

Como citar este artigo:

Alvaia MA, Maia HA, Nelli AM, Guimarães CO, Carvalho ES, Netto JM, et al. Prevalência de priapismo em indivíduos com doença falciforme e suas implicações na função sexual masculina. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eAO5070. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5070

Autor correspondente:

José de Bessa Júnior
Avenida Transnordestina, s/n – Novo Horizonte
CEP: 44036-900 – Feira de Santana, BA, Brasil
Tel.: (75) 3625-7880
E-mail: josedebessa@gmail.com

Data de submissão:

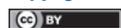
18/3/2019

Data de aceite:

14/8/2019

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2020

Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de priapismo em indivíduos com doença falciforme e suas implicações na função sexual masculina

Prevalence of priapism in individuals with sickle cell disease and implications on male sexual function

Mateus Andrade Alvaia¹, Heros Aureliano Antunes da Silva Maia¹, Alana de Medeiros Nelli¹, Carina Oliveira Silva Guimarães¹, Evanilda Souza de Santana Carvalho¹, José Murillo Bastos Netto², Eduardo de Paula Miranda³, Cristiano Mendes Gomes⁴, José de Bessa Júnior¹

¹ Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA, Brasil.

² Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

³ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

⁴ Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: [10.31744/einstein_journal/2020AO5070](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5070)

RESUMO

Objetivo: Avaliar aspectos epidemiológicos do priapismo em pacientes com doença falciforme e o impacto desses aspectos na função sexual de adultos. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal, que incluiu indivíduos com doença falciforme acompanhados em um centro de referência. Os participantes responderam a um questionário estruturado acerca das características sociodemográficas e eventos de priapismo. A função sexual foi avaliada por meio de dois instrumentos validados, a Escala de Rigidez de Ereção e um sobre satisfação com a vida sexual. **Resultados:** Foram entrevistados 64 indivíduos com média de idade de 12 (7-28) anos. A prevalência de priapismo foi de 35,9% (23/64). O episódio mais precoce ocorreu aos 2 anos de idade e o mais tardio, aos 42 anos. A projeção estatística foi de que 71,1% desses sujeitos teriam pelo menos um episódio de priapismo ao longo da vida. Pacientes adultos com episódios de priapismo (10/23) apresentaram função erétil significativamente pior Escala de Rigidez de Ereção de 2 [1-3]; $p=0,01$ e estavam menos satisfeitos com a vida sexual 3 [3-5]; $p=0,02$. **Conclusão:** O priapismo manifesta-se desde a infância, e episódios graves estão associados a dano cavernoso, prejuízo na qualidade da ereção e menor satisfação sexual.

Descritores: Anemia falciforme; Priapismo/epidemiologia; Disfunção erétil; Sexualidade

ABSTRACT

Objective: To evaluate epidemiological aspects of priapism in patients with sickle cell disease, and these aspects impact on adult sexual function. **Methods:** This was a cross-sectional study including individuals with sickle cell disease who were evaluated at a reference center for sickle cell. Participants completed a structured questionnaire about their sociodemographic characteristics and priapism events. Sexual function was assessed using validated two instruments, the Erection Hardness Score and one about the sex life satisfaction. **Results:** Sixty-four individuals with median aged of 12 (7 to 28) years were interviewed. The prevalence of priapism was 35.9% (23/64). The earliest priapism episode occurred at 2 years of age and the latest at 42 years. The statistical projection was that 71.1% of individuals of the study would have at least one episode of priapism throughout life. Patients with episodes of priapism (10/23) had significantly worse erectile function Erection Hardness Score of 2 [1-3]; $p=0.01$ and were less satisfied with sexual life 3 [3-5]; $p=0.02$. **Conclusion:** Priapism is usually present in childhood, and severe episodes are associated with cavernous damage, impairment in the quality of the erection, and lower sexual satisfaction.

