



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Complicações da drepanocitose: Análise retrospectiva de 5 anos numa Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos

Centro Hospitalar Lisboa Norte - Clínica Universitária de Pediatria

Diretora do Departamento de Pediatria: Prof. Doutora Maria do Céu Machado

Diretora do Serviço de Pediatria: Prof. Celeste Barreto

Aluno: Maricela Petronila Narciso Mendes, 14552

Orientador: Dr.^a Joana Alexandra Rios Lopes

Serviço de Pediatria - Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos

Ano lectivo: 2015/2016

Lista de Abreviaturas e Siglas

DRP - Drepanocitose
HbS - Hemoglobina Sickle (em foice)
CVO - Crise vaso-oclusiva
STA - Síndrome torácico agudo
AVC - Acidente vascular cerebral
UCIPed - Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos
CHLN - Centro Hospitalar Lisboa Norte
ECD - Exames complementares de diagnóstico
SCD - Sickle Cell Disease
Hb - Hemoglobina
AF - Anemia falciforme
GV - Glóbulo vermelho
NO - Óxido nítrico
EROs - Espécies reactivas de oxigénio
Hb-F - Hemoglobina fetal
HbA – Hemoglobina do adulto
VO - Vaso-oclusão
Htc – Hematócrito
PCR - Proteína C Reactiva
LCR - Líquido cefalorraquidiano
VSR - Vírus sincicial respiratório
CE - Concentrado de eritrócitos
VAFO - Ventilação Alta Frequência Oscilatória
ECMO - Extracorporeal membrane oxygenation
HCC - Hospital Curry Cabral
VCAM-1 - Vascular cell adesion molecule -1
IgM - Imunoglobulina M
IgG - Imunoglobulina G
IV - Intravenoso
PaO₂ – pressão arterial de oxigénio
AIT – Acidente isquémico transitório

DT - Doppler transcraniano
TC CE - Tomografia computadorizada craniencefálica
RM CE - Ressonância magnética craniencefálica
CIHF - Colestase intrahepática falciforme
RM - Ressonância magnética
TC – Tomografia computadorizada
DPI – Doença pneumocócica invasiva
TFG - Taxa de filtração glomerular
SN – surdez neurosensorial
SAOS - Síndrome apneia obstrutiva do sono
HE - Hematopoiese extramedular

Índice

1. Resumo.....	página 4
2. Abstract.....	página 5
3. Introdução.....	página 6
4. Materiais e Métodos.	página 8
5. Resultados.....	página 9
6. Discussão.....	página 17
6.1 – Epidemiologia.....	página 17
6.2 – Síndrome Torácico Agudo.....	página 18
6.3 – Priapismo.....	página 23
6.4 - Complicações neurológicas.....	página 24
6.5 – Crises de sequestro hepatoesplênico.....	página 26
6.6 – Complicações hepatobiliares.....	página 27
6.7 – Complicações Músculo-Esqueléticas.....	página 28
6.8 – Complicações Infecciosas.....	página 31
6.9 – Complicações Renais.....	página 32
6.10 – Complicações Otorrinológicas.....	página 34
7. Conclusão.....	página 36
8. Agradecimentos.....	página 36
9. Referências bibliográficas.....	página 37

Resumo

A drepanocitose (DRP) é uma das hemoglobinopatias estruturais mais comuns no mundo e tem predominância na raça negra.¹

É causada por uma mutação no gene da globina β . A hemoglobina S (HbS) ($\alpha_2\beta_2^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$) sofre polimerização reversível quando desoxigenada, formando uma rede gelatinosa de polímeros fibrosos que enrijecem a membrana eritrocitária, aumentam a viscosidade e causam desidratação, dando a forma de foice a estas células. Estas perdem a flexibilidade necessária para atravessar os pequenos capilares provocando episódios imprevisíveis de vaso-oclusão microvascular e são alvo de destruição prematura (anemia hemolítica). Este componente veno-oclusivo habitualmente caracteriza a evolução clínica.

As manifestações proeminentes consistem em episódios de dor isquémica (crises álgicas) e disfunção ou franco enfarte esplênico, hepático, pulmonar, cerebral, ósseo e renal.²

Os recém-nascidos são assintomáticos, com as primeiras manifestações clínicas a aparecerem entre os 4 e 6 meses de vida.¹

São várias as complicações agudas na DRP: crises vaso-oclusivas (CVO), crises aplásticas, sequestro esplênico, infecções por microrganismos capsulados (principalmente do aparelho respiratório e septicemia), síndrome torácico agudo (STA), priapismo, acidente vascular cerebral (AVC), complicações renais, otorrinológicas e músculo-esqueléticas.

O conhecimento das intercorrências é de extrema importância visto a detecção precoce das complicações possibilitar o tratamento adequado e diminuição da morbidade e mortalidade associadas à doença.³

A prevenção é a chave para o controlo da doença e suas complicações, na qual se encontra o rastreio neonatal, educação dos pais, vacinação e profilaxia antibiótica em doentes com idade inferior a 5 anos.¹

Neste trabalho realizámos uma análise retrospectiva de 5 anos de doentes internados por complicações de drepanocitose na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPed) do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), com um total de 9 crianças entre os 9 meses e 17 anos de idade.

A idade, raça, tipos de complicações e suas apresentações clínicas, exames complementares de diagnóstico (ECD), nomeadamente analíticos, medidas de suporte e terapêutica foram semelhantes às descritas em estudos anteriores. As principais complicações identificadas foram STA (44%)

priapismo (22%), AVC isquémico (11%), sequestro hepatoesplénico (11%) e hemorragia digestiva alta consequente a hemobilia (11%).

Palavras-chave: drepanocitose, células falciformes, crise vaso-oclusiva, anemia hemolítica, STA, priapismo, AVC isquémico, sequestro hepatoesplénico, complicações hepatobiliares, complicações renais, complicações ósseas, complicações otorrinológicas.

Abstract

The sickle-cell disease (SCD) is one of the most common worldwide structural hemoglobinopathies and has black breed predominance.¹

It is caused by a mutation in the β globin gene. The HbS ($\alpha_2\beta_2$ 6Glu \rightarrow Val) undergoes polymerization reversible when deoxygenated forming a gelatinous polymer fibrous network that tighten the erythrocyte membrane, increase the viscosity and cause dehydration, giving these sickle cells. The sickle cells lose the flexibility needed to traverse the small capillaries causing unpredictable episodes of vaso-microvascular occlusion and are subject to premature destruction (hemolytic anemia). The hemolysis occurs due to abnormal destruction of red blood cells by the spleen. This component veno-occlusive usually characterize the clinical evolution.

Prominent manifestations consist of episodes of ischemic pain (pain crises) and ischemic dysfunction or splenic, liver, pulmonary, cerebral, bone and renal infarction.²

Newborns are asymptomatic with the first clinical manifestations appear between 4 and 6 months of life.¹

The multiple acute complications on SCD are: vaso-occlusive crisis, aplastic crisis, splenic sequestration, infections by microorganisms encapsulated (mostly respiratory system and sepsis), acute chest syndrome, priapism, stroke, renal, otolaryngologic and muscle-skeletal disorders. The knowledge of these complications is very important because the early detection allows appropriate treatment and reduction of the morbidity and mortality associated with the disease.³

Prevention is the key to the control of the disease and its complications, which is the neonatal screening, parents education, vaccination and antibiotic prophylaxis in patients with less than 5 years.¹

In this paper it is done 5 years retrospective analysis of inpatients with complications from drepanocytosis in pediatric intensive care unit of Centro Hospitalar Lisboa Norte, with a total of 9 children between 9 months and 17 years of age. The age, race, types of complications and their clinical presentations, ECD, including analytical, support and therapeutic measures were similar to

those described in previous studies. The main complications identified were acute chest syndrome (44%) priapism (22%), ischemic stroke (11%), hepato-splenic sequestration (11%) and upper gastrointestinal bleeding resulting from hemobilia (11%).

Keywords: sickle cell disease, sickled cells, vaso-occlusive crisis, hemolytic anemia, STA, priapism, ischemic stroke, hepato-splenic sequestration, hepatobiliary complications, renal complications, bone complications, otorhinolaryngologic complication.

Introdução

A DRP é a hemoglobinopatia estrutural mais frequente.⁴ Uma mutação pontual no braço curto do cromossoma 11 resulta na produção duma cadeia anormal de β -globlina na qual o glutamato é substituído na posição 6 pela valina.⁵ Daqui resulta uma molécula de hemoglobina (Hb) com propriedades diferentes: HbS ($\alpha 2\beta 2^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$).⁴

Ocorrem vários síndromes falciformes em consequência da herança da HbS dos progenitores. Nos indivíduos homozigóticos, ambos os cromossomas contêm a mutação codificante para a cadeia β anormal (HbSS), o que leva por definição à clássica Anemia Falciforme (AF). Esta é a forma mais comum de DRP^{6,7} associada a complicações sistémicas mais graves.^{4,5,8,9}

A mutação responsável pela DRP origina uma Hb que polimeriza em condições fisiológicas adversas.¹ Aquando da desoxigenação, a HbS forma agregados com outras moléculas de Hb (polimerização), incorrendo em alterações na membrana celular com influxo de cálcio e extravasamento de potássio o que transforma os eritrócitos em células rígidas e viscosas em forma de foice – falciformização.^{5,7,10,11} Com a reoxigenação, a polimerização reverte e os glóbulos vermelhos (GV) voltam à sua forma bicôncava. A falciformização pode também ser precipitada por outros factores como desidratação, frio, acidose, hipóxia, stress emocional e consumo de álcool.^{5,12,13}

Os GV falciformes mobilizam-se muito mais lentamente na rede microvascular, o que compromete a entrega de oxigénio aos tecidos e facilita a adesão ao endotélio.^{5,14} A membrana celular, menos flexível, contém moléculas de adesão expostas o que facilita a adesão dos eritrócitos falciformes entre si e ao endotélio vascular, particularmente nas vénulas pós-capilares. Isto resulta em congestão vascular, oclusão e isquemia, que eventualmente progride para vasculopatia crónica e enfarte.

Episódios repetidos e/ou prolongados de falciformização levam à lise dos GV na forma de anemia hemolítica.⁵ A lise dos GV cursa com libertação do seu conteúdo na circulação, onde o

heme livre esgota a haptoglobina e circula livremente no plasma, diminuindo a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO). A diminuição crónica de NO relaciona-se com vasoconstrição, activação de moléculas de adesão endotelial e plaquetas assim como de potentes vasoconstritores como a endotelina.¹

Ainda a nível intracelular, as alterações na sequência de aminoácidos da cadeia da β -globina resultam numa alteração da estrutura quaternária da Hb em que o ferro da HbS fica mais exposto ao citoplasma, produzindo grandes concentrações de espécies reactivas de oxigénio (EROs) e stress oxidativo.⁹

A maior parte das complicações da DRP relaciona-se com a obstrução de pequenos vasos, podendo envolver o tecido ósseo, pulmonar, renal, cardíaco, hepático, cerebral, peniano e pulmonar.¹⁴

Em conclusão, a DRP não passa de um processo destrutivo crónico dos capilares sanguíneos com início ao nascimento e término aquando da falência precoce dos vários órgãos.¹⁵

A DRP é uma doença com uma variabilidade interindividual notável na sua apresentação, caracterizando-se por períodos de repetidas crises ou ausência de sintomas por tempo prolongado. Ao nascimento os indivíduos são assintomáticos, com as primeiras manifestações clínicas a aparecerem entre os 4 e 6 meses de vida.¹

As crises vaso-oclusivas (CVO) são a marca da doença sendo responsáveis pelas complicações clínicas mais comuns. São marcadas por crises álgicas durante as quais os GV deformam e ficam presos nos pequenos vasos, limitando a perfusão na microcirculação dos vários sistemas orgânicos com conseqüente enfarte dos mesmos. Os microenfartes repetidos podem destruir os tecidos que apresentam leitos microvasculares propensos à falciformização. Podem ter uma duração de quatro horas ou de semanas e podem ocorrer várias vezes por ano. As crises repetidas que exigem internamento estão correlacionadas com redução da sobrevida na idade adulta sugerindo que esses episódios estão associados a lesão crónica cumulativa dos órgãos-alvo.

