavia, em uma evolução fulminante, qualificada através da entrevista e declaração de óbito como um segundo episódio de SEA, a criança faleceu como consequência de choque hipovolêmico após cerca de 2 horas da admissão hospitalar, a despeito de infusão de concentrado de hemácias.

5.5.4. Caso 4

CJPS, sexo masculino, habitante de Esmeraldas/MG, município localizado a cerca de 60 quilômetros da capital mineira, nasceu em 04/05/2003 e compareceu a cinco entre sete consultas agendadas no HBH, sendo a primeira em 09/07/2003. A criança apresentava como valores hematológicos basais: hemoglobina 7,5 g/dL, leucometria total 11.000/mm³, reticulócitos 15% e contagem plaquetária igual a 481,000/mm³.

Em 20/09/2004 (1 ano e 4 meses) teve o primeiro SEA, caracterizado por uma queda abrupta da hemoglobina para 3,3 g/dL e concomitante aumento do volume esplênico, palpável a cinco centímetros do rebordo costal esquerdo. Ele foi encaminhado ao CGP, recuperando-se da intercorrência após receber um concentrado de hemácias. Após o episódio de SEA, optou-se por observação clínica da criança.

Mãe relata ausência de outras intercorrências semelhantes até 25/01/2005 (1 ano e 8 meses), quando “adoeceu subitamente”, descrevendo um quadro de febre naquela manhã, evoluindo com prostração e “aumento do baço”. Ela informa que levou o filho ao Centro de Saúde às 15:00 horas daquele dia, sendo encaminhado para Belo Horizonte. Contudo, houve piora clínica durante o transporte, tendo sido constatado o óbito da criança em trânsito, no município de Ribeirão das Neves, cerca de 30 quilômetros da capital.

5.5.5. Caso 5

TGRF nasceu em 21/04/2002 na cidade de Pará de Minas, localizada a cerca de 80 quilômetros de Belo Horizonte. Após comunicação do resultado do teste do pezinho, ela foi encaminhada para controle no HBH, realizando o primeiro atendimento com um mês de vida. Apresentava os seguintes valores hematológicos basais: hemoglobina 8 g/dL, leucometria total 15.100/mm³, reticulócitos 17,5% e contagem plaquetária igual a 385.000/mm³.

Em 30/10/2003 (1 ano e meio de idade) teve o primeiro episódio de SEA, com poucos detalhes no relatório médico sobre a caracterização do evento. A criança recebeu assistência médica no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Pará de Minas, recebeu um concentrado de hemácias, evoluindo com melhora clínica e alta hospitalar após 3 dias de internação. Após o episódio de SEA, optou-se por observação clínica da criança.

Cerca de três meses após o primeiro evento, em 23/01/2004 (1 ano e 9 meses), a menor teve o segundo evento de SEA, sendo atendida no mesmo local, com queda da hemoglobina para 3,2 g/dL e contagem plaquetária igual a 89.000/mm³. Conforme relatório médico, houve necessidade de infusão de dois concentrados de hemácias, com boa resposta clínica e laboratorial.

Durante a consulta seguinte de controle hematológico no HBH, em 16/03/2004, optou-se pela indicação da esplenectomia, baseando-se na evolução clínica até aquele momento, sendo iniciado o processo de encaminhamento à Cirurgia Pediátrica, emissão de guia de solicitação do procedimento e preparo transfusional pré-operatório.

Todavia, em 14/07/2004, 4 meses após a indicação da esplenectomia, a criança apresentou quadro súbito de dor abdominal e prostração, procurando

atendimento no mesmo hospital, que ocorreu cerca de 3 horas após o início dos sintomas, segundo relato da mãe. A intercorrência clínica foi definida como o terceiro episódio de SEA, sem descrição das características clínicas e laboratoriais do evento. Na primeira hora após admissão hospitalar, houve evolução rápida para o óbito, cuja causa imediata registrada foi insuficiência respiratória, secundária a seqüestro esplênico, decorrente de anemia falciforme. Segundo informação fornecida pela mãe em entrevista após o óbito, o procedimento cirúrgico para retirada do baço já estava agendado.

5.6. Fatores associados ao desenvolvimento do SEA

Das 255 crianças, 118 (46,3%) apresentavam palpação do baço abaixo do rebordo costal esquerdo durante algum momento da evolução clínica (“esplenomegalia basal”). O risco de elas terem um episódio de SEA foi, aproximadamente, 2 vezes maior (IC 95% 1,177 a 3,343; p=0,01) do que aquelas sem esplenomegalia (53,7%), como mostra a tabela 7.

Tabela 7 – Associação de seqüestro esplênico agudo (SEA) e presença de baço palpável em 255 crianças com anemia falciforme*.

		Baço palpável		Total
		N	S	
SEA	N	99	67	166
	S	38	51	89
Total		137	118	255

* Risco estimado para SEA = 1,98 (IC 95%, 1,18 – 3,34); p=0,01

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de SEA e o gênero ou município de residência (P = 0,69 e P= 0,78 , respectivamente).

Em relação aos dados dos exames laboratoriais hematológicos basais, não foi observada associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de SEA e os valores de hemoglobina, plaquetometria ou contagem de

reticulócitos (p=0,58; p=0,96 e p=0,92, respectivamente). Houve associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de SEA e níveis mais baixos de hemoglobina fetal (P=0,03; Tabela 8). Também foi observada associação estatisticamente significativa entre SEA e leucometria basal mais baixa (P = 0,001; Tabela 9).

Tabela 8 - Associação de seqüestro esplênico agudo (SEA) e porcentagem de hemoglobina fetal em 230 crianças com anemia falciforme*.

Valor de Hb F	Com SEA	Sem SEA
Mínimo	0%	0%
P25	15%	16%
Mediana	19%	23%
P75	28%	30%
Máximo	40%	63%

* P = 0,03 (teste de Mann-Whitney).

Tabela 9 - Associação de seqüestro esplênico agudo (SEA) e leucometria basal em 250 crianças com anemia falciforme*.

Leucometria	Com SEA	Sem SEA
Mínimo	5.650/mm ³	5.150/mm ³
P25	9.600/mm ³	12.350/mm ³
Mediana	12.900/mm ³	15.400/mm ³
P75	17.633/mm ³	19.425/mm ³
Máximo	27.150/mm ³	30.800/mm ³

* P = 0,001 (teste de Mann-Whitney).

6. Discussão

A doença falciforme é um problema de saúde pública em todo o mundo. De acordo com dados do *National Institutes of Health* (NIH), mais de 70.000 americanos têm diagnóstico de anemia falciforme, doença que acomete um em cada 500 afro-americanos nascidos vivos. Estima-se que 2 milhões de americanos sejam portadores do traço falciforme, sendo um em cada 12 afro-americanos (NIH, 2006). O Centro de Controle e Prevenção de Doenças norte-americano (CDC) apresenta dados de um estudo que revela uma média de 75.000 internações hospitalares devido a complicações da anemia falciforme entre 1989 e 1993, com um custo aproximado para a sociedade no valor de aproximadamente 475 milhões de dólares (CDC, 2007; Asley-Koch *et al*, 2000).

A situação no Brasil não é muito diferente. O número estimado de indivíduos com traço falciforme no país é de 7.200.000, com prevalência na população geral que varia entre 2% e 8%. Nas regiões sul e sudeste do país, a prevalência é de cerca de 2% a 3%, proporção que ascende a 6%-10% entre afro-descendentes nas regiões norte e nordeste do país (Zago, 2002; Cançado & Jesus, 2007). Considera-se atualmente a presença de 25.000 a 30.000 indivíduos no País com diagnóstico de anemia falciforme (HbSS), sendo o número de casos novos por ano estimado em 3.500 (Cançado & Jesus, 2007). Ao observar que o número de nascidos vivos no Brasil ocorridos em 2005 foi de 3.035.094 e em 2006 foi de 2.799.128 (Ministério da Saúde, 2005; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2006), pode-se estimar o nascimento de uma criança com diagnóstico de anemia falciforme para cada mil recém-nascidos vivos no País (Cançado & Jesus, 2007). Em Minas Gerais, a frequência de recém-nascidos portadores do traço falciforme é de 3,3% (1:30), de bebês com doença falciforme, de 1:1.380, e de recém-nascidos com anemia falciforme, de 1:2.580 (Fernandes, 2007). Como Minas Gerais, junto com Pernambuco e depois de Bahia e Rio de Janeiro, tem a terceira maior incidência de anemia falciforme no País, é provável que a estimativa de 1:1.000 para todo o País esteja superdimensionada.

Assim como outros pesquisadores brasileiros, Zago (2001) destacou o maior predomínio do gene da hemoglobina S na população afro-descendente que, na realidade do nosso País, concentra-se no estrato social mais desfavorecido economicamente. Segundo o autor, “esta situação exige estratégias que, para

serem eficazes, devem estar associadas à melhoria das condições básicas de higiene, saúde pública e educação dos focos de miséria”. Além disso, uma política de saúde mais ampla é fundamental, com foco não somente no tratamento das complicações da anemia falciforme, mas na prevenção e detecção precoce das situações de risco, bem como na manutenção de uma estrutura organizada do Sistema Único de Saúde, capaz de atender os pacientes de forma global, em todas as suas carências biopsicossociais.

No presente estudo foram incluídas 255 crianças com perfil eletroforético compatível com hemoglobinopatia SS/S β^0 , nascidas no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004. A figura 2 mostra que houve uma distribuição regular das crianças ao longo dos anos de triagem neonatal pelo PETN e de encaminhamento ao HBH.

Dentro desta casuística, os casos consistiram de 89 pacientes, que apresentaram um total de 173 eventos de SEA. A incidência de SEA foi de 10,2 primeiros episódios por 100 pacientes-ano, com recorrência de 57,3%.

Ao se comparar esta casuística com importantes estudos sobre o assunto na literatura médica, observa-se que há uma grande variabilidade no número de episódios de SEA em relação ao número de crianças SS acompanhadas, como mostra a tabela 10. Deve-se ressaltar que o tempo de acompanhamento, tamanho amostral e métodos para se aferir a incidência de SEA foram muito diferentes nos diversos estudos, o que dificulta comparações mais precisas.

Tabela 10 – Estudos anteriores sobre SEA publicados em revistas indexadas no Medline

Autores (ano)	Período do estudo	Local do estudo	Total (n) de pacientes acompanhados com Hb SS/Sβ⁰	Crianças com Hb SS/Sβ⁰ que tiveram SEA (n)	Episódios de SEA (n)
Seeler e Shwiaki (1972)	1967 - 1971	EUA	n.i.	14	20
Topley <i>et al</i> (1981)	1973 - 1979	Jamaica	216	52	71
Emond <i>et al</i> (1985)	1973 - 1981	Jamaica	308	89	132
Vichinsky <i>et al</i> (1988)	1975 - 1985	EUA	55	10	n.i.
Kinney <i>et al</i> (1990)	1978 - 1989	EUA	320*	21	n.i.
Powell <i>et al</i> (1992)	1985 - 1990	EUA	n.i.	11	n.i.
Gill <i>et al</i> (1995)	1978 - 1988	EUA	430	43	61
Neonato <i>et al</i> (2000)	1987 - 1997	França	299	n.i.	39
Al-Hawsawi e Ismail (2001)	1993 - 2000	Arábia Saudita	120*	7	n.i.
Al-Rimawi <i>et al</i> (2006)	1994 - 2002	Jordânia	36	9	26
King <i>et al</i> (2007)	1995 - 2006	Jamaica	395	n.i.	188
Rezende PV (2008)	2000 - 2006	MG/Brasil	255	89	173

n.i.: o número de pacientes ou eventos de SEA não foi informado pelos autores no artigo original;

* Os autores não informam no artigo original qual a porcentagem de crianças com Hb SS/Sβ⁰ na população total estudada. O total de pacientes informado na tabela refere-se, então, a crianças com diagnóstico de doença falciforme.

Emond *et al* (1985) encontraram uma taxa de incidência nos 10 anos da coorte jamaicana de 8,2 por 100 pacientes-ano, semelhante à taxa encontrada no presente estudo. Em estudo retrospectivo na Jamaica entre 1995 e 2006, King *et al* (2007) observaram taxa de incidência de 9,2 por 100 pacientes-ano, também semelhante à encontrada neste estudo. A comparação com a coorte americana (Gill *et al*, 1995) não é adequada porque a incidência do SEA só foi fornecida por faixa etária, sem uma totalização. De forma simplificada, 43 de 430 crianças SS (10%) sofreram 61 episódios (Tabela 10), taxa bruta bem inferior à observada no presente estudo (34,9%). Essa discrepância pode dever-se a uma diferença real das populações estudadas ou dever-se a heterogeneidade na coleta dos dados americanos, uma vez que se trata, neste caso, de estudo realizado em diferentes

centros norte-americanos, o que contrasta com o presente estudo no qual os dados referem-se a pacientes acompanhados num único centro.