Keywords: Anemia, sickle cell; Priapism/epidemiology; Erectile dysfunction; Sexuality

I INTRODUÇÃO

“Doença falciforme” (DF) é um termo genérico que engloba grupo de anemias hemolíticas hereditárias, caracterizadas por mudanças estruturais na cadeia beta de hemoglobina, levando à produção de hemoglobina anormal, chamada HbS.^(1,2) Essa doença é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública global, com grande impacto na morbidade e na mortalidade da população afetada.⁽³⁾ A DF acomete principalmente afrodescentes, e sua patofisiologia está relacionada a ocorrência de episódios vaso-oclusivos em pequenos vasos, causando alguns sinais e sintomas da doença.⁽²⁾ A prevalência estimada da DF no Brasil é 25 mil a 50 mil indivíduos, com incidência de 1 caso para cada 650 nascidos vivos nas regiões nordestinas e 1 em cada 1.300 no sul do Brasil.⁽⁴⁾

Priapismo é um distúrbio clínico caracterizado por ereção peniana prolongada na ausência de interesse ou desejo sexual.⁽⁵⁾ Trata-se de uma emergência urológica, já que pode causar lesão aos tecidos eréteis e causar perda da função erétil.⁽⁶⁾ O priapismo afeta todos os grupos etários com DF e é mais comum entre pacientes idosos. A incidência é tão alta quanto 3,6% entre adolescentes (<18 anos) e aumenta para até 42% em pacientes adultos.⁽⁷⁾

O priapismo é classificado de acordo com o grau de oxigenação sanguínea no corpo carvenoso como priapismo de baixo fluxo (isquêmico) e de alto fluxo (não isquêmico). Inicialmente descrito em 1934, o priapismo isquêmico é a forma mais típica em pacientes com DF e pode apresentar-se como evento ou episódio recorrente.^(8,9) O mecanismo patofisiológico preciso do priapismo em pacientes com DF permanece obscuro,⁽¹⁰⁾ mas sugere-se que a drenagem sanguínea do pênis é comprometida devido à vaso-oclusão de pequenas veias. Além disso, os episódios prolongados levam à isquemia persistente do tecido erétil, que pode causar fibrose dos tecidos cavernosos e disfunção erétil (DE) persistente.⁽¹¹⁾

A duração dos episódios representam o preditor mais significativo para função erétil adequada no futuro. As intervenções devem ser iniciadas de 4 a 6 horas, focando em detumescência do membro, diminuição da dor e prevenção de DE.⁽¹²⁾ Atualmente, as estratégias de tratamento inicial geral consistem em oxigenação, hidratação e transfusões sanguíneas. Os pacientes podem necessitar de aspiração peniana associada com injeção de agentes vasoativos. Para casos refratários, é indicada intervenção cirúrgica.^(7,13,14)

Evitar episódios de priapismo é um estratégia importante para prevenir a lesão do corpo e a DE. Diferentes estratégias de tratamentos estão disponíveis, mas com resultados controversos. O controle da doenças

falciforme por meio da hidroxiurea tem sido sugerido para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DF devido à redução do número de crises vaso-oclusivas, incluindo o priapismo.⁽¹⁵⁾

Os priapismo em indivíduos com DF é prevalente e tem consequências negativas para qualidade de vida. Poucos estudos têm sido conduzidos incluindo análises profundas da prevalência e consequências desta condição.

I OBJETIVO

Avaliar aspectos epidemiológicos e seu impacto na função sexual de adultos com doenças falciforme.

I MÉTODOS

População de pacientes e definição do priapismo

Estudo transversal e retrospectivo incluindo pacientes do sexo masculino de diversas faixas etárias, que foram acompanhados e avaliados entre outubro 2016 e outubro de 2017 em um centro da Universidade Estadual de Feira de Santana (Bahia, Brasil).

Os pacientes foram questionados sobre características sociodemográficas, tipos de DF, e episódios de priapismo. Além disso, foram incluídas questões sobre conhecimento sobre priapismo, existência de diário de eventos, frequência, duração, recorrência, estímulos, e tratamento.

Priapismo foi definido como um ereção por mais de 4 horas. Ereções prolongadas (EP) foram definidas como uma ereção por >1,5 hora, mas por menos de 4 horas.⁽³⁾

Avaliação da função sexual

A DE foi avaliada em indivíduos com mais de 18 anos utilizando Escala de Rigidez de Ereção (ERE). A ERE foi realizada por meio de dispositivo para avaliação de rigidez desenvolvido pela Pfizer (Figura 1).

Pacientes foram instruídos a aplicar pressão com palma da mão contra uma barra dobrável e indicar a rigidez de sua ereção durante o estímulo sexual, que foi classificado como grau 1, se aumento de tumescência, mas não rígido; grau 2, se pênis rígido, mas não o suficiente para penetração; grau 3, se suficiente para penetrar, mas não completamente rígido; e grau 4, se completamente ereto e rígido.