A DRP é caracterizada por frequentes episódios de hemólise expressos na forma de crises. As crises hemolíticas cursam com a queda da Hb, reticulocitose e icterícia. É comum ocorrer esplenomegália, quer na primeira infância quer em crianças mais velhas. Mais tarde o baço reduz de tamanho como resultado dos repetidos enfartes (autoesplenectomia). Retinopatia proliferativa, priapismo e cálculos vesiculares pigmentados são também comuns nas crises hemolíticas.¹⁶

De salientar que os recém-nascidos e as crianças muito novas com DRP continuam a produzir quantidades significativas de HbF, a Hb que é produzida durante a vida intra uterina. A produção de

HbF começa a diminuir após os primeiros meses de vida devido ao processo de troca para a HbA. Como altas concentrações de HbF inibem a polimerização da HbS, a DRP é raramente sintomática nos primeiros 6 meses de vida.^{17,18} Contudo, mesmo em idades muito precoces ocorre vaso-oclusão (VO) subclínica, particularmente no baço, encontrando-se a contagem absoluta de reticulócitos já elevada no primeiro semestre de vida, o que apoia a ocorrência de hemólise numa idade muito precoce apesar dos elevados níveis de HbF.^{17,18}

No presente estudo, fez-se uma análise retrospectiva das complicações da drepanocitose na UCIPed do CHLN, dando ênfase ao sexo, raça, idade, antecedentes pessoais e familiares, origem e duração do internamento antes da admissão nos cuidados intensivos, duração e complicações do actual internamento, parâmetros de avaliação laboratorial (Hb, Htc, leucócitos, PCR), transfusão de hemoderivados, realização de exsanguineotransfusão, tratamento com hidroxíureia, necessidade de oxigenoterapia e/ou ventilação invasiva, necessidade de tratamento com NO, realização de hiperhidratação, analgesia, antibioticoterapia, isolamento de microrganismos, técnicas de substituição renal, intervenções cirúrgicas realizadas, utilização de suporte aminérgico, sequelas aquando da transferência, destino da transferência, morbidade e mortalidade. Realizou-se ainda uma breve revisão bibliográfica sobre o tema, procurando comparar com os resultados obtidos neste estudo.

Materiais e métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo dos doentes internados por complicações de Drepanocitose, na UCIPed do CHLN, entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2015. Os critérios de exclusão foram internamentos após cirurgias electivas/preventivas de doentes com drepanocitose.

Foram consultados os processos clínicos dos casos seleccionados no PiCis e analisadas as variáveis acima descritas.

Posteriormente foi efectuada a análise estatística dos dados recolhidos com recurso ao SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 22.0 para Windows e Microsoft Excel® 2013.

Procedeu-se à análise descritiva dos dados, bem como à investigação de possíveis associações entre as diferentes variáveis. Para o efeito, recorreu-se ao teste do qui-quadrado, com p-value <0,05 estatisticamente significativo, e aos coeficientes de incerteza, lambda e de Goodman and Kruskal.

Resultados

Entre o ano 2011 e 2015, foram internadas 9 crianças com o diagnóstico de complicações da drepanocitose na UCIPed do CHLN, com uma média de dois casos por ano e tendo a maioria dos internamentos (33%) ocorrido no ano de 2015 (gráfico 1).

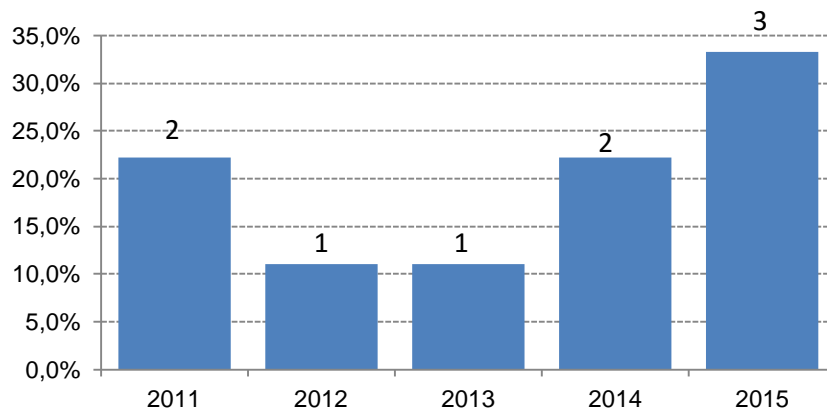


Gráfico 1 - Distribuição por ano dos doentes internados

A maioria dos doentes era do sexo masculino (89%) e de raça negra (89%) como ilustram os gráficos 2 e 3 respectivamente.

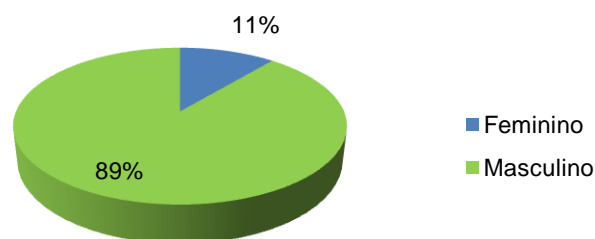


Gráfico 2 - Distribuição dos doentes por género

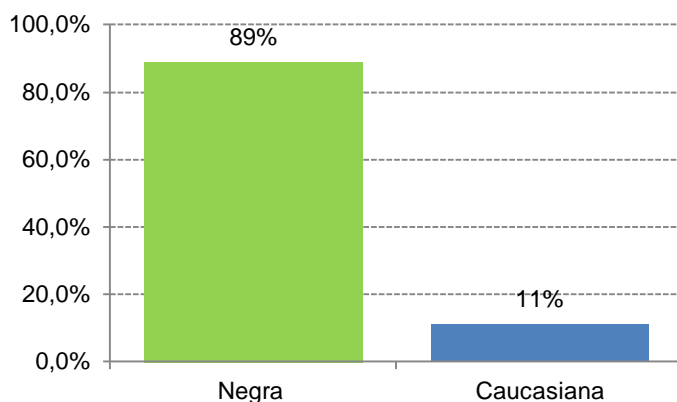


Gráfico 3 - Distribuição dos doentes por raça

A média das idades foi de 84 meses (aproximadamente 7 anos), variando entre os 9 meses e os 17 anos. (gráfico 4)

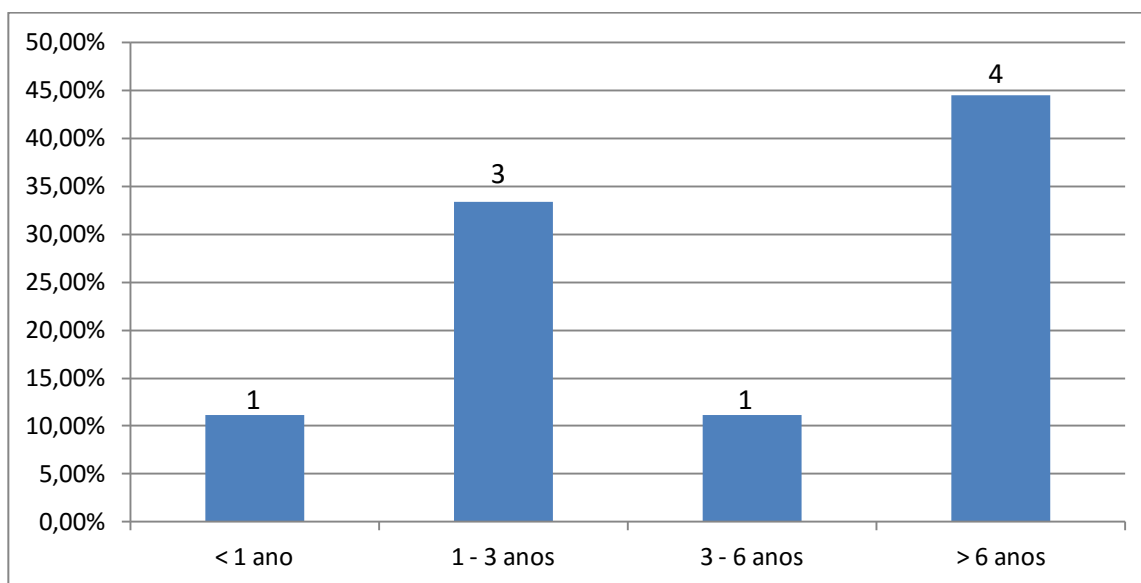


Gráfico 4 – Idade à data de internamento

De notar que a maioria das crianças (44,4%) tinha idade superior a 6 anos. Crianças com idade compreendida entre 1 e 3 anos perfaziam 33,3% da amostra. A menor percentagem de crianças (11%) tinha menos de 1 ano ou entre 3 e 6 anos. (gráfico 4)

A maioria dos doentes (55.6%) tinha antecedentes familiares de AF e/ou traço drepanocítico. Já em relação a antecedentes pessoais não relacionados com a DRP (infecções do trato urinário,

tuberculose, malária, pneumonia e hipertensão pulmonar) estavam presentes em apenas 44,4% dos mesmos.

O gráfico 5 ilustra os motivos de internamento que inclui: STA (44%), priapismo (22%), AVC isquémico (11%), sequestro esplénico (11%) e hemorragia digestiva alta/baixa (11%).

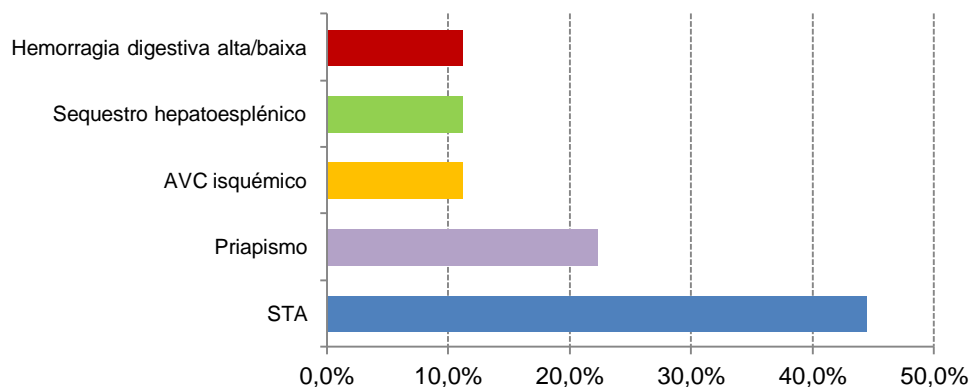


Gráfico 5 – Diagnóstico do motivo de admissão

Em relação aos doentes internados por STA a média de idades foi de 51 meses (aproximadamente 4 anos). Quanto aos doentes internados por priapismo a média de idades foi de 10 anos.

A duração média de internamento foi de 5 dias com uma variação de 0 a 12 dias.

Tabela I – Duração do internamento

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Duração internamento actual	9	0	12	4,78	4,684

As complicações apresentadas durante o internamento: anasarca, défices neurológicos complicações pulmonares, nomeadamente pneumotórax, e complicações hemorrágicas (hemorragia digestiva alta/baixa e epistáxis), ocorreram em 44.4% das crianças.

Tabela II - Complicações

	Frequência	Porcentagem
Não	5	55,6
Sim	4	44,4
Total	9	100,0

Durante o internamento nesta unidade foram realizados vários ECD e prestadas medidas de suporte e tratamento.

Em relação aos ECD realizados, nomeadamente exames laboratoriais, observa-se na tabela III que o valor mínimo de Hb verificado durante o internamento foi de 2.0 g/dL, o valor mínimo do Htc 6.7% e os valores máximos de leucocitose e PCR de $44950 \times 10^9/L$ e 29,7mg/dL respectivamente.

Tabela III – Dados laboratoriais

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Leucócitos ($10^9/L$)	9	14550	44990	23748,89	10446,19
PCR (mg/dL)	9	0	30	10,11	11,12
Hemoglobina (g/dL)	9	2.0	9	6,78	2,04
Hematócrito (%)	9	6.7	35	23,44	5,48

Foram realizadas hemocultura, urocultura, coprocultura, exame cultural do líquido cefalorraquidiano (LCR) e exames bacteriológico e viral das secreções brônquicas em cerca de metade dos doentes. Destes, o resultado microbiológico foi positivo em 33% dos casos.

