



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Importância da Eritracitaferese no Tratamento da Doença das Células Falciformes em Idade Pediátrica

Inês Madeira Santos

Orientado por:

Dra. Anabela Natália de Abreu Ferrão

MAIO'2023

Abstract

Background: Sickle cell disease (SCD) is a group of inherited disorders caused by a mutation on the haemoglobin- β gene, which leads to an abnormal haemoglobin protein in red blood cells - HbS. HbS is responsible for sickling - an alteration on the form and rigidity of red blood cells that occurs with certain triggers, such as hypoxia. Several complications associated with this phenomenon have been described (Inusa et al, 2019).

These complications often requires chronic blood transfusions which can be simple, manual, or automated exchange, also known as erythrocytapheresis (Tzounakas et al., 2018). Erythrocytapheresis is the recommended therapy in the prevention of stroke, thoracic acute syndrome (TAS), and non-responsive vaso-occlusive crisis (VOC) (Koehl et al., 2016). This technique is associated with lower iron overload levels, a common side effect of chronic transfusions (Fasano et al., 2016).

Aim: We aim to compare the iron overload levels on chronic transfused children with SCD who underwent simple transfusion (ST) versus erythrocytapheresis followed on the Hospital Universitário Lisboa Norte in the last 5 years. We also aim to compare the efficiency of erythrocytapheresis regarding stroke, TAS and VOC (major complications), study never done before, according to literature.

Methods: Iron overload was measured using ferritin levels before and after transfusions in both groups. Significant variations were investigated with *Mann-Whitney U test*, for a defined confidence level of 95%. Inventory of major complications was made in both groups.

Results: The variation of ferritin between the groups was significant ($p=0.006$), with a ferritin median variation of 98% on ST vs -47.5% on erythrocytapheresis group. Reduction of incidence of CVO on erythrocytapheresis group was found, nevertheless not significant ($p=0.361$).

Conclusion: Erythrocytapheresis is a technique which reduces the incidence of iron overload on chronic transfused patients with SCD. Erythrocytapheresis is also associated with reduction of incidence of VOC.

Keywords: Ferritin levels, Iron overload, Sickle cell disease, Erythrocytapheresis, Major Complications

Resumo

Contexto: A doença das células falciformes (DCF) é um conjunto de anemias hemolíticas crónicas, com mutação no gene da cadeia β -hemoglobina, a qual condiciona a formação de hemoglobina mutada - HbS. Esta conduz a alterações na forma e rigidez dos eritrócitos, quando sob certas situações, como a hipoxia - processo denominado por falciformação. Complicações agudas e crónicas foram descritas associadas a este fenómeno (Inusa et al., 2019).

A abordagem destas complicações frequentemente requer transfusões sanguíneas – simples, de permuta manual ou automatizada (Tzounakas et al., 2018). A eritracitaferese (ECF), permuta automatizada, é a terapêutica recomendada na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácico agudo (STA) e de crise vaso-oclusiva (CVO) refratária (Koehl et al., 2016). Estudos sugerem que esta técnica está associada a níveis de sobrecarga de ferro inferiores, efeito adverso comum de transfusões crónicas (Fasano et al., 2016).

Objetivos: Comparar a sobrecarga de ferro nos doentes pediátricos com DCF sob terapêutica transfusional crónica - ECF vs transfusão simples (TS) - com seguimento no Hospital Universário Lisboa Norte nos últimos cinco anos. Como objetivo secundário foi avaliada a eficácia da ECF na prevenção de AVC, STA e CVO, até à data, sem estudos semelhantes na literatura.

Métodos: Utilizou-se os valores de ferritina pré e pós procedimento, de ambos os grupos, aos quais se aplicou o Teste *Mann-Whitney U*, com nível de confiança de 95%. Foram contabilizadas as complicações AVC, STA e CVO nos dois grupos.

Resultados: A variação de ferritina entre os grupos foi significativa ($p=0.006$), de -45,7% na ECF e de 98% na TS. Verificou-se uma diminuição da ocorrência/recorrência de CVO, sob ECF, apesar de não significativa ($p=0.361$).

Conclusão: A ECF é uma técnica que reduz a incidência da sobrecarga de ferro nos doentes com DCF cronicamente transfundidos. Adicionalmente, aparenta ser mais eficaz na prevenção de CVO.

Palavras-chave: Ferritina, Doença das Células Falciformes, Eritrocitoférese, Sobrecarga de Ferro, Complicações Major

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

1.	Lista de abreviaturas	2
2.	Introdução	3
3.	Doença das células falciformes (DCF)	5
3.1	Fisiopatologia	5
3.2	Genótipos.....	6
3.3	Epidemiologia	7
3.4	Manifestações clínicas	8
3.4.1	Complicações agudas	9
3.4.2	Complicações crónicas	16
3.5	Tratamento	17
3.5.1	Hidroxiureia (Hu).....	17
3.5.2	Transfusões	18
3.5.3	Transplante de medula óssea	25
4.	Casuística.....	26
4.1	Metodologia.....	26
4.1.1	Objetivos	26
4.1.2	População e amostra.....	26
4.1.3	Métodos	26
4.2	Análise estatística	27
4.3	Resultados.....	28
4.4	Discussão.....	34
4.4.1	Limitações do estudo	37
4.4.2	Pontos fortes do estudo	37
5.	Conclusões finais.....	38
6.	Agradecimentos	39
7.	Bibliografia	40

1. Lista de abreviaturas

AVC – Acidente vascular cerebral

AVCS - Acidente vascular cerebral sintomático

CVO - Crise vaso-oclusiva

DCF – Doença das células falciformes

DPC – Drepanocitose

ECF – Eritracitaferese

GV – Glóbulos vermelhos

Hb – Hemoglobina

HbA – Hemoglobina A

HbC – Hemoglobina C

HbF – Hemoglobina fetal

HbS – Hemoglobina S

HbSS – Homozigotia para hemoglobina S

HbS⁰-talassémia – Heterozigotia para hemoglobina S e mutação que condiciona ausência de produção de β -talassémia

HbS⁺-talassémia – Heterozigotia para hemoglobina S e mutação que condiciona produção variável de β -talassémia

Hu – Hidroxiureia

STA – Síndrome torácico agudo

*T2** - Ressonância magnética na ponderação T2 estrela

TS – Transfusão simples

2. Introdução

A doença das células falciformes (DCF) engloba um conjunto de hemoglobinopatias hereditárias. Este conjunto de patologias tem por base uma mutação na sexta posição do gene da β -globina, formando uma hemoglobina (Hb) mutada, proteína presente nos glóbulos vermelhos (GV). Em situações em que há uma menor concentração de oxigénio, esta Hb variante sofre polimerização, o que resulta em alterações importantes na forma dos GV, e conseqüentemente da sua função. Alterações funcionais causam eventos vaso-oclusivos, aumento da viscosidade sanguínea e ainda destruição dos GV. Estes fenómenos acabam por condicionar complicações multi-sistémicas (Inusa et al., 2019).

Complicações causadas pelos fenómenos vaso-oclusivos, muitas vezes graves, que se iniciam na infância, condicionam lesões progressivas dos tecidos e órgãos, com impacto importante na saúde e qualidade de vida, pelo que devem ser minimizadas. A prevenção é conseguida pela diminuição da concentração de Hb mutada em circulação. Para tal, podemos atuar segundo dois pilares fundamentais: hidroxiureia (aumento de Hb fetal (HbF)) e transfusões de concentrados eritrocitários (simples, com permuta parcial ou de permuta automatizada) (Edward J. Benz, 2018; Monus & Howell, 2019). Todavia, transfusões crónicas estão frequentemente associadas a sobrecarga de ferro que condiciona disfunção hepática, endocrinológica e diminuição de crescimento nas crianças (Yassin et al., 2018; Wessling-Resnick, 2017).

A eritracitaferese (ECF), método também conhecido por permuta automatizada, é uma técnica transfusional que permite a extração dos GV com Hb mutada por GV sem mutação. Está associada a um menor risco de sobrecarga de ferro, bem como menor risco de hipervolemia e hiperviscosidade. Permite ainda um melhor controlo dos valores de Hb (National Institute for Health and Care Excellence, 2015).

Atualmente, o único tratamento curativo é o transplante alogénico de células estaminais, mas também não é isento de riscos, para além da dificuldade em encontrar dadores compatíveis (Walters et al., 2016).

Neste trabalho final de mestrado foi realizada uma revisão teórica da DCF, incluindo a sua fisiopatologia, as principais complicações agudas e crónicas e tratamento, com especial ênfase na ECF. Foi realizado, também, um estudo casuístico dos doentes pediátricos com DCF sob terapêutica transfusional crónica – transfusão simples (TS) vs ECF - com seguimento no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, no Departamento de Pediatria, Serviço de Pediatria Médica, na Unidade Hematologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria. Com este estudo pretendeu-se perceber o impacto da ECF relativamente à sobrecarga de ferro, bem como na redução de complicações graves da DCF.

3. Doença das células falciformes (DCF)

3.1 Fisiopatologia

Uma mutação pontual ao nível do sexto aminoácido do gene β -globina com substituição de ácido glutâmico por valina, conduz à formação de uma nova proteína, hemoglobina S (HbS), em vez da habitual hemoglobina A (HbA). Quando a HbS é desoxigenada de forma lenta/parcialmente desoxigenada há formação de núcleos de moléculas desoxigenadas, que por interações hidrofóbicas, crescem e alinham-se formando fibras. Os GV inicialmente com forma discóide e bicôncava, transformam-se em células em forma de foice, processo denominado por falciformação. Estas alterações de forma favorecem a precipitação. O GV poderá voltar à sua forma original desde que ocorra a reoxigenação do mesmo, sendo a falciformação um processo dinâmico. A extensão deste fenómeno vai depender de 3 variáveis independentes: o grau da desoxigenação das células, a concentração intracelular de Hb e a presença (ou não) de HbF. Também o próprio genótipo do indivíduo pode ter influência na velocidade e frequência de eventos (Saraf et al., 2014).