A satisfação com a vida sexual (SVS) também foi avaliada por meio de Escala Visual Analógica. Os pacientes foram solicitados a escolher a opção que melhor se adequasse à sua realidade: muito insatisfeito, insatisfeito, nem satisfeito nem insatisfeito, satisfeito e muito satisfeito.

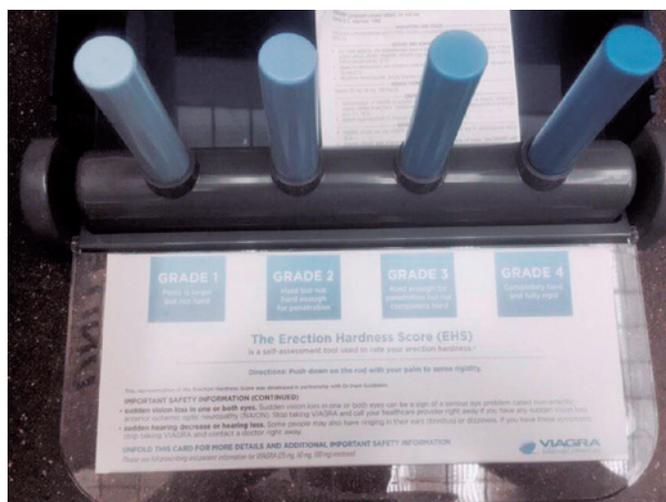


Figura 1. Ferramenta para avaliação da Escala de Rigidez de Ereção

Análise estatística

Variáveis quantitativas, contínuas ou ordinais foram descritas por mediana central tendenciosa (médias e medianas) e por respectiva dispersão de medidas (desvio padrão ou variação interquartil), enquanto as variáveis foram descritas como nominais ou qualitativas, por meio de valores absolutos, porcentagens ou proporções. O teste *t* de Student ou o teste de Mann-Whitney foram utilizados para comparar as variáveis contínuas. Na comparação de dados categóricos, o teste χ^2 e suas variáveis foram utilizadas.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Para as análises, adotou-se o GraphPad Prism, versão 8.0.3, GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional, protocolo 1.440.239 (CAAE: 49493315.3.1001.0053), e todos os participantes ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento.

RESULTADOS

Foram avaliados 64 homens, entre 2 e 69 anos, com média de idade de 12 (7-24) anos. O tipo de DF mais frequente foi hemoglobinopatia SS (HbSS), encontrado em 39 pacientes (60,9%), seguido de hemoglobinopatia SC (HbSC), encontrado em 19 pacientes (29,8%), como indicado na tabela 1.

Um total de 46 (71,9%) pacientes desconhecia o significado do termo “priapismo”. Após esclarecimento e explicação sobre termo, foi possível verificar prevalência de 35,9% (23/64) e, destes, 69,6% (16/23) tinham genótipo HbSS.

Tabela 1. Tipos de hemoglobinopatias

Hemoglobinopatia	n (%)
Hemoglobinopatia SS	39 (60,9)
Hemoglobinopatia SC	19 (29,7)
S/ α talassemia	1 (1,5)
Desconhecida	5 (7,8)

O mais precoce de episódio de priapismo ocorreu em pacientes com menos de 2 anos de idade e o episódio mais tardio, aos 42 anos. Mais de dois terços dos pacientes (16/23; 69,9%) tiveram seu primeiro episódio antes dos 20 anos de idade (Tabela 2). A projeção estatística foi de que 71,1% dos indivíduos na amostra tinham pelo menos um evento de EP, e 45,7% deles apresentariam pelo menos um episódio de priapismo ao longo da vida (Figura 2).

Tabela 2. Tempo de episódios de priapismo e fatores de precipitação

Dados relacionadas à doença subjacente	n (%)
Período em que os episódios iniciaram	
Manhã	7 (30,4)
Tarde	3 (13,0)
Noite	5 (21,8)
Durante o sono	8 (34,8)
Fatores de precipitação	
Resfriado	6 (26,1)
Febre	2 (8,7)
Desidratação	4 (17,4)
Estímulo sexual	4 (17,4)
Outros	2 (8,7)
Desconhecido	5 (21,7)
Idade quando ocorreu o primeiro episódio de priapismo	
0-10	7 (30,4)
10-20	9 (39,1)
20-30	4 (17,4)
>30	3 (13,0)