Em relação à recorrência de eventos, os resultados de outros autores são semelhantes ao encontrado, com taxas de 49%, 50% e 71% nos estudos de Emond *et al* (1985), Al-Hawsawi e Ismail (2001) e Al-Rimawi *et al* (2006), respectivamente.

A distribuição dos casos de acordo com o sexo ocorreu de forma igualitária, com 50,6% crianças do sexo feminino e 49,4% masculino. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o gênero e o desenvolvimento de SEA ($P = 0,69$). Outros autores também descreveram distribuição semelhante em sua casuística (Powell *et al*, 1992; Topley *et al*, 1981; Emond *et al*, 1985; Gill *et al*, 1995; Neonato *et al*, 2000, Al-Rimawi *et al*, 2006).

A idade das crianças ao primeiro evento variou entre 2,3 meses e 6 anos e 3 meses, com mediana de 16,6 meses, observação muito semelhante a de outras casuísticas. Na de Seeler (1972), a idade variou entre 6 e 55 meses. Na coorte jamaicana, Emond *et al* (1985) descreveram que a idade oscilou entre 3 meses e 6 anos. Vichinsky *et al* (1998) mostraram que a idade ao primeiro evento variou entre 4 e 42 meses. Kinney *et al* (1990) encontraram mediana de idade de 1 ano e 7 meses (6 meses a 9,5 anos). Na casuística de Al-Rimawi *et al* (2006), a idade mínima de aparecimento do SEA foi de 7,2 meses e a máxima de 3,6 anos.

A maior parte dos primeiros episódios de SEA (75% dos 89 casos) ocorreu até 23,5 meses de vida. Os resultados nos estudos de Jenkins *et al* (1960), Bainbridge *et al* (1985), Topley *et al* (1981), Vichinsky *et al* (1988), Kinney *et al* (1990), Al-Hawsawi e Ismail (2001), Al-Rimawi *et al* (2006) também mostram que o SEA ocorreu com maior frequência em pacientes com idade inferior a 2 anos.

A curva de probabilidade de ocorrência do primeiro episódio de SEA (figura 3) indica a estimativa de que 27,1%, 33% e 37% das crianças já teriam sofrido o primeiro episódio de SEA quando atingida a idade de dois anos, três anos e cinco anos, respectivamente. Outros dois grupos de estudo descreveram a realização de curvas análogas à realizada neste estudo. Emond *et al* (1985) descreveram que a estimativa da ocorrência do primeiro SEA foi de 22,5%, 26,5% e 29,7% aos dois anos, três anos e cinco anos, respectivamente. Gill *et al* (1995) publicaram seus resultados, com estimativas de 8%, 10% e 12% também aos dois, três e cinco anos. O resultado da coorte jamaicana é muito semelhante ao encontrado

no presente estudo. Os dados do grupo cooperativo norte-americano mostram valores inferiores aos encontrados no presente estudo, como já comentado quando se compararam as incidências de SEA.

A distribuição dos casos por município de residência (figura 4) mostra uma predominância da procedência de cidades do interior do estado (77,5%) em relação à capital (22,5%), que é muito semelhante à distribuição da amostra geral estudada (23,9% residem em Belo Horizonte e 76,1% no interior). Contudo, ao observarmos o local onde foi prestada assistência médica aos episódios de SEA (figura 5), nota-se um predomínio do atendimento em Belo Horizonte (70%) em detrimento à assistência no interior do estado (26,6%).

Esta busca da família pelo atendimento das crianças na capital em situações de urgência comprovaria uma concepção vigente, muito comum, relacionada à “garantia de que todos os recursos mais modernos disponíveis serão utilizados” caso o paciente seja atendido na capital. Isso faz com que os familiares muitas vezes procurem hospitais terciários em Belo Horizonte, após horas de viagem por estradas em mau estado de conservação, para atendimento de situações que poderiam, muitas vezes, ser resolvidas em um local mais perto de sua residência. Esse comportamento expõe a fragilidade do atual sistema de descentralização da saúde, cuja estrutura é insuficiente para um primeiro atendimento adequado aos pacientes com anemia falciforme. As deficiências são evidentes em diversos aspectos, desde a falta de capacitação da equipe de saúde para o atendimento dos eventos agudos da anemia falciforme, até a falta de recursos materiais das unidades de saúde localizadas no interior ou nas periferias urbanas. Mesmo em situações onde há uma rápida evolução de determinados quadros clínicos e necessidade de suporte clínico intensivo em hospital terciário, pode-se perceber falhas no sistema de encaminhamento, com concentração de atendimento de SEA em um único serviço. Nota-se que 76 entre os 100 atendimentos médicos relacionados ao SEA realizados nos hospitais de Belo Horizonte ocorreram no Hospital Infantil João Paulo II.

A figura 5 também mostra que não houve relato de assistência médica durante um episódio de SEA. Alguns fatores podem estar associados a esse fato, como dificuldade para conseguir transporte até a unidade de saúde de referência, distância da residência ao local de atendimento médico e dificuldade da família na

identificação de situações de risco de vida e da necessidade de atendimento imediato.

Em relação aos exames laboratoriais hematológicos durante os episódios de SEA (tabela 3), a hemoglobina apresentou variação entre 1,7 g/dL e 9 g/dL (média 4,6 g/dL); a leucometria oscilou entre 6.000/mm³ e 52.300/mm³ (média 20.022/mm³); a contagem de reticulócitos variou entre 4,7% e 28,5% (média 18,6%) e a plaquetometria encontrada foi de 33.000/mm³ a 300.000/mm³, com média de 120.057/mm³. Outros estudos mostram resultados relativamente semelhantes ao encontrado. Vichinsky *et al* (1988) encontraram uma variação de hemoglobina de 3 g/dL a 5,5 g/dL (média 4 g/dL). No estudo de Topley *et al* (1981), os autores descreveram uma variação de hemoglobina de 0,8 g/dL a 7,3 g/dl, com média 4,8 g/dl. A contagem média de reticulócitos durante os eventos apresentou aumento variando entre 4% e 43% e a contagem plaquetária média observada foi de 232 x 10⁹/L. Powell *et al* (1992) apresentaram dados que mostravam hemoglobina durante os episódios de SEA entre 1,4g/dL e 7,9 g/dL, além de plaquetometria entre 26.000/mm³ a 300.000/mm³.

Uma das maiores dificuldades durante a coleta dos dados dos prontuários médicos foi a obtenção dos dados laboratoriais hematológicos durante os episódios de SEA. Ao observarmos a tabela 3, nota-se que entre os 173 episódios foram encontradas anotações referentes a 138 dosagens de hemoglobina, 82 contagens de plaquetas, 71 valores de leucometria e somente 24 contagens de reticulócitos. A ausência de preenchimento dos dados durante as intercorrências clínicas acompanhadas usualmente em serviços de urgência pode ser explicada pela combinação de alguns fatores. Em alguns casos, o médico que atende a criança com o evento agudo não faz um relatório médico completo para o médico assistente no HBH, porque não foram solicitados todos os exames ou porque a estrutura local não realiza o exame. A contagem de reticulócitos, por exemplo, que é um dos critérios diagnósticos para o SEA, não é realizada durante o período noturno, finais de semana ou feriados em muitos serviços de urgência vinculados ao Sistema Único de Saúde. Em outros casos, o relatório médico é feito e entregue à família, que não o leva nas consultas seguintes de controle no HBH. Finalmente, mesmo quando o relatório é feito e levado à consulta, o médico assistente ocasionalmente não anota todos os detalhes do episódio agudo no

prontuário. Essa ausência de dados acaba limitando, de certa forma, a análise de dados em estudos retrospectivos.

Em relação aos fatores clínicos associados, 13,9% dos episódios de SEA, nos quais havia menção no prontuário médico da ocorrência de sintomas acompanhando o quadro clínico, não tiveram associação com nenhum outro fator clínico e 52,6% apresentaram algum outro diagnóstico clínico associado à detecção do SEA, sendo 89,6% relacionado a doenças infecciosas (figura 6). A revisão da literatura mostra que a etiologia do SEA não é bem conhecida. Alguns autores destacaram uma possível associação com processos infecciosos agudos, mas sem conseguirem estabelecer uma relação direta de causa-efeito (Sprague e Paterson, 1958; Jenkins *et al*, 1960; Seeler, 1972). Emond *et al* (1985) encontraram associação de SEA com infecções de vias aéreas superiores em 20% dos casos, com síndrome torácica aguda em 20% e com doença febril em mais de 60% dos casos.

Entre as 89 crianças que tiveram SEA, foi indicada esplenectomia em 51 e em 48 ela foi efetivamente realizada. A tabela 4 mostra a conduta utilizada na prática clínica pelos profissionais do HBH. Observa-se que após o primeiro episódio de SEA, a esplenectomia foi indicada em apenas 12,4% dos casos; acompanhamento com observação clínica foi a opção em 87,6%. Após o segundo episódio, nota-se que a indicação de esplenectomia foi feita para maioria dos casos (60,4%). Nota-se uma porcentagem significativa de crianças (41,7%) que ainda permaneceram sob observação clínica após o terceiro episódio de SEA. Os dados indicam uma clara convergência na indicação do procedimento cirúrgico após dois ou mais episódios de SEA. A maioria dos autores, entretanto, recomenda a realização de esplenectomia após o primeiro (Topley *et al*, 1981; Pearson *et al*, 1987; Powell *et al*, 1992) ou, no máximo, após o segundo episódio de SEA (Seeler e Shwiaki, 1972; Emond *et al*, 1985; Serjeant, 1992; Al-Salem *et al*, 2006), o que denota uma conduta ainda um pouco conservadora por parte dos médicos assistentes da Fundação Hemominas, talvez influenciada pelas dificuldades sócio-econômicas e de compreensão das famílias atendidas e pelos obstáculos do acesso a serviços capacitados para o procedimento cirúrgico.

Em relação ao tempo entre a indicação da esplenectomia e a realização do procedimento, a tabela 5 exhibe dados preocupantes. A mediana do tempo de espera foi de aproximadamente 2 meses e 25% das crianças aguardaram tempo

superior a 5 meses para serem submetidas à esplenectomia. O longo período de espera teve influência na história natural da doença destas crianças, já que durante este intervalo, 37,2% das crianças tiveram novo episódio de SEA e uma delas evoluiu para o óbito, secundário a novo episódio de SEA, enquanto aguardava a cirurgia.

Os resultados expõem a lentidão do Sistema Único de Saúde e a existência de entraves burocráticos que geram uma demora injustificável no processo até a realização da cirurgia, que inclui interconsulta com Cirurgia Pediátrica, agendamento e realização de ultrassonografia abdominal e marcação da data da cirurgia, além de vaga para internação. Deve-se ressaltar que, ocasionalmente, o adiamento da cirurgia por um curto período pode ocorrer, devido a intercorrências clínicas, como infecção de vias aéreas superiores e broncoespasmo. Contudo, fica evidente que o intervalo observado entre a indicação e a realização da esplenectomia supera em muito o limite razoável de tempo de espera em um sistema de saúde que almeje oferecer um tratamento adequado para crianças com anemia falciforme. Gill *et al* (1995) descreveram que, em 10 anos de acompanhamento, o intervalo médio entre o primeiro episódio de SEA e a realização de esplenectomia foi de 8,2 meses (variando entre 0,6 e 44,8 meses) em 16 crianças que foram esplenectomizadas de um total de 43 que sofreram 61 episódios de SEA (tabela 10). Ressalte-se que, no grupo cooperativo americano, o intervalo avaliado tem início logo após o primeiro episódio de SEA, diferente do estudo atual, no qual o intervalo inicia-se **após** a indicação de esplenectomia e que mede, portanto, o tempo de preparo e espera pelo procedimento. Essa diferença metodológica impede uma comparação válida entre as duas experiências.

Os pacientes que tiveram palpação do baço abaixo do rebordo costal esquerdo durante algum momento da evolução clínica apresentaram risco aumentado de aproximadamente 2 vezes de ter um episódio de SEA em relação àqueles sem esplenomegalia (tabela 7). Al-Rimawi *et al* (2006) encontraram resultado semelhante nos pacientes com hemoglobinopatia SS na Jordânia. Os autores descreveram a presença de esplenomegalia como variável que se associou de forma estatisticamente significativa com os episódios de SEA.

