

Sobrevida y mortalidad en usuarios y no usuarios de hidroxiurea con enfermedad falciforme

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

Objetivo: estimar la sobrevida, la mortalidad y la causa de muerte de usuarios y no usuarios de hidroxiurea con enfermedad falciforme. Método: cohorte retrospectiva de 1980 a 2010 de pacientes internados en dos hospitales públicos brasileños. Se determinó la probabilidad de sobrevida con Kaplan-Meier, cálculos de sobrevida (SPSS versión 10.0), comparación entre curvas de sobrevida, método Log Rank. Nivel de significado $p=0,05$. Resultados: de 63 pacientes, 87% estaban con anemia falciforme, siendo que 39 usaban hidroxiurea, promedio de edad en la institución del fármaco de $20,0 \pm 10,0$ años y dosificación promedio de $17,37 \pm 5,4$ a $20,94 \pm 7,2$ mg/kg/día, elevando la hemoglobina fetal. En la comparación de usuarios y no usuarios de hidroxiurea, la curva de sobrevida fue mayor en los usuarios ($p=0,014$). Ocurrieron 10 muertes, edad promedio de 28,1 años, siendo la Insuficiencia Respiratoria Aguda la causa principal. Conclusión: la curva de sobrevida es mayor en los usuarios de hidroxiurea. Los resultados apuntan la importancia de que el enfermero incorpore los avances terapéuticos de la hidroxiurea en sus acciones asistenciales.

Descriptores: Sobrevida; Mortalidad; Hemoglobina Falciforme; Hydroxyurea; Enfermería.

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

² PhD, Profesor Asociado, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

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

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

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

Correspondencia:

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

Copyright © 2015 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial (CC BY-NC). Esta licencia permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de tu obra de modo no comercial, y a pesar de que sus nuevas obras deben siempre mencionarte y mantenerse sin fines comerciales, no están obligados a licenciar sus obras derivadas bajo las mismas condiciones.

Introducción

La enfermedad falciforme (EF) es un término genérico atribuido a un grupo de enfermedades hereditarias, con predominio de la hemoglobina S, y hace parte de las enfermedades genéticas de mayor frecuencia en la población humana⁽¹⁾. El cuadro clínico se caracteriza por dos procesos fisiopatológicos claves de la anemia falciforme: hemólisis y vaso-oclusión⁽²⁾. Esos procesos ocurren a partir del primer año de vida y, con el pasar de los años, debido a la cronicidad de la enfermedad, la gravedad se acentúa, lesionando diversos tejidos y órganos⁽³⁾.

Actualmente los avances en el tratamiento y los estudios de sobrevida con pacientes falciformes demuestran que la expectativa de vida viene mejorando considerablemente⁽⁴⁾. Entre las opciones terapéuticas disponibles, además del trasplante de médula ósea y la transfusión crónica, se destaca la hidroxiurea (HU)⁽⁵⁾, cuya acción puede aumentar los niveles de hemoglobina fetal produciendo mejoría de la severidad clínica y de los parámetros hematológicos, además de la reducción de las tasas de morbimortalidad de la enfermedad, con aumento de la sobrevida⁽⁶⁻⁷⁾.

En ese sentido se destaca el estudio realizado en los Estados Unidos y en Canadá con pacientes participantes del MSH (*The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia*), que permitió analizar el impacto del uso de la HU sobre la mortalidad, siendo registrada por los investigadores una reducción de 40% en la mortalidad ($p=0,04$) en los usuarios del medicamento en nueve años de acompañamiento⁽⁸⁾.

Frente a la gravedad de la EF y considerando la carencia de publicaciones de enfermería en esa temática⁽³⁻⁹⁾, específicamente con la HU, le compete al enfermero conocer los avances de esa terapéutica que viene contribuyendo para la reducción de la mortalidad y consecuentemente el aumento de la sobrevida de esa clientela. Evidencias publicadas han demostrado que el principal abordaje terapéutico en la anemia falciforme es tratar de alterar la producción de la hemoglobina S para hemoglobina fetal. Eso resulta en un menor grado de anemia hemolítica grave y menos síntomas⁽¹⁰⁾. Además de eso, ese fármaco demostró impacto en la sobrevida⁽¹¹⁾.