Tabela IV – Isolamento de agentes microbianos

	Frequência	Porcentagem
Não	6	66,7
Sim	3	33,3
Total	9	100,0

De realçar que o isolamento de agentes microbianos ocorreu apenas em crianças internadas por STA. Numa delas foi isolado o vírus sincial respiratório (VSR) nas secreções brônquicas, outra teve uma hemocultura positiva a *Streptococcus pneumoniae* e a coprocultura da terceira foi positiva para rotavírus e *Clostridium difficile*.

A nível de medidas de suporte e tratamento verificou-se que 55,6% dos doentes necessitaram de transfusão de concentrado de eritrócitos (CE) não sendo necessário qualquer outro hemoderivado.

Tabela V – Transfusão de CE

	Frequência	Percentagem
Não	4	44,4
Sim	5	55,6
Total	9	100,0

Já a exsanguineotransfusão foi um procedimento efetuado em 33,3% dos doentes com uma média de taxa de redução da HbS de 40%.

Tabela VI - Exsanguineotransfusão

	Frequência	Percentagem
Não	6	66,7
Sim	3	33,3
Total	9	100,0

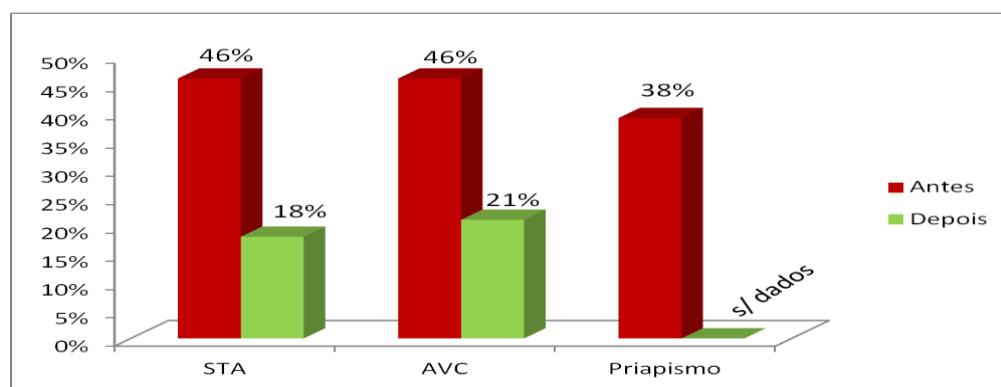


Gráfico 6 – Redução da HbS após exsanguineotransfusão

Nenhum doente estava medicado previamente com hidroxiureia.

Em apenas dois doentes (22.2%) foi insttuída hiperhidratação.

Tabela VII - Hiperhidratação

	Frequência	Percentagem
Não	7	77,8
Sim	2	22,2
Total	9	100,0

A miaoria dos doentes (66,6%) fez oxigenoterapia, o que incluíu a totalidade dos doentes internados por STA.

Tabela VIII – Oxigenoterapia

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida
Não	3	33,3	37,5
Sim	6	66,6	62,5
Total	9	100,0	

O suporte ventilatório invasivo foi utilizado em 44.4% dos doentes (4 doentes).

Tabela IX – Ventilação invasiva (ventilação convencional e/ou VAFO)

	Frequência	Percentagem
Não	5	55,6
Sim	4	44,4
Total	9	100,0

Desses quatro, dois foram ventilados apenas em modo convencional e os outros dois necessitaram de VAFO além da ventilação convencional.

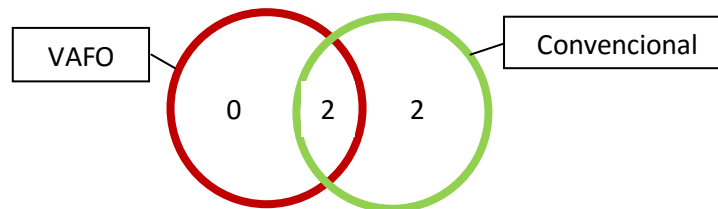


Diagrama 1 – Ventilação invasiva

O NO foi utilizado em apenas dois doentes (22.2%), os mesmos submetidos a ventilação invasiva com VAFO.

Tabela X – Terapêutica com óxido nítrico

	Frequência	Porcentagem
Não	7	77,8
Sim	2	22,2
Total	9	100,0

Um dos doentes internado por STA foi submetido a oxigenação por membrana extracorporal (ECMO).

Quanto ao controlo algico dos doentes presentes neste estudo recorreu-se ao paracetamol e/ou opióides em perfusão, nomeadamente morfina, consoante ilustra o diagrama 2. Oito dos nove doentes fizeram analgesia. Desses oito em apenas um recorreu-se exclusivamente ao paracetamol, dois fizeram apenas morfina e cinco fizeram simultaneamente os dois analgésicos.

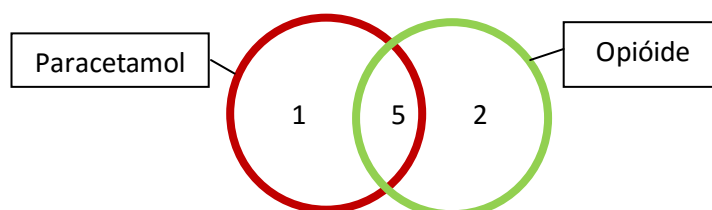


Diagrama 2 – Analgesia

No que se refere à terapêutica antibiótica apenas dois dos nove doentes (22%) não fizeram antibioticoterapia. Os doentes tratados com antibiótico foram internados por STA, AVC isquémico, sequestro hepatoesplênico e hemorragia alta em contexto de hemobilia.

Tabela XI - Antibioticoterapia

	Frequência	Percentagem
Não	2	22,2
Sim	7	77,8
Total	9	100,0

Não foi necessário recorrer a nenhuma técnica de substituição renal nem ao uso de aminas em nenhum dos doentes.

Ainda em relação aos tratamentos realizados, 33% dos doentes foram submetidos a intervenção cirúrgica, nomeadamente: shunt esponjocavernoso de Winter, drenagem de hematoma purulento da coxa e aspiração de corpos cavernosos. A aspiração dos corpos cavernosos foi realizado nos dois doentes internados por priapismo, e adicionalmente um foi também submetido a derivação esponjocavernoso de Winter. Já a drenagem do hematoma purulento da coxa foi realizado no doente internado por hemorragia digestiva alta em contexto de hemobilia.

Tabela XII – Intervenções cirúrgicas

	Frequência	Percentagem
Não	6	66,7
Sim	3	33,3
Total	9	100,0

Não se verificou repetição do episódio em nenhum dos doentes.

Todos os doentes foram transferidos para as as várias unidades de internamento do Departamento de Pediatria do CHLN na alta da UCIPed, excepto um que foi transferido para o Hospital Curry Cabral (HCC)

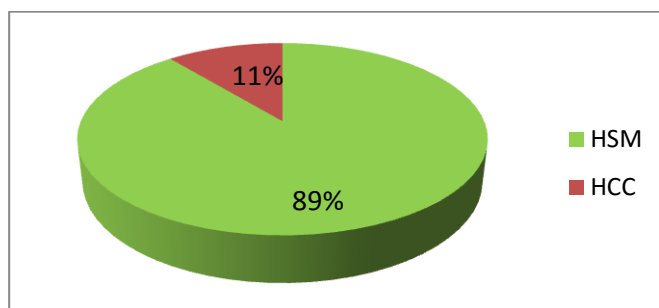


Gráfico 7 – CHLN e Outros Hospitais

A presença de sequelas aquando da transferência aconteceu em apenas um doente (afasia de expressão, ausência da mímica facial, desvio do olhar para a esquerda, ausência de resposta motora dos membros à exceção do membro superior esquerdo), na sequência de um AVC isquémico.

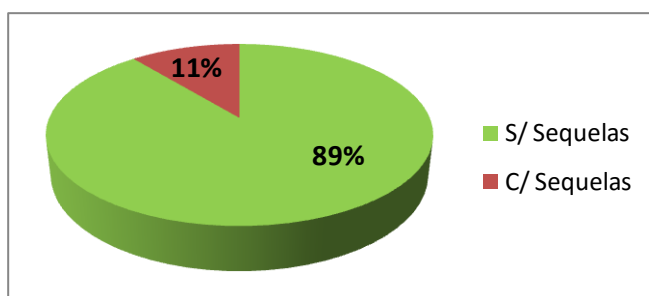


Gráfico 8 – Sequelas aquando da transferência

Não se verificou nenhum óbito durante o período de estudo.

Discussão

Epidemiologia

A DRP predomina, mas não é exclusiva da raça negra, encontrando-se com maior prevalência na África subsariana onde o gene se encontra em cerca de 40% da população. Existem núcleos mediterrâneos na Grécia, Itália, Turquia e África do Norte assim como na Arábia Saudita e Índia. Os Africanos e seus descendentes afroamericanos apresentam a forma mais grave da doença em comparação com os asiáticos ou mediterrânicos.¹

A prevalência da AF na Europa é de cerca de 15 casos por cada 100 000 habitantes.¹⁹

Neste estudo, embora os dados correspondam apenas aos casos que passaram por uma unidade de cuidados intensivos pediátricos não refletindo a real percentagem de casos diagnosticados, constatou-se que 89% das crianças internadas eram de raça negra face a apenas 11% de raça caucasiana.

Síndrome torácico agudo

O pulmão é o único órgão capaz de reverter a polimerização da Hb e diminuir a proporção de eritrócitos falciformizados. É expectável que qualquer complicação pulmonar que ocorra na DRP comprometa de forma significativa os doentes devido à atenuada capacidade de reversão da forma eritrocitária.³³

O STA é a complicação pulmonar mais comum da DRP e a principal causa de admissão nas unidades de cuidados intensivos pediátricos e morte em crianças e adolescentes com esta doença.^{20,21,22,23,24,25}

É uma patologia frequente em crianças com a incidência a relacionar-se de forma inversa à idade.^{20,22} O pico mais alto ocorre na infância precoce, entre os 2 e 5 anos,^{20,22,25,26,27} havendo um decréscimo gradual com a idade.¹⁵ É raro em crianças abaixo dos 2 anos, provavelmente pelo lento declínio da concentração da HbF que desempenhará um efeito protector.²² Doentes com baixos níveis de HbS e altos níveis de HbF estão em menor risco de sofrer um episódio de STA do que os doentes que apresentam o inverso.²⁸

Ocorre mais frequentemente como um episódio isolado sendo que uma história passada de vários episódios de STA associa-se a uma mortalidade precoce.¹⁵

Os episódios usualmente são autolimitados, podendo alguns deles progredir rapidamente para falência respiratória aguda e morte.²⁹ A duração do internamento nas crianças é usualmente mais curto do que nos adultos, sendo em média de cinco dias.⁶⁴

É definido com base na combinação de características clínicas e radiográficas: desenvolvimento de um infiltrado pulmonar de novo consistente com consolidação alveolar envolvendo pelo menos um segmento pulmonar completo, acompanhado de febre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) e/ou sintomas/sinais respiratórios (toracalgia, tosse, hemoptises, dispneia, taquipneia, alterações na auscultação pulmonar ou hipoxemia).^{20,23,27,28,29,30,68}

Esta complicação pode instalar-se de forma insidiosa e inespecífica e, muitas vezes, como factor de complicação de outras condições pré-existentes, o que constitui um importante desafio o estabelecimento do seu diagnóstico.³¹

O STA é uma manifestação clínica comum a vários processos patológicos que podem coexistir e estabelecer uma causa específica é muitas vezes difícil.²⁷ Assim, embora a etiologia exacta do STA seja complexa, obscura e multifatorial,^{21,23,26} são conhecidos vários mecanismos e condições que predispõem, exacerbam ou complicam a sua patogénese. São eles: infecção, embolia pulmonar

gorda, vaso-oclusão pulmonar e asma.^{21,28} Como na maioria dos casos não é possível distinguir qual ou quais as causas do STA, deverá assumir-se a presença de infecção.⁶⁴