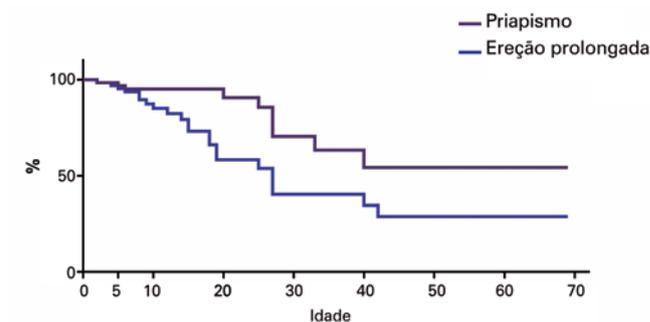


Figura 2. Estimativa de intervalo livre de complicação em relação ao priapismo e à ereção prolongada em pacientes com doença falciforme

Dos 23 pacientes que relataram algum tipo de EP sem estímulo sexual, 43,5% (10/23) apresentaram eventos de priapismo agudo, enquanto o restante teve somente EP. Daqueles com priapismo agudo, 80% (8/10) tiveram genótipo HbSS, incluindo uma criança de 3 anos. Os episódios recorrentes de EP foram identificados em 78,2% (18/23) dos participantes. Homozigotos apresentaram significativamente mais episódios de priapismo do que heterozigotos (*odds ratio* – OR=2,93; intervalo de confiança de 95% – IC95%: 1,02-9,04).

Os episódios de priapismo ocorreram principalmente no período noturno ou diurno durante temperaturas baixa, sendo esse o principal fator de precipitação. Não houve relato de PDE5i anterior ou uso de injeções intracarvenosas (Tabela 2). Somente 47,8% (11/23) dos homens que apresentaram priapismo relataram procurar aconselhamento médico. Em relação ao uso de hidroxiurea, somente 23,6% (17/64) dos pacientes tiveram a prescrição, contabilizando 58,8% (10/17) daqueles que relataram priapismo.

No grupo de pacientes com mais de 18 anos de idade, que foram avaliados com ERE e SVS, aqueles com história de priapismo tiveram ereções significativamente piores: ERE pontuou 2 [1-3] em comparação a indivíduos com EP (ERE=4 [3-4]; $p=0,01$) (Figura 3). Pacientes que tiveram priapismo estavam menos satisfeitos com sua vida sexual do que indivíduos EP (SVS=2 [1-2] versus 3 [3-5]; $p=0,02$) (Figura 4).

DISCUSSÃO

Disquinesia tal como a DF são fatores de risco para desenvolvimento priapismo.⁽⁶⁾ Esses episódios são geralmente subestimados, não apenas porque os pacientes não procuravam ajuda médica devido ao constrangimento, mas também porque muitos indivíduos

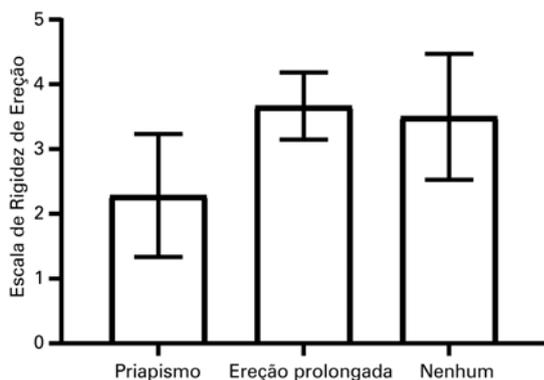


Figura 3. Escala de Rigidez de Ereção em pacientes com doença falciforme, priapismo e ereção prolongada

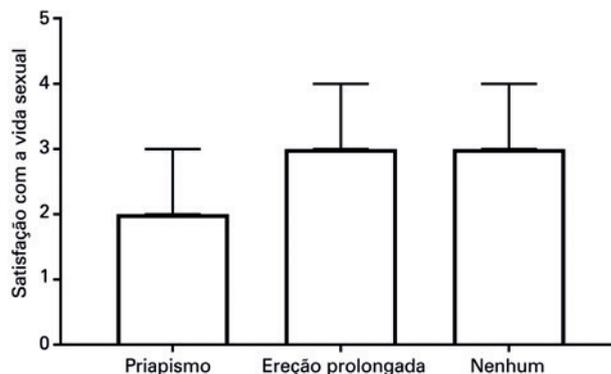
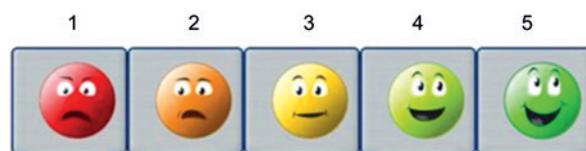