A alteração da forma, tipicamente em foice, com aumento do diâmetro e diminuição de flexibilidade, compromete a passagem na microcirculação, levando a fenómenos de vaso-oclusão com diminuição do aporte de oxigénio distalmente. Os fenómenos isquémicos locais vão impulsionar, ainda mais, a falciformação. A alteração frequente da forma dos GV causa diminuição da integridade da parede, passando a ter um tempo de vida muito mais limitado, de cerca de 20 dias, inferior aos 120 dias habituais. Com a integridade de parede comprometida, os GV estão mais propícios a sofrer lise celular, com libertação de Hb livre e depleção de óxido nítrico, que contribui ainda mais para a patologia da doença (S. H. Lim et al., 2016).

Também a neutrofilia parece ter um papel importante na fisiopatologia da DCF. Os doentes com DCF possuem neutrófilos hiperativados, que pela sua interação com GV e com o endotélio condicionam eventos vaso-oclusivos (S. Lim et al., 2018).

Uns dos aspetos mais desafiantes da DCF é a imprevisibilidade dos episódios vaso-oclusivos. Como, em primeira instância, os eventos vaso-oclusivos dependem

da velocidade de falciformação dos GV no seu percurso nos capilares (onde há menor concentração de oxigênio), qualquer evento que aumente o tempo de permanência dos GV nesse percurso, tem um impacto importante na patogênese da crise (Edward J. Benz, 2018).

A DCF é um estado constante de hemólise não compensada, que aumenta durante as crises vaso-oclusivas (CVO) dolorosas, associada a aumento da desidrogenase láctica sérica. A liberação de Hb livre, consequência da hemólise, é responsável por despoletar uma série de eventos como depleção de óxido nítrico, depleção de arginina e promoção de stress oxidativo, culminando em inflamação endotelial. A liberação excessiva do grupo heme pode ainda agravar os eventos vaso-oclusivos, uma vez que causa a ativação dos neutrófilos e perpetua a lesão da vasculatura. Deste modo, o grau de hemólise contribui para as alterações fenotípicas na DCF (S. Lim et al., 2018).

3.2 Genótipos

Cada indivíduo possui 2 genes, um de cada progenitor, do gene β -globina, presente no cromossoma 11. Os indivíduos que possuem traço drepanocítico têm como genótipo HbS e HbA (não mutada), são também conhecidos por heterozigóticos para HbS.

A DCF é, portanto, um conjunto de hemoglobinopatias que tem na sua constituição uma HbS e um outro alelo mutado. As mais frequentes são: 1) homozigotia para HbS (HbSS), 2) HbS e hemoglobina C (também mutada) (HbSC), 3) HbS e mutação do gene β -talassémia, (HbS β^0 -talassémia), com ausência de produção de β -talassémia e 4) HbS com produção variável de β -talassémia (HbS β^+ -talassémia).

As hemoglobinopatias com maior gravidade, pelas suas manifestações mais graves são a HbSS e HbS β^0 -talassémia, muitas vezes com necessidade de tratamentos agudos e crônicos.

O genótipo HbSC tem manifestações clínicas ligeiras, de um modo geral, mas com maior risco de retinopatia proliferativa, quando comparada com os outros genótipos. Relativamente à HbS β^+ -talassémia a sua gravidade vai depender da própria mutação, bem como da concentração de HbA produzida (quanto maior a concentração da HbA menor será a gravidade da doença). Também este último subtipo tem uma maior

probabilidade de desenvolver retinopatia proliferativa (Inusa et al., 2019; Saraf et al., 2014; Serjeant, 2013).

3.3 Epidemiologia

Os indivíduos com traço drepanocítico têm resistência ao *Plasmodium falciparum*, microrganismo responsável pela malária. Assim, os seus portadores têm uma menor probabilidade de doença, menos parasitas em circulação quando infetados e, no global, menor probabilidade de morte. Deste modo, ter um traço drepanocítico, representa uma vantagem evolutiva, daí que esta característica genética tenha vindo a ser transmitida às gerações, especialmente em zonas com alta prevalência de malária, sobretudo em África.

Todavia, verifica-se uma distribuição variável dos casos no continente africano. No norte e sul do continente, apresentam baixas frequências (cerca de 1-2%), enquanto na África Subequatorial estas frequências aumentam exponencialmente, podendo mesmo chegar a 40% nalgumas zonas, como a República Democrática do Congo e a Nigéria. Uma distribuição semelhante ocorre com a incidência de infeções por Malária (Inusa et al., 2019; Serjeant, 2013).

Todos os anos nascem cerca de 300 000 – 312 000 crianças em todo o mundo com DCF, sendo cerca de 236 000 na África-subariana. Estimam-se que existam entre 20 a 25 milhões de pessoas com HbSS, sendo cerca de 15 milhões na África-subariana.

A drepanocitose (DPC) – quando ocorre o genótipo HbSS – é a hemoglobinopatia mais comum mundialmente. Com a mobilização e migração das populações para as diferentes partes do mundo, a DCF tornou-se não só numa doença restrita aos países com malária, tipicamente africanos, mas passou a ser um problema de saúde a nível global (Saraf et al., 2014). A população estimada com DCF, nos Estados Unidos, é de 72000 a 98000 (Lanzkowsky, 2021). Na Grã-Bretanha nascem cerca de 300 crianças com DPC todos os anos, existindo um total de 15 000 pessoas com DCF neste país (Sickle Cell Society, n.d). Em Portugal, segundo dados auto-reportados e apresentados na Reunião do Dia da DPC de 2019, existem 576 doentes, sendo 489 na região de Lisboa e Vale do Tejo com DCF. Todavia, acredita-se que este valor seja bastante inferior à realidade

portuguesa, havendo estimativa 800-900 de doentes na conferência pan-europeia de 2018 (Lobitz et al., 2018).

Com o aumento da sobrevida, a distribuição etária da DCF alterou-se drasticamente. Era inicialmente uma doença tipicamente da infância, mas a melhoria de tratamentos e diagnóstico mais precoce, condicionaram um aumento da prevalência da doença em idade adulta. Estudos apontam para que cerca de 95% dos indivíduos com DPC atinge a idade adulta (Chaturvedi & Debaun, 2016).

Na reunião de consenso pan-europeia, ocorrida em 2017 em Berlim, constatou-se que o principal fator para a diminuição da mortalidade infantil na DCF é o diagnóstico precoce. O diagnóstico precoce permite uma educação parental, bem como a implementação de medidas profiláticas para infeções como imunização e antibioticoterapia, que permitiram a diminuição das complicações mais graves nestas idades. Nesta reunião constatou-se ainda o benefício de implementar rastreio a todos os recém-nascidos, de uma forma universal, independentemente dos fatores de risco para ter a patologia (Lobitz et al., 2018). Neste sentido, também em Portugal, desde fevereiro de 2022, a DCF é pesquisada no rastreio neonatal, em todo o país (*Instituto Ricardo Jorge Alarga Estudo Piloto para rastreio neonatal da Drepanocitose, n.d.*)

3.4 Manifestações clínicas

Doentes com traço drepanocítico, são geralmente assintomáticos, uma vez que a HbS nunca atinge valores superiores a 50%, em situações fisiológicas, para despoletar crises de micro-oclusão. No entanto, ser portador de traço drepanocítico não é inócuo: têm frequentemente lesão da medula renal, por dano vascular, com hematúria indolor, especialmente nos adolescentes do sexo masculino, e com perda da capacidade de concentração de urina. Há também um aumento de risco de neoplasia medular do rim (Edward J. Benz, 2018). Raramente, em situações de infeção grave, stress agudo importante, altitude elevada ou desidratação intensa, pode ocorrer tromboembolismo pulmonar, com aumento do risco de morte súbita (Serjeant, 2013).

A DCF apresenta complicações agudas, que podem ou não necessitar de intervenções médicas, e complicações crónicas com impacto na sobrevida e qualidade de vida dos doentes. Estas variam consoante o grupo etário e o próprio genótipo. As

complicações mais graves e que necessitam mais frequentemente de cuidados médicos ocorrem a indivíduos com HbSS (Ferrão et al., 2021).

3.4.1 Complicações agudas

a) Acidente vascular cerebral (AVC)

Lesões do sistema nervoso central são complicações comuns da DCF, com enfartes sintomáticos ou silenciosos, formação de aneurismas e desenvolvimento de padrão moyamoya. São comuns em idade pediátrica, tipicamente em indivíduos com genótipos mais graves (Fasano, Meier, et al., 2015; Pecker & Little, 2017).

O AVC sintomático (*“overt stroke”*) (AVCS) é uma manifestação comum nos primeiros anos de vida, sendo o primeiro evento, em média, aos seis anos de idade. Ocorre um segundo pico, rondando os 25 anos de idade, sendo nesta altura predominantemente hemorrágico: hemorragia subaracnoideia (por rutura de aneurisma), hemorragia intracerebral ou hemorragia intraventricular (Serjeant, 2013). O risco de AVCS é de 11% aos 20 anos, já os enfartes silenciosos, a incidência é de 37% (Fasano, Meier, et al., 2015).

AVC sintomático (AVCS)

A principal etiologia em idade pediátrica é a estenose secundária de grandes vasos arteriais, como a artéria carótida interna, sendo o local de divisão em artéria cerebral média e artéria cerebral anterior o local mais frequente de oclusão (Stotesbury et al., 2019). Quanto à fisiopatologia, esta não é totalmente compreendida, mas aparenta ser distinta da vaso-oclusão de pequenos vasos, característica da doença noutras localizações (Serjeant, 2013). Os doentes com DCF apresentam vasculopatia dos grandes vasos, com hiperplasia da íntima, perda da lâmina elástica e microtrombos. A ativação do endotélio, a resposta inflamatória, a desregulação da cascata de coagulação e a adesão de GV ao endotélio condicionam uma proliferação extensa da íntima, que limita o fluxo sanguíneo arterial. Também a hiperviscosidade do sangue, característica da DCF, limita o fluxo sanguíneo nestes vasos. Adicionalmente, agregados com GV falciformados

e embolização dos mesmos também parece ser uma parte importante na fisiopatologia dos AVCS na DCF (Fasano, Meier, et al., 2015). As manifestações clínicas podem incluir: défices motores focais, alteração da consciência, disartria, convulsões e cefaleias - dependendo estas da localização da lesão. Até cerca de 2/3 dos doentes tem recuperação neurológica (Ferrão et al., 2021).