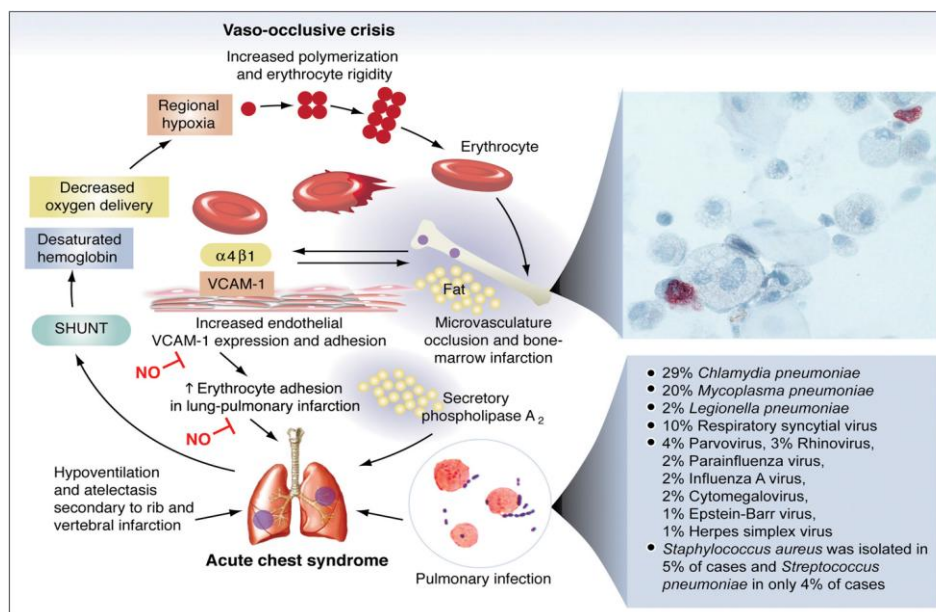
Infeção

O STA pode ocorrer secundariamente a infecção, e os microrganismos infecciosos foram identificados em 38% dos casos onde se procedeu a uma investigação detalhada incluindo hemocultura, pesquisa de vírus nas secreções nasofaríngeas, cultura da expectoração, pesquisa serologias e broncoscopia.⁶⁴

A etiologia infecciosa está comumente associada ao STA na população pediátrica. Os agentes infecciosos podem ser virais ou bacterianos.²⁷ A infecção viral é a principal causa de STA em crianças com idade inferior a 10 anos, sendo o VSR o mais frequentemente identificado.^{23,25,31,64} O microrganismo bacteriano mais frequentemente identificado em crianças é o *Mycoplasma pneumoniae*. O *Mycoplasma* foi isolado em 12% dos episódios em crianças com idade inferior a 5 anos, em 14% dos episódios em crianças com idade compreendida entre os 5 e os 9,9 anos e apenas em 3% dos episódios em crianças com 15 ou mais anos. (Neumayr *et al*, 2003). O *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* e outros vírus respiratórios excluindo o VSR foram também descritos. A evolução clínica do STA é significativamente diferente da pneumonia infecciosa em crianças sem DRP, provavelmente pela lesão existente na vasculatura pulmonar das crianças drepanocíticas.⁶⁴

Os doentes com DRP têm uma susceptibilidade aumentada para certas infecções. Esta predisposição parece relacionar-se com a asplenia funcional, com o anormal funcionamento do sistema do complemento e actividade de opsonização diminuída e com uma resposta relativamente pobre ao componente polissacarídeo da cápsula bacteriana.^{22,27} Além disso, as crianças apresentam um maior risco para a infecção devido ao seu sistema imune naturalmente imaturo. É possível ainda que estes indivíduos possam ser propensos a sofrer episódios de STA não só pela aumentada susceptibilidade à infecção como também pela sua própria resposta inflamatória exagerada, constituindo deste modo o principal *trigger* do STA.²²

Figura 1 – Fisiopatologia do STA



Fonte: MILLER, 2012, p. 1154¹

O insulto inicial, que pode ser infecção, embolismo gordo e/ou enfarte, origina uma descida na pressão alveolar de oxigênio (hipóxia pulmonar) e aumento da expressão de moléculas de adesão como $\alpha 4\beta 1$ e VCAM-1. Isto precipita a polimerização da HbS e VO. A VO leva a um decréscimo do fluxo sanguíneo pulmonar causando mais hipóxia e inflamação de tal forma que é estabelecido um constante ciclo vicioso de hipóxia, polimerização da HbS, vaso-oclusão e alteração do fluxo sanguíneo pulmonar. A VO leva à libertação no plasma de Hb livre, o que reduz a biodisponibilidade de NO, alterando a expressão de VCAM-1. Há evidência de que a VCAM-1 é igualmente sobrerregulada pela hipóxia e embolismo gordo. A VCAM-1 desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de STA pelo seu papel indutor da adesão dos GV ao endotélio vascular, com aumento da vaso-oclusão e hipóxia.^{28,29,68}

No presente estudo o STA revelou-se a complicação mais frequente ocorrendo em 44% dos doentes da amostra. Constituiu a principal causa de admissão nesta unidade de cuidados intensivos pediátricos no período considerado, o que está concordante com a revisão literária.

A idade média das crianças com esta complicação foi de 51 meses (aproximadamente 4 anos) o que corresponde ao pico mais alto de ocorrência desta complicação que segundo a literatura é entre os 2 e 4 anos. No entanto, não podemos inferir que esta complicação pulmonar seja rara em crianças com idade inferior a 2 anos, visto que precisamente metade da amostra com STA tinha menos de 2 anos. Conquanto, dado o reduzido tamanho desta amostra, não se pode concluir a raridade de ocorrência do STA em crianças abaixo dos 2 anos.

¹ Miller, A.C., Gladwin, M.T. (2012). Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Medicine* vol 185, pag.1154

Considerando a infecção como principal causa desta complicação em idade pediátrica, em 75% das crianças diagnosticadas com STA foram isolados agentes microbianos. No entanto, em apenas 66% dessas crianças os agentes isolados – VSR e *Streptococcus pneumoniae* - correspondem aos agentes etiológicos infecciosos mais comumente associados ao STA. Tendo em conta que esses dois casos representam metade da amostra em estudo considera-se este resultado representativo da etiologia infecciosa como principal causa de STA. De realçar ainda que o doente com positividade para o VSR tinha 1 ano de idade o que uma vez mais

vai de encontro à revisão literária encontrada que diz que a infecção viral é a principal causa de STA em crianças abaixo dos 10 anos, sendo o VSR o mais frequentemente identificado.

Atentando à duração média do internamento, esta foi de 6 dias, um dia a mais do que está descrito na literatura.

Os ECD a serem realizados aquando da suspeita do desenvolvimento de um STA são: hemograma com reticulócitos, bioquímica, PCR, hemocultura, serologias (IgM e IgG) para microrganismos respiratórios atípicos e antigenúria para *Streptococcus pneumoniae* e Legionella, cultura bacteriana da expectoração, teste de imunofluorescência ou polymerase chain reaction para vírus das secreções nasofaríngeas em doentes com sintomas de coriza, tipagem, gasimetria e radiografia de tórax^{2,34,64}

O tratamento desta complicação baseia-se em:

- oxigenoterapia: deve ser administrado oxigénio a fim de manter uma saturação de oxigénio $\geq 95\%$ ou com variação até 3% da saturação de base do doente.
- normohidratação: deve ser administrado infusão de cristaloides em doentes incapazes de ter uma ingesta oral adequada. Importante manter uma vigilância apertada a fim de evitar sobrecarga hídrica e edema agudo do pulmão;
- analgesia: a adequada analgesia permite uma respiração profunda; deve-se atentar à hipoventilação alveolar causada pela sobredosagem de opióides;
- cinesioterapia respiratória com espirometria (prevenção de atelectasias)
- antibioticoterapia: antibióticos de largo espectro de forma a cobrir microrganismos respiratórios atípicos (cefalosporina de 3ª geração em associação com um macrólido)
- suporte transfusional (transusão se Htc $<30\%$ ou PaO₂ ≤ 9 KPa ou em grau menor de hipoxemia se este apresenta uma necessidade de oxigénio progressivamente maior; exsanguineotransusão se agravamento da doença com dificuldade respiratória grave, se há deterioração apesar de transfusão anterior ou naqueles com níveis mais elevados

de Hb (> 9g/dL). O nível de Hb a atingir após transfusão simples ou exsanguineotransfusão deverá ser 10-11g/dL. Não há evidência quanto à percentagem de HbS a atingir pós exsanguineotransfusão, considerando-se na prática aceitável um decréscimo de 30-40%.

- suporte respiratório avançado: a entubação endotraqueal e ventilação são necessárias em doentes com agravamento da insuficiência respiratória aguda, apesar de otimização de administração de oxigénio e outras medidas não invasivas. Pode ser necessário recorrer a ECMO.⁶⁴

Quer os ECD quer o tratamento realizado nas crianças presentes neste estudo estiveram em concordância com a revisão da literatura.

Todos os elementos da amostra fizeram oxigenoterapia, analgesia, antibióticos de largo espectro, nomeadamente ceftriaxona e claritromicina, bem como suporte transfusional com CE. Já a exsanguineotransfusão foi realizada em apenas um dos doentes, que apresentava Htc de 25%. Houve redução satisfatória da HbS de 46% para 18%, ou seja um decréscimo de 39% e uma elevação da Hb de 8.5 g/dL para 10,8 g/dL.

A ventilação invasiva convencional foi realizada em apenas dois doentes. Um deles além da ventilação mecânica convencional foi submetido a VAFO. Um dos doentes realizou ECMO.

A antibioticoterapia instituída baseou-se na escolha de antibióticos de largo espectro, nomeadamente cefalosporinas associados a macrólidos, o que está de acordo com a Guideline – “The management of acute chest syndrome in sickle cell disease” 2015. *British Journal of Haematology*.

Embora algumas das mais graves complicações da DRP tendam a ser agudas e graves (como o STA), as complicações crónicas podem ser igualmente debilitantes³⁶ levando a morbilidade e mortalidade aumentadas.³⁷

Durante muitos anos, defendeu-se que a DRP estava associada ao desenvolvimento de um defeito pulmonar restritivo³⁶ como resultado quer dos episódios crónicos de microtromboembolismo quer pelos episódios agudos do síndrome torácico.³² Os doentes que sofrem repetitivos episódios de STA podem desenvolver áreas cicatrizantes de fibrose pulmonar, predominantemente observadas nas bases pulmonares.²⁹ Contudo, estudos mais recentes em crianças com DRP têm alterado este dogma demonstrando que não existe um só modelo de

disfunção pulmonar, sendo o tipo obstrutivo e a hiperreactividade brônquica de longe mais prevalentes que o tipo restritivo.³²

Os doentes com DRP apresentam a longo prazo efeitos graves na função pulmonar mesmo na ausência de episódios sintomáticos de STA.³⁶ As crianças com AF mostram, muitas vezes, um declínio progressivo da função pulmonar.³⁸

A controvérsia encontrada na corrente literatura enfatiza a necessidade de estudos prospectivos longitudinais e de longo termo da função pulmonar desde a infância até à idade adulta de modo a determinar a actual progressão natural da doença.³⁶

Priapismo

Priapismo é a parcial ou total erecção prolongada do pénis (duração de pelo menos 4 horas), não relacionada com estímulos sexuais. É uma complicação comum da DRP, sendo que 89% dos doentes do sexo masculino com 20 anos já tiveram pelo menos um episódio de priapismo. A idade média de aparecimento é aos 12 anos.³⁹ É comum em doentes com AF, contudo pode também ocorrer em todas as outras formas de doença falciforme.^{7,39} A DRP constitui quase a única causa de priapismo na população pediátrica, sendo a maioria do tipo isquémico de baixo fluxo.