Na análise dos dados de exames laboratoriais hematológicos basais, não foi observada associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento

de SEA e os valores de hemoglobina, plaquetometria ou contagem de reticulócitos, dados que condizem com a literatura. Emond *et al* (1985) não observaram diferenças estatisticamente significativas nos valores basais de hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração corpuscular média e contagem de reticulócitos entre pacientes que tiveram, ou não, episódios de SEA. Al-Rimawi *et al* (2006) também não encontraram relação significativa entre o desenvolvimento de SEA e a dosagem de hemoglobina e volume corpuscular médio.

Os níveis de hemoglobina fetal apresentaram associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de SEA no presente estudo. Pacientes que não tiveram SEA apresentaram níveis mais elevados de HbF do que aqueles que tiveram algum episódio de SEA. Essa associação já foi descrita por vários estudos ao longo do tempo e tem sido justificada pelo fato de que hemácias com maior quantidade de hemoglobina fetal possuem níveis mais baixos de hemoglobina S, apresentando menor chance de falcização e, conseqüentemente, menor probabilidade de manifestações clínicas. (Bainbridge, 1985; Stevens *et al*, 1981; Emond *et al*, 1985; Bailey *et al*, 1992; Serjeant, 1992). Observou-se ainda associação estatisticamente significativa entre leucometria basal mais baixa e o desenvolvimento de SEA. Não foi encontrado resultado semelhante nos diversos artigos pesquisados na literatura médica. As associações observadas, embora estatisticamente significativas, são fracas e não permitem predizer com razoável segurança qual criança seria mais sujeita ao SEA, o que não lhes confere relevância clínica.

Na população total estudada ocorreram 19 óbitos. A taxa de mortalidade geral até os dois anos de vida, por todas as causas, foi de 5,1% (13/255). A curva de sobrevida das 255 crianças acompanhadas no estudo (figura 10) mostra que a probabilidade estimada de sobrevida destes pacientes com um ano é de 96,1%, aos 2 anos é de 94,9% e aos 5 anos é de 92,3%. Em sua tese de mestrado, Fernandes (2007) observou que, entre as 764 crianças com hemoglobinopatia SS ou S β^0 -tal diagnosticadas em Minas Gerais entre março de 1998 e fevereiro de 2005, ocorreram 63 óbitos. A curva de sobrevida apresentada pela autora mostrou dados semelhantes: a probabilidade estimada de sobrevida das 764 crianças foi de 96,6%, 93% e 89,4%, com um ano, 2 anos e 5 anos, respectivamente. Como a presente casuística está incluída na que foi estudada

por Fernandes (2007), esperava-se que as curvas fossem realmente muito semelhantes. As pequenas diferenças observadas devem-se ao fato de que a presente casuística inclui crianças matriculadas apenas no Hemocentro de BH, enquanto a de Fernandes (2007) inclui todo o estado de Minas Gerais e, portanto, crianças residentes em municípios com situação econômica mais precária e com alta taxa de incidência da doença (regiões norte e dos vales do Jequitinhonha e Mucuri).

Vichinsky *et al* (1988) relataram uma taxa de mortalidade geral de 1,8% e curva de sobrevida com estimativa de aproximadamente 98% aos 12 meses de vida. Serjeant (1996) mostrou que a curva de sobrevida das crianças nascidas entre 1978 e 1981, participantes da coorte jamaicana, indicava estimativa de sobrevida de 94% no primeiro ano de vida, semelhante ao resultado encontrado. King *et al* (2007) relataram uma taxa de mortalidade de 1,8% e estimativa de sobrevida de 99,2% no primeiro ano de vida.

A mortalidade infantil para as crianças com anemia falciforme no presente estudo foi de 39 óbitos para cada mil pacientes (3,9%). De acordo com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM), a taxa de mortalidade infantil em Minas Gerais no ano de 2002 foi de 18 por mil. Descontada a taxa de mortalidade neonatal precoce (óbitos entre 0 e 6 dias de vida, período usualmente anterior à realização da triagem neonatal), a taxa de mortalidade em MG foi de 8 por mil, valor 4,8 vezes menor do que a verificada no presente estudo. Quando confrontados os dados da mortalidade estimada aos 5 anos de vida, os achados são igualmente preocupantes. O Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD, 2000) publicou que a taxa de mortalidade para menores que 5 anos no estado de Minas Gerais no ano 2000 foi de 30,4 por mil. Ao subtrair a taxa de mortalidade neonatal precoce, encontra-se uma estimativa de 18 por mil, cerca de 4,2 vezes menor que a mortalidade estimada para as crianças com anemia falciforme ao quinto ano de vida (76 por mil).

Entre os 19 óbitos ocorridos na população do presente estudo, o SEA foi responsável direto por cinco (26,3%), como exibido na figura 8. Não há discrepância com os resultados já descritos anteriormente. Seeler (1972) encontrou uma frequência semelhante durante um período de 5 anos de observação, com a descrição de 4 óbitos secundários ao SEA, em uma casuística de 19 crianças que faleceram por complicações da anemia falciforme (20%). Nos

primeiros três anos da coorte jamaicana, Rogers *et al* (1978) relataram 8 óbitos associados ao SEA, entre os 18 pacientes com diagnóstico neonatal de anemia falciforme (44%). Thomas *et al* (1982) revisaram a causa de 99 óbitos entre crianças jamaicanas com idade inferior a 2 anos e observaram que 23 destes ocorreram após SEA (23,2%). Emond *et al* (1985) observaram que o SEA foi responsável por 31% de todos os óbitos da coorte jamaicana (13/42). Vichinsky (1988) publicou dados do programa de triagem neonatal da Califórnia, descrevendo 5 óbitos nas crianças triadas durante dez anos desde o início do programa, sendo um deles secundário ao SEA (20%). Powell *et al* (1992) relataram 12 crianças com doença falciforme que tiveram SEA durante 6 anos de acompanhamento, com um episódio que evoluiu para o óbito (8%). Gill *et al* publicaram em 1995 resultados do Grupo Cooperativo americano, com relato de 20 óbitos em 10 anos de acompanhamento, sendo 2 deles secundários ao SEA (10%). No mesmo ano, Gray *et al* (1995) relataram 18 óbitos entre os 384 pacientes com anemia falciforme acompanhados no Reino Unido, sendo o SEA responsável por 2 destes óbitos (11%).

No presente estudo, a letalidade geral do SEA foi de 5 óbitos em 173 episódios de SEA (2,9%). A letalidade no primeiro episódio foi de 1,1% (1 óbito entre as 89 crianças que tiveram pelo menos um episódio de SEA) e a letalidade nos episódios subseqüentes foi de 7,8% (4/51). Topley *et al* (1981) observaram, entre os pacientes da coorte jamaicana, 6 óbitos nos 52 primeiros episódios de SEA (12%) e 20% de mortalidade nos episódios subseqüentes. Alguns anos mais tarde, Emond *et al* (1985) atualizaram os dados da coorte e responsabilizaram os episódios de SEA por 13 óbitos em 132 episódios de SEA (9,8%). A letalidade no primeiro episódio, encontrada pelos autores, foi de 12% (11 óbitos em 89 crianças que tiveram pelo menos um episódio de SEA). Al-Rimawi *et al* (2006), entre crianças jordanianas com doença falciforme, observaram um óbito entre as 21 crianças que tiveram SEA, (letalidade de 4,7%).

Ao confrontar os dados da coorte jamaicana com os dados do presente estudo, observa-se que este apresenta valores mais baixos de mortalidade e letalidade. Contudo, o número de óbitos por causa indeterminada (4/19 = 21,1%) foi bastante significativo. Como bem observado por Fernandes (2007), “o óbito com causa indeterminada poderia sugerir certa dificuldade da equipe de saúde em reconhecer a doença falciforme e os eventos agudos graves determinantes do

óbito”. A autora, que analisou os 78 óbitos que ocorreram em 1.396 crianças com doença falciforme em Minas Gerais, diagnosticadas de março de 1998 a fevereiro de 2005, observou que o seqüestro esplênico foi a causa de 7 dos 52 óbitos nesse grupo de pacientes, quando se considerou a informação do documento de óbito. Quando se considerou a entrevista com os familiares, o seqüestro esplênico passou a responder por 16 dos 52 óbitos, isto é cerca de 30% dos óbitos.

A idade ao óbito das 19 crianças da presente casuística variou entre 45 dias e 5 anos e 6 meses, com mediana de 10 meses (figura 8). Observa-se que a maior parte das crianças (68,4% ou 13 crianças) faleceu com idade inferior a dois anos. Uma ressalva deve ser feita nesta análise, pois parte dessas crianças foi acompanhada somente até os dois anos de vida. Este fato poderia superestimar um pouco a prevalência dos óbitos nesta faixa etária. Contudo, os dados encontrados são compatíveis com os encontrados na literatura. O estudo de Fernandes (2007) também mostrou uma distribuição por faixa etária que evidenciou concentração da ocorrência dos óbitos nos primeiros dois anos de vida. Outros autores publicaram dados semelhantes, mostrando uma maior concentração da mortalidade nos primeiros cinco anos de vida dos pacientes com anemia falciforme (Thomas *et al.*, 1982; GILL *et al.*, 1995). Essa constatação pode ser explicada pela maior incidência, na faixa etária descrita, de eventos agudos graves e alto potencial de letalidade, tais como infecções e SEA.

A avaliação das causas dos 19 óbitos indicou os processos infecciosos como o principal gerador de óbitos (36,8%), seguido pelo SEA (26,3%), conforme exibido na figura 7. Nota-se a presença significativa de óbitos secundários a causas indeterminadas (21,1%), que corrobora a possibilidade de haver certa dificuldade das equipes de saúde em identificar as possíveis intercorrências clínicas secundárias à anemia falciforme. Este fato poderia induzir a uma subestimação da real freqüência dos eventos agudos relacionados à doença, incluindo o SEA. Os resultados encontrados são similares aos dados publicados por alguns autores (Seeler, 1972; Gray *et al.*, 1991; Rogers *et al.*, 1978; Vichinsky 1988; Gill *et al.*, 1995 e Mancini *et al.*, 2003), que também apontam infecção como a principal causa de óbito, entre as causas conhecidas. Thomas *et al.* (1982) destacaram a síndrome torácica aguda como a principal causa de óbito nos grupos estudados, seguida pelo SEA. Entre os dados nacionais, o estudo de Fernandes (2007) revelou que o SEA foi responsável, quando se utilizou o

documento de óbito para determinar-lhe a causa, por 13 (16,6%) dos 78 óbitos, sendo a segunda causa conhecida mais freqüente, seguindo as complicações infecciosas.

A avaliação de todas essas informações traz à tona uma reflexão sobre a situação das crianças com anemia falciforme no contexto atual do sistema de saúde pública no país. Não há dúvida em relação à grande prevalência e às peculiaridades biopsicossociais diretamente vinculadas à doença. Todavia, as evidências mostram que ações relacionadas à capacitação profissional, estruturação do atendimento primário e pronto acesso das crianças aos serviços de urgência ainda são insuficientes para o adequado acompanhamento desses pacientes. O SEA é uma das intercorrências clínicas mais comuns na evolução das crianças com anemia falciforme, com características marcantes e diagnóstico relativamente simples, mas que muitas vezes não é reconhecido devido ao despreparo da equipe, insuficiente educação dos pais para lidar com os problemas, dificuldades socioeconômicas e no transporte seguro e rápido das crianças afetadas e falta de recursos para realização imediata de transfusão de hemoderivados e de exames hematológicos básicos. Não se pode negar que alguns passos importantes na direção de tentar melhorar a situação já foram dados. A triagem neonatal para Doença Falciforme, iniciada em 1998 em Minas Gerais, representa um marco inicial na atenção aos pacientes com diagnóstico de anemia falciforme. Algumas iniciativas bem sucedidas, como realização de treinamentos periódicos para várias equipes de saúde, criação e divulgação de protocolos específicos relacionados ao manejo dos eventos agudos da doença, início do funcionamento de uma central de informações sobre hemoglobinopatias, disponível 24 horas por dia (CHEMOB ATENDE), e acompanhamento multidisciplinar em instituições especializadas (como o HBH), dentre outras iniciativas, constituem a esperança de que as dificuldades descritas possam ser superadas em curto e médio prazos. Outra questão fundamental no acompanhamento clínico destas crianças consiste na educação familiar. Durante as consultas no HBH, as famílias são orientadas a observar sinais sugestivos de situações de urgência (febre, taquidispnéia, aumento do volume basal do baço), sendo orientados a procurar imediatamente o serviço de urgência de referência. A literatura mostra que estas medidas simples são capazes de permitir o

diagnóstico precoce de complicações como o SEA e conseqüente redução da mortalidade (Vichinsky *et al*, 1988; Emond, 1985; Wright *et al*, 1999).