Comorbilidades como síndrome torácico agudo (STA) nas últimas 2 semanas, STA frequentes e história de meningite bacteriana parecem aumentar o risco para o desenvolvimento de AVCS, pelo aumento das necessidades metabólicas sistémicas e/ou com diminuição do aporte de oxigénio cerebral. Também a hipertensão arterial sistólica, a hipoxemia noturna e a Hb basal baixa condicionam um aumento de risco porque condicionam a uma diminuição importante da oxigenação e, portanto, predispondo para AVCS (Lanzkowsky, 2021). Adicionalmente, irmãos com HbSS e com AVCS, história de acidente transitório isquémico, bem como reconhecimento de enfartes silenciosos e de alterações na ecografia com doppler transcraniano são igualmente fatores a ter em conta no aumento de risco de AVCS (Lanzkowsky, 2021). O risco de recorrência de AVC, especialmente nos três primeiros anos, ronda os 50-70% (Serjeant, 2013).

AVC silencioso

Os enfartes silenciosos são a lesão neurológica mais comum nas crianças com DCF, ocorrendo em 27% dos indivíduos antes dos seis anos e 37% aos 14 anos (DeBaun et al., 2012). A etiologia do AVC silencioso é desconhecida, sendo provavelmente multifatorial. Os fatores de risco diferem do AVCS e incluem: CVO frequentes, convulsões, leucocitose e presença de β -globina. Também o valor basal de hemoglobina baixo, bem como a hipertensão sistólica representam fatores de risco para a ocorrência deste tipo de AVC, tal como acontece na população em geral (DeBaun et al., 2012).

Síndrome Moya-moya

A síndrome moya-moya define-se como uma angiopatia da porção terminal da carótida interna, com o desenvolvimento de colaterais (Kauv et al., 2019). Nos exames de imagem, como angiografia e ressonância magnética (com ou sem angiografia)

surgem sob a forma de sinal de “fumo de cigarro” (“*puff of smoke*”), que representa a vasculatura anormal em fase arterial.

No entanto, também os colaterais, com o avanço da vasculopatia, têm tendência a sofrer estenose, com perda de perfusão pela artéria carótica interna, ficando esta, em última instância, totalmente dependente dos ramos colaterais da artéria carótida externa. Apesar de tudo, a sua fisiopatologia e história natural não estão totalmente compreendidas (Fasano et al., 2015).

Aneurismas

Os aneurismas são mais prevalentes nos doentes com DCF e possuem uma distribuição diferente da população geral. São ainda mais frequentes nos doentes com HbSS, quando comparados com outros genótipos de DCF (Nabavizadeh et al., 2016). Podem atingir uma frequência de 2.8% na população pediátrica e até 10.8% nos adultos com DCF (Saini S et al, 2015). Cerca de 80% dos doentes tem múltiplos aneurismas e estes localizam-se sobretudo na circulação posterior (Nabavizadeh et al., 2016).

b) Síndrome torácico agudo (STA)

É a primeira causa de morte e a segunda causa mais frequente de hospitalização nos doentes com DCF (Kinger et al., 2021). O pico ocorre entre os dois e os cinco anos, sendo mais frequente nos doentes com DPC (Lanzkowsky, 2021). Mais de metade das crianças com DPC tem pelo menos um episódio na primeira década de vida (Jain et al., 2017). No entanto, os STA no adulto são de maior gravidade e associados a maior mortalidade (S. Lim et al., 2018).

Define-se como um infiltrado pulmonar de novo acompanhado de pelo menos um dos sintomas: febre, dor torácica, taquipneia, tosse, hipoxemia e sibilos (Ferrão et al., 2021; Lanzkowsky, 2021). Pode ainda associar-se a dor pleurítica com hipoventilação, por complicação de necrose avascular de costelas ou esterno (Serjeant, 2013). O STA resulta de um círculo vicioso de enfarte pulmonar, inflamação e atelectasia que leva, em última instância, a *mismatch* ventilação perfusão, com aumento da pressão

da artéria pulmonar e hipertensão pulmonar. O grau de hipoxémia está associado a gravidade e é o principal fator de prognóstico (Jain et al., 2017).

O STA resulta de uma CVO secundária a um fator precipitante como pneumonia, enfarte pulmonar, embolia gorda, enfarte ósseo ou mesmo por hidratação excessiva iatrogénica (Jain et al., 2017; Kinger et al., 2021; Lanzkowsky, 2021). As infeções representam 50% da etiologia desta síndrome: *Parvovirus B19* ou *Vírus sincicial respiratório*, mais frequentes nas crianças com idade inferior a cinco anos. Também as bactérias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia* e, menos frequentemente, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* são etiologia frequente do STA (Ferrão et al., 2021; Jain et al., 2017; Lanzkowsky, 2021).

A embolia gorda pode ocorrer associada ou não a infeção, sendo uma causa de STA tanto nas crianças como nos adultos. Durante as CVO, há enfarte e necrose de medula óssea, em especial, na pélvis e no fémur e posterior embolização pulmonar, despoletando inflamação e lesão endotelial. O enfarte pulmonar, é causa de STA em cerca de 16% dos casos. O enfarte pulmonar causa um aumento da adesão dos GV ao endotélio, causando vaso-oclusão, *mismatch* perfusão-ventilação e em suma exacerbando ainda mais a hipoxémia (Jain et al., 2017).

O STA pode desenvolver-se no decurso de hospitalização na sequência de CVO, bem como no pós-operatório (Ferrão et al., 2021).

O risco de desenvolver um STA é proporcional à contagem de leucócitos, pelo que o aumento das células inflamatórias em circulação parecem ter um papel importante na fisiopatogénese deste síndrome. Outros fatores de risco incluem: asma ou patologia hiperreatividade pulmonar, recente trauma/cirurgia e tabagismo, mesmo que passivo. Também história pessoal de, pelo menos 3 CVO no último ano, bem como Hb basal elevada parecem contribuir para um risco aumentado de STA (Jain et al., 2017). Níveis de HbF em circulação são protetores (Friend & Girzadas, 2022; Lanzkowsky, 2021).

Laboratorialmente, é frequente encontrar leucocitose, com queda de $\geq 1,5\text{g/dL}$ de Hb basal e trombocitose (Lanzkowsky, 2021).

c) Crise vaso-oclusiva dolorosa (CVO)

Os episódios de oclusão microvascular num ou vários locais resultam em dor, inflamação e isquemia (Pecker & Little, 2017). São relativamente comuns, sendo a manifestação mais frequente após o primeiro ano de vida e representam a principal causa de internamento na DCF (Ferrão et al., 2021; Lanzkowsky, 2021; S. Lim et al., 2018). Pode ser ainda ser acompanhado por sintomas de febre, eritema, edema e dor focal no osso. Pode mimetizar osteomielite, sendo difícil a distinção (Lanzkowsky, 2021).

A CVO pode surgir isoladamente ou associada a outras complicações. Deste modo, devem ser sempre investigadas outras causas potenciais para a clínica do doente, com especial ênfase nas que cursam com risco de vida (Pecker & Little, 2017). Na DPC, em média, ocorrem 0.8 eventos/ano, sendo que cerca de 40% dos doentes não chega a recorrer aos serviços de saúde (Lanzkowsky, 2021). As CVO podem ser despoletadas por complicações associadas à patologia de base ou por eventos não relacionados com a DCF (Pecker & Little, 2017). Os fatores de risco para uma crise incluem nível elevado de Hb, baixo nível de HbF, hipoxémia noturna e asma (Lanzkowsky, 2021; Saraf et al., 2014).

A dactilite é a forma mais comum em crianças com idade inferior a três anos. É também conhecida por “Síndrome mão-pé”, dado serem estas as localizações mais frequentes das CVO. Histologicamente, com áreas extensas de enfarte medular e com formação de osso periosteal. Estes episódios geralmente são autolimitados, com duração a variar entre uma a duas semanas e raramente associadas a sequelas articulares (da Silva et al., 2012).

Nos doentes com idade superior a três anos, as CVO surgem como fenómenos dolorosos nos ossos longos, esterno e costelas, coluna e pélvis, mas também no abdómen. As crises de dor óssea geralmente resultam de necrose avascular da medula, frequentemente bilaterais e simétricas, com arrefecimento local da pele. Deste modo, os fenómenos de vaso-oclusão são insuficientes para explicar toda a fisiopatologia destas crises. Estas são mais frequentes na adolescência e no jovem adulto, especialmente no sexo masculino, diminuindo a sua frequência e intensidade a partir dos 25-30 anos (Serjeant, 2013).

d) Infecção

A predisposição para a infecção nestes doentes tem por base a disfunção esplénica, defeitos de opsonização de organismos encapsulados e ainda defeitos da imunidade inata e adaptativa.

O baço é responsável pela filtração dos patogénicos em circulação. A opsonização bacteriana requer ativação prévia por anticorpos e/ou complemento, para que ocorra a destruição das bactérias encapsuladas, o que não se sucede nestes doentes. Há também uma alteração na filtração dos patogénicos, pela existência de *shunts* dentro do órgão. Os fenómenos de vaso-oclusão crónicos e repetidos, bem como lesões isquémicas causam uma “auto-esplenectomia” pelos três a cinco anos de idade, pelo que na idade adulta todos os indivíduos são funcionalmente asplénicos (Edward J. Benz, 2018). As crianças com DCF são mais vulneráveis a bactérias atípicas e vírus, por defeitos quantitativos e qualitativos dos linfócitos T e B (Ochocinski et al., 2020).

A meningite é uma doença potencialmente fatal em cerca de 20% dos casos, nos doentes com DCF. Na maioria dos casos, deve-se a bactérias como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*. Contudo, outras bactérias menos frequentes na comunidade como *Salmonella spp*, *E.coli* ou outros *Gram negativos* também são uma potencial etiologia.

A pneumonia é mais frequentemente causada por *S. pneumoniae*, especialmente nas crianças em idade pré-escolar, e por *Chamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *S. Aureus* nos adolescentes e adultos. As infeções respiratórias são o principal *trigger* para STA sendo, usualmente, bastante difícil de distinguir entre pneumonia e esta última entidade, uma vez que também podem coexistir (Ochocinski et al., 2020).

A osteomielite pode acometer até 16% dos doentes com DCF, sendo a *Salmonella spp* e *S. aureus* os principais agentes etiológicos. Tem como diagnóstico diferencial a CVO do osso, que muitas vezes pode coexistir. Afeta o fémur, a tíbia ou úmero na sua diáfise, mas pode ser multifocal, se ocorrer uma disseminação hematogénica (da Silva et al., 2012).