Existem dois tipos principais de priapismo, o isquémico e o não isquémico. O isquémico, também designado de veno-oclusivo ou de baixo fluxo, é a forma mais comum, observada em mais de 95% dos doentes com priapismo e DRP. É caracterizado por rigidez dolorosa do corpo cavernoso consequente à redução ou ausência de fluxo sanguíneo e estase. Isto representa na prática um “síndrome compartimental” envolvendo o pénis, caracterizado por alterações metabólicas acidóticas, hipóxicas e hiperbáricas e por um aumento extremo da pressão sanguínea intracorporal. Se este estado persistir por mais de algumas horas como acontece num episódio major, pode levar a lesão tecidual local permanente consequente à profunda isquemia.⁷ Episódios prolongados causam isquemia do tecido peniano com consequente reacção inflamatória e fibrose do tecido trabecular esponjoso que resulta em alterações estruturais e funcionais do pénis, com perda parcial ou total da função erétil.^{7,40} O priapismo isquémico é uma emergência urológica.⁴¹

O priapismo recorrente ou intermitente é uma variante menos grave do priapismo isquémico. Caracteriza-se por episódios que se desenvolvem e remitem em curtos períodos de tempo (menos de 3 horas).

O priapismo não isquémico, na sua “forma clássica”, não está associado à AF e caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma tumescência, não acompanhada de total rigidez nem de dor. Não há

sequelas isquémicas por si, não sendo considerado uma emergência médica. Pode resolver espontaneamente ou persistir por longos períodos de tempo, sendo a função erétil preservada.⁷

O reconhecimento precoce dos diferentes tipos clínicos de priapismo e seu apropriado tratamento podem evitar a fibrose irreversível, com encurtamento ou outra alteração morfológica deste órgão, disfunção erétil bem como sequelas psicológicas.^{41,42}

Os ECD a serem realizados num episódio de priapismo deverão ser: hemograma, doppler e cintigrafia.

Quanto ao tratamento deverão ser prestadas medidas de suporte (hidratação, analgesia, banhos quentes e manutenção da diurese espontânea). Nos episódios com duração superior a 2 horas os doentes devem ser observados na urgência e tratados com hidratação e analgesia IV. Quando os episódios duram mais de 4 horas, por risco elevado de lesão isquémica irreversível, o doente deverá ser observado por urologia (aspiração do corpo cavernoso, irrigação com adrenalina). No caso de episódios que perduram mais de 12 horas ou aqueles em que a aspiração não resultou há necessidade de exsanguineotransfusão e/ou cirurgia.³⁴

Neste estudo, a idade média dos doentes internados por priapismo foi de 10 anos, menos dois anos do que a média descrita pela revisão bibliográfica apresentada. No entanto, tendo em conta que a amostra é constituída apenas por dois elementos, a diferença de dois anos na média de idades de apresentação desta complicação mostra-se pouco relevante. Já em relação à duração do priapismo, a totalidade dos casos apresentava um quadro com mais de 4 horas de evolução pelo que foi realizado aspiração dos corpos cavernosos nos dois doentes. Posteriormente, num dos doentes procedeu-se à realização de um shunt esponjocavernoso e no noutro a exsanguineotransfusão por manutenção do priapismo após o procedimento anteriormente realizado. O tratamento efectuado está em concordância com a literatura exposta.

Complicações neurológicas

Crianças com DRP apresentam um risco acrescido de complicações neurológicas.⁴³ As principais complicações são: AVC isquémico, acidente isquémico transitório (AIT) e hemorragia cerebral. O AVC isquémico silencioso, as convulsões, o défice cognitivo progressivo e as cefaleias recorrentes são também comuns^{44,45,46}

A AF é causa etiológica mais frequente de AVC em crianças de raça negra. O AVC, como complicação da AF, é mais frequente a partir dos dois anos de idade e é quase sempre precedido de

outras manifestações da doença. Pode, no entanto, acontecer em idades precoces e surgir como quadro inaugural da mesma.⁴⁷

Os enfartes cerebrais nestas crianças são classificados como sintomáticos ou silenciosos.⁴⁸ Os enfartes silenciosos são a forma mais comum de doença neurológica em crianças com AF,⁵⁰ e são os típicos causadores de défices cognitivos^{28,48} que condicionam agravamento das dificuldades de aprendizagem em crianças com importante absentismo escolar.⁴⁷ Ambos os enfartes, sintomático ou silencioso, estão associados a défices cognitivos e diminuição do rendimento escolar.³⁰

A lesão endotelial, proliferação da íntima, activação da coagulação e resposta inflamatória geradas pela falciformização dos eritrócitos, estão implicadas no desenvolvimento de vasculopatia cerebral. O AVC em crianças com AF não é primariamente embólico, mas resulta de progressiva estenose que limita o fluxo sanguíneo cerebral abaixo do limiar crítico com consequente enfarte. Além disso, a aumentada viscosidade do sangue contendo HbS limita de forma independente o fluxo sanguíneo através dos vasos estenosados. Os agregados de eritrócitos falciformes e o tromboembolismo nas arteríolas desempenham um importante papel na fisiopatologia.⁴⁸ Os défices neurológicos em doentes com AF parecem relacionar-se com a descida abrupta do oxigénio no leito vascular do sistema nervoso central.⁵

Os AITs prévios, hipertensão arterial e uma incidência elevada de episódios de STA, constituem factores de risco para o AVC isquémico.⁴⁸

A vasculopatia da AF pode envolver grandes ou pequenos vasos, embora sejam tipicamente mais afectadas as artérias carótida interna terminal, cerebral anterior proximal e cerebral média.^{28,45} Está mais frequentemente associado à estenose dos grandes ramos arteriais do polígono de Willis.^{28,44,50} Pode também ser evidente vasculopatia extracraniana.^{5,28}

Estudos sobre a prevenção primária de doença cerebrovascular permitiram caracterizar crianças com risco acrescido de AVC, através da velocimetria da circulação intracraniana medida em doppler transcraniano (DT).^{20,30,47} A elevação da velocidade do fluxo sanguíneo determinado pelo DT associa-se a um risco elevado de enfarte, e correlaciona-se com a estenose arterial evidenciada pela angiografia e com o grau de lesão cerebral. As velocidades do fluxo maior ou igual a 200 cm/s, entre 199 e 170 cm/s e menor que 170cm/s nas artérias carótida interna terminal ou cerebral média indicam 40%, 7% e 2% respectivamente de risco de enfarte evidente em 40 meses de follow-up.⁴⁹ Numa criança com história de AVC devem ser excluídos outros factores de risco vascular.⁴⁷

O diagnóstico de AVC deverá ser feito através de TC CE (pode ser normal nas primeiras 6 horas), RM CE e Angiorressonância cerebral.³⁴

A prevenção primária do AVC passa pela iniciação de transfusão sanguínea crónica.⁵⁰ As transfusões sanguíneas reduzem o risco de enfarte, mas, dado apresentarem alguns efeitos laterais, estão recomendadas apenas para as crianças com alto risco.⁴⁹ Estas têm indicação para iniciar terapêutica transfusional regular simples com o objectivo de manter níveis de HbS <30%.^{19,47} A prevenção secundária de AVC é conseguida através de transfusões regulares ou, nalguns casos, terapêutica de manutenção com hidroxiureia.^{34,47}

A exsanguineotransfusão é actualmente considerada terapêutica inicial no AVC isquémico, melhorando o seu prognóstico.⁴⁷ Este procedimento tem por objectivo diminuir a HbS para níveis inferiores a 30% e atingir um Hb de 10g/dL.^{34,47}

A exsanguineotransfusão consiste na remoção de eritrócitos falciformes com substituição por eritrócitos normais exógenos. Desta forma, ao reduzir o número de GV falciformes circulantes, previne a sua participação em eventos vaso-oclusivos e reduz os efeitos deletérios da hemólise sem um inaceitável aumento da viscosidade sanguínea.⁶⁴ A grande contribuição da exsanguineotransfusão em relação à transfusão simples consiste na sua capacidade de diminuição da viscosidade sanguínea. Apesar do tratamento hematológico, a vasculopatia nestas crianças tende a ser progressiva com AVC's recorrentes. Terapias mais eficazes como a cirurgia de revascularização e o transplante de *stem cell* são urgentemente precisas.⁴⁸

A criança internada na UCIPed por AVC isquémico tinha 9 anos o que se enquadra na faixa etária mais comum de ocorrência desta complicação cerebral. Contudo, não é representativo por constituir o único caso do estudo

O doente em estudo foi submetido a exsanguineotransfusão que se mostrou efectiva, com diminuição da HbS de 46% para 21% (menos 30%). O doente não fez transfusões de CE o que está de acordo com as indicações supracitadas.

Sequestro hepatoesplénico

A obstrução venosa aguda do baço - crise de sequestração esplénica - afecta sobretudo crianças entre os 6 meses e os 3 anos.

O sequestro esplénico caracteriza-se pela acumulação de grandes quantidades de sangue no baço e/ou fígado, com dor, distensão abdominal, esplenomegália/hepatomegália, náuseas, vómitos, palidez, prostração, sinais de insuficiência cardíaca de alto débito e choque hipovolémico.¹³

Analiticamente cursa com anemia acentuada, reticulocitose e trombocitopenia ligeira a moderada.³⁴

O sequestro dos GV e a hipovolémia como resultado das crises viscerais podem também originar instabilidade hemodinâmica e até morte.¹³

A terapêutica é de suporte: bólus de soro fisiológico (10-20 ml/Kg), transfusão de CE (5-10ml/kg) e analgesia.³⁴

Embora neste estudo tenha havido apenas um caso de sequestro hepatoesplênico e, como tal, não possamos considerar este único caso como representativo deste tipo de complicação, a idade do doente inclui-se no intervalo etário mais frequente de ocorrência da mesma.

O doente internado na UCIPed por esta complicação foi submetido a hiperhidratação, transfundido com uma unidade de CE e sujeito a analgesia dupla (paracetamol e morfina).

Complicações hepatobiliares

As duas principais complicações hepatobiliares da DRP são: a crise de sequestração hepática e a colestase intrahepática falciforme (CIHF). Contudo, outras doenças hepáticas incluindo hepatite B ou C, lesão hepática induzida por drogas, trombose da veia hepática, abscessos hepáticos, sobrecarga de ferro a partir de transfusões sanguíneas, doença hepática avançada, colecistite aguda e colelitíase podem coexistir dificultando o diagnóstico e tratamento.

A CIHF é uma complicação rara que se manifesta com início súbito de dor no hipocôndrio direita, hepatomegalia progressiva, hiperbilirrubinemia extrema e coagulopatia que pode levar a insuficiência hepática aguda e morte.

O diagnóstico precoce, adequadas medidas de suporte e tratamento com exsanguineotransfusão resulta maioritariamente num desfecho favorável.

Os ECD imagiológicos como colangiopancreatografia por RM, TC transabdominal e cintigrafia de vias biliares são os meios mais comumente usados.

A dilatação do ducto biliar obstruído com colangiopancreatografia retrógrada endoscópica e esfínterectomia é relativamente seguro e é frequentemente realizada. Contudo, os riscos para pancreatite hemorrágica, infecções, perfuração intestinal e complicações anestésicas têm que ser consideradas.

A colecistectomia de urgência pode ser complicada por um STA. A colecistectomia electiva na presença de cálculos biliares pode ser realizada com segurança em pacientes assintomáticos.

A CIHF prenuncia um risco de mortalidade relativamente elevado (até 40 %), que tem diminuído com o uso precoce da exsanguineotransfusão. Se este procedimento não for eficaz, o

transplante hepático poderá ser a única alternativa em casos seleccionados, mas não é considerado um tratamento curativo, reaparecendo os sintomas na fase pós-transplante.³⁵

Indivíduos com anemia hemolítica, incluindo a AF, têm um risco aumentado de colelitíase cujos cálculos pigmentados resultam da precipitação de bilirrubina e cálcio. Aos 23 anos, a prevalência de colelitíase é superior a 50% doentes com AF e aproximadamente 20% na doença de HbSC. A colelitíase pode levar a colecistite, coledocolitíase, colangite e cálculos biliares. Estratégias de tratamento para colelitíase incluem colecistectomia para doentes sintomáticos ou screening com ecografia abdominal seguido de colecistectomia electiva para os pacientes assintomáticos, a fim de evitar o risco de complicações agudas de obstrução do trato biliar, infecção e intervenções cirúrgicas de emergência.⁵¹

O doente internado na UCIPed por hemorragia digestiva alta consequente a hemobilia causada por CIHF, foi adequadamente tratado com medidas de suporte, nomeadamente hidratação e analgesia.