La contribución de este estudio es producir informaciones para que el enfermero las utilice en la vigilancia de la salud del paciente con enfermedad falciforme, desde la orientación sobre el fármaco hasta el monitoreo de la estrategia de autoadministración de la HU por el paciente. Así, el objetivo de este estudio fue estimar

la sobrevida, mortalidad y causa de muerte en usuarios y no usuarios de hidroxiurea con enfermedad falciforme.

Método

Se trata de un estudio de cohorte con recolección de datos retrospectiva, en pacientes con diagnóstico de enfermedad falciforme atendidos en dos hospitales públicos del estado de Mato Grosso del Sur, en el período de 1980 a 2010.

La recolección de datos fue realizada en los Servicios del Archivo Médico (SAME) de los referidos hospitales entre los meses de noviembre de 2010 y octubre de 2011, por medio de consulta a las fichas médicas de pacientes con hemoglobinopatías atendidos en los Servicios de Hematología. Fueron incluidos 63 pacientes, de todas las edades, con diagnóstico médico de enfermedad falciforme confirmado por electroforesis de hemoglobina, que se encuadraron en los criterios de inclusión. Fueron excluidos aquellos que presentaban otras hemoglobinopatías y característica falciforme.

La recolección de los datos fue realizada por una de las investigadoras del estudio por medio de un instrumento que contenía las siguientes variables: caracterización de la muestra (diagnóstico médico, sexo y edad); sobrevida (fecha del diagnóstico, tiempo de acompañamiento después de admisión en el servicio, resultados: muertes y abandono); uso o no de hidroxiurea (dosificación inicial y final, edad en el momento de la indicación del fármaco, niveles de hemoglobina fetal antes y después del uso de HU); mortalidad (sexo, edad, genotipo, número de muertes y sus causas).

Los datos fueron organizados en planilla Excel®, y las medidas descriptivas calculadas con el uso del programa SAS (*Statistical Analysis System*) para Windows versión 9.0. Para determinación de la probabilidad de sobrevida fue utilizado el método de Kaplan-Meier, se consideró como marco inicial la fecha del diagnóstico médico confirmado y, como encerramiento, la muerte o abandono. Los cálculos de sobrevida fueron realizados con el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 10.0 y, para comparación entre las curvas de sobrevida, fue utilizado el método de Log Rank. El nivel de significación considerado para el estudio fue de 0,05. Para comparación del tiempo de uso de HU entre los sexos, fue utilizado el Test de Mann Whitney.

El estudio fue aprobado en sus aspectos éticos y metodológicos por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Federal de Mato Grosso del Sur, protocolo nº 1.822/2010.

Resultados

Los 63 pacientes con EF incluidos en esta cohorte retrospectiva fueron acompañados durante 30 años, de 1980 a 2010. De estos, 55 (87,3%) presentaban anemia falciforme, seguidos por ocho hemoglobinopatía SC, que son heterocigotos compuestos, siendo 38 (60,3%) del sexo femenino y 25 (39,7%) masculino, con edad entre cinco a 63 años. Se enfatiza que los ocho casos de hemoglobinopatía SC encontrados en el período investigado fueron incluidos en el estudio por tratarse de sobrevida en la EF, en el grupo de los no usuarios de hidroxiurea. De los 63 pacientes, 39 utilizaban HU, siendo que el promedio de exposición fue de seis años. En el momento de la indicación del fármaco, el promedio de edad fue de $20,0 \pm 10,0$ años. La dosificación promedio inicial de HU fue de $17,37 \pm 5,4$ mg/kg/día y, en el final del período investigado, $20,94 \pm 7,2$ mg/kg/día.