As infeções do trato urinário são mais frequentes na DCF comparativamente à população geral. Estas alterações a nível renal, condicionadas por vaso-oclusão da

medula renal, necrose papilar e cicatrizes renais promovem um risco aumentado para estas infecções urinárias, tipicamente por *Gram negativos* (Ochocinski et al., 2020).

e) Anemia aguda

A DCF causa anemia crónica, sendo esta mais grave na HbSS. Com a hemólise acelerada e diminuição do tempo de semi-vida dos GV, o valor da Hb basal é mantido através de reticulose aumentada. Qualquer evento que perturbe este equilíbrio pode despoletar uma descida abrupta da Hb (Edward J. Benz, 2018; S. Lim et al., 2018). Assim, anemia aguda pode ser complicação de CVO, STA ou de sequestro esplénico, definido-se como queda de $\geq 2\text{g/dL}$ do valor basal.

O sequestro esplénico ocorre sobretudo entre os 5 e os 24 meses, sendo mais tardio nas crianças sob hidroxiureia ou nos genótipos menos graves (Lanzkowsky, 2021). Até 2/3 dos eventos ocorrem antes dos dois anos de idade e tornam-se raros a partir dos seis anos, uma vez que já ocorreu atrofia esplénica (Kane et al., 2022; Serjeant, 2013). No baço ocorre a filtração de GV anormais, incluindo os GV em forma de foice, processo que acaba por aumentar ainda mais a hemólise. A Hb pouco oxigenada acaba por sofrer falciformação, com aprisionamento de quantidades importantes de sangue no seu interior (Kane et al., 2022). A hipoxémia associada vai perpetuar este círculo vicioso, com esplenomegalia, risco de choque hipovolémico e morte. Este aumento esplénico rápido pode estar associado a distensão abdominal, dor, anemia aguda e trombocitopenia. É uma emergência médica e requer tratamento o mais atempadamente possível (Inusa et al., 2019; Pecker & Little, 2017).

Os episódios aplásicos devem-se frequentemente a infeção por *Parvovirus B19*. Pode também ser causado por infeção aguda importante, insuficiência renal ou mesmo por reações tardias às transfusões (S. Lim et al., 2018; Pecker & Little, 2017). Definem-se pela cessação da produção de GV, associada a queda importante nos valores de Hb, sem afeção das outras linhagens celulares. Episódios aplásicos podem durar entre sete a 14 dias (Lanzkowsky, 2021).

f) Outras manifestações agudas

O priapismo é uma condição patológica definida como ereção peniana dolorosa e persistente, frequentemente recorrente, não relacionada com estimulação ou interesse sexual (Claudino et al., 2016; Pecker & Little, 2017; Saraf et al., 2014). Quando não tratados atempadamente, tem risco aumentado de fibrose dos corpos cavernosos e de disfunção erétil permanente (Claudino et al., 2016; Lanzkowsky, 2021).

3.4.2 Complicações crónicas

O aumento da sobrevivência, em especial nos países desenvolvidos, faz com que as complicações crónicas da DCF sejam cada vez mais frequentes (S. Lim et al., 2018). A esperança média de vida ronda os 43 anos nos Estados Unidos da América (Brandow & Liem, 2022).

Os eventos cardiopulmonares representam quase 45% das causas de morte em doentes com DCF em idade adulta. Ocorre frequentemente dilatação ventricular com disfunção diastólica (Gladwin, 2016). Também a hipertensão pulmonar, presente em 6 a 10% dos doentes com DCF (Pinto et al., 2019), é causa de morbilidade e mortalidade comum no adulto.

A doença renal crónica é a apresentação mais comum das alterações renais da DCF em idade adulta, tendo como prevalência 11.6%, com média de início aos 37 anos. É a segunda causa mais frequente de morte nos adultos com DCF (Hariri et al., 2018). Microalbuminúria está presente em cerca de 21% dos adolescentes (Becker et al., 2014).

Cerca de 35% dos adolescentes com DPC tem hipertensão arterial, sendo que metade tem perfil noturno *non-dipper* - queda de pressão arterial noturna inferior a 10% da pressão arterial diária (Ukkola et al., 2009). Este perfil está associado a um maior risco de AVC, de doença renal crónica e de mortalidade cardiovascular global (Becker et al., 2014).

A retinopatia é mais frequente em idade adulta. A perda de acuidade visual por retinopatia da DCF não tratada pode atingir os 8.8%, sendo mais frequente em doentes com HbSC do que HbSS (Dembélé et al., 2017).

A DCF está frequentemente associada a alterações musculoesqueléticas graves, que incluem: necrose avascular da cabeça do fémur, osteomielite e artrite séptica. Estas

acabam por, ao longo do tempo, condicionar um atraso no crescimento e uma imaturidade no próprio esqueleto (Vaishya et al., 2015).

As úlceras de perna são até dez vezes mais frequentes nos indivíduos com DCS (Granja et al., 2020), relativamente à população geral. A sua prevalência varia geograficamente, de 1% na Arábia Saudita, 45% no Brasil a 75% na Jamaica (Altman et al. 2016; Minniti & Kato, 2016).

3.5 Tratamento

A dor é causa de morbilidade significativa nos doentes com DCF, com impacto profundo na sua qualidade de vida. Pode manifestar-se de forma aguda, associada a CVO, ou crónica (Chou et al., 2020). A analgesia baseia-se em curtos períodos de anti-inflamatórios não esteróides associados a opióides (Brandow et al., 2020). Os anti-inflamatórios não esteróides devem ser, contudo, usados de forma limitada, de modo a evitar a progressão de nefropatia (Hariri et al., 2018). Quando refratária poderá ponderar-se infusão de quetamina ou anestesia regional, em contexto de internamento (Brandow et al., 2020).

3.5.1 Hidroxiureia (Hu)

A Hu é o único fármaco que comprovadamente diminui a frequência de crises dolorosas, em cerca de 50% (Agrawal et al., 2014). Parece ter ainda efeitos importantes na redução dos episódios de dactilite, necessidade de transfusões sanguíneas e de internamentos (Armstrong et al., 2011). Esta terapêutica deve ser iniciada, independentemente das complicações, aos nove meses, nos genótipos de maior gravidade (Heart & Institute, 2014), sendo o início da Hu em DCF com genótipos menos graves dependente da decisão do médico assistente e das manifestações clínicas (Cincinnati Children's Hospital Medical Center et al., 2016). A Hu induz a produção de HbF, por mecanismos ainda não totalmente conhecidos. A sua presença em circulação reduz os processos de falciformação (McGann & Ware, 2015) e condiciona também supressão medular – com redução de neutrófilos, de leucócitos e de plaquetas (Agrawal et al., 2014).

Há ainda eficácia clínica demonstrada na diminuição da disfunção de órgão (Armstrong et al., 2011) incluindo proteinúria (Zahr et al., 2019) e reversão parcial ou completa da hipoxemia. Melhora o fluxo máximo médio nas artérias cerebrais (Peine et al., 2022), tendo impacto na prevenção de eventos cerebrovasculares (Hasson et al., 2019), apesar de menos eficaz, comparativamente a outros tratamentos (Lee et al., 2006).

Nas crianças com DPC e de alto risco, com fluxos aumentados no ecodoppler transcraniano, após receberem um ano de transfusões e sem vasculopatia grave na ressonância magnética, pode ser feita a transição para Hu para a prevenção primária de AVC, uma vez que esta abordagem é não inferior relativamente a transfusões crónicas e com menor comorbilidade associada (R. Ware et al., 2016).

Numa percentagem não desprezível de doentes sob terapêutica crónica ocorrerem alterações mucocutâneas que incluem: hiperpigmentação difusa da pele e mucosas, alopecia, síndromes dermatomiosite-*like* e ainda melanoníquia (Pektas et al., 2018).

A Hu aparentava estar associada ao aumento da incidência de úlceras de perna, especialmente quando sob tratamento prolongado. Todavia, estudos mais recentes e robustos apontam para que não haja um aumento da incidência de úlcera de perna sob Hu. A úlcera sob Hu está ocorre em indivíduos com história prévia de úlcera (Monfort & Sent, 2020).

Este fármaco pode ainda ter outros efeitos adversos, que podem incluir: neutropenia, supressão medular, aumento das transaminases, anorexia, náuseas e vômitos e infertilidade (Agrawal et al., 2014).

3.5.2 Transfusões

As transfusões – simples ou de permuta – são o método mais eficaz no tratamento tanto de complicações agudas como crónicas da DCF (Tzounakas et al., 2018). Permitem o aumento da capacidade de transporte de oxigénio e reduzem as complicações vaso-oclusivas da DCF. Dependendo da apresentação da doença, devem ser utilizados os diferentes tipos de transfusões disponíveis (Howard, 2016).

Segundo Chou et al. (2020) é recomendado o início de transfusão até duas horas após o reconhecimento de défices neurológicos focais. O tipo de transfusão dependerá das características do doente e dos recursos disponíveis. Os objetivos, independentemente do tipo de transfusão, tanto em crianças como em adultos incluem: hematócrito final entre 27-30%, Hb 9-10g/dL e HbS \leq 30% (Sarode et al., 2017).

No entanto, as transfusões não são isentas de efeitos adversos. Estes podem incluir infeções e alo-imunização, sobrecarga de ferro e hemólise. Em países menos desenvolvidos, o acesso limitado, bem como a falta de testagem do sangue são contrapartidas na escolha desta terapêutica (Howard, 2016).

a) Transfusão simples (TS)

A TS aumenta a capacidade de transporte de oxigénio, pelo aumento da Hb basal do doente, no entanto, com aumento da hiperviscosidade (Howard, 2016), daí que a Hb após transfusão não deva ser superior a 10g/dL em doentes com DPC. O acesso venoso periférico, usado neste tipo de transfusão, é de relativo fácil acesso e necessita apenas de equipa de enfermagem standard (Tanhehco et al., 2022).

As TS estão indicadas na anemia sintomática aguda (Tanhehco et al., 2022), independentemente da etiologia, mas devem ser evitadas as transfusões desnecessárias nas CVO não complicadas (Hyojeong et al., 2021), pois aumenta o risco de alo-imunização (Fasano et al., 2015). Também anemia com Hb $<$ 6g/dL, queda \geq 2g/dL do valor basal (Tanhehco et al., 2022) e STA (Hyojeong et al., 2021) são indicações para TS. Do mesmo modo, na presença de défices focais neurológicos, com hemoglobina \leq 8,5g/dL e transfusão-permuta não disponível num período de 2 horas, deve ser realizada TS (Chou et al., 2020).