Os doentes internados nesta unidade de cuidados intensivos não constituem uma amostra significativa e real da quantidade e proporção de casos de complicações drepanocíticas que são tratados em unidades de cuidados intensivos, dada o escasso número de doentes que foram estudados. Além disso, algumas dessas complicações crónicas, como a disfunção renal e úlceras das pernas, estão tipicamente associadas a idades mais tardias, o que pode explicar a ausência de casos na série estudada.

Como tal, existem outras complicações da DRP que, embora não tenham sido descritas no âmbito do estudo retrospectivo apresentado, serão expostas de forma sucinta.

Complicações Músculo-Esqueléticas

Enfartes Ósseos

Nas crianças, as CVO que afectam os ossos dão origem aos sintomas agudos mais comuns da DRP. Uma possível explicação é a marcada hiper celularidade da medula óssea e a aumentada susceptibilidade para a redução do fluxo sanguíneo, hipóxia regional e eventual enfarte. Os enfartes ósseos ocorrem mais frequentemente nos ossos longos onde a medula óssea é abundante, nomeadamente fémur, tibia, perónio, úmero, rádio e cubito. Em crianças mais jovens, os episódios VO podem envolver os pequenos ossos das mãos e pés, que ainda contêm medula óssea hematopoeticamente activa, dando origem ao Síndrome Mão-Pé ou Dactilite.^{13,51}

Após os 5 anos, o enfarte não é frequente, visto a medula óssea destes desaparecer por volta da segunda infância.^{8,13}

Clinicamente, estes episódios cursam com dor aguda, edema e eritema localizado. Ocasionalmente, a dactilite pode ser a primeira manifestação sintomática da DRP.^{12,51}

Osteomielite

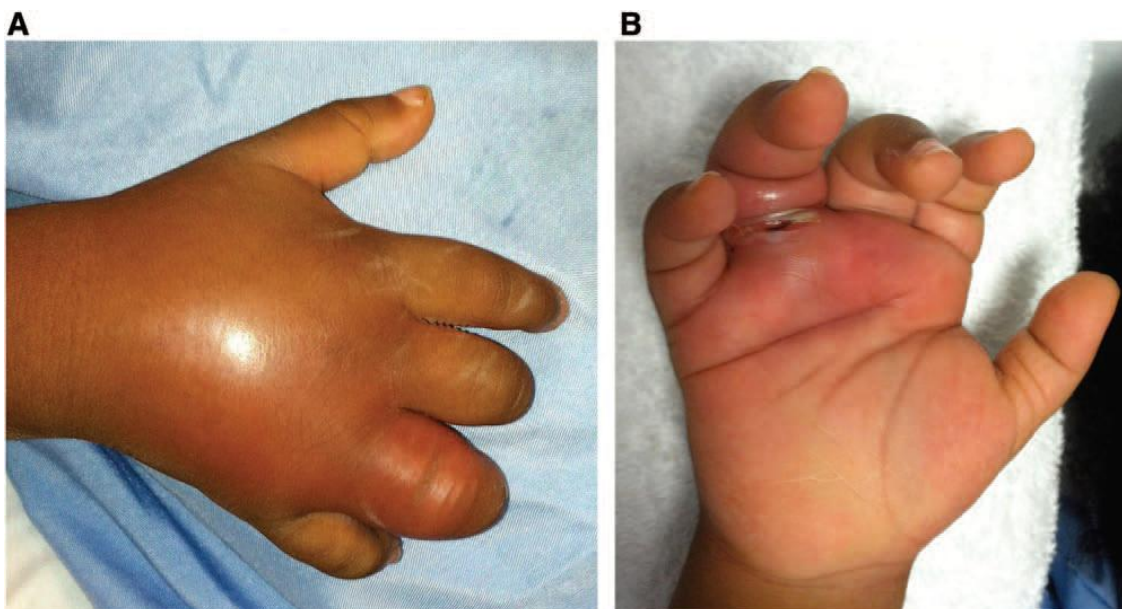
As crianças apresentam uma maior predisposição para a osteomielite. A hematopoiese aumentada como resposta compensadora da hemólise, leva ao aumento do espaço medular, com elevada necessidade de oxigénio e circulação mais lenta o que predispõe a CVO e enfartes ósseos. As áreas de necrose actuam como focos de infecção.¹ Não só a desvitalização que sofre o tecido ósseo nas CVO, como a saturação dos macrófagos com produtos derivados da hemólise crónica e o comprometimento do sistema imune (disfunção esplénica, anormalidades do complemento e da maturação dos linfócitos B e anticorpos) permitem a colonização pela *Salmonella* e predispõem à infecção óssea.⁵³

Setenta por cento das osteomielites hematogénicas na AF são causadas pela *Salmonella spp.* sendo o *Staphylococcus aureus* e as bactérias entéricas gram negativas responsáveis pelas restantes. Tem também aumentado a incidência de infecção pela enterobactereácea *Edwardsiella tarda* devido à isquemia/enfarte intestinal com o aumento da sua permeabilidade e à estase da via biliar gerada pela VO.¹

Pensa-se que a *Salmonella* entra na circulação sanguínea através de microenfartes que ocorram no intestino. A bacteriemia pode atingir o osso necrosado, que serve de nicho para uma infecção fulminante.¹³ A frequência dos episódios VO anteriores, dores difusas intensas, idade inferior a 10 anos, má nutrição, esplenomegália, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, febre baixa e prolongada e aplasia moderada são factores associados a infecções ósseas por *Salmonella*.⁵³

Os longos ossos, especialmente o fémur, tíbia e úmero, são os locais mais comuns de osteomielite hematogénica sendo a infecção dos pequenos ossos da mão uma ocorrência muito menos frequente. No entanto, os metacarpos e falanges são muito comumente atingidos nas crianças com DRP.¹³ Os achados clínicos clássicos são: dor, febre e sinais inflamatórios.⁸

Figura 2 – Rapaz afroamericano, 15 meses de idade com DRP e Osteomielite.



Fonte: SINKIN, 2015, p. 84 ²

A: Edema e eritema da falange proximal do 4º dedo e face dorsal da mão direita.

B: Compromisso cutâneo da zona palmar da articulação metacarpofalângica do 4º dedo.¹³

Imagiológicamente a osteomielite cursa com osteopénia, reacção periosteal com ou sem destruição cortical, formação de fístulas e atingimento do tecido mole adjacente. A osteopénia e a reacção periosteal não são específicas da osteomielite, podendo também ser encontrada nos enfartes ósseos agudos.

A identificação precoce e acurada de osteomielite por *Salmonella* é fundamental para o sucesso de tratamento desta complicação em pacientes com DRP. A terapêutica antibiótica empírica que cubra a *Salmonella* é a componente chave do tratamento inicial.⁸

A diferenciação entre os enfartes ósseos (dactilite) e a infecção dos tecidos moles e/ou ósseos é difícil já que não existe uma característica específica, à excepção de uma cultura bacteriana positiva. Em relação à clínica, uma maior duração da dor e um ponto doloroso concreto orienta mais

² Sinkin, J.C., Wood, B.C., Sauerhammer, T.M., Boyajian, M.J., Rogers, G.F., (2015). *Salmonella Osteomyelitis of the Hand in an Infant with Sickle Cell Disease. Plast Reconstr Surg Glob Open 3*, pag 83-86

para a osteomielite. A dactilite é, tipicamente, autolimitada e requer apenas hidratação e alívio alérgico, sendo a intervenção cirúrgica raramente indicada. Ocasionalmente podem ocorrer sequelas mais graves como lesão da cartilagem de crescimento. Em contraste, a infecção dos tecidos moles, com ou sem osteomielite, tipicamente requer drenagem cirúrgica seguida de 6-8 semanas de antibiótico. O atraso no diagnóstico pode comprometer a função dos dedos e sua viabilidade.¹

Complicações Infecciosas

A infecção bacteriana é a maior causa de morbidade e mortalidade mundial em crianças com DRP.^{28,51}

As crianças com DRP apresentam um dramático aumento da susceptibilidade para a infecção por bactérias capsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus Influenzae* e *Salmonella* não-tifoide.^{1,28,52} Outras bactérias associadas a infecções frequentes incluem o *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Yersinia enterocolitis*.⁵²

A disfunção esplênica tem sido considerada como a mais importante causa para a susceptibilidade a infecções por bactérias capsuladas (excesso de GV lesados sobrecarregam a capacidade de filtro do baço impedindo a sua normal função imunológica – asplenia funcional). Aos 12 meses de idade, três quartos dos indivíduos exibem hipoesplenismo ou asplenia⁵⁶ o que resulta numa diminuição da capacidade de opsonização e resposta humoral⁵⁷ deixando-os menos capazes de uma resposta imune efectiva contra bactérias capsuladas.⁵⁶ Contudo, crianças com DRP são também suscetíveis a infecções por outros organismos, como *S. aureus* e *Klebsiella*, sugerindo que a disfunção esplênica poderá não ser a única razão para a aumentada suscetibilidade infecciosa nesta população. Outros fatores como defeitos na activação do complemento, deficiência de micronutrientes, isquemia tecidual e inflamação, podem ter também o seu contributo.^{51,54}

Crianças com DRP são mais propensas a bacteriemia e sépsis. (9) A bacteriemia na DRP estava associada a uma alta taxa de mortalidade nas crianças antes da introdução da penicilina profilática e da imunização com a vacina conjugada contra o *S. pneumoniae* e *H. influenza tipo b*.⁵¹ Após a introdução destas medidas profiláticas houve uma melhoria substancial no prognóstico desta doença.^{28,56} A taxa de doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças com idade inferior aos 5 anos diminuiu marcadamente desde a introdução da vacina antipneumocócica. Embora a universal utilização da vacina conjugada antipneumocócica tenha levado a um decréscimo na incidência da DPI e morte de causa infecciosa, os doentes mantêm um elevado risco para a DPI com uma

incidência igual ou superior a 150/100 000 casos/ano. (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases 2012).

Evans C. *et al.* (2015) demonstrou que a susceptibilidade à infecção está na dependência do heme libertado na hemólise que induz a expressão da heme oxigenase-1 nos progenitores dos neutrófilos durante a granulopoiese. Isto resulta na produção de neutrófilos com uma reduzida capacidade de *burst* oxidativo. A disfunção neutrofílica contribui para o risco de infeção nas crianças com DRP, e a quantificação do *burst* oxidativo dos neutrófilos deverá ser usada para identificar doentes com maior risco de infeção, os quais deverão beneficiar duma profilaxia mais agressiva.⁵⁴

Sobota A. *et al.* (2015) defende que umas das razões para o risco de infeção pneumocócica em doentes com DRP, poderá dever-se a alterações genéticas inerentes à própria bactéria. Um estudo genotípico com mais de 300 estirpes de *S. pneumoniae* isoladas de doentes com DRP durante duas décadas, mostrou uma alteração em serotipos resistentes à vacinação e outras mutações que condicionam a resistência antibiótica, o metabolismo e o transporte de ferro. Estas adaptações ao hospedeiro conferem vantagem ao *S. pneumoniae* e reduzem a eficácia das vacinas e antibióticos.⁵¹

O aparecimento de febre numa criança com DRP condiciona uma avaliação clínico-laboratorial urgente: hemograma com reticulócitos, PCR, hemocultura, radiografia de tórax, (todas as crianças com menos de 5 anos ou se sintomas respiratórios), exame sumário da urina e urocultura se idade inferior a 3 anos ou queixas urinárias, punção lombar se idade inferior a 3 meses ou sinais meníngeos. Ainda se clínica sugestiva dever-se-á fazer serologias virais, coprocultura e exame bacteriológico da expectoração. O tratamento é hidratação e antibioticoterapia (idade inferior a 5 anos: antibiótico de largo espectro – ceftriaxona 75-100mg/kg/dia IV; idade superior a 5 anos e infeção localizada: fazer terapêutica dirigida).³⁴