Con relación a la hemoglobina fetal antes del uso de HU se obtuvo el promedio de $7,73 \pm 5,1$ y, después del uso hubo aumento significativo para $14,31 \pm 7,4$, $p < 0,001$.

La probabilidad acumulada de sobrevida fue calculada a partir del total de pacientes del estudio ($n=63$), entre los cuales 48 se encontraban en acompañamiento en el servicio (76,2%), 10 murieron (15,8%) y cinco abandonaron el tratamiento en la institución (8%). El tiempo cero (inicial) fue considerado el momento del diagnóstico y el encerramiento, por abandono o muerte. La Tabla 1 describe los datos encontrados de sobrevida global organizados por sexo y establece si hubo o no diferencia entre los dos grupos. Con 24 meses (dos años), la probabilidad acumulada de sobrevida fue de 74%; con 48 meses (cuatro años), de 61%; con 120 meses (diez años), 42%; con 240 meses (veinte años), 31%; y con 480 meses (cuarenta años), 25%. Entre hombres y mujeres no hubo diferencia estadísticamente significativa (Log Rank=0,114). Al establecer la sobrevida global por sexo, se constata una discreta curva de sobrevida mayor en las mujeres en los primeros dos años de vida, que se invierte en seguida hasta el encerramiento (Figura 1).

Tabla 1 - Probabilidad acumulada de sobrevida global de los pacientes con enfermedad falciforme, según el sexo, en dos hospitales públicos del estado de Mato Grosso del Sur, Brasil, entre 1980 y 2010 (N= 63)

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

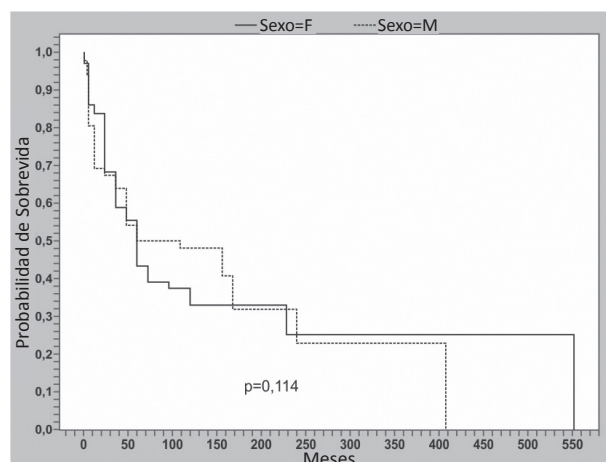


Figura 1 - Curva de probabilidad estimada de sobrevida, según el sexo, en dos hospitales públicos del estado de Mato Grosso del Sur, Brasil, entre 1980 a 2010 (n=63)

Al analizar los pacientes de acuerdo con el uso o no de HU, los resultados muestran que, con 24 meses (dos años), la probabilidad acumulada de sobrevida fue de 70% para los usuarios de HU comparados con 50% de los no-usuarios. Con 48 meses (cuatro años), de 62% para los usuarios de HU y de 34% para los no-usuarios; con 120 meses (diez años), 40% para los usuarios de HU comparados con 20% para los no-usuarios; con 240 meses (veinte años), 32% para los usuarios de HU comparados con 8% de los no-usuarios y con 480 meses (cuarenta años), 8% de sobrevida apenas en el caso de los pacientes sin uso de la medicación. Entre los dos grupos hubo diferencia estadística significativa (Log Rank=0,014) (Tabla 2). Se percibe, en la Figura 2, una sobrevida mayor de los usuarios del fármaco.