Figura 4. Satisfação com vida sexual em pacientes com doença falciforme, priapismo ou ereção prolongada

não observam os episódios como secundário à DF.⁽¹⁶⁾ Neste estudo, a prevalência de priapismo em pacientes homens com DF foi similar aquela encontrada na literatura.^(10,16,17) O tipo de genética HbSS foi relacionada a episódios de priapismo, que também está de acordo com outras séries de estudo.^(10,18)

Iniciamente, o priapismo manifesta-se como episódios menores ou EP na infância e adolescência. Porém, pode progressivamente tornar-se episódios de priapismo.⁽¹⁸⁾ Em estudo internacional observacional multicêntrico, a média de idade de episódios de priapismo foi de 11 anos, com 25% dos casos de priapismo isquêmico apresentados durante os anos de pré-puberdade, e a chance de ter primeiro episódio após terceira década de vida foi extremamente baixa.⁽⁹⁾ Em nosso estudo, a média de idade dos homens que possuíam priapismo foi 12 anos. Além disso, sete pacientes relataram episódios de priapismo ocorrendo antes dos 10 anos de idade. Dentre os casos, três pacientes tinham 6 anos de idade ou eram mais jovens (3, 5 e 6 anos), e os episódios aumentaram dramaticamente as chances de desenvolvimento de problemas erétil na vida adulta. Em apenas três casos, os episódios de priapismo se iniciaram após 30 anos de idade.

Os episódios de priapismo ocorreram espontaneamente, com ereções em geral noturnas ou quando paciente apresentava febre ou desidratação.⁽¹⁹⁾ Neste estudo, os eventos noturnos também foram mais frequentes, e a maioria foi precipitada por temperaturas frias. Em estudo conduzido no Departamento de

Emergência Nacional nos Estados Unidos, porém, há diferença significativa em número de consultas emergenciais seguidas de priapismo em períodos de estações mais frias no ano.⁽¹⁸⁾

O priapismo em paciente com doenças falciforme é uma emergência urológica que requer intervenção imediata, para evitar lesão no tecido erétil.^(11,20,21) No presente estudo, 11 pacientes procuraram emergência devido à ereção persistente e dolorosa. Todos receberam assistência em instituição de saúde pública, já que, na região onde este estudo foi conduzido, não há centro de referência para tais emergências. As diretrizes atuais recomendam aspiração do corpo e injeção de simpatomiméticos, para manejo inicial de priapismo isquêmico, associadas a hidratação, oxigenação e alcalinização sistêmica.⁽²¹⁾ Porém, a prevenção de priapismo é o modo mais efetivo de evitar degeneração de longo prazo da função erétil.

Atualmente, a hidroxúrea é a proposta de tratamento profilático para priapismo em pacientes com DF, devido à consequente elevação de hemoglobina fetal, à redução de neutrófilos e reticulócitos, e à diminuição da adesão celular ao endotélio vascular.^(8,10,11) Além disso, um estudo sugeriu hidroxúrea como possível causa de recuperação da função erétil após a resolução de evento.⁽¹¹⁾ Apesar de muitos pacientes relatarem o uso de hidroxúrea no estudo, cerca de 60% deles tiveram episódios de priapismo.

Ereções prolongadas, não complicadas pelo priapismo, tendem a se resolverem completamente, sem lesão da função erétil. Os episódios graves têm menos resultados favoráveis e preditivos.⁽¹⁶⁾ Episódios de priapismo, em geral, levam à necrose do tecido erétil e à fibrose subsequente, por proliferação por fibroblasto. A DE é a consequência negativa mais comum nessas populações, desde ocorrências de lesões irreversíveis ao tecido erétil com taxas documentadas de até 90% para priapismo por mais de 24 horas. Contudo, alguns relatos de DE podem também estar relacionados a episódios de EP recorrente, em que a duração é inferior a 4 horas.⁽¹⁷⁾

Junto da DE, o priapismo afeta a saúde mental e leva a sentimentos de desespero, ansiedade, constrangimento, isolamento e insatisfação com vida sexual. A satisfação sexual é um questão complexa, e poucos estudos têm abordado a questão entre pacientes com DF.

Nosso estudo não está livre de limitações. A natureza retrospectiva do nosso relato pode estar sobre influência de viés de recordação. Além disso, não se observaram pacientes em diferentes centros não especializados durante o evento agudo e com adoção de protocolos de tratamento não padronizados.