Fica evidente que não se trata de um problema de resolução simples, uma vez que a situação não é simples. Porém, o presente estudo serve como um alerta que ainda há um longo caminho pela frente. O programa de atenção integral à pessoa com doença falciforme é um objetivo a ser alcançado por todos os envolvidos, incluindo gestores, profissionais de saúde e familiares. As questões relacionadas à doença devem ser reconhecidas como prioridade para o adequado atendimento global, não da anemia falciforme, mas da criança com anemia falciforme.

7. Conclusões

- A incidência de seqüestro esplênico agudo (SEA) foi de 10,2 primeiros eventos por 100 pacientes-ano.
- A maior parte (75%) dos primeiros episódios de SEA ocorreu até os 2 anos de vida.
- A probabilidade estimada de ocorrência do primeiro episódio de SEA para todo o período sob observação foi de 40%. Com a idade de 2 anos, período mínimo de observação para todo o grupo, estimou-se que 27% das crianças já teriam sofrido o primeiro episódio de SEA.
- A taxa de recorrência foi de 57,3%.
- Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o gênero e o desenvolvimento de SEA.
- Notou-se uma predominância de crianças residentes em cidades do interior do estado em relação à capital. Todavia, houve predomínio do atendimento médico aos episódios de SEA em Belo Horizonte em detrimento à assistência no interior do estado.
- Entre os fatores clínicos que se associaram aos episódios de SEA, a maior parte estava relacionada a doenças infecciosas.
- Os dados indicam uma clara convergência na indicação da esplenectomia após dois ou mais episódios de SEA, o que denota uma conduta ainda um pouco conservadora em relação à literatura médica.
- O longo tempo de espera entre a indicação da esplenectomia e a realização do procedimento exhibe a lentidão do Sistema Único de Saúde e a existência de entraves burocráticos que geram uma demora injustificável no processo.
- Nenhuma criança foi incluída em programa de transfusão crônica de concentrado de hemácias após episódios de SEA.
- Os pacientes que tiveram palpação do baço abaixo do rebordo costal esquerdo em algum momento da evolução clínica apresentaram risco aumentado de aproximadamente 2 vezes de ter um episódio de SEA em relação àqueles sem esplenomegalia.

- Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de SEA e os valores basais de hemoglobina, plaquetometria ou contagem de reticulócitos.
- Pacientes que tiveram SEA apresentaram níveis significativamente menos elevados de hemoglobina fetal do que aqueles que não tiveram SEA.
- Houve associação estatisticamente significativa entre leucometria basal mais baixa e o desenvolvimento de SEA.
- A letalidade do SEA foi inferior aos dados da literatura, mas o grande número de óbitos com causa indeterminada pode estar subestimando esse índice.
- A avaliação das causas dos óbitos indicou o SEA como a segunda causa identificada, seguindo os processos infecciosos.
- As probabilidades estimadas de óbito para todos as 255 crianças, tenham ou não sofrido episódio de SEA, decorridos os períodos de 1 e 5 anos foram, respectivamente, 4,8 vezes e 4,2 vezes superiores às respectivas estimativas para a população geral do Estado.
- A maior parte dos óbitos ocorreu em crianças com idade inferior a dois anos.
- Pode-se concluir que as ações relacionadas à capacitação profissional, estruturação do atendimento primário e pronto acesso das crianças aos serviços de urgência ainda são insuficientes para o adequado acompanhamento desses pacientes.
- Apesar de existirem algumas ações importantes na direção de tentar melhorar a situação, fica evidente que ainda há um longo caminho a ser trilhado.

8. Referências bibliográficas

1. Adekile AD, Owunwanne A, Al-Za'abi K, Haider MZ, Tuli M, Al-Mohannadi S. Temporal sequence of splenic dysfunction in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2002 Jan;69(1):23-7.
2. Airede AI. Acute splenic sequestration in a five-week-old infant with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1992 Jan;120(1):160.
3. Al-Awamy B, Wilson WA, Pearson HA. Splenic function in sickle cell disease in the Eastern Province of Saudi Arabia. *J Pediatr.* 1984 May;104(5):714-7.
4. Al-Hawsawi ZM, Ismail GA. Acute splenic sequestration crisis in children with sickle cell disease. *Saudi Med J.* 2001 Dec;22(12):1076-9.
5. Aliyu ZY, Tumblin AR, Kato GJ. Current therapy of sickle cell disease. *Haematologica.* 2006 Jan;91(1):7-10.
6. Al-Jam'a AH, Al-Dabbous IA, Chirala SK, Al-Majid H, Al-Ali J. Splenic function in sickle cell anemia patients in Qatif, Saudi Arabia. *Am J Hematol.* 2000 Feb;63(2):68-73.
7. Al-Rimawi HS, Abdul-Qader M, Jallad MF, Amarin ZO. Acute splenic sequestration in female children with sickle cell disease in the North of Jordan. *J Trop Pediatr.* 2006 Dec;52(6):416-20.
8. Al-Salem AH. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. *J Pediatr Surg.* 2006 Nov;41(11):1909-15.
9. [Ashley-Koch A, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Sickle Hemoglobin \(HbS\) Allele and Sickle Cell Disease.](#) Disponível em: http://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/hcp_data.htm. Acessado em 26 de março de 2007.
10. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2000 May 1;151(9):839-45.
11. Bailey K, Morris JS, Thomas P, Serjeant GR. Fetal haemoglobin and early manifestations of homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 1992 Apr;67(4):517-20.
12. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr.* 1985 Jun;106(6):881-5.

13. Barrett-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1971 Mar;50(2):97-112.
14. Beauchamp RD, Holzman MD, Fabian TC. Baço. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Tratado de Cirurgia. As bases biológicas da prática cirúrgica moderna*. 16^a ed. Philadelphia:Guanabara-Koogan;2003:1256-79.
15. Bridges KR, Barabino GD, Brugnara C, Cho MR, Christoph GW, Dover G, Ewenstein BM, Golan DE, Guttmann CR, Hofrichter J, Mulkern RV, Zhang B, Eaton WA. A multiparameter analysis of sickle erythrocytes in patients undergoing hydroxyurea therapy. *Blood*. 1996 Dec 15;88(12):4701-10.
16. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007 Jul-Set;29(3):203-06.
17. Centers for diseases control – CDC. Recommended Immunization Schedule 2007. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/> Acessado em 23 de dezembro de 2007.
18. Coetzee T. Clinical anatomy and physiology of the spleen. *S Afr Med J*. 1982 May 15;61(20):737-46.
19. Curtis GM, Movitz D. The Surgical Significance of the Accessory Spleen. *Ann Surg*. 1946 Feb; 123(2): 276–98.
20. Davies EG, Riddington C, Lottemberg R, Dower N. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2005*. Oxford: Update Software.
21. Diamond LK. The concept of functional asplenia. *N Engl J Med*. 1969 Oct 23;281(17):958-9.
22. Dickerman JD. Splenectomy and sepsis: a warning. *Pediatrics*. 1979 Jun;63(6):938-41.
23. Diggs LW, Ching RE. Pathology of Sickle Cell Anemia. *South Med J*. 1934;27:839-44.
24. Dover GJ, Platt OS. Sickle cell disease. In: Nathan DG, Orkin SH. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company;1998:762-809.

25. Eichner ER. Splenic function: normal, too much and too little. *Am J Med.* 1979 Feb;66(2):311-20.
26. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr.* 1985 Aug;107(2):201-6.
27. Emond AM, Morais P, Venugopal S, Carpenter RG, Serjeant GR. Role of splenectomy in homozygous sickle cell disease in childhood. *Lancet.* 1984 Jan 14;1(8368):88-91.
28. Eraklis AJ, Filler RM. Splenectomy in childhood: a review of 1413 cases. *J Pediatr Surg.* 1972 Aug-Sep;7(4):382-8.
29. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan GR, Pegelow CH, Iyer RV, Miller ST, Holbrook CT, Kinney TR, Vichinsky E, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr.* 1995 Nov;127(5):685-90.
30. Fernandes APPC. Caracterização e circunstâncias da ocorrência de óbitos em crianças com doença falciforme triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte (MG): Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); 2007.
31. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest.* 2007 Apr;117(4):850-8.
32. Fundação Hemominas. Protocolo para Portadores de Síndromes Falciformes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Ministério da Saúde; 2002.
33. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med.* 1986 Jun 19;314(25):1593-9.
34. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, Pegelow CH, Vichinsky E. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1995 Jul 15;86(2):776-83.

35. Goers T, Panepinto J, Debaun M, Blinder M, Foglia R, Oldham KT, Field JJ. Laparoscopic versus open abdominal surgery in children with sickle cell disease is associated with a shorter hospital stay. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 May;50(3):603-6.
36. Gray A, Anionwu EN, Davies SC, Brozovic M. Patterns of mortality in sickle cell disease in the United Kingdom. *J Clin Pathol*. 1991 Jun;44(6):459-63.
37. Haggard ME, Schneider RG. Sickle cell anemia in the first 2 years of life. *J Pediatr*. 1961 Jun;58:785-90.
38. Hahn EV, Gillespie EB. Sickle Cell Anemia: Splenectomy. *Arch Int Med*. 1927 Feb;39:233.
39. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 1;44(11):1428-33.
40. Hankins JS, Helton KJ, McCarville MB, Li CS, Wang WC, Ware RE. Preservation of spleen and brain function in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2):293-7.
41. Hendricks-Ferguson VL, Nelson MA. Laparoscopic splenectomy for splenic sequestration crisis. *AORN J*. 2000 Apr;71(4):820-42.
42. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shape red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med*. 1910;6:517-21.
43. Holroyde CP, Gardner FH. Acquisition of autophagic vacuoles by human erythrocytes. Physiological role of the spleen. *Blood*. 1970 Nov;36(5):566-75.
44. Idowu O, Hayes-Jordan A. Partial splenectomy in children under 4 years of age with hemoglobinopathy. *J Pediatr Surg*. 1998 Aug;33(8):1251-3.
45. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/registrocivil/2006/tabela_1_8.pdf. Acessado em 06 de maio de 2008.
46. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, Stevenson CM, Vermaak ZA, Freiman I, Miller GB, Witcomb MA, Isaäcson M, Ward JI, Austrian R. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med*. 1978 Oct 5;299(14):735-40.

47. Januário JN. Incidência de Doença Falciforme em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); 2002.
48. Jenkins ME, Scott RB, Baird RL. Studies in sickle cell anemia. XVI. Sudden death during sickle cell anemia crises in young children. *J Pediatr.* 1960 Jan;56:30-8.
49. Junqueira LC, Carneiro J. Sistema imunitário e órgãos linfáticos. In: Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica.* 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan;1995:220-240.
50. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Amer Statist Assoc J.* 1958 Jun;53:457-81.
51. King H, Shumacker HB. Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg.* 1952 Aug;136(2):239-42.
52. King L, Fraser R, Forbes M, Grindley M, Ali S, Reid M. Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006). *J Med Screen.* 2007;14(3):117-22.
53. Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, et al. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1990 Aug; 117:194-9.
54. Krumbhaar EB, Lippincott SW. The postmortem weight of the "normal" human spleen at different ages. *Am J Med Sci.* 1939(197):344-58.
55. Leivy FE, Schnabel TG. Abdominal crises in sickle-cell anemia. *Am J Med Sci.* 1932;183:381-93.
56. Lorenzi TF. Baço. In: Lorenzi TF. *Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi;2003:553-65.
57. Mancini EA, Culberson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J Jr, Shah AK, Mankad VN. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol.* 2003 Oct;123(2):359-65.
58. Martins MA, Carvalho AL. Diagnóstico diferencial das hepatoesplenomegalias. In: Leão E, Mota JAC, Corrêa EJ, Viana MB. *Pediatria ambulatorial.* 4ª ed. Belo Horizonte: Coopmed;2005:267-73.
59. Mills ML. Life-threatening complications of sickle cell disease in children. *JAMA.* 1985 Sep 20;254(11):1487-91.