Tabla 2 - Probabilidad acumulada de sobrevida de los pacientes con enfermedad falciforme; comparación entre los que hacen (N=39) y los que no hacen uso de hidroxiurea (N=24), en dos hospitales públicos del estado de Mato Grosso del Sur, Brasil, entre 1980 a 2010

Tiempo de acompañamiento (meses)	Probabilidad acumulada de sobrevida con uso de hidroxiurea (N=39)	Probabilidad acumulada de sobrevida sin uso de hidroxiurea (N=24)	Log Rank p
24	0,70	0,50	0,014
48	0,62	0,34	
120	0,40	0,20	
240	0,32	0,08	
480	-	0,08	

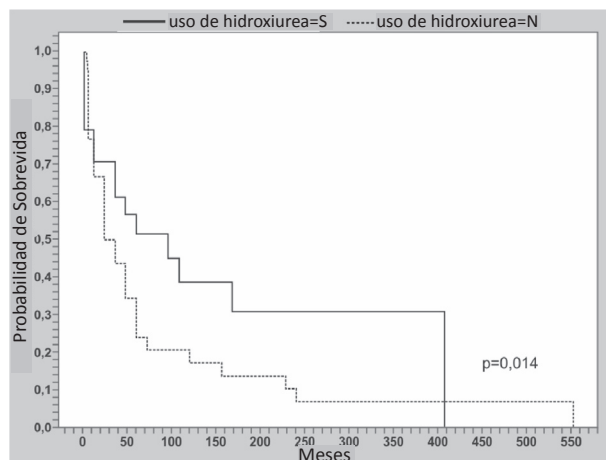


Figura 2 - Curva de probabilidad estimada de sobrevida comparativa, según el uso o no de hidroxiurea, en dos hospitales públicos del estado del Mato Grosso del Sur, Brasil, entre 1980 a 2010 (n=63)

Al comparar el tiempo de uso de HU entre los sexos, se observó que no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,285$ - Test Mann Whitney), siendo que en el sexo femenino ($n=25$) el promedio fue de $6,5 \pm 3,2$ años y en el masculino ($n=14$) el promedio fue de $5,3 \pm 3,1$ años.

De las 10 muertes ocurridas durante las internaciones, ocho eran del sexo femenino y dos del masculino, con variación entre 17 y 42 años y promedio de edad general de 28,1 años. De estos, ocho poseían genotipo Hb SS (anemia falciforme) y dos, Hb SC (heterocigotos compuestos).

En la comparación del grupo de usuarios y no-usuarios de HU, cabe destacar que, entre los 10 casos de muertes, ocho eran mujeres (cinco en uso) y dos hombres (uno en uso), en la intervalo etario de 17 a 28 años con promedio de 19,9 años. El promedio de uso de HU entre las seis muertes fue de 5,2 años. La mayoría (60%) de las 10 muertes ocurrió en pacientes no-usuarios de HU y en aquellos con menos de cinco años de uso.

Las causas de muerte fueron: Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRpA) (40%), Falla Orgánica Múltiple (20%), Choque Cardíaco (20%), Accidente Vascular Encefálico (AVE) (10%) y Choque Séptico (10%).

Discusión

Esta cohorte retrospectiva, con observación de 30 años, evidencia que en la comparación de los grupos de usuarios y no-usuarios de HU, la curva de sobrevida fue mayor en los usuarios del fármaco, cuyo promedio fue de seis años de uso, no habiendo asociación entre tiempo de uso y sobrevida entre los sexos. Esos resultados corroboraron el estudio del MSH, que acompañó individuos con anemia falciforme a lo largo de 17,5 años y observó que la mayor exposición a la HU parece haber mejorado la sobrevida⁽¹²⁾.

En la casuística investigada de este estudio, existe el predominio de mujeres adultas y portadoras de Hb SS. Esos resultados son similares a los del estudio epidemiológico desarrollado en Uberaba/MG con 47 pacientes falciformes, que reportó un mayor número de mujeres (59,6%)⁽¹³⁾. No fue encontrada justificativa admisible para el predominio del sexo femenino, ya que la enfermedad falciforme es genética y no tiene relación con el sexo.