CONCLUSÃO

Episódios de priapismo ocorrem precocemente na vida e, na maioria dos casos, em homozigotos hemoglobinopatia tipo SS. Um grande número de pacientes desconhece o significado do termo “priapismo”, e poucos procuram tratamento médico. Além disso, os pacientes que apresentam priapismo têm piora na função erétil e são menos satisfeitos com a vida sexual.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Alvaia MA: <http://orcid.org/0000-0003-0075-4753>

Maia HA: <http://orcid.org/0000-0003-4751-5987>

Nelli AM: <http://orcid.org/0000-0001-6835-193X>

Guimarães CO: <http://orcid.org/0000-0002-3540-3681>

Carvalho ES: <http://orcid.org/0000-0003-4564-0768>

Netto JM: <http://orcid.org/0000-0002-9959-6160>

Miranda EP: <http://orcid.org/0000-0002-3552-5400>

Gomes CM: <http://orcid.org/0000-0002-8486-4003>

Bessa Júnior J: <http://orcid.org/0000-0003-4833-4889>

REFERÊNCIAS

1. Reis FM, Branco RR, Conceição AM, Trajano AM, Vieira JF, Ferreira PR, et al. Incidence of variant hemoglobins in newborns attended by a public health laboratory. *einstein* (São Paulo). 2018;16(2):eA04150.
2. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SB. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(3):203-8.
3. Ugwumba F, Ekwedigwe HC, Echeta KN, Okoh AS, Nnabugwu I, Ugwuudu ES. Ischemic priapism in South-East Nigeria: presentation, management challenges, and aftermath issues. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(2):207-11.
4. Arduini GA, Rodrigues LP, Trovó de Marqui AB. Mortality by sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(1):52-6.
5. Burnett AL, Anele UA, Trueheart IN, Strouse JJ, Casella JF. Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. *Am J Med*. 2014;127(7):664-8.
6. Ekeke ON, Omunakwe HE, Eke N. Management of priapism in adult men. *Int Surg*. 2015;100(3):552-7.
7. Ahmed M, Augustine B, Matthew M, Awaisu M, Sudi A, Hamza KB, et al. Prognostic factors and outcome of management of ischemic priapism in Zaria, Nigeria. *Niger J Surg*. 2017;23(1):15-9.
8. Vicari P, Figueiredo MS. Priapismo na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):275-8.
9. Nardoza Júnior A, Zerati Filho M, Reis RB. *Urologia Fundamental*. São Paulo: Planmark; 2010.
10. Adeyoju AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int*. 2002;90(9):898-902.
11. Anele UA, Marck AK, Resar LM, Burnett AL. Hydroxyurea therapy for priapism prevention and erectile function recovery in sickle cell disease: a case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(9):1733-6. Review.
12. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, Wespes E, Hatzimouratidis K; European Association of Urology. European association of urology guidelines on priapism. *Eur Urol*. 2014;65(2):480-9. Review.
13. Muneer A, Ralph D. Guideline of guidelines: priapism. *BJU Int*. 2017;119(2):204-8. Review.
14. Joice GA, Kates M, Sopko NA, Hannan JL, Bivalacqua TJ. Sickle cell disease in priapism: disparity in care? *Urology*. 2015;86(1):72-7.

15. Cançado RD, Lobo C, Ângulo IL, Araújo PI, Jesus JA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxíureia na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(5):361-6.
16. Serjeant G, Hambleton I. Priapism in homozygous sickle cell disease: a 40 year study of the natural history. *West Indian Med J*. 2015;64(3):175-80.
17. Anele UA, Morrison BF, Burnett AL. Molecular pathophysiology of priapism: emerging targets. *Curr Drug Targets*. 2015;16(5):474-83. Review.
18. Dupervil B, Grosse S, Burnett A, Parker C. Emergency department visits and inpatient admissions associated with priapism among males with sickle cell disease in the United States, 2006-2010. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153257. Erratum in: *PLoS One*. 2016;11(8):e0162056.
19. Bender MA. Sickle Cell Disease. 2003 Sep 15 [updated 2017 Aug 17]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>
20. Silberman M, Hu EW. Priapism. [Updated 2020 Jan 23]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459178/>
21. Furtado PS, Costa MP, Ribeiro do Prado Valladares F, Oliveira da Silva L, Lordêlo M, Lyra I, et al. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. *Int J Hematol*. 2012;95(6):648-51.