TS crónicas foram outrora o tratamento de eleição na prevenção de AVCS (Lee et al., 2006) e AVC silencioso (DeBaun et al., 2014). Mostraram ainda ser benéficas no tratamento e prevenção de STA (Howard et al., 2015). No entanto, é uma técnica com risco de sobrecarga de ferro e hiperviscosidade, tendo sido ultrapassada por outras com menos efeitos adversos para o doente, como a permuta manual (PM) ou ECF.

b) Permuta manual (PM) e automatizada

As permutas estão indicadas em situações críticas ou em doentes em agravamento, com níveis basais de Hb razoáveis, nos quais é necessário baixar rapidamente os valores de HbS (Hyojeong et al., 2021). Têm ainda a vantagem de diminuir a probabilidade de sobrecarga de ferro: uma PM reduz em 15-20% a quantidade de ferro acumulado, na ECF essa redução chega aos 85% relativamente à TS (Fasano et al., 2016). As permutas permitem a substituição dos GV em forma de foice por GV normais, sem aumento da Hb basal. Podem ser feitas de modo automatizado, a ECF, ou manual, as PM, com flebotomias terapêuticas (Escobar et al., 2017).

Segundo Padmanabhan et al. (2019) as indicações para a realização de permuta incluem: AVC agudo, STA agudo grave refratário e outras complicações como priapismo, lesão multi-ogânica ou sequestro esplénico, como última linha terapêutica. Apesar de não consensual, parece haver benefício na realização de permutas nos CVO refratários, após optimização da terapêutica opióide (Escobar et al., 2017). Quanto a complicações crónicas, as indicações incluem a profilaxia de AVC (primário e secundário), CVO recorrentes e preparação pré-operatória (Padmanabhan et al., 2019). Após o procedimento pretende-se hematócrito de $30 \pm 3\%$ (para evitar hiperviscosidade), e Hb <10g/dL com HbS <30% na prevenção de AVC. Toleram-se valores menos restritos, com HbS <50%, nas outras indicações (Merlin et al., 2019).

As PM são procedimentos onde se alterna transfusão com flebotomia, numa tentativa de manter o doente isovolémico e consequentemente diminuir o risco de hiperviscosidade. Necessitam de equipas com algum treino, com necessidade de supervisão médica constante e, portanto, muito consumidora de tempo e recursos (Howard, 2016).

A ECF, no entanto, permite um melhor controlo dos valores de Hb basal e uma diminuição mais rápida e eficaz dos valores de HbS (Koehl et al., 2016), permitindo uma maior troca de sangue em cada procedimento, que resulta em intervalos maiores entre cada procedimento (Kuo et al., 2015). Permite ainda, comparativamente à PM, uma menor sobrecarga de ferro (Escobar et al., 2017).

A ECF em idade pediátrica requer ajustes importantes, dado a diferença de peso, de volumes sanguíneos e de acessos venosos relativamente ao indivíduo adulto (Taylan et

al., 2022), para minimização dos riscos (Merlin et al., 2019). Para prevenir grandes alterações no volume intravascular, com queda do valor basal de Hb, os doentes beneficiam de *priming* de albumina 5% ou de concentrado eritrocitário quando: 1) volume extracorporal (nos circuitos) é >15% do volume sanguíneo total, 2) peso <20 kg, independentemente dos valores de Hb e 3) complicações como anemia severa, instabilidade hemodinâmica ou doença cardio-respiratória (Sarode et al., 2017).

c) Complicações das transfusões

Sobrecarga de ferro

Ao contrário de outras anemias hereditárias, a sobrecarga de ferro na DCF deve-se exclusivamente às transfusões crónicas (Porter & Garbowki, 2013). É uma consequência inevitável nesta técnica, dado cada unidade de sangue conter entre 200-250 mg de ferro (Remacha et al., 2013). A rapidez com que se instala a sobrecarga de ferro vai depender do tipo de transfusão utilizada, do número de transfusões e dos alvos de Hb (Porter & Garbowski, 2013). Em crianças com DPC com TS crónicas a prevalência de sobrecarga de ferro atinge 21.4%, quando consideramos valores de ferritina superiores a 500ng/mL (Makulo et al., 2019).

A entrada de ferro no organismo pode ocorrer por duas vias principais: pelo trato gastrointestinal, através da alimentação, ou através de transfusões. Todavia não existem vias de excreção conhecidas, o que condiciona a sua acumulação. Com as transfusões repetidas ao longo do tempo, a transferrina sérica, responsável pelo transporte de ferro na corrente sanguínea até aos diferentes tecidos, torna-se saturada. O excesso de ferro circula na forma de ferro não ligado a transferrina. Este tem maior potencial de entrar nos tecidos, formando espécies reativas de oxigénio e, conseqüentemente, lesão de órgão (Daher et al., 2017). O ferro obtido pelas transfusões sanguíneas é inicialmente acumulado nos macrófagos e sistema reticuloendotelial, mas posteriormente acaba por se acumular nos hepatócitos (Porter & Garbowski, 2013).

A sobrecarga, apesar de se iniciar pelo fígado, acaba por ter impacto sistémico com disfunção tiroideia, intolerância à glicose e diabetes, hipogonadismo e atraso no crescimento (Yassin et al., 2018; Wessling-Resnick, 2017). Os depósitos cardíacos e

fibrose do miocárdio, bem como a cardiomiopatia parecem ser mais frequentes quando ocorre eritropoiese ineficaz, por supressão medular (Coates & Wood, 2017), presente em 2.5% dos doentes (Meloni et al., 2014).

A avaliação da sobrecarga de ferro secundária podia ser facilmente estimada, antes da utilização de terapêuticas quelantes de ferro, pelo volume de transfusões anuais (Wood, 2014). A ferritina sérica é método não invasivo e facilmente acessível, que permite monitorizar a terapêutica de quelação do ferro e de sobrecarga de ferro no organismo (Alkindi et al., 2021). Todavia, é uma proteína de fase aguda, aumentando na presença de inflamação e neoplasia (Fibach & Rachmilewitz, 2017) e pode estar diminuída no défice de vitamina C (Wood, 2014), pelo que nem sempre se correlaciona com a quantidade de ferro no organismo (Alkindi et al., 2021). Apesar de tudo, recomenda-se a sua medição a cada transfusão, ou pelo menos mensalmente (Coates & Wood, 2017).

O método clássico de avaliação da sobrecarga a nível hepático era a biópsia hepática, apresentando valores patológicos quando ≥ 2 mg de ferro/g peso-seco. Não obstante, a biópsia é um método invasivo e associado a alguns riscos (Paisant et al., 2017). A ressonância magnética T2-estrela (T2*) é um método sensível, específico e seguro para detetar e quantificar a sobrecarga de ferro no fígado, sendo cada vez mais utilizada (d'Assignies et al., 2018). Wood (2014) recomenda que seja realizada anualmente em doentes sob terapêutica transfusional crónica.

O método mais eficaz de prever risco de disfunção cardíaca é a T2* (Tavares et al., 2019). A sobrecarga hepática responde mais rapidamente à terapêutica agressiva com quelantes do que a sobrecarga ao nível cardíaco. Existe, portanto, uma baixa correlação entre os achados de ferro a nível hepático comparativamente aos achados por T2* a nível cardíaco (Meloni et al., 2014). Dependendo do risco clínico, deve ser feita uma avaliação a cada 6-24 meses (Wood, 2014), com T2* cardíaca.

Recomenda-se o início da terapêutica quelante com valores $> 1000\mu\text{g/L}$ de ferritina e/ou concentração de ferro hepática, medida por ressonância magnética, > 3.5 mg/g de peso-seco (Coates & Wood, 2017). Fatores como a presença de alo-imunização, tamanho esplénico e valor de ferro têm impacto na escolha do quelante e da dose a utilizar (Marsella e Borgna-Pignatti, 2014). Terapêuticas como desferroxamina ou deferiprone têm igual eficácia e segurança no tratamento da sobrecarga de ferro

(Calvaruso et al., 2014). Também o deferasirox mostrou eficácia na redução de ferro, sendo esta superior comparativamente a desferroxamina (Meerpohl et al., 2014). O tratamento da sobrecarga de ferro pode ser conseguido à custa de terapêutica quelante, cuja eficácia depende sobretudo da aderência (Marsella & Borgna-Pignatti, 2014), pelo que as formulações orais como deferasinox e deferiprone devem ser preferidas (Fibach & Rachmilewitz, 2017).

Alo-imunização

A alo-imunização é uma complicação significativa nos doentes com DCF (Biller et al., 2018). As transfusões fazem parte da terapêutica da DCF, pelo que muitos dos doentes são expostos a múltiplas transfusões ao longo da vida (Hudson et al., 2019), sendo que 49% dos doentes adquirem anticorpos antes da oitava transfusão, não necessariamente sob terapêutica crónica (Sins et al., 2016). Todavia, a alo-imunização nestes doentes não se deve exclusivamente à exposição a transfusões sanguíneas de diferentes dadores; indivíduos com DCF têm de base um risco aumentado para o desenvolvimento de alo-anticorpos (Trembl & King, 2013).

Fatores de risco associados ao desenvolvimento de alo-imunização incluem: diferença nos antígenos dos sistemas Rh e Kell entre dador e recetor (especialmente pela discordância racial) (Trembl & King, 2013), sendo este um dos maiores contribuidor (Chou & Fasano, 2016); início de transfusões após os cinco anos de idade e transfusões esporádicas, que condicionam um aumento de três vezes o risco, relativamente às crónicas. (Sins et al., 2016). Também o sexo feminino (Karafin et al., 2018), maior tempo entre a colheita e utilização das unidades de concentrados eritrocitários (Desai et al., 2015), doenças auto-imunes (Karafin et al., 2018) e estado inflamatório agudo (Fasano et al., 2015) parecem aumentar o risco para alo-imunização.

A complicação mais temível da alo-imunização é o risco de desenvolver reação hemolítica tardia, que pode ser ameaçadora de vida, com queda dos valores de Hb abaixo dos valores pré-transfusão, por hiperhemólise dos GV (Yazdanbakhsh et al., 2012).

Estas reações de alo-imunização parecem diminuir quando se igualam os antígenos do dador aos dos recetores, em especial nos grupos Kell e antígenos E e C.