Con relación a la edad promedio de indicación del fármaco, en la segunda década de vida, y a la variación de la dosificación de la HU prescrita, se obtuvo una respuesta adecuada de HU, evidenciada por el aumento de los niveles de la hemoglobina fetal. Este resultado demuestra la efectividad de esa terapéutica respaldado por los estudios en que se procuró investigar los efectos de la HU en la anemia falciforme⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

La probabilidad acumulada de sobrevida global encontrada en este estudio apunta la falta de significación estadística en la comparación entre pacientes del sexo masculino y femenino (Log Rank=0,114). Sin embargo la curva de sobrevida mostró que en los primeros dos años

de vida, las mujeres presentaron mayor probabilidad de sobrevida que los hombres. Por otro lado, en un estudio de cohorte en Jamaica, con 290 muertes entre 3.301 pacientes, fue detectada diferencia estadística entre los sexos, con mayor sobrevida en los pacientes del sexo femenino (58,5 años) cuando comparados con los del sexo masculino (53 años)⁽¹⁵⁾.

En este estudio la diferencia estadísticamente significativa atribuida a la comparación del grupo de usuarios y no-usuarios de hidroxiurea señala una curva de sobrevida mayor de los usuarios del fármaco. La casuística observada muestra la exposición a la HU durante seis años en promedio. Esos resultados evidencian los beneficios esperados por medio de su acción, entre los cuales están la disminución de los episodios agudos, el número de transfusiones sanguíneas y de hospitalizaciones, resultando en mayor sobrevida y mejora del bienestar y de la calidad de vida⁽⁶⁾.

Corroborar esos hallazgos un estudio prospectivo realizado en Atenas, Grecia, con objetivo de evaluar la eficacia de la HU, en que el período de seguimiento promedio fue de ocho años para los usuarios de HU y cinco para no-usuarios. Los resultados mostraron que la HU produjo una reducción en la frecuencia de crisis graves dolorosas, en las transfusiones, en las internaciones hospitalarias y en la incidencia del síndrome torácico agudo. La probabilidad de 10 años de sobrevida fue de 86% y 65%, respectivamente, para los pacientes que usaban y los que no usaban HU⁽¹⁶⁾.

Un estudio con niños y adultos jóvenes para evaluar la eficacia y toxicidad de la HU a largo plazo demostró que, en pacientes con por lo menos cinco años de acompañamiento, se verificó una diferencia significativa en la disminución del número y de los días de hospitalizaciones, a lo largo del tratamiento, cuando comparados con el período anterior al uso de la terapia con HU. La probabilidad de no sufrir cualquier evento o crisis vaso-oclusiva, requiriendo hospitalización durante los cinco años de tratamiento, fue de 47% cuando comparada con el período anterior al tratamiento (55%)⁽¹⁷⁾.

En la comparación del tiempo de uso de HU entre los sexos en el presente estudio, no hubo significación estadística. Ese resultado es semejante al estudio retrospectivo desarrollado en Georgia, en que el sexo no influyó la sobrevida de los 226 pacientes usuarios de HU⁽⁷⁾.

En el presente estudio los resultados mostraron el registro de 87,3% de los pacientes con Hb SS; 12,7% con Hb SC; y muertes en intervalo etario joven. Esos

hallazgos confirman los descritos en la literatura, resaltando que la anemia falciforme (Hb SS), estado homocigótico para hemoglobina S, representa el genotipo más común, con la presentación clínica más grave de la enfermedad⁽¹⁸⁾. De esa forma, merece destaque el estudio holandés que, al analizar las causas de muerte en pacientes con enfermedad falciforme en el período de 1985 a 2007, detectó que, entre 298 niños, 189 (63%) eran Hb SS⁽¹⁹⁾.

El presente estudio verificó la ocurrencia de mortalidad en la segunda década de vida. Esos hallazgos se asemejan con los del estudio desarrollado en Minas Gerais (N=151 pacientes) en el período 1998 a 2007, en el cual, en 11 muertes, el promedio de edad fue de 33,5 años, sugiriendo que en Brasil el enfermo falciforme fallece precozmente y, por lo tanto no se espera la existencia de una población anciana entre los afectados por la enfermedad⁽²⁰⁾. En ese sentido, vale resaltar que cerca de 88,9% (56) se encontraban entre cinco y 40 años, con excepción de un paciente con 63 años.