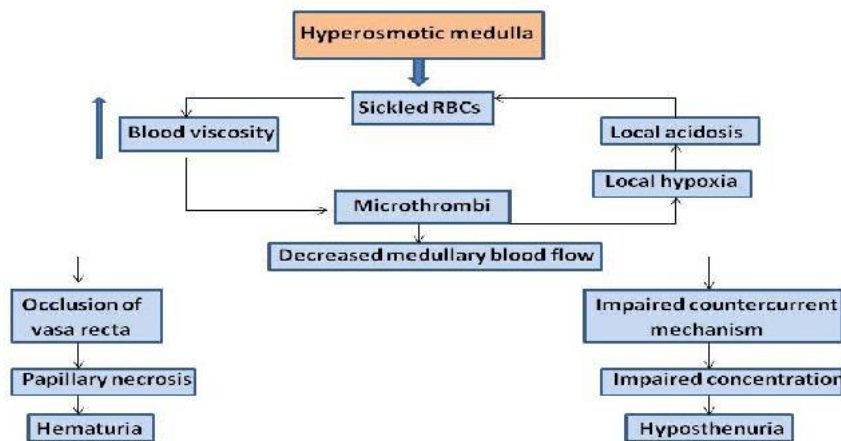
Complicações Renais

As crianças com DRP são muito propensas a desenvolver disfunção renal.⁵⁶ As manifestações clínicas da nefropatia falciforme iniciam-se precocemente na vida do doente⁶² com um largo espectro de alterações glomerulares e tubulares⁶² que incluem: hiperfiltração glomerular, proteinúria, microalbuminúria, acidose tubular distal, defeito na reabsorção tubular proximal, defeito na excreção do hidrogénio e potássio,⁵⁸ défice na capacidade de concentração da urina e hematúria.⁵⁷

Na infância, a nefropatia falciforme resulta da polimerização da HbS desoxigenada e falciformização dos GV proporcionado pelo ambiente ácido, com baixa pressão de oxigénio e alta osmolaridade da medula interna renal.^{9,58} À medida que o sangue atravessa o lento circuito da *vasa recta* medular, o ambiente hiperosmolar da medula interna favorece a desidratação dos eritrócitos, permitindo a polimerização da Hb falciforme.⁵⁷ A falciformização crónica leva à formação de microtrombos na *vasa recta*⁵⁹ com conseqüente isquemia e microenfartes bem como hematúria por ruptura dos vasos.^{57,60} As oclusões graves resultam em enfartes renais e necrose papilar^{60,62} Isto leva à redução do número de *vasa recta* funcionais e perda na normal arquitectura da medula renal, o que interfere com o mecanismo de contracorrente necessário para a concentração da urina e balanço hidroelectrolítico. O decréscimo na capacidade de concentrar a urina (hipostenúria) leva a enurese e noctúria características das crianças com esta complicação renal.

Na segunda infância e adolescência, a permeabilidade dos capilares aumenta e os GV entram no sistema colector com uma perda completa da *vasa recta*.⁵⁹

Figura 3 – Alterações da medula renal que levam a hipostenúria, necrose papilar e hematúria na DRP.



Fonte: ALHWIESH, 2014, p. 253.³

A intensa hipóxia glomerular resulta na libertação local de prostaglandinas com marcada vasodilatação, que aumenta o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular (TFG).^{57,58,59}

³ Alhwiesh, A. (2014). An Update on Sickle Cell Nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 25(2), 249-265.

Este fluxo aumentado no córtex renal leva à hipertrofia glomerular.⁵⁹ O aumento crónico da TFG acompanhado de constante isquemia resulta em doença renal crónica progressiva, com proteinúria e glomeruloesclerose.⁵⁸ A hiperfiltração pode também levar à hiperplasia endotelial e à fibrose glomerular.⁵⁷

A associação entre o aumento da TFG e a albuminúria em doentes com DRP, corrobora a hipótese de que a hiperfiltração possa contribuir para a lesão renal. A hiperfiltração glomerular e proteinúria (tipicamente a microalbuminúria), constituem manifestações precoces da nefropatia drepanocítica.⁶² A hiperfiltração glomerular aparece pelos 13 meses de vida.²⁸

Complicações Otorrinolaringológicas

Otológicas

Crianças com DRP são mais propensas a desenvolver surdez neurosensorial (SN) quando comparadas com crianças saudáveis e, por isso, devem ser alvo de uma avaliação auditiva regular.⁵⁵

Estão descritas diferentes formas e graus de surdez neurosensorial, variando entre perda bilateral profunda com recuperação parcial ao longo do tempo, a leve a moderada perda unilateral, predominante para altas frequências.

Embora, a apresentação clínica e gravidade da perda auditiva nestas crianças sejam variáveis, o mecanismo fisiopatológico subjacente parece dever-se essencialmente à lesão isquémica do labirinto.⁵⁷ As crises vaso-oclusivas com isquemia da estria vascular e hipoxia do órgão de Corti representam um risco significativo para o sistema auditivo.¹⁶

A maioria dos doentes com DRP e SN teve o seu primeiro episódio de VO antes dos 5 anos, indicando que a cóclea em crianças novas poderá ser mais suscetível à isquemia. Em alguns casos a perda auditiva é reversível, o que sugere um evento VO de carácter transitório. Os casos de défice auditivo permanente devem-se mais provavelmente a um episódio VO major na microcirculação coclear, levando aos ciclos viciosos de isquemia, falciformação e nova oclusão. É de atentar que o acontecimento vestibulococlear limitado à circulação labiríntica possa ocorrer de forma discreta e sem dor.

Os clínicos devem estar atentos para o potencial desenvolvimento de fibrose e ossificação coclear em crianças com DRP e SN grave a profunda (geralmente inicia-se até 2 meses após o insulto inicial, mas pode ser atrasada em anos) e assegurar uma imediata avaliação auditiva após uma CVO ou um inexplicado evento vestibulococlear.⁵⁵

Hipertrofia Adenoides e Amígdalas

A hipertrofia das adenoides e amígdalas parece dever-se à função compensatória deste tecido linfóide secundária à auto-esplenectomia e alta probabilidade de infecção do sistema respiratório alto por bactérias patogénicas não opsonizadas, bem como pelo funcionamento das adenoides e amígdalas palatinas como centros hematopoiéticos em reposta à anemia hemolítica.^{16,63}

J.D. Sidman *et al.* (1998) descreveu uma completa remissão das CVO, causadas pelo Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), numa criança de 12 anos de raça negra, após adeno e amigdalectomia. Os autores acreditam que a dessaturação de oxigénio durante os períodos de apneia era causa das frequentes CVO. É importante estar-se atento à possível exacerbação da DRP causada pelo SAOS.¹⁶

Rinológicos

O priapismo dos cornetos nasais é causa de obstrução nasal na DRP. O fluxo sanguíneo dos cornetos é descrito como pseudoerétil e semelhante ao do pénis.

A hematopoiese extramedular (HE) pode ocorrer em qualquer seio perinasal,¹⁶ embora ocorra com mais frequência no seio maxilar. É assintomática, constituindo muitas vezes um achado accidental. Esta complicação deve ser sempre considerada aquando da presença de qualquer massa num seio perinasal dum doente com anemia crónica. O tecido hematopoiético sinusal causa uma completa opacificação e expansão dos seios e são visíveis calcificações intrasinusais com aumento da densidade dos tecidos moles.⁶⁴

Concluindo, as manifestações da DRP a nível da cabeça e pescoço são muitas vezes imperceptíveis. A HE é uma forma característica da expressão da DRP na região cefálica, nomeadamente nos seios perinassais, apesar de não ser uma ocorrência muito comum. Este processo é mais comumente limitado ao tecido hepático, esplénico e em determinados nichos específicos como o espaço díploe do esqueleto.

O diagnóstico e tratamento atempado previnem complicações advindas da compressão ou obstrução de estruturas vitais nas zonas dos nichos de HE.⁶

Conclusão

A DRP é uma doença genética que causa anemia e lesões tecidulares agudas e crônicas em vários órgãos. Tem uma expressão fenotípica extremadamente variável. Alguns doentes apresentam uma doença ligeira, que pode ser clinicamente assintomática, enquanto outros são atingidos pela maioria das suas complicações graves.¹⁹

A maior parte das complicações da DRP relaciona-se com a obstrução de pequenos vasos podendo envolver o tecido ósseo, pulmonar, renal, hepático, cerebral, e peniano.¹⁴

Em conclusão, a DRP baseia-se num processo destrutivo crónico dos capilares sanguíneos com início ao nascimento e fim aquando da falência precoce dos vários órgãos.¹⁵

Ao comparar os resultados obtidos com estudos anteriores, mesmo com uma amostra de apenas 9 casos, verificou-se claras semelhanças no que está descrito na literatura relativamente à epidemiologia, tipo de complicações, etiologias causadoras das mesmas, exames complementares de diagnóstico, nomeadamente analíticos e medidas de suporte e terapêuticas realizadas. De referir ainda que apesar da gravidade clínica na admissão dos doentes nesta unidade de cuidados intensivos, as complicações durante o internamento só ocorreram em 44.4% das crianças. Apenas 11% dos doentes apresentaram sequelas na altura da transferência da UCIPed. Ainda em relação ao destino de transferência após alta da UCIPed, apenas 11% dos doentes foram transferidos para uma unidade hospitalar fora do HSM, por necessidade de acompanhamento cirúrgico hepático especializado, enquanto os restantes 89% dos doentes permaneceram internados nas devidas unidades pediátricas deste hospital. Não ocorreu nenhum óbito.

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar à Dr.^a Joana Rios, minha orientadora de tese, por toda a disponibilidade, apoio e dedicação que me foi dada ao longo deste trabalho. Agradeço igualmente à UCIPed do CHLN, pela simpatia e disponibilidade em consultar os processos de internamento dos doentes.

Aos amigos e família pelo apoio e partilha de conhecimentos.

Finalmente, um muito obrigada ao meu incansável namorado, companheiro e amigo por todo o apoio, incentivo e paciência incondicionais dados ao longo destes últimos anos e que foram imprescindíveis na conclusão desta etapa.

Referências Bibliográficas

1. Quintero, M., Hernández, A. J. (2012, 15 de Julho). Anemia de células falciformes, *Gastrohnp*, 2, 27-35.
2. Moreno-Pérez, D., Martín, A. A., García, T., Montaner, *et al.* (2015). Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y sem situaciones especiales. *Documento de consenso de la Sociedad Espanola de Neumologia Pediátrica. Anales de Pediatría*, 83 (3): 217.e1-217.e11
3. Brunetta, D. M., Clé, D. V., Haes, T. M., Roriz, J. S., Moriguti, J. C. (2010). Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 43 (3), 231-237.
4. Azevedo, A. R., Pina, S., Silva, F., Alves, S., Pires, G., Silva, F. S., Teixeira, S. (2011, Dezembro). No rasto da Drepanocitose. *Oftalmologia*, 35, 341-350.
5. Martins, A.C.P., Silva, G.S., Adegoke, S. A., Rodrigues, D.L.G., Braga, J.A.P., Figueiredo, M.S. (2015, 18 de Maio). An unexpected full neurological recovery after cardiac arrest in a sickle cell anemia patient with bilateral cervical carotid artery disease. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37 (4) 272-274.
6. Stewart, M.W. (2011, October). Research News: Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 5, 349-351.
7. Olujohungbe, A., Burnett, A.L. (2013, 7 of January). How I manage priapism due to sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 160, 754-76.
8. Ganguly, A., Boswell, W., Aniq, H. (2011). Musculoskeletal Manifestations of Sickle Cell Anaemia: A Pictorial Review. *Hindawi Publishing Corporation Anemia*.
9. Knight-Madden, J., Greenough, A. (2014). Acute pulmonary complications of sickle cell disease. *Paediatric Respiratory Reviews* 15, 13–16.