Existem já alguns centros que fazem, profilaticamente, o emparelhamento alargado (RH, KEL, FY, JK e MNS) de antigénios. Todavia, o emparelhamento é difícil, pela falta de dadores compatíveis, e não evita totalmente a alo-imunização, uma vez existirem antigénios específicos presentes nos indivíduos de origem africana (Yazdanbakhsh et al., 2012).

Acessos vasculares

Acessos vasculares adequados são cruciais para o sucesso transfusional, em especial na ECF. As técnicas de transfusão podem ser feitas por via periférica, através de acessos venosos periféricos, geralmente na região do sangradouro ou quando estes não são eficazes, por falta de débito, por acessos venosos centrais (Merlin et al., 2019). Os primeiros são os preferidos, sempre que possível, pela menor taxa de complicações (Otrock et al., 2018).

O sucesso na utilização de veias periféricas para a realização de ECF depende sobretudo do treino da equipa de enfermagem, com uso de punção ecoguiada (Gopalasingam et al., 2017), da duração do tratamento, da capacidade de colaboração do próprio doente no processo, bem como a anatomia vascular do doente (Golsorkhi et al., 2022; Otrock et al., 2018). No entanto, podem ocorrer, apesar de pouco frequentes, complicações da punção periférica que incluem flebite, hematoma e infeção local. Pela repetida punção venosa ao longo dos procedimentos pode ainda ocorrer esclerose nos locais de punção, dificultando a utilização dessas veias para a ECF (Golsorkhi et al., 2022).

Caso não seja possível a fazer ECF através de acessos venosos periféricos, a segunda linha são os cateteres venosos centrais, o que acontece frequentemente em crianças com idade inferior a oito anos, nas quais o sistema venoso ainda não se desenvolveu totalmente. Estes acessos venosos podem ser de curta ou de longa duração. Para minimizar efeitos nefastos como infeções e trombose, devem ser mantidos o menor tempo possível (Billard et al., 2013), sendo retirados depois do procedimento (Merlin et al., 2019). Para além destas complicações, pode ocorrer pneumotórax, hemotórax ou lesão arterial (Frykholm et al., 2014).

3.5.3 Transplante de medula óssea

O transplante alogénico de células estaminais é o único tratamento curativo para a DCF (Kassim & Sharma, 2017). No entanto, é uma opção de tratamento em poucos casos, uma vez que a maior parte não possui dador compatível.

Todavia, esta abordagem não é isenta de riscos, mesmo quando existe dador compatível. Apenas os casos mais graves têm a indicação para esta opção terapêutica, que incluem: AVC ou evento do sistema nervoso central com duração de mais de 24 horas, STA recorrente, nefropatia da DCF, CVO ou priapismo recorrente e alterações da função neurofisiológica com achados na ressonância magnética.

4. Casuística

4.1 Metodologia

4.1.1 Objetivos

Com este estudo pretende-se demonstrar o impacto positivo da terapêutica com ECF comparativamente à TS, nos doentes com DCF, sob terapêutica transfusional crónica, relativamente à sobrecarga de ferro. Como objetivo secundário, pretendeu-se avaliar o impacto da ECF nas complicações major - AVC, STA e CVO - da DCF comparativamente à TS.

4.1.2 População e amostra

Estudou-se a população de indivíduos com diagnóstico de DCF, com seguimento no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, no Departamento de Pediatria, Serviço de Pediatria Médica, na Unidade de Hematologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria nos últimos 5 anos (2017-2022). Destes 120 doentes foram selecionados os doentes a realizar terapêutica transfusional crónica – simples e automatizada, obtendo-se assim um total de 11 doentes (quatro do sexo feminino e sete do sexo masculino). Destes 11 doentes, apenas um possui o genótipo HbSC, sendo os restantes HbSS.

Dos doentes selecionados, seis estão sob terapêutica TS crónica, com média de idades de 9.2 anos, enquanto cinco estão sob ECF, com média de idades de 10.4 anos.

Os objetivos terapêuticos tanto no caso da ECF como na TS definiram-se: HbS < 30% no caso da prevenção de AVC primário e secundário e HbS < 50% nas outras indicações (como CVO ou sequestro esplénico), com hemoglobina basal <10g/dL.

4.1.3 Métodos

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos através do sistema informático do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, no Departamento de Pediatria, Serviço de Pediatria Médica, na Unidade de Hematologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria. Foram ainda colhidos dados no Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital Fernando da Fonseca, onde os doentes pediátricos com

seguimento no Hospital de Santa Maria realizam as sessões de ECF. Foram obtidos dados através do sistema informático e de processos em papel.

A ECF foi realizada na unidade de cuidados intensivos do Hospital Fernando da Fonseca, com o equipamento *Spectra Optia® Apheresis System (Terumo BCT)*, sob protocolo próprio do hospital. Para doentes com peso superior a 25kg, o equipamento calcula automaticamente o valor ótimo de volume total de sangue para cada doente, tendo em conta o sexo, idade, peso e valor de hematócrito pré procedimento. Caso o doente tenha um peso inferior a 25 kg, estes cálculos têm de ser efetuados manualmente. A utilização de *primmer* personalizado (albumina ou concentrado eritrocitário) está indicada quando a percentagem do volume extracorporal configurado excede 10 a 15% do volume do doente.

Foram analisados os valores de ferritina pré e pós procedimento e a sua variação, de modo a comparar a sobrecarga de ferro nos dois grupos. Adicionalmente, comparou-se as complicações major, nomeadamente, AVC, STA e CVO sob as duas terapêuticas.

Foram ainda avaliadas as complicações em cada tipo de procedimento. Na TS foram avaliadas complicações relacionadas com sobrecarga de ferro nos diferentes órgãos. Já na ECF, as complicações avaliadas relacionam-se com complicações no próprio procedimento.

4.2 Análise estatística

Foi utilizada a ferritina como marcador da sobrecarga de ferro, obtendo-se os valores antes da terapêutica e o último valor no ano de 2022. Os valores de ferritina, bem como a sua variação, não seguem uma distribuição normal, pelo que foi aplicado o *Teste de Mann-Whitney U*, com intervalo de confiança de 95%, sendo *p-value* <0.05 considerado estatisticamente significativo. Aos valores de ferritina foi ainda aplicada uma regressão linear, com os valores pré e pós terapêuticos das duas intervenções.

Foram também avaliadas as complicações major sob TS vs sob ECF. Nos resultados obtidos foi também aplicado o *Teste de Mann-Whitney*, com intervalo de confiança de 95%.

4.3 Resultados

Tanto no grupo da TS como no grupo da ECF a prevenção secundária de AVC constituiu a principal indicação para o início da terapêutica, seguindo-se de prevenção primária de AVC. No grupo sob TS, um dos doentes iniciou terapêutica para prevenção de CVO recorrentes e outro por sequestro esplênico (doente com genótipo HbSC). De realçar que dois dos doentes atualmente sob ECF já tinham estado sob terapêutica TS e PM, tendo descontinuado devido à sobrecarga férrica, no caso da TS e devido à evolução da doença no caso da PM. Em ambos os grupos há um doente com padrão moya-moya.

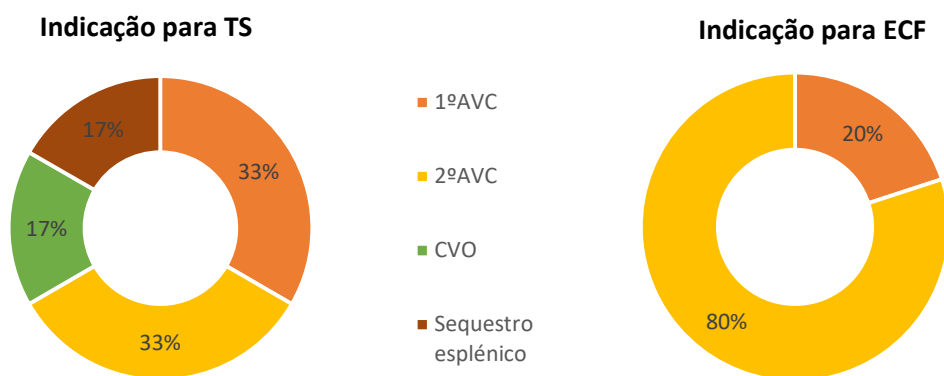


Gráfico 1. Indicação para início de terapêutica com TS e com ECF; 1º AVC (prevenção primária de AVC), 2º AVC (prevenção secundária de AVC).

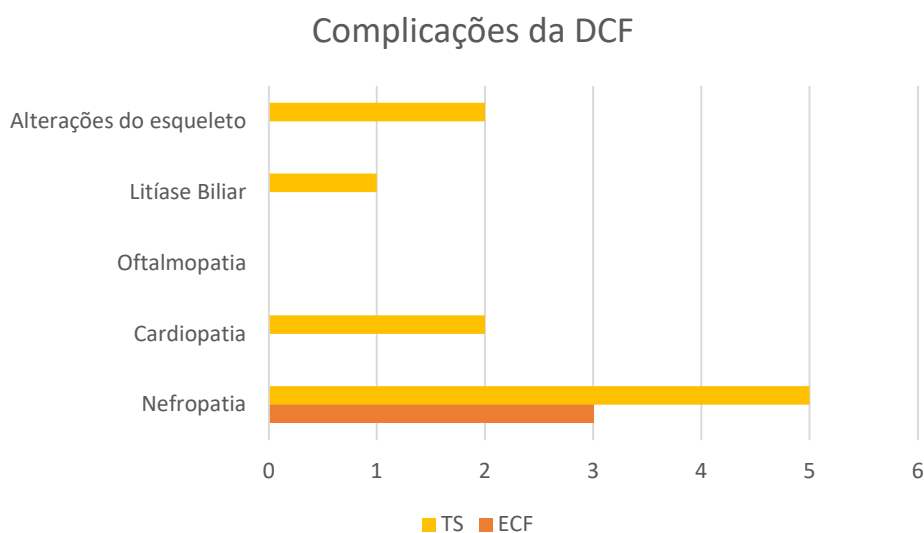


Gráfico 2. Complicações devidas à DCF.