Sin embargo, llama la atención, en esta investigación, la ausencia de muertes en pacientes con EF en la intervalo etario de cinco a 12 años, el que difiere de la literatura^(5,21). Un posible factor limitante del presente estudio es el hecho de haber sido realizado retrospectivamente en fichas médicas, dificultando la identificación de registro de muertes en ese intervalo etario por falta de informatización en las décadas anteriores.

Cabe destacar que, a partir de la implantación del Programa de Detección Neonatal en el Estado de Mato Grosso del Sur⁽²²⁾, no hubo registro de muertes en niños con EF, lo que representa un aumento en la expectativa de vida. Otro aspecto a ser enfatizado se refiere al diagnóstico precoz, así favoreciendo la institución de medidas preventivas de tratamiento, propiciando resultados positivos sobre la morbimortalidad y mayor probabilidad de sobrevida de los niños⁽²³⁾.

Entre las 10 muertes ocurridas en este estudio, llaman la atención las siete ocurrencias verificadas en el intervalo etario entre 17 y 28 años, con promedio de edad de 19,9 años. Esos hallazgos reportan al estudio que apunta como posibles factores que contribuyen para la baja edad de muerte el diagnóstico tardío, la falta de orientación dada a la familia frente a las primeras señales de complicaciones, las medidas preventivas contra infecciones, la atención médica poco eficaz durante las interurrencias clínicas y el suministro irregular de medicamentos por medio de un programa gubernamental⁽²⁴⁾.

En relación a los genotipos, fueron registradas ocho muertes con Hb SS y dos Hb SC, con promedio de edad de 26,7 a 33,5 años, respectivamente. Esos hallazgos son respaldados por el estudio de cohorte en la análisis de sobrevida en pacientes con enfermedad falciforme, en cual fue constatado que aquellos con fenotipo SC sobrevivieron por más tiempo cuando comparados con los del fenotipo SS. La sobrevida en los pacientes con Hb SS fue de 42 a 48 años y, en los pacientes con Hb SC, de 60 a 68 años⁽⁴⁾.

Otro aspecto a ser considerado en este estudio es que la mayoría (60%) de las 10 muertes ocurrió en pacientes no-usuarios de HU y en aquellos con menos de cinco años de uso. En un estudio aleatorio del MSH, 87,1% de las 31 muertes ocurrieron en pacientes inseridos en las categorías de "nunca expuestos a la HU" y "con menos de cinco años de uso"⁽¹²⁾.

En lo que se refiere a las causas de la muerte, la Insuficiencia Respiratoria Aguda fue responsable por cuatro de las 10 muertes, en consecuencia de neumonía. La Falla Orgánica Múltiple ocurrió en dos, relacionados a la infección/sepsis; y el choque séptico fue responsable por uno, debido a la sepsis. Por lo tanto la infección fue la complicación principal para los muertes en este estudio, resultado semejante a otros hallazgos sobre mortalidad en enfermedad falciforme⁽²⁰⁻²¹⁾.

Entre las 10 muertes registrados en este estudio, el choque cardíaco fue la causa de dos de ellas, debido a la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC); y el AVE fue responsable por uno.

Esas complicaciones comprometen directamente la función de órganos vitales y están asociadas a riesgo de vida, con predominancia o limitadas a un intervalo etario. La ICC es una manifestación típicamente tardía, exigiendo larga evolución de la lesión tisular para manifestarse, en cuanto que el AVE puede ser evidenciado en una intervalo etario muy joven⁽²⁵⁾.

En este estudio, una de las muertes relacionadas al Choque Cardíaco ocurrió en la edad de 17 años, en cuanto que el otro, causado por el AVE, aconteció a los 26 años. Esos hallazgos difieren del estudio de morbimortalidad en enfermedad falciforme que, al analizar las causas de muerte, registró un caso de muerte con Choque Cardíaco en la edad de 34 años y un AVE a los seis años de edad⁽²⁰⁾. Esas diferencias de resultados son confirmadas por la literatura, al mencionar que los mecanismos subyacentes a la predominancia etaria no siempre están presentes⁽²⁵⁾.