10. Alapan, Y., Little, J.A., Gurkan, U.A. (2014, 24 de Novembro). Heterogeneous Red Blood Cell Adhesion and Deformability in Sickle Cell Disease. *Scientif Reports*,4: 7173 | DOI: 10.1038/srep07173 1.
11. Connes, P., Alexy, T., Detterich, J., Romana, M., Hardy-Dessources, M.D., Ballas, S.K. (2015). The role of blood rheology in sickle cell disease. *Blood Reviews*.
12. Tewari, S., Brousse,V., Piel, F.B., Menzel, S., David C. Rees, D.C. (2015). Environmental determinants of severity in sickle cell disease. *Haematologica*, 100 (9), 1108-116.
13. Sinkin, J.C., Wood, B.C., Sauerhammer, T.M., Boyajian, M.J., Rogers, G.F., (2015). Salmonella Osteomyelitis of the Hand in an Infant with Sickle Cell Disease. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 3, 83-86.
14. Geevasinga, N., Cole, C., Herkes, G., Barnett, Y., Lin, J., Needham, M. (2014). Sickle cell disease and posterior reversible leukoencephalopathy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21, 1329-1332.
15. Helvaci, M.R., Acipayam, C., Aydogan, A., Akkucuk, S., Oruc, C., Gokce, C. (2014). Acute chest syndrome in severity of sickle cell diseases. *Int J Clin Exp Med*, 7(12), 5790.
16. Abou-Elhamd, K.A., (2012). Otorhinolaryngological manifestations of sickle cell disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 76, 1-4 -5795.
17. Brousse, V., Colin, Y., Pereira, C., Arnaud, C., Odièvre, M.H., Boutemy, A., Guittonj, C., Montalembert, M., Lapouméroulie, C., Picot, J., Kim, C., Nemer, W. (2015). Erythroid Adhesion Molecules in Sickle Cell Anaemia Infants: Insights Into Early Pathophysiology. *E Bio Medicine* 2, 154–157.
18. Conran, N., (2015). High Foetal Haemoglobin in Sickle Cell Disease: Not so Protective? *E Bio Medicine* 2, 102-103.
19. Silva, I. V., Ana Filipa Reis, A.F., Palaré, M. J., Ferrão,A., Rodrigues,T., Anabela Morais, A. (2014). Sickle cell disease in children: chronic complications and search of predictive factors for adverse outcomes. *European Journal of Haematology* 94 (157 – 161).

20. Ogunlesi, F., Heeney, M.M., Koumbourlis, A.C., (2014). Systemic Corticosteroids in Acute Chest Syndrome: Friend or Foe? *Paediatric Respiratory Reviews* 15, 24–27.
21. Miller, S.T. (2011). How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *BLOOD*, Volume 117, Number 20, 5297-5305.
22. Abbas, H. A., Kahale, M., Hosn, M.A., Inati, A. (2013). A Review of Acute Chest Syndrome in Pediatric Sickle Cell Disease. *PEDIATRIC ANNALS* 42:3, 115-120.
23. Tonino, S.H., E. Nur, Otten, H.M., Wykrzykowska, J.J., Hoekstra, J.B.L., Biemond, B.J. (2013). Chest pain in sickle cell disease. *The Netherlands Journal of Medicine*, vol. 71, 5, 265-269.
24. Paul, R., Caterina P. Minniti, C.P., Nourai, M., Luchtman-Jones, L., Campbell, A., Sohail Rana, S., Onyekwere, O., Darbari, D.S., Ajayi, O., Arteta, M., Ensing, G., Sable, C., Dham, N., Kato, G.J., Mark T. Gladwin, M.T., Oswaldo L. Castro, O.L., Gordeuk, V.R. (2013). Clinical correlates of acute pulmonary events in children and adolescents with sickle cell disease. *Eur J Haematol.* 91(1), 62–68.
25. Vance, L.D., Rodeghier, M., Cohen, R.T., Rosen, C.L., Kirkham, F.J., Strunk, R.C., DeBaun, M.R. (2015). Increased risk of severe vaso-occlusive episodes after initial acute chest syndrome in children with sickle cell anemia less than 4 years old: Sleep and asthma cohort. *American Journal of Hematology*, Vol. 90, No. 5, 371-375.
26. Renella, R. (2015). Age-dependent pathophysiology of acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, Vol. 90, 5, 367-368.
27. Paul, R.N., Castro, O.L., Aggarwal, A., Oneal, P.A. (2011). Acute chest syndrome: sickle cell disease. *European Journal of Haematology* 87, 191–207.
28. Rees, D.C., Williams, T.N., Gladwin, M.T. (2010). Sickle-cell disease. *Lancet* 376, 2018–31.
29. Miller, A.C., Gladwin, M.T. (2012). Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *American Journal of respiratory and critical medicine* vol 185, 1154-1165.
30. Wang, W.C. (2011). Sickle-Cell Disease and Compromised Cognition. *Pediatr Blood Cancer*, 56, 705–706.

31. Neocleous C., Spanou C., Adramerina A., Spyrou G., Tzanetis F. (2013). Painful Vaso-occlusive Crisis as a Prodromal Phase of Acute Chest Syndrome. Is Only One Chest X-ray Enough? A Case Report. *Prague Medical Report, Vol. 114*, 3, 180 – 185.
32. Arteta, M., Koumbourlis, A.C., (2014). Controversies in the Diagnosis and Treatment of Sickle Cell Lung Disease. *Paediatric Respiratory Reviews 15*.
33. Glassberg, J.A., Strunk, R., DeBaun, M.R. (2014). Wheezing in Children with Sickle Cell Disease. *Curr Opin Pediatr. 26*(1).
34. Correia, M., Levy, A., Camilo, C., Abecasis, F., Vieira, M., Quintas, S. (2014). *Emergency protocols in Pediatrics*, 3rd edition.147-149.
35. Papafragkakis, H., Ona, M., Changela, K., Jelin, S.; Anand, S., Duddempudi, S. (2014). Acute liver function decompensation in a patient with Sickle cell disease managed with exchange transfusion and endoscopic retrograde cholangiography. *Therapeutic advances in gastroenterology 7*(5): 217-222.
36. Koumbourlis, A.C. (2014). Lung Function in Sickle Cell Disease. *Paediatric Respiratory Reviews 15*, 33–37.
37. Cho, G., Hambleton, I.R. (2014). Regular long-term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease (Review). *The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd*.
38. Karafin, M.S., Dogra, S., Rodeghier, M., Burdick, M., Mehrad, B., Rose, C.E., Strieter, R.M., DeBaun, M.R., Strunk, R.C., Field, J.J. (2015). Increased Circulating Fibrocytes Are Associated With Higher Reticulocyte Percent in Children With Sickle Cell Anemia. *Pediatric Pulmonology* DOI 10.1002/ppul.23248.
39. Samir K. Ballas, S.K., Lyon, D. (2015). Safety and Efficacy of Blood Exchange Transfusion for Priapism Complicating Sickle Cell Disease. *Journal of Clinical Apheresis* DOI 10.1002/jca.
40. Anele, U.A., Mack, A.K., Resar, L.M.S., Burnett, A.L. (2014). Hydroxyurea therapy for priapism prevention and erectile function recovery in sickle cell disease: a case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol. 46*(9), 1733–1736.

41. Donaldson, J.F., Rees, R.W., Steinbrecher, H.A. (2014). Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline. *Journal of Pediatric Urology* 10, 11-25.
42. Vasconcelos, A., Prior, A.R., Ferrão, A., Morais, A. (2012). An adolescent with sickle cell anaemia experiencing disease-related complications: priapism and leg ulcer – a management challenge. *BMJ Case Reports* doi:10.1136/bcr.11.2011.5146.
43. Kolovou, V., Zampakis, P., Ginopoulou, A., Varvarigou, A., Kaleyias, J. (2013). Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome After Blood Transfusion in a Pediatric Patient With Sickle Cell Disease. *Pediatric Neurology* 49, 213-217.
44. Baker, C., Grant, A. M., George, M.G., Grosse, S.D., Adamkiewicz, T.V. (2015). Contribution of Sickle Cell Disease to the Pediatric Stroke Burden Among Hospital Discharges of African-Americans—United States, 1997–2012. *Pediatr Blood Cancer*, DOI 10.1002/pbc.25655.
45. Brousse, V., Kossorotoff, M., Montalembert, M. (2015). How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 170, 615-625.
46. Dowling, M., Noetzel, M.J., Rodeghier, M.J., Quinn, C.T., Hirtz, D.G., Ichord, R.N., Kwiatkowski J.L., Roach, E.S., Kirkham, F.J., Casella, J.F., DeBaun, M.R. (2014). Headache and Migraine in Children with Sickle Cell Disease are Associated with Lower Hemoglobin and Higher Pain Event Rates but not Silent Cerebral Infarction. *J Pediatr*. 164(5), 1175 – 1180.
47. Simões, A.S., Garcia, P., Fernandes, I., Ventura, L., Silva, R., Barata, D. (2011). Anemia de células falciformes e acidente vascular cerebral. Uma História Evitável. *Acta Med Port*. 24(4), 637-640.
48. Fasano, R.M., Meier, E.R., Hulbert, M.L. (2015). Cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 54, 17–25.
49. Arkuszewski, M., Krejza, J., Chen, R., Ichord, R., Kwiatkowski, J.L., Bilello, M., Zimmerman, R., Ohene-Frempong, K., Melhem, E.R. (2014). Sickle cell anemia: Intracranial stenosis and silent cerebral infarcts in children with low risk of stroke. *Advances in Medical Sciences* 59, 108 – 113.
50. Bernaudin, F., Verlhac, S., Arnaud, C., Kamdem, A., Vasile, M., Florence Kasbi, F., Hau, I., Fouad Madhi, F., Fourmaux, C., Sandra Biscardi, S., Ralph Epaud, R., Pondarr, C. (2015). Chronic

and acute anemia and extracranial internal carotid stenosis are risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *Blood*, volume 125, number 10, 1653-1661.

51. Amoako, M., Casella, Strouse, J., (2013). High Rates of Recurrent Biliary Tract Obstruction in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer*, 60(4): 650–652. doi:10.1002/pbc.24413.

52. Sobota, A., Sabharwal, V., Fonebi, G., Steinberg, M. (2015). How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 170, 757-767.

53. Evans, C., Orf, K., Horvath, E., Levin, M., Fuente, J., Chakravorty, S., Cunnington, A.J. (2015). Impairment of neutrophil oxidative burst in children with sickle cell disease is associated with heme oxygenase-1. *Journal of the European Hematology Association*, 100:xxxdoi:10.3324/haematol.2015.128777.

54. Ashfield, T., Pai, I., Wilson, K., Britz, A., Connor, S., Fitzgerald-O'Connor, A., Jiang, D. (2015). Cochlear implantation in children with sickle cell disease. *Official Journal of Japan Pediatric Society*, doi:10.1111/ped.12413.

55. Badr, M., Koumi, M., Ali, Y.F., El-Morshedy, S., Almonem, N., Hassan, T., El Rahman, R., Afify, M. (2013). Renal tubular dysfunction in children with sickle cell haemoglobinopathy. *Nephrology* 18, 299–303.

56. Ataga, K.I., Derebail, V.K., Archer, D.R. (2014). The glomerulopathy of sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, Vol. 89, No. 9, 907-913.

57. Gargiulo, R., Pandya M., Seba A., Haddad, R.Y., Lerma, E.V. (2014). Sickle cell nephropathy. *Disease-a-Month*, 60, 494–499.

58. Gracia-Nieto, A.E., Samper, A.O., Rojas-Cruz, C., Gascon, L.G., Jordi Bover Sanjuan, J.B., Mavrich, H.V. (2011). Genitourinary manifestations of sickle cell disease. *Arch. Esp. Urol*, 64 (7), 597-604.

59. Junior, G.B.S., Libório, A.B., D'aher, E.F. (2011). New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy. *Ann Hematol* 90, 1371 – 1379.

60. Alhwiesh, A. (2014). An Update on Sickle Cell Nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 25(2), 249-265.
61. Aygun, B., Mortier, N.A., Smeltzer, M.P., Hankins, J.S., Ware, R.E (2011). Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in Children with Sickle Cell Anemia. *Pediatr Nephrol.*, 26 (8), 1285–1290.
62. Alvarez, O., Rodriguez, M. M., Jordan, L., Sarnaik, S. (2015). Renal Medullary Carcinoma and Sickle Cell Trait: A Systematic Review. *Pediatric Blood Cancer* 62, 1694 – 1699.
63. Reiersen, D.A., Mandava, M., Jeroudi, M., Gungor, A. (2014). Maxillofacial extramedullary hematopoiesis in a child with sickle cell presenting as bilateral periorbital cellulitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78 1173 –1175.
64. Howard, J., Hart, N., Roberts-Harewood, M., Cummins, M., Awogbade, M., Davis, B. (2015). Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, doi: 10.1111/bjh.13348.