60. Ministério da Saúde - Sistema de informações de saúde – Brasil, 2005. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php> Acessado em 06 de maio de 2008.
61. Moores DC, McKee MA, Wang H, Fischer JD, Smith JW, Andrews HG. Pediatric laparoscopic splenectomy. *J Pediatr Surg.* 1995 Aug;30(8):1201-5.
62. Mortelé KJ, Mortelé B, Silverman SG. CT features of the accessory spleen. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Dec;183(6):1653-7.
63. Murao M, Viana MB. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005 May;38(5):675-82.
64. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health (NIH). Sickle cell anemia: Who is at risk? Disponível em: www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Sca/SCA_WholsAtRisk.html. Acessado em 03 de novembro de 2006.
65. National Institute of Health. The management of sickle cell disease. NIH Publication, 2002; 18:119-122.
66. Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bégué P, Belloy M, Benkerrou M, Ducrocq R, Maier-Redelsperger M, de Montalembert M, Quinet B, Elion J, Feingold J, Girot R. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Haematol.* 2000 Sep;65(3):155-64.
67. Nouri A, de Montalembert M, Revillon Y, Girot R. Partial splenectomy in sickle cell syndromes. *Arch Dis Child.* 1991 Sep;66(9):1070-2.
68. O'Brien RT, McIntosh S, Aspnes GT, Pearson HA. Prospective study of sickle cell anemia in infancy. *J Pediatr.* 1976 Aug;89(2):205-10.
69. Owusu-Ofori S, Riddington C. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003425.
70. Paixão MC, Ferraz MHC, Januário JN, Viana MB. Reliability of isoelectrofocusing for the detection of HbS, HbC, and HbD in a pioneering population-based program of newborn screening in Brazil. *Hemoglobin.* 2001 Aug; 25(3):297-303.

71. Pappo A, Buchanan GR. Acute splenic sequestration in a 2-month-old infant with sickle cell anemia. *Pediatrics*. 1989 Sep;84(3):578-9.
72. Pashankar FD, Carbonella J, Bazy-Asaad A, Friedman A. Prevalence and risk factors of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):777-82.
73. Pearson HA, Cornelius EA, Schwartz AD, Zelson JH, Wolfson SL, Spencer RP. Transfusion-reversible functional asplenia in young children with sickle-cell anemia. *N Engl J Med*. 1970 Aug 13;283(7):334-7.
74. Pearson HA, Gallagher D, Chilcote R, Sullivan E, Wilimas J, Espeland M, Ritchey AK. Developmental pattern of splenic dysfunction in sickle cell disorders. *Pediatrics*. 1985 Sep;76(3):392-7.
75. Pearson HA, McIntosh S, Ritchey AK, Lobel JS, Rooks Y, Johnston D. Developmental aspects of splenic function in sickle cell diseases. *Blood*. 1979 Mar;53(3):358-65.
76. Pearson HA, Spencer RP, Cornelius EA. Functional asplenia in sickle-cell anemia. *N Engl J Med*. 1969 Oct 23;281(17):923-6.
77. Pegelow CH, Wilson B, Overturf GD, Tigner-Weekes L, Powars D. Infection in splenectomized sickle cell disease patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 1980 Feb;19(2):102-5.
78. Petroianu A. Cirurgia do baço. In: Petroianu A. *Clínica Cirúrgica*. Rio de Janeiro: Revinter;2001:429-442.
79. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Nov;84(6):363-76.
80. Powars DR, Schroeder WA, Weiss JN, Chan LS, Azen SP. Lack of influence of fetal hemoglobin levels or erythrocyte indices on the severity of sickle cell anemia. *J Clin Invest*. 1980 Mar;65(3):732-40.
81. Powars DR, Weiss JN, Chan LS, Schroeder WA. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? *Blood*. 1984 Apr;63(4):921-6.
82. Powars DR. Natural history of sickle cell disease--the first ten years. *Semin Hematol*. 1975 Jul;12(3):267-85.

83. Powell RW, Levine GL, Yang YM, Mankad VN. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: early detection and treatment. *J Pediatr Surg.* 1992 Feb; 27(2):215-8.
84. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Brasília: PNUD-Brasil; 2002. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/atlas/> Acessado em 09 de maio de 2008.
85. Rao S, Gooden S. Splenic sequestration in sickle cell disease: role of transfusion therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1985 Fall; 7(3):298-301.
86. Reddy VS, Phan HH, O'Neill JA, Neblett WW, Pietsch JB, Morgan WM, Cywes R. Laparoscopic versus open splenectomy in the pediatric population: a contemporary single-center experience. *Am Surg.* 2001 Sep;67(9):859-64.
87. Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003427.
88. Roberts JG, Wisbey ML, Newcombe RG, Leach KG, Baum M. Prediction of human spleen size by computer analysis of splenic scintigrams. *Br J Radiol.* 1976 Feb;49(578):151-5.
89. Rogers DW, Clarke JM, Cupidore L, Ramlal AM, Sparke BR, Serjeant GR. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease. *Br Med J.* 1978 Jun 10;1(6126):1515-6.
90. Rogers DW, Vaidya S, Serjeant GR. Early splenomegaly in homozygous sickle-cell disease: An indicator of susceptibility to infection. *Lancet.* 1978 Nov 4;2(8097):963-5.
91. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) - Calendário de Vacinação 2008. Disponível em: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=21&id_detalhe=2619&tipo_detalhe=s. Acessado em 23 de maio de 2008.
92. Seeler RA, Shwiaki MZ. Acute splenic sequestration crises (ASSC) in young children with sickle cell anemia. Clinical observations in 20 episodes in 14 children. *Clin Pediatr (Phila).* 1972 Dec;11(12):701-4.
93. Seeler RA. Deaths in children with sickle cell anemia. A clinical analysis of 19 fatal instances in Chicago. *Clin Pediatr (Phila).* 1972 Nov;11(11):634-7.

94. Serjeant GR, Serjeant BE. Management of sickle cell disease; lessons from the Jamaican Cohort Study. *Blood Rev.* 1993 Sep;7(3):137-45.
95. Serjeant GR. The role of preventive medicine in sickle cell disease. The Watson Smith lecture. *J R Coll Physicians Lond.* 1996 Jan-Feb;30(1):37-41.
96. Serjeant GR. Chronic transfusion programmes in sickle cell disease: problem or panacea? *Br J Haematol.* 1997 May;97(2):253-5.
97. Serjeant GR. The spleen. In: Serjeant GR. *Sickle Cell Disease.* 2 ed., Oxford: Oxford Medical Publication; 1992:135-52.
98. Shotton D, Crockett CL Jr, Leavell BS. Splenectomy in sickle cell anemia: report of a case and review of the literature. *Blood.* 1951 Apr;6(4):365-71.
99. Singer DB. Postsplenectomy sepsis. *Perspect Pediatr Pathol.* 1973;1:285-311.
100. Sprague CC, Paterson JC. Role of the spleen and effect of splenectomy in sickle cell disease. *Blood.* 1958 Jun;13(6):569-81.
101. Steinberg MH, Rodgers GP. Pharmacologic modulation of fetal hemoglobin. *Medicine (Baltimore).* 2001 Sep;80(5):328-44.
102. Stevens AR Jr. Splenectomy in sickle cell anemia. *Arch Intern Med.* 1970 May;125(5):883-4.
103. Stevens MC, Hayes RJ, Vaidya S, Serjeant GR. Fetal hemoglobin and clinical severity of homozygous sickle cell disease in early childhood. *J Pediatr.* 1981 Jan;98(1):37-41.
104. Stewart WB. Sickle cell anemia. Report of a case with splenectomy. *Am J Dis Child.* 1927;34:72-80.
105. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2004 Oct 9-15;364(9442):1343-60.
106. Sullivan JL, Ochs HD, Schiffman G, Hammerschlag MR, Miser J, Vichinsky E, Wedgwood RJ. Immune response after splenectomy. *Lancet.* 1978 Jan 28;1(8057):178-81.
107. Svarch E, Nordet I, Valdés J, González A, Machín S, de la Torre E. Partial splenectomy in children with sickle cell disease. *Haematologica.* 2003 Feb;88(2):222-3.
108. Thibault C, Mamazza J, Létourneau R, Poulin E. Laparoscopic splenectomy: operative technique and preliminary report. *Surg Laparosc Endosc.* 1992 Sep;2(3):248-53.

109. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Aug 28-Sep 4;285(6342):633-5.
110. Tomlinson WJ. Abdominal crises in uncomplicated sickle cell anemia: a clinico-pathologic study of eleven cases with a suggested explanation of their cause. *Am J Med Sci*. 1945;209:722-41.
111. Topley JM, Rogers DW, Stevens MC, Serjeant GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1981 Oct;56(10):765-9.
112. Tulman S, Holcomb GW 3rd, Karamanoukian HL, Reynhout J. Pediatric laparoscopic splenectomy. *J Pediatr Surg*. 1993 May;28(5):689-92.
113. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988 Jun;81(6):749-55.
114. Walterspiel JN, Rutledge JC, Bartlett BL. Fatal acute splenic sequestration at 4 months of age. *Pediatrics*. 1984 Apr;73(4):507-8.
115. Winkelstein JA. Pneumococcal infections in sickle cell disease. *J Pediatr*. 1977 Sep;91(3):521-2.
116. Wollstein M, Kreidel KV. Sickle Cell Anemia. *Am J Dis Child*. 1928;36:998.
117. Wright JG, Hambleton IR, Thomas PW, Duncan ND, Venugopal S, Serjeant GR. Postsplenectomy course in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1999; 134(3):304-9.
118. Zago MA, Bottura C. Splenic function in sickle-cell diseases. *Clin Sci (Lond)*. 1983 Sep;65(3):297-302.
119. Zago MA, Covas DT, Figueiredo MS, Bottura C. Red cell pits appear preferentially in old cells after splenectomy. *Acta Haematol*. 1986;76(1):54-6.
120. Zago MA. Anemia Falciforme e Doença Falciforme. In Ministério da Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população afro-descendente. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde; 2001.
121. Zago MA. The evaluation of spleen function in man. *Braz J Med Biol Res*. 1989;22(2):159-69.

9. Anexos

Anexo 1 – Formulário utilizado na coleta de dados

Projeto de pesquisa: “Seqüestro esplênico agudo em crianças com Anemia Falciforme: avaliação dos eventos e suas repercussões em pacientes triados pelo teste do pezinho e acompanhados na Fundação Hemominas em Belo Horizonte – MG”

Questionário para formulação de banco de dados - Número: _____

1. Identificação

Registro Hemominas: _____ Data de nascimento: _____

Nome: _____

Sexo: masculino _____ feminino _____

Resultado do teste do pezinho: _____

Tipo de hemoglobinopatia: _____ (01 ano de vida)

2. Valores hematológicos basais (medidas mais próximas de 2 anos de vida, na ausência de processos infecciosos ou crise algica) e 3 meses após transfusões.

Eletroforese de Hb S: _____ S: _____

Data: _____ F: _____ Data: _____ F: _____

A2: _____ A2: _____

Hemoglobina: _____ Data: _____ Leucócitos: _____ Data: _____

_____ Data: _____ _____ Data: _____

_____ Data: _____ _____ Data: _____

_____ Data: _____ _____ Data: _____

Reticulócitos: _____ Data: _____ Plaquetas: _____ Data: _____

_____ Data: _____ _____ Data: _____

_____ Data: _____ _____ Data: _____

_____ Data: _____ _____ Data: _____

3. Tamanho do baço: (medidas mais próximas de 1 ano de vida, na ausência de processos infecciosos ou crise algica)

_____ Data: _____ _____ Data: _____

_____ Data: _____ _____ Data: _____

_____ Data: _____ _____ Data: _____

4. Faz uso de Penicilina profilática: Não _____ Sim _____
5. Impressão da adesão: Ruim: _____ Boa _____
6. Vacinação antipneumocócica: Não _____ Sim _____ Data: _____
7. Vacinação anti-hemófilo: Não _____ Sim _____ Data: _____
8. Seqüestro esplênico agudo: Não _____ Sim _____

9. Evento 1

Data: _____ Assistência médica: Não ___ Sim ___ Local: _____

Tamanho máximo do baço durante a crise: _____

Sintomas associados: Não _____

IVAS _____

Gastroenterite _____

Crise álgica _____

Síndrome torácica _____

Outros ___ Qual: _____

Valores hematológicos no início da crise: Hemoglobina _____ Plaquetas _____

Reticulócitos _____ Leucócitos _____

Tempo de duração dos sintomas: _____ Número de transfusões: _____

Óbito secundário ao seqüestro esplênico: Não _____ Sim _____ Data: _____

Tratamentos realizados: Esplenectomia: Não _____ Sim _____ Data: _____

Hipertransfusão: Não _____ Sim _____

Período: _____

Número de transfusões: _____

Observação clínica isolada: Não _____ Sim _____

Recorrência de eventos: Não _____ Sim _____

Observações:

Evento: _____

(Colher mesmos dados do evento 1)

Anexo 2 – Aprovação pela Câmara Departamental do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG

Belo Horizonte, 28 de abril de 2006

Parecer da Câmara Departamental no 25/06

Relator: Marcos José Burle de Aguiar

Título: Seqüestro esplênico agudo em crianças com anemia falciforme: avaliação dos eventos e suas repercussões em pacientes triados pelo teste do pezinho e acompanhados na Fundação Hemominas em Belo Horizonte – MG.