En esta investigación hubo factores limitantes para el análisis de algunas variables, provenientes del

carácter observacional del estudio, sin embargo, sin perjuicio para los objetivos establecidos.

Conclusión

En este estudio se demostró la efectividad del uso de la HU en una cohorte retrospectiva con promedio de seis años de exposición al fármaco.

En la comparación de los grupos de usuarios y no-usuarios de HU, la curva de sobrevida es mayor en los usuarios de la medicación, no habiendo asociación entre tiempo de uso y sobrevida entre los sexos.

La comparación de los grupos de usuarios y no-usuarios de HU muestra la ocurrencia de 10 casos de muertes, siendo ocho en mujeres (cinco en uso) y dos en hombres (uno en uso). Del total de muertes, siete son Hb SS en el intervalo etario entre 17 y 28 años.

La causa más frecuente de muerte fue IRpA, seguida de Falla Orgánica Múltiple y Choque Cardíaco.

La relevancia de este estudio es obtener evidencias científicas sobre los avances de la terapéutica con HU en la EF, que serán incorporadas por el enfermero en su práctica asistencial. Esas acciones pueden facilitar el acceso de esa clientela a los diferentes niveles de atención, así como a medicamentos, específicamente a la hidroxiurea, objetivando la reducción de la mortalidad y el aumento de la sobrevida del paciente con enfermedad falciforme.

Referencias

1. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):218-22.
2. Booth C, Inusa B, Okaro SK. Infection in sickle cell disease: A review. *Int J Infect Dis.* 2010;14(1):e2-e12.
3. Ivo ML, Carvalho EC. Nursing care to patients with sickle cell disease in the light of Roy's model. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2003;11(2):192-8.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease – life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330: 1639-44.
5. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemot.* 2007;29(3):233-8.
6. Silva-Pinto AC, Angulo IL, Brunetta DM, Neves FIR, Bassi SC, Santis GC, et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *São Paulo Med J.* 2013;131(4):238-43.

7. Bakanay SM, Dainer E, Clair B, Adekile A, Daitch L, Wells L, et al. Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood*. 2005;105(2):545-7.
8. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia – risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289(13):1645-51.
9. Kikuchi BA. Assistência de enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):331-8.
10. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358 (13):1362-9.
11. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog*. 2009;2009(1):62-9.
12. Steinberg MH, Carthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85(6):403-8.
13. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(3):203-8.
14. Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 1992;79 (10):2555-65.
15. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous Sickle-Cell Disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet*. 2001;357(9257): 680-3.
16. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010;115(12):2354-63.
17. Ferster A, Tahriri P, Vermylen C, Sturbois G, Corazza K, Fondu P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2001;97(11):3628-32.
18. Carvalho-Neto A, Land M, Fleury M. Aspectos clínico-laboratoriais de crianças com doença falciforme. *RBAC*. 2011;43(2):148-51.
19. Van der Plas EM, Van den Tweel XW, Geskus RB, Heijboer H, Biemond BJ, Peters M, et al. Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. *Br J Haematol*. 2011;155(1):106-10.
20. Martins PRJ, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(5):378-83.
21. Fernandes APPC, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortalidade de crianças com doença falciforme: um estudo de base populacional. *J Pediatría (Rio de Janeiro)* 2010;86(4):279-84.
22. Araujo OMR, Ivo ML, Barbieri AR, Correa-Filho RAC, Pontes ERJC, Botelho CAO. Scope and efficiency of the newborn screening program in identifying hemoglobin S. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(1):14-8.
23. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics*. 1989;84(3):500-8.
24. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(6):943-9.
25. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):207-14.

Recibido: 11.7.2013
Aceptado: 24.11.2014