No grupo de ECF, quanto a complicações da DCF (gráfico 2), apenas três doentes apresentavam, no final de 2022, nefropatia, não se destacando outra complicação importante neste grupo. No grupo da TS, cinco doentes apresentavam nefropatia, dois cardiopatia e dois alterações ósseas, nomeadamente, necrose avascular da cabeça do fémur. Também neste grupo, um dos doentes apresentava litíase biliar, com necessidade de colecistectomia.

Relativamente à terapêutica, todos os doentes, independentemente do tipo de transfusão, encontravam-se sob Hu. No grupo da ECF, um doente sob inibidor da enzima de conversão da angiotensina, pela afeção renal, e dois doentes sob quelantes de ferro. No grupo da TS, dois doentes sob inibidor da enzima de conversão da angiotensina, um sob aspirina, três com ácido fólico e cinco sob terapêutica quelante de ferro.

Na realização do gráfico 3 foi excluído um doente (n=5), uma vez que realizou TS de forma esporádica, durante o tempo de seguimento. Todos os doentes tiveram um aumento do seu valor de ferritina basal prévio ao tratamento. Os doentes sob TS receberam transfusões mensalmente, com exceção de um doente cujas transfusões decorriam de seis em seis semanas (representado no gráfico com a reta $y = 157,33x + 144$), obtendo-se cerca de 8 a 12 transfusões por ano, neste conjunto de doentes.

Já na terapêutica com ECF, os intervalos entre cada sessão eram superiores, sendo em média, 0.78 procedimentos por mês, que representa cerca de 9 procedimentos anualmente. No gráfico 4, nos doentes com valores de ferritina inicial mais elevada, superiores a 2000 ng/mL, obteve-se uma diminuição mais acentuada dos valores.

Dos doentes sob TS, no início do seguimento, apenas dois tinham hiperferritémia, definida por valores de ferritina sérica ≥ 500 ng/mL, variando estes de 200 a 2736 ng/mL, com média de 947ng/mL. Após a terapêutica, todos os doentes tinham valores de ferritina superiores a 500, variando entre 585 e 2742 ng/mL, com média de 1876 ng/mL. Obteve-se um aumento médio de 98%. Todos os doentes efetuaram pelo menos seis transfusões.

Já nos doentes sob ECF apenas um dos doentes não tinha hiperferritinémia, no início da terapêutica, variando os valores de 111 a 3138 ng/mL, com média de 1519 ng/mL. Após a terapêutica, o doente cuja ferritina era <500 ng/mL manteve-se abaixo desse limiar. Em todos doentes se obteve uma diminuição das concentrações séricas

deste marcador, atingindo uma média de 825 ng/mL. Obteve uma variação média de -45,7% no valor de ferritina e sendo essa variação superior (-64,0%) quando incluímos apenas os doentes sob quelante de ferro (n=2), após, em média, 4.6 sessões de ECF.

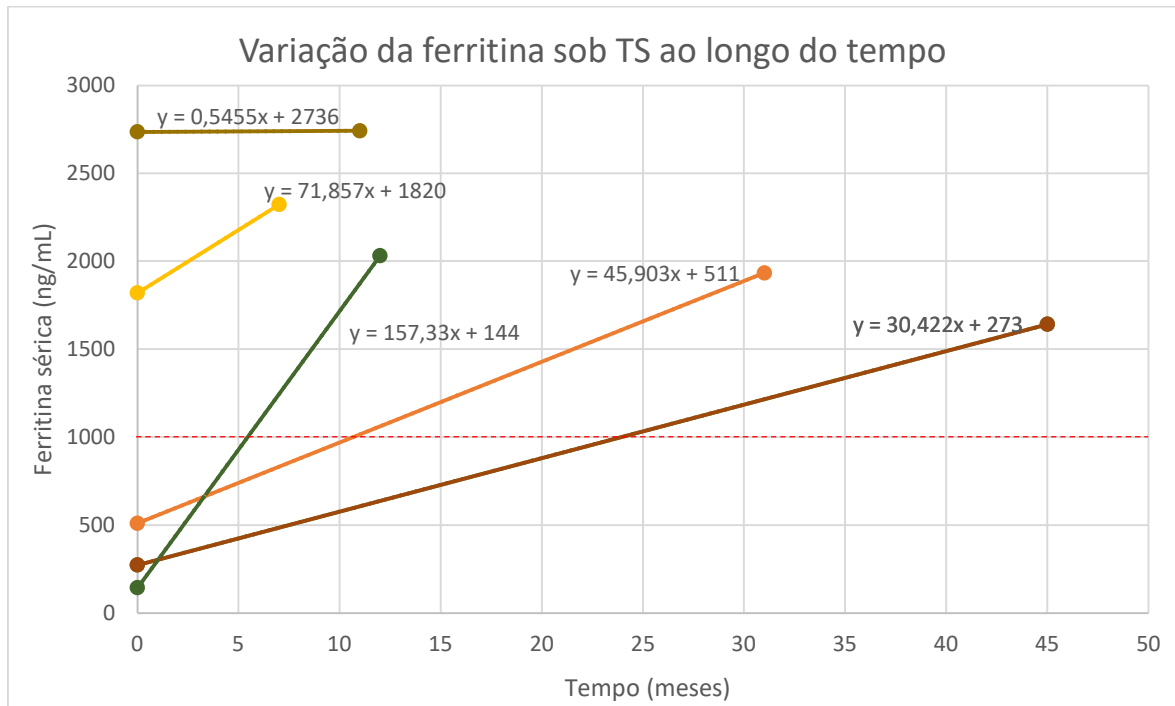


Gráfico 3. Variação da ferritina, sob TS, ao longo do tempo, em meses

Legenda: ● 7 transfusões ● 11 transfusões ● 45 transfusões
 ● 31 transfusões ● 6 transfusões
 - - - - - Valor de ferritina acima do qual há indicação para início de terapêutica quelante

Foi aplicado o *Mann Whitney U test* aos valores de ferritina basais, pré terapêutica nos dois grupos, para o qual se obteve $U=11.000$, com *p-value* de 0.465, para α de 5%, pelo que os valores de ferritina iniciais, entre os dois grupos, não tinham diferença significativa, do ponto de vista estatístico. Aos valores de variação da ferritina foi aplicado o *Mann-Whitney U test* com α de 5% obtendo-se $U= 0.000$ e *p-value* de 0.006, pelo que a variação de ferritina tem diferença significativa, do ponto de vista estatístico, entre os dois grupos.

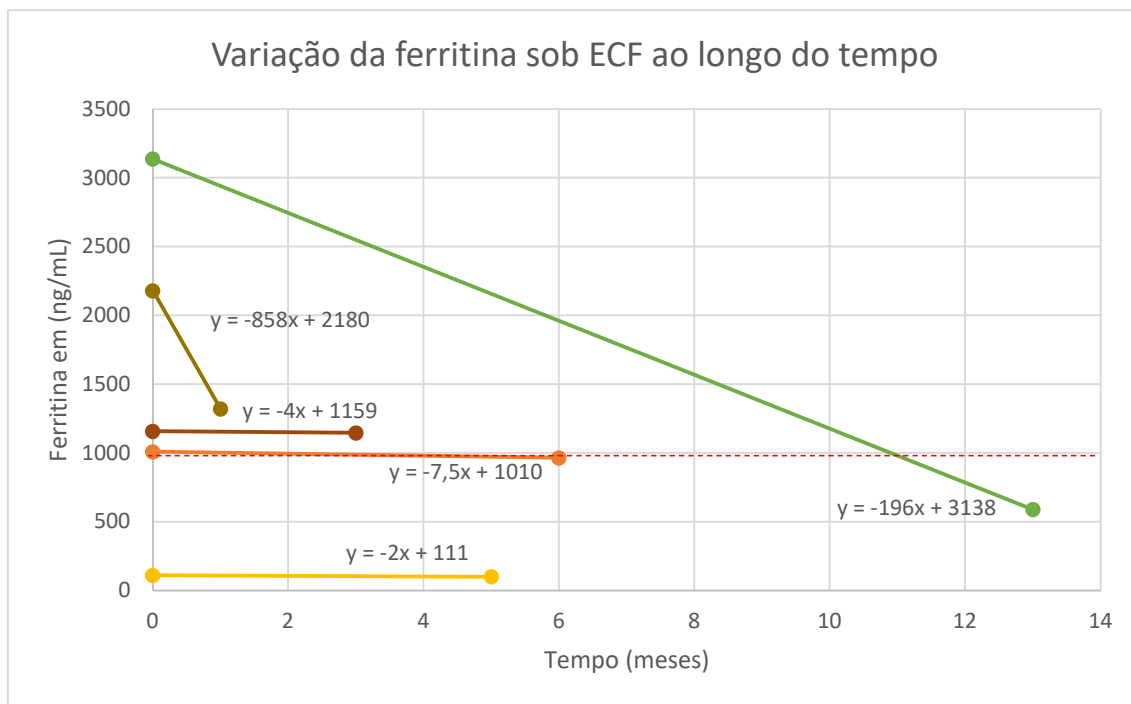


Gráfico 4. Variação da ferritina sob ECF, ao longo do tempo, em meses.

Legenda: ● 2 transfusões ● 1 transfusão ● 12 transfusões ● 6 transfusões ● 2 transfusões
 - - - - - Valor de ferritina acima do qual há indicação para início de terapêutica quelante

Tabela 1. Ferritina antes e à data da última terapêutica em ng/L; Variação média da ferritina

Terapêutica	Valores Ferritina pré- tratamento	Valores ferritina pós-tratamento	Variação
ECF	1010	965	-45
	111	101	-10
	3138	590	-2548
	1159	1147	-12
	2180	1322	-858
(média)	1519,6	825	-694,6
TS	511	1934	1423
	1820	2323	503
	273	1642	1369
	200	585	385
	2736	2742	6
	144	2032	1888
(média)	947	1876,333	929

Ao avaliar o tempo entre sessões foi necessária a exclusão de um doente em cada grupo. No grupo de ECF foi excluído um doente por apenas ter realizado, à data da colheita de dados, uma sessão. No grupo de TS, o doente foi excluído por falta de dados relativo ao número de transfusões efetuadas. O intervalo médio entre sessões de ECF

(n=4) foi de 50,6 dias \pm 19.5 dias. Enquanto sob TS (n=5) o intervalo médio entre sessões foi de 32,5 dias \pm 15,4 dias.