Interessados: Prof. Dr. Marcos Borato Viana, Dra Mitiko Murao, Dr. Paulo do Val Rezende.

Mérito:

A anemia falciforme é a doença hereditária mais comum no Brasil. Sua prevalência é maior nas áreas de maior concentração de afro-descendentes. Apresenta taxas de mortalidade elevadas, principalmente nos primeiros anos de vida. Uma de suas complicações mais frequentes e de conseqüências graves é o seqüestro esplênico, que pode levar ao óbito. O tratamento do episódio agudo é baseado no diagnóstico precoce, suporte clínico e transfusão de concentrado de hemáceas. O manejo subsequente ainda é objeto de controversias.

Apesar do grande número de pacientes já em acompanhamento desde a introdução da triagem neonatal em Minas Gerais e no Brasil, a literatura sobre o seqüestro ainda é proveniente de países estrangeiros.

O objetivo geral deste trabalho é determinar a freqüência do seqüestro esplênico agudo na evolução da doença falciforme em crianças diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal do estado de Minas Gerais e acompanhadas no ambulatório de hemoglobinopatias do Hemocentro de Belo Horizonte (Hemominas).

Seus objetivos específicos são:

Conhecer a freqüência do seqüestro esplênico agudo, bem como sexo e idade dos pacientes na ocasião dos episódios.

Avaliar as características clínicas dos eventos, mortalidade nos primeiros episódios, recorrência de eventos e mortalidade nos mesmos.

Verificar os tratamentos realizados, indicações de esplenectomia, idade na época cirúrgica e necessidade de transfusão.

Estudar a possível associação do seqüestro esplênico agudo com o nível de hemoglobina, porcentagem de hemoglobina fetal, contagens basais de leucócitos, plaquetas e reticulócitos.

Trata-se de trabalho retrospectivo, factível e com resultados importantes para sistematizar o seguimento dos pacientes.

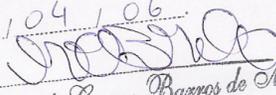
Não há problemas éticos e o Termo de consentimento livre e esclarecido está em acordo com a legislação brasileira.

Parecer: pelo exposto sou pela aprovação do Projeto, sem ressalvas.

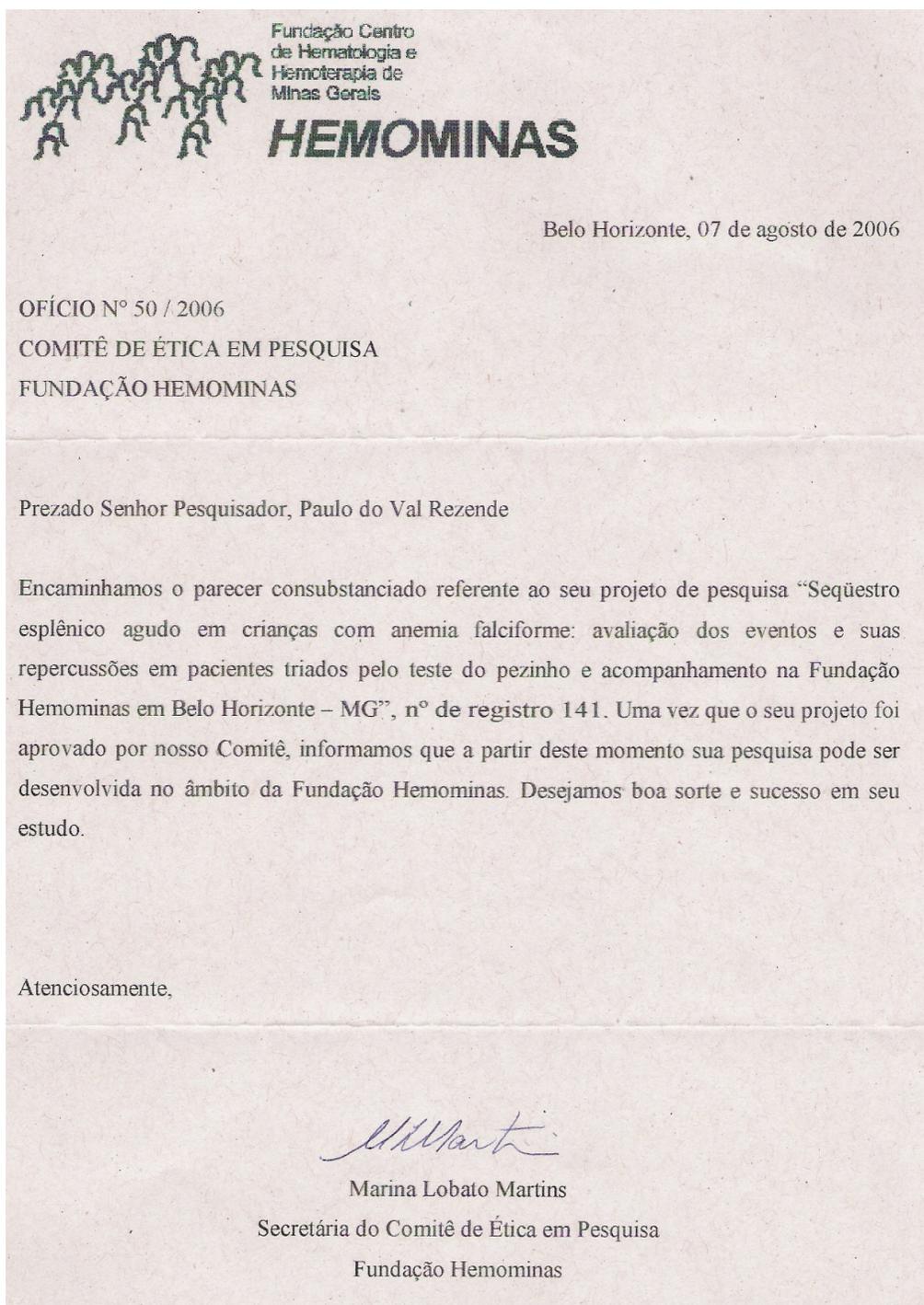
Atenciosamente,

Marcos José Burle de Aguiar

Aprovado o parecer do relator
em 28/04/06


Prof.ª Maria do Carmo Barros de Melo
Subchefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina / UFMG

Anexo 3 – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas





PARECER CONSUBSTANCIADO

1. Título do Projeto de Pesquisa:
Sequestro esplênico agudo em crianças com anemia falciforme: avaliação dos eventos e suas repercussões em pacientes triados pelo teste do pezinho e acompanhados na Fundação Hemominas em Belo Horizonte - MG

SUJEITOS DA PESQUISA

2. Número de sujeitos
No Centro: 350
Total: 350

3. Grupos Especiais: Menor de 18 anos (X) Portador de deficiência mental ()
Embrião/feto () Relação de dependência (militares, presidiários...) ()
Outros () Não se aplica ()

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

4. Nome: Paulo do Val Rezende

5. Instituição a que pertence:

INSTITUIÇÃO (ÕES) ONDE SERÁ REALIZADO

6. Nome: Fundação Hemominas

7. Unidade/Órgão: Hemocentro

8. Participação Estrangeira: Sim () Não (X)

9. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (X) Nacional () internacional ()

PATROCINADOR Não se aplica (X)

10. Nome:

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

11. Data de Entrada: 08/05/06

12. Registro no CEP: 141

13. Objetivos:

- Determinar a frequência do sequestro esplênico agudo (SEA) na evolução na doença falciforme em pacientes do ambulatório de hemoglobinopatias da Fundação Hemominas e distribuição por sexo e idade;
- Avaliar a característica clínica, mortalidade e recorrência dos eventos;
- Verificar os tratamentos realizados, indicações de esplenectomia, idade na época da cirurgia e necessidades transfusionais;
- Estudar possível associação do SEA com o nível de hemoglobina, percentagem de hemoglobina fetal, contagens basais de leucócitos, plaquetas e reticulócitos.

14. Sumário do projeto:

Todas as crianças com triagem positiva para doença falciforme (teste do pezinho) são referenciadas para uma das unidades da Fundação Hemominas. Estas são acompanhadas trimestralmente, com assistência de equipe multiprofissional e em toda consulta hematológica há registro de todas as intercorrências do período avaliado, em formulário próprio, incluindo os episódios de crises dolorosas, episódios infecciosos e crises de sequestro esplênico agudo, com suas características e condutas realizadas.

Pretende-se levantar os dados dos prontuários dos pacientes portadores de doença falciforme, triados pelo teste do pezinho no período entre março de 1998 e dezembro de 2006, acompanhados na Fundação Hemominas. Será realizada uma comparação entre os dados dos pacientes que apresentaram um ou mais episódios de SEA com os demais pacientes sem relato de SEA, no intuito de estudar a possível associação do SEA com o nível de hemoglobina, percentagem de hemoglobina fetal, contagens basais de leucócitos, plaquetas e reticulócitos.

Com esse estudo, pretende-se conhecer a prevalência do SEA em nosso meio e as possíveis repercussões desses eventos. A análise dos dados em nossa casuística poderia revelar as condutas e verificar as tendências de manejo clínico/cirúrgico adotadas em nosso meio. A divulgação das características do SEA e seu correto manejo clínico entre pediatras e familiares seria um acréscimo ao rápido diagnóstico e abordagem terapêutica adequada.

15. Comentários dos relatores

16. Parecer:

Aprovado (X)

Pendência ()

Não Aprovado ()

Data: 07/06/06

Data: 05/06/2006

Data:

17. Encaminhamento a CONEP:

19. Coordenador

Os dados acima para registro ()

O projeto para apreciação ()

Data:

Susie Dutra

Assinatura

Susie Dutra
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
Fundação Hemominas

Anexo 4: Banco de dados para curvas de sobrevida e testes estatísticos

Ident	Sex	HbF	Hb	Leu	Ret	Plaq	BaçPalp	Res	SEA	nSEA	IdSEA1	Ób	Idób	Sobrev	tSEA1
1	M	14	7.25	7000	5	506000	N	I	S	2	14.4	0	.	83.5	14.4
2	F	14	8.33	12750	18	304250	N	I	N	0	.	0	.	82.9	82.9
3	F	14	8.57	9467	9	200000	S	I	N	0	.	1	65.3	65.3	65.3
4	F	22	9.05	13650	6	366500	N	I	N	0	.	0	.	82.9	82.9
5	F	19	10.5	10300	2	353500	S	I	S	2	23.5	0	.	82.7	23.5
6	M	11	6.6	22350	20	258000	S	I	N	0	.	0	.	82.8	82.8
7	F	16	8.9	17900	4	477000	N	I	N	0	.	0	.	82.7	82.7
8	M	26	8.4	5150	7	408500	S	I	N	0	.	0	.	82.6	82.6
9	M	40	11.7	9200	6	350000	S	I	S	1	74.3	0	.	82.8	74.3
10	M	24	7.38	17850	16	390250	S	I	N	0	.	0	.	81.6	81.6
11	M	63	8.83	12300	14	331000	N	I	N	0	.	0	.	81.7	81.7
12	M	8	7.4	15150	10	396500	N	I	N	0	.	0	.	81.1	81.1
13	F	15	8.33	17633	15	251667	N	I	N	0	.	0	.	80.8	80.8
14	F	20	7.65	16750	17	167000	S	C	N	0	.	0	.	80.4	80.4
15	F	18	7.8	11500	21	400000	S	C	S	5	30.3	0	.	80.5	30.3
16	M	.	7.33	18600	14	260333	S	I	N	0	.	0	.	81.3	81.3
17	M	10	7.9	9000	15	292000	S	I	N	0	.	0	.	79.7	79.7
18	F	14	7.6	13450	19	345500	S	C	N	0	.	0	.	81	81
19	M	0	5.4	17800	19	242000	S	I	N	0	.	0	.	79.3	79.3
20	M	18	6.7	20333	19	567000	N	C	N	0	.	0	.	78.9	78.9
21	M	18	6.9	16575	17	248500	S	C	S	2	11	0	.	79	11
22	F	14	7.4	12700	22	295000	N	C	N	0	.	0	.	78.4	78.4
23	M	27	6.6	30800	10	659500	N	I	N	0	.	0	.	78.4	78.4
24	M	9	7.5	15900	15	376500	S	C	S	1	10.8	0	.	78.2	10.8
25	M	7	7.3	17300	20	311000	S	I	S	2	8.3	0	.	78.1	8.3
26	M	44	11.4	11050	2	371000	N	I	N	0	.	0	.	78.2	78.2
27	M	N	I	N	0	.	1	4.3	4.3	4.3
28	M	.	9.3	10167	10	378333	S	I	N	0	.	0	.	77.6	77.6
29	F	3	9.1	20150	16	515000	N	C	S	3	4.9	0	.	77.1	4.9
30	M	8	7.53	13767	17	702333	N	I	S	2	14.3	0	.	77.3	14.3
31	M	30	8.6	16100	16	426000	N	C	N	0	.	0	.	77.2	77.2
32	M	30	8.55	13900	10	303000	S	C	N	0	.	0	.	76.8	76.8
33	F	17	9.63	13567	8	369000	N	C	N	0	.	0	.	76.3	76.3
34	F	17	6.47	22267	17	385000	N	I	N	0	.	0	.	76.3	76.3
35	F	18	9.63	7233	7	375667	N	I	S	1	66.5	0	.	76.3	66.5
36	F	38	9.5	5650	14	204000	S	C	S	1	28	0	.	75.1	28
37	F	24	7.67	12133	15	446667	S	I	N	0	.	0	.	75.4	75.4
38	F	34	9.13	10000	7	243667	S	C	S	1	18.2	0	.	75.4	18.2
39	F	.	7.2	15500	16	487000	N	I	N	0	.	0	.	75	75
40	F	24	8.73	17100	18	414667	N	I	N	0	.	0	.	74.8	74.8
41	M	30	10.27	9967	3	338333	N	C	N	0	.	0	.	75.4	75.4
42	F	0	7.8	25567	8	503000	S	C	S	1	18.8	0	.	74.9	18.8
43	F	13	6.7	18900	15	322000	S	C	N	0	.	0	.	76.1	76.1
44	M	9	7.9	8600	14	383000	N	C	S	3	18.9	0	.	74	18.9

Anexo 4: Banco de dados para curvas de sobrevida e testes estatísticos

Ident	Sex	HbF	Hb	Leu	Ret	Plaq	BaçPalp	Res	SEA	nSEA	IdSEA1	Ób	Idób	Sobrev	tSEA1
45	M	29	11.4	10167	2	364667	N	C	N	0	.	0	.	73.8	73.8
46	F	22	6.53	19067	16	499667	S	I	N	0	.	1	1.5	1.5	1.5
47	F	5	6.3	18500	22	539000	N	I	N	0	.	0	.	74	74
48	M	48	12.45	13800	1	294500	N	C	N	0	.	0	.	72.2	72.2
49	F	32	10.05	9400	15	299000	S	I	S	2	15.4	0	.	72.2	15.4
50	M	34	8.77	15033	16	517000	S	I	N	0	.	0	.	72.1	72.1
51	M	26	8.87	13467	13	595667	S	I	N	0	.	0	.	72.1	72.1
52	F	20	7.1	17300	22	436000	S	I	N	0	.	0	.	71.6	71.6
53	M	18	7.57	17667	16	266667	S	I	N	0	.	0	.	71.9	71.9
54	F	18	8.03	14833	13	268000	N	I	N	0	.	0	.	74.4	74.4
55	F	26	8.67	13000	14	281333	N	I	N	0	.	0	.	71.5	71.5
56	F	8	6.8	16000	18	432000	S	I	N	0	.	0	.	71.4	71.4
57	M	7	8.5	8300	16	353000	N	I	S	4	12.4	0	.	71.1	12.4
58	F	22	7.37	12300	15	297000	N	I	N	0	.	0	.	71	71
59	M	28	7.2	15500	15	294500	N	I	N	0	.	0	.	70.8	70.8
60	F	26	9.2	11050	8	444500	N	I	S	1	17.5	0	.	70.5	17.5
61	M	9	6.5	24700	21	573000	N	C	N	0	.	0	.	70.3	70.3
62	M	11	6.2	15050	.	331000	S	C	S	4	11.8	0	.	70.2	11.8
63	F	7	7.8	13400	21	253000	N	I	S	2	7.7	0	.	70.7	7.7
64	M	19	8.7	21900	16	388000	N	C	N	0	.	1	60	60	60
65	F	26	8.23	12767	14	352333	S	I	N	0	.	0	.	70.7	70.7
66	M	22	7.3	12450	19	348000	S	I	S	2	9.9	0	.	69.5	9.9
67	M	11	8.3	20800	20	212667	S	I	N	0	.	0	.	69.8	69.8
68	F	24	7.27	16333	14	294667	N	I	N	0	.	0	.	69.2	69.2
69	M	10	5.63	22033	19	179667	S	I	N	0	.	0	.	69.3	69.3
70	F	10	7.8	26300	18	262000	S	I	N	0	.	0	.	69	69
71	M	15	6.07	14400	18	470000	N	I	S	1	8.1	0	.	68.9	8.1
72	F	30	9.47	10100	16	192667	S	C	S	1	27.2	0	.	68.1	27.2
73	F	21	9.4	16200	14	637000	S	I	S	2	18.3	0	.	67.8	18.3
74	M	17	7.8	24325	17	456000	S	I	S	1	6.7	0	.	67.5	6.7
75	F	22	7.8	14600	12	423667	S	I	S	1	33.9	0	.	66.9	33.9
76	F	.	8.4	11000	22	471000	N	I	N	0	.	0	.	66.9	66.9
77	M	.	7.7	7550	15	429000	N	C	N	0	.	0	.	66	66
78	M	30	7.55	10200	18	369500	N	I	N	0	.	0	.	66.1	66.1
79	M	23	7.4	14600	16	342000	N	I	N	0	.	0	.	66.8	66.8
80	M	30	8.75	18150	4	291000	N	I	N	0	.	0	.	65.7	65.7
81	M	19	9.2	12050	14	451500	N	I	S	1	42.1	0	.	65.8	42.1
82	F	23	9.2	9033	12	281000	N	I	S	2	37.7	0	.	65.5	37.7
83	M	17	7.03	10300	13	440000	S	I	S	1	27.7	0	.	65.3	27.7
84	M	12	6.95	14400	17	180500	N	I	N	0	.	0	.	78.3	78.3
85	F	15	7.8	18300	17	282500	N	I	N	0	.	0	.	64.8	64.8
86	F	15	8	23300	16	605000	S	I	S	3	10.5	0	.	65.1	10.5
87	M	23	7.1	11333	13	403333	N	I	N	0	.	0	.	64.2	64.2
88	M	.	9.3	13500	19	321000	N	I	N	0	.	1	26.9	26.9	26.9

Anexo 4: Banco de dados para curvas de sobrevida e testes estatísticos

Ident	Sex	HbF	Hb	Leu	Ret	Plağ	BaçPalp	Res	SEA	nSEA	IdSEA1	Ób	Idób	Sobrev	tSEA1
89	F	12	7.05	20550	12	511500	N	I	N	0	.	0	.	64	64
90	M	35	9.78	18100	9	421750	N	I	N	0	.	0	.	63.6	63.6
91	F	16	8.1	24300	16	430000	S	C	N	0	.	0	.	63.7	63.7
92	M	20	6.6	14100	10	311500	S	C	N	0	.	0	.	63.7	63.7
93	F	30	7.7	25833	19	287667	N	I	N	0	.	0	.	63.4	63.4
94	F	.	7.3	17000	5	171000	N	I	N	0	.	1	9.7	9.7	9.7
95	M	11	7.3	15750	11	286500	N	C	N	0	.	0	.	62.8	62.8
96	F	11	7	12900	17	467000	S	I	S	4	11.5	0	.	62.9	11.5
97	M	11	6.73	27600	20	416000	S	I	N	0	.	0	.	62.7	62.7
98	F	18	7.55	14750	18	289500	S	I	N	0	.	0	.	62.4	62.4
99	F	9	8.1	9300	5	391000	N	I	S	4	16.2	0	.	61.8	16.2
100	M	25	7.4	24675	19	648250	N	I	N	0	.	1	31.3	31.3	31.3
101	F	N	I	S	1	4.5	1	7.1	7.1	4.5
102	M	20	7.85	17350	17	317000	S	C	N	0	.	0	.	61.3	61.3
103	F	16	8.5	8200	16	333000	S	I	S	1	36.3	0	.	61.6	36.3
104	M	38	9.85	19000	6	461500	N	C	N	0	.	0	.	60.9	60.9
105	F	32	9.27	7700	9	556000	N	I	S	2	22	0	.	60.6	22
106	M	.	8.53	10267	9	183667	S	I	S	3	15.9	0	.	60.2	15.9
107	M	26	6.8	19200	18	443000	N	I	N	0	.	0	.	60.8	60.8
108	M	28	8.7	8600	13	367500	S	C	S	3	27.3	0	.	59.5	27.3
109	M	29	10.1	13800	5	289500	S	I	S	1	28.2	0	.	59.7	28.2
110	M	11	6.7	21000	10	382000	N	I	N	0	.	0	.	59.8	59.8
111	M	10	5.53	21800	19	276000	S	I	N	0	.	0	.	58.6	58.6
112	M	33	6.7	11100	15	132000	S	I	S	1	19.3	0	.	58.4	19.3
113	M	33	9.6	7900	8	298000	N	I	S	2	27.8	0	.	58.3	27.8
114	F	27	9.65	11000	5	376500	N	I	S	1	51.1	0	.	58.4	51.1
115	F	39	11.3	11400	.	325000	S	C	N	0	.	0	.	57.8	57.8
116	M	29	7.95	14400	13	261500	S	I	N	0	.	0	.	57.7	57.7
117	F	45	12.15	10550	1	473000	N	C	N	0	.	0	.	57.5	57.5
118	F	19	7.6	15000	20	397500	N	I	S	1	6.7	0	.	57.6	6.7
119	F	22	8	15100	18	385000	N	I	S	3	18.3	1	26.8	26.8	18.3
120	F	11	7.1	13100	12	249000	S	I	S	1	11.5	0	.	56.6	11.5
121	M	20	7.35	21650	20	436000	N	C	N	0	.	0	.	56.3	56.3
122	F	33	10.57	12533	4	398667	N	I	N	0	.	0	.	56.5	56.5
123	F	13	6.87	15767	19	271000	S	C	N	0	.	0	.	56.2	56.2
124	F	15	7.13	18167	15	335333	S	C	S	1	8.8	0	.	56	8.8
125	M	34	9.55	7600	14	367000	S	I	S	3	18.3	0	.	55.6	18.3
126	F	.	6.15	12800	5	330000	S	I	N	0	.	1	10	10	10
127	M	33	7.5	9850	9	354000	S	C	N	0	.	0	.	55.9	55.9
128	F	36	10	13450	4	265500	N	I	N	0	.	0	.	55	55
129	M	.	7.6	11933	12	292000	S	C	S	3	20.8	0	.	54.3	20.8
130	F	16	8.32	20000	12	417667	N	I	N	0	.	0	.	54.2	54.2
131	F	32	8.97	7967	6	399333	N	I	S	1	18	0	.	54.4	18
132	F	30	8.28	19750	12	345000	N	I	N	0	.	0	.	55.2	55.2

Anexo 4: Banco de dados para curvas de sobrevida e testes estatísticos

Ident	Sex	HbF	Hb	Leu	Ret	Plaq	BaçPalp	Res	SEA	nSEA	IdSEA1	Ób	Idób	Sobrev	tSEA1
133	M	28	8.65	15300	10	425500	N	I	N	0	.	0	.	54	54
134	F	11	8.52	24675	17	417500	N	I	N	0	.	0	.	56.6	56.6
135	F	24	8.9	21150	14	327667	S	I	N	0	.	0	.	53.7	53.7
136	M	N	I	N	0	.	1	5.7	5.7	5.7
137	F	19	7.4	22800	18	289000	S	I	S	1	10.7	0	.	53.5	10.7
138	F	19	7.45	23300	18	327500	N	I	N	0	.	0	.	53	53
139	M	27	8.5	10400	11	290000	N	I	N	0	.	0	.	52.6	52.6
140	M	30	6.83	13567	13	281000	N	I	S	1	12.9	0	.	52.3	12.9
141	F	24	9.65	13450	15	454500	N	I	S	2	47.5	0	.	51.6	47.5
142	F	32	10.35	20600	13	317000	N	I	S	3	21.6	0	.	51.7	21.6
143	M	16	8.5	21667	11	283000	S	I	S	1	17.8	0	.	51.5	17.8
144	M	15	6.7	10200	17	275000	N	I	S	1	7.7	0	.	51.3	7.7
145	F	35	8.45	10400	6	341500	N	I	N	0	.	0	.	50.9	50.9
146	F	N	I	N	0	.	1	3.9	3.9	3.9
147	F	30	8.75	11100	6	344500	N	I	N	0	.	0	.	50.8	50.8
148	F	13	6.6	27053	16	374000	N	I	S	2	10.2	0	.	50.8	10.2
149	F	14	7.45	17700	16	302000	N	I	N	0	.	0	.	50.2	50.2
150	M	20	7.15	26950	18	495500	N	I	N	0	.	0	.	50.1	50.1
151	F	32	9.45	11200	6	247500	N	I	N	0	.	0	.	49.8	49.8
152	M	43	10.45	12400	13	257500	N	C	N	0	.	0	.	49.6	49.6
153	M	.	7.2	8900	7	157000	S	I	S	1	17.9	1	17.9	17.9	17.9
154	F	17	8.6	9600	17	525000	S	I	S	3	20.1	0	.	49	20.1
155	F	18	8.5	20400	21	598500	N	I	N	0	.	0	.	48.8	48.8
156	M	45	12	12667	2	432667	N	I	N	0	.	0	.	48.6	48.6
157	M	43	11.15	12350	9	480000	N	I	N	0	.	0	.	58.5	58.5
158	F	29	7.53	11633	14	420667	S	C	N	0	.	0	.	49	49
159	M	21	7.3	20100	16	489000	S	C	N	0	.	0	.	47.8	47.8
160	M	N	C	S	2	2.3	1	5.2	5.2	2.3
161	F	24	8	15300	13	406000	S	C	N	0	.	0	.	47.1	47.1
162	F	8	7.35	27850	19	463500	N	I	N	0	.	0	.	47.1	47.1
163	M	18	8.25	22600	12	439500	S	I	S	1	16.8	0	.	47.1	16.8
164	F	22	7.7	21600	18	249000	S	C	N	0	.	0	.	47	47
165	F	21	9.57	14000	7	247000	S	I	N	0	.	0	.	46.3	46.3
166	F	17	6.9	18900	21	212500	S	I	S	1	27.3	0	.	46.3	27.3
167	M	.	7.5	10800	16	464000	N	C	S	2	3.5	1	5.2	5.2	3.5
168	M	33	8.4	9200	5	285500	S	I	S	3	32.2	0	.	45.7	32.2
169	F	26	9.75	19250	16	459500	S	I	N	0	.	0	.	45.7	45.7
170	M	17	6.85	28400	19	594000	S	C	N	0	.	0	.	45.5	45.5
171	F	23	9.83	13433	7	339000	N	I	N	0	.	0	.	45.4	45.4
172	M	20	7.3	25700	23	389000	N	I	N	0	.	1	26.2	26.2	26.2
173	M	22	8.8	9200	12	255500	N	I	N	0	.	0	.	45.1	45.1
174	M	20	7.5	10700	8	325333	N	I	S	2	21.5	0	.	44.2	21.5
175	F	19	7.6	10600	7	521667	S	I	S	2	36.5	0	.	44	36.5
176	M	17	7.93	13967	14	358667	S	I	S	1	30.5	0	.	43.8	30.5

Anexo 4: Banco de dados para curvas de sobrevida e testes estatísticos

Ident	Sex	HbF	Hb	Leu	Ret	Plaq	BaçPalp	Res	SEA	nSEA	IdSEA1	Ób	Idób	Sobrev	tSEA1
177	M	.	7.5	11000	15	481000	N	I	S	2	16.6	1	20.8	20.8	16.6
178	F	18	8.1	10267	7	333000	S	I	N	0	.	0	.	43.5	43.5
179	M	15	8.85	16600	7	539000	N	I	N	0	.	0	.	43.5	43.5
180	M	39	10.17	6833	5	285000	S	I	N	0	.	0	.	45.3	45.3
181	F	25	8	13575	12	423250	S	C	N	0	.	0	.	43.3	43.3
182	F	28	9.03	12400	11	357667	S	I	S	3	36.8	0	.	43.4	36.8
183	M	23	7.45	9150	11	351500	N	C	S	5	16.3	0	.	42.7	16.3
184	M	4	6.2	20933	18	285333	S	I	S	1	15.3	0	.	42.6	15.3
185	F	25	8.2	11150	20	312000	S	I	N	0	.	0	.	41.9	41.9
186	F	10	7.8	14267	17	468000	N	I	N	0	.	0	.	42.1	42.1
187	F	23	7.53	13725	14	335500	S	I	N	0	.	0	.	42	42
188	M	14	7.9	19850	22	427500	N	C	N	0	.	0	.	42	42
189	M	13	7.57	23500	17	368667	S	C	N	0	.	0	.	41.6	41.6
190	F	22	9.17	20400	14	324333	S	I	N	0	.	0	.	41.7	41.7
191	M	13	8.27	19000	14	487250	N	I	S	2	9.7	0	.	41.4	9.7
192	F	20	8.3	17633	5	372333	S	I	S	2	31.1	0	.	41.3	31.1
193	M	35	8.83	9500	18	323667	S	I	S	2	19.1	0	.	41	19.1
194	M	23	8.2	9000	12	380000	N	I	N	0	.	1	21.6	21.6	21.6
195	F	9	7.55	8875	14	568000	N	I	N	0	.	0	.	40.4	40.4
196	M	20	9.3	12000	8	511000	N	I	S	1	22.5	0	.	40.2	22.5
197	F	27	10.4	9200	9	205000	S	I	N	0	.	0	.	41.3	41.3
198	F	28	8.73	19000	17	376667	N	C	N	0	.	0	.	39.7	39.7
199	F	31	9.5	26900	.	255000	N	C	N	0	.	0	.	39.7	39.7
200	F	24	9.1	18167	16	468000	N	I	N	0	.	0	.	39.7	39.7
201	F	27	10.97	8367	10	272667	N	I	N	0	.	0	.	45	45
202	F	16	7.3	14667	13	358667	S	I	S	3	14.8	0	.	38.9	14.8
203	F	15	7.7	21500	31	236000	N	C	S	4	5.6	0	.	38.7	5.6
204	F	25	8.35	18850	12	370000	N	I	N	0	.	0	.	38.5	38.5
205	M	22	9.25	21950	13	465500	S	I	S	1	15.7	0	.	37.7	15.7
206	F	11	7.15	23650	19	445000	N	I	S	3	11.5	0	.	37	11.5
207	F	32	9.2	10800	4	282667	N	I	N	0	.	0	.	37	37
208	F	19	6.2	14800	21	255500	S	I	S	2	8.9	0	.	36.9	8.9
209	M	20	8.73	10967	8	294333	N	I	N	0	.	0	.	37.2	37.2
210	F	18	8.57	10600	5	396500	N	I	N	0	.	0	.	36.6	36.6
211	F	13	7.13	16033	12	386333	N	C	N	0	.	0	.	36.3	36.3
212	M	17	7	8500	16	467500	S	I	S	2	11.7	0	.	35.9	11.7
213	F	29	7.97	8533	17	279333	S	I	S	3	15.4	0	.	36	15.4
214	F	20	7.57	14300	10	499333	S	I	N	0	.	0	.	36.1	36.1
215	M	28	8.8	14400	13	325667	N	I	N	0	.	0	.	35.4	35.4
216	M	27	8.3	8900	19	356000	N	I	N	0	.	0	.	34.7	34.7
217	F	20	9.85	21975	13	393750	S	I	N	0	.	0	.	34.7	34.7
218	M	21	7.83	21733	13	194333	S	I	N	0	.	0	.	34.3	34.3
219	F	15	6.8	18700	20	421000	N	I	S	3	5.5	0	.	34.7	5.5
220	M	20	7.13	20533	20	452667	S	C	S	2	4.4	0	.	33.1	4.4

Anexo 4: Banco de dados para curvas de sobrevida e testes estatísticos

Ident	Sex	HbF	Hb	Leu	Ret	Plaq	BaçPalp	Res	SEA	nSEA	IdSEA1	Ób	Idób	Sobrev	tSEA1
221	M	31	8.4	9200	15	360000	N	I	N	0	.	0	.	32.8	32.8
222	F	34	8.33	9433	3	445333	S	I	N	0	.	0	.	32.7	32.7
223	M	44	11.63	13100	2	526000	N	I	N	0	.	0	.	32.4	32.4
224	F	33	9.83	14967	3	301667	N	I	N	0	.	0	.	32.3	32.3
225	F	27	6.83	17367	16	206333	S	I	N	0	.	0	.	32.3	32.3
226	F	15	6	16100	27	288000	N	C	N	0	.	0	.	30.3	30.3
227	M	28	9.47	16833	14	518000	N	I	N	0	.	0	.	31.5	31.5
228	M	19	8.03	23733	18	338333	S	I	N	0	.	0	.	32.2	32.2
229	F	30	9.33	8400	8	403000	S	I	N	0	.	0	.	30.7	30.7
230	M	17	7.8	9850	7	392000	N	I	S	1	23.6	0	.	31	23.6
231	M	.	7.45	18300	19	397000	S	I	S	3	8.3	0	.	30.7	8.3
232	F	15	6.7	27150	14	335500	S	I	S	1	16.8	0	.	30.4	16.8
233	F	38	9.73	12900	3	456000	S	I	N	0	.	0	.	30.5	30.5
234	M	21	8.97	13333	8	417333	S	C	N	0	.	0	.	29.8	29.8
235	F	15	6.7	15000	8	182000	S	I	N	0	.	0	.	29.8	29.8
236	F	21	7.13	16233	22	329000	N	I	N	0	.	0	.	29.6	29.6
237	F	23	8.17	19633	15	314667	S	I	N	0	.	0	.	29.7	29.7
238	M	24	8	15467	11	408333	S	I	N	0	.	0	.	29.5	29.5
239	M	22	7.97	20787	15	469667	N	I	N	0	.	0	.	29.4	29.4
240	M	.	6.85	15500	19	506500	N	I	S	1	10.7	0	.	29.1	10.7
241	M	.	8.75	15400	15	310000	S	C	N	0	.	0	.	28.5	28.5
242	F	.	9.8	16000	13	198000	S	C	S	2	16	0	.	27.3	16
243	M	.	6.7	15500	16	388000	S	I	N	0	.	1	8.6	8.6	8.6
244	M	.	7.43	19425	16	534750	N	C	N	0	.	0	.	26	26
245	M	.	7.37	15725	14	288000	S	I	N	0	.	0	.	26.8	26.8
246	F	13	7.4	26500	20	349000	S	I	N	0	.	0	.	25.3	25.3
247	F	35	9.65	11800	9	264500	N	I	S	1	11	0	.	25.3	11
248	M	31	8.2	10500	8	420000	N	I	N	0	.	0	.	25.1	25.1
249	F	37	9.45	12350	14	347500	N	I	N	0	.	0	.	25.1	25.1
250	M	47	12.5	9600	2	452000	N	C	N	0	.	0	.	25	25
251	F	30	11	9800	6	329000	N	I	N	0	.	0	.	24.8	24.8
252	F	32	9.8	13900	3	494000	N	I	N	0	.	0	.	24.5	24.5
253	F	38	9.23	13533	8	331333	N	C	S	1	23.3	0	.	24	23.3
254	F	18	6.2	24100	22	425000	S	I	N	0	.	0	.	25.5	25.5
255	M	24	7.9	21950	18	217500	S	I	S	1	11.9	0	.	37.9	11.9

Ident = Identificação da criança; Sex = Gênero da criança; HbF = Porcentagem de Hemoglobina fetal; Hb = média de concentração de hemoglobina (g/dL); Leu = leucometria média (n/mm³); Ret = média de reticulócitos (%); PlaQ = plaquetometria média(n/mm³); BaçPalp = baço basal palpável (sim ou não); Res = residência na capital (C) ou no Interior (I); SEA = seqüestro esplênico agudo (sim ou não); nSEA = número de episódios de SEA; IdSEA1 = idade (meses) quando do primeiro episódio de SEA; Ób = óbito (sim ou não); Idób = idade ao óbito; Sobrev = sobrevida total (meses); tSEA1 = tempo (meses) até o primeiro episódio de SEA ou tempo total de observação.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)