Foram avaliados os valores mínimos de HbS, em percentagem, de cada um dos doentes sob TS, tendo em conta o alvo terapêutico de HbS <30% (n=4) e HbS <50% (n=2). Nestes doentes apenas um dos doentes não atingiu o objetivo terapêutico durante todo o período de seguimento.

As complicações associadas à TS avaliadas devem-se à sobrecarga de ferro nos diferentes órgãos, mesmo sob terapêutica com quelante de ferro. Dos doentes avaliados, três desenvolveram sobrecarga de ferro hepática e um doente desenvolveu sobrecarga esplénica.

Foram ainda avaliados tipo de acessos venosos utilizados na terapêutica sob ECF. Nos cinco doentes utilizou-se cateter venoso central femoral, sendo que num dos doentes foi possível a transição para cateter venoso periférico. Todos os cateteres venosos centrais foram mantidos apenas durante o tempo da sessão de ECF. Destes doentes, apenas um necessitou de utilizar *primmer* com albumina a 5% durante as sessões de ECF.

As complicações na técnica de ECF foram pouco frequentes e não ocorreram em todas as sessões. Foram avaliadas complicações com os acessos (dificuldades com punção, complicações com o fio guia), dor no local da punção, dificuldades na sedação, episódios autonómicos e alterações de pressão nos acessos vasculares. Das 23 sessões de ECF, em apenas quatro ocorreram complicações minor (13% das sessões) que não implicaram o adiamento da sessão nem a necessidade de terapêutica adicional. Nenhuma destas complicações ocorreu no doente com acesso venoso periférico. Num dos doentes ocorreu sedação difícil, com necessidade de aumento das doses. Também complicações com a progressão do fio guia ocorreram em apenas uma sessão, num dos doentes, com necessidade de nova punção. A dificuldade de punção ocorreu após três sessões de ECF num doente. Nenhum dos doentes nas 23 sessões teve qualquer alteração autonómica, incluindo hipotensão, náuseas e/ou vómitos ou tontura. Foram ainda avaliadas complicações graves associadas ao cateter – hematoma, hemorragia, infeção e trombose. Nenhum dos doentes teve complicações major associadas ao cateter. Também em nenhum dos doentes ocorreu alo-imunização.

No grupo de doentes sob TS, um dos doentes teve dois CVO. Já nos doentes a realizar ECF não se registou quaisquer complicações major da DCF – AVC, STA ou CVO. À complicação major CVO foi aplicada o *Teste Mann-Whitney U*, obtendo-se $U=12.50$, $p=0.361$, α de 5%.

4.4 Discussão

A DCF é um conjunto de hemoglobinopatias, sendo as de maior gravidade HbSS e HbS β^0 -talassémia, com complicações importantes que condicionam necessidade frequente de terapêutica crónica, numa tentativa de prevenir ou evitar a progressão destas. Complicações comuns de DCF incluem AVC, STA e CVO que condicionam hemólise crónica, isquémia microvascular e ainda lesão de órgão (Lanzkowsky, 2021).

A Hu apesar do impacto positivo na terapêutica crónica da DCF, é incapaz de prevenir tão eficazmente a recorrência de AVC quanto as transfusões, pelo que é usada apenas como complemento terapêutico e não como única terapêutica (R. E. Ware & Helms, 2012).

As transfusões melhoram a capacidade de transporte de oxigénio e diminuem os sintomas de anemia (Linder & Chou, 2021). As indicações de terapêutica preventiva e crónica com transfusões na DCF incluem: profilaxia de AVC (primário ou secundário) (Padmanabhan et al., 2019), prevenção de recorrência de CVO (Hyojeong et al., 2021) e de STA (Howard et al., 2015). Há também indicação para transfusão, mas apenas simples, no caso de sequestro esplénico (Hyojeong et al., 2021). No nosso estudo, a principal indicação para o início da terapêutica foi a prevenção secundária de AVC, com 55% dos doentes, seguindo-se de prevenção primária em 27% dos casos, havendo ainda um doente (9%) por CVO recorrentes e outro (9%) por sequestro esplénico.

Em doentes sob transfusão crónica pretende-se hematócrito de $30 \pm 3\%$ pós transfusional (para evitar hiperviscosidade), Hb <10g/dL com HbS <30% na prevenção de AVC, podendo ser menos restrita (HbS <50%), nas outras indicações (Merlin et al., 2019).

Apesar da importância das transfusões no tratamento e prevenção da evolução das complicações da DCF, estas não são inócuas, estão associadas a risco de sobrecarga de ferro (Porter & Garbowski, 2013).

A ferritina é uma proteína sérica, podendo ser obtida por métodos minimamente invasivos, através de punção venosa. Os valores iniciais, pré-terapêutica, entre os 2 grupos, não eram significativamente diferentes, com $p\text{-value} = 0.465$, quando aplicado o *Mann-Whitney U test*, com α de 5%.

Neste estudo obteve-se, sob TS, um aumento médio de ferritina de 929 ng/mL, que representa um aumento de 98% face ao valor basal, em estado estável, antes do início da terapêutica. Todos os doentes (100%) apresentam hiperferritinemia, nas análises obtidas após as TS, quando consideramos valores de ferritina superiores a 500 mg/mL, bastante superior à prevalência de 21.4% na literatura (Makulo et al., 2019).

O aumento médio da ferritina no grupo sob TS (929 ng/mL) foi superior relativamente à ECF (-694,6 ng/mL), sendo esta diferença significativa, com *p-value* de 0.006, quando aplicado o *Mann-Whitney U test*, com α de 5%. Estes dados vão de acordo com a literatura, onde aumento de ferritina é superior nos doentes sob TS quando comparado aos dos doentes sob ECF (Kelly et al., 2020).

Segundo Escobar et al. (2017) em doentes sob ECF, com uma média de cinco sessões, obteve-se uma variação de ferritina de -54%. Dados semelhantes foram obtidos no presente estudo com uma variação média de -45,7% do valor de ferritina após, em média, 4.6 sessões de ECF. Variações de maior magnitude ocorreram nos doentes sob quelantes de ferro.

O aumento da ferritina, com o início da terapêutica transfusional é maior, sendo que ao longo do tempo, este aumento tem tendência a diminuir de velocidade, sobretudo quando atinge valores > 1500 ng/mL (Alkindi et al., 2021; Porter & Garbowski, 2013). Neste estudo, os dados obtidos vão de acordo com os achados na literatura, como evidenciado no gráfico 3, onde o coeficiente das retas tende a ser menor, à medida que se aumenta o número de TS efetuadas.

O tempo entre cada sessão é diferente nos dois grupos. O intervalo médio entre sessões de ECF foi de 50.6 dias \pm 19.5 dias. Já sob TS o intervalo médio entre procedimentos foi de 32.5 dias \pm 15.4 dias, valores semelhantes ao encontrados noutros estudos (Sarode et al., 2011).

É frequente o uso de HbS como alvo terapêutico, e consequentemente como alvo de eficácia, do tratamento de DCF. Valores menos elevados de HbS estão associados a menor risco de viscosidade e consequentemente, de menos complicações (Gianesin et al., 2020). No nosso estudo, nos doentes sob TS (n=6), apenas um doente não atingiu o objetivo terapêutico, pelo menos uma vez, durante o período de tratamento. Os valores obtidos no nosso estudo representam o valor mais baixo de cada doente, pelo que, durante o tempo decorrido desde o início da terapêutica e até ao final do ano de

2022 poderão ter existidos períodos onde não foram atingidos os objetivos terapêuticos nos restantes doentes.

A técnica de ECF, também conhecida por permuta parcial, permite a troca de GV com HbS por GV sem a mutação, sem que ocorra hipervolemia e hiperviscosidade (Gianesin et al., 2020), alterações estas associadas ao aumento de risco de complicações maior da própria DCF. Deste modo, a diminuição da hiperviscosidade e hipervolemia com esta técnica, bem como a diminuição mais rápida dos valores de está associada a uma maior eficácia desta técnica relativamente a outras como PM (Escobar et al., 2017) e TS. Estudos apontam ainda para um maior controlo dos valores alvos terapêuticos com ECF em detrimento da TS (Chou et al., 2020) e menos complicações maior associadas.

No presente estudo, quanto a complicações maior da DCF um dos doentes teve dois CVO no grupo de TS, sendo que no grupo sob ECF não se registou qualquer tipo de complicações maior. Ao aplicar-se o teste o *Teste Mann-Whitney U*, comparando a incidência de CVO nos dois grupos obteve-se uma diferença não significativa ($p=0.361$). À data da realização do presente trabalho, não existiam, na literatura, trabalhos que tivessem como marcador de eficácia do tratamento transfusional crónico da DCF a presença/ausência de complicações maior da doença (AVC, STA e CVO).

A técnica de ECF está associada a complicações minor que incluem: problemas com acessos (1.3%), hipotensão (0.36%) e outras alterações autonómicas ou problemas com o próprio dispositivo (0.17%) (Mörtzell Henriksson et al., 2016). Neste estudo, complicações minor ocorreram em 13% das sessões de ECF, mas não implicaram o adiamento da sessão nem a necessidade de terapêutica. Complicações com acessos venosos ocorreram em 8.7% das sessões ($n=23$), superior aos valores relatados noutros estudos (1.3%) (Mörtzell Henriksson et al., 2016). No entanto, nenhum dos doentes (0%) apresentou efeitos adversos autonómicos, valores inferiores aos encontrados na literatura, de 3% (Eirini & Dimitrios, 2017).

A ECF pode também estar associada a complicações mais graves, que levam à necessidade de terapêutica adicional, como antibioticoterapia, ou mesmo ao adiamento da sessão. Complicações maior da técnica de ECF estão frequentemente associadas a cateter venoso central e incluem: hematoma, hemorragia, trombose e infeção. O cateter venoso central femoral foi o acesso utilizado na realização da técnica em todos os doentes avaliados neste estudo (em apenas um dos doentes se conseguiu fazer a

progressão para acesso periférico). Nenhum dos doentes (0%) teve complicações major associadas ao cateter venoso central femoral, embora na literatura este tipo de acesso esteja associado a trombose em 8.9% e a infeção em 2.2% dos procedimentos (Golsorkhi et al., 2022).

4.4.1 Limitações do estudo

Esta casuística foi realizada com um número reduzido de doentes (n=11), pelo que alterações de pequenas dimensões podem condicionam alterações importantes nos valores médios obtidos. Não foi possível obter dados clínicos de todos os doentes, durante tempo de seguimento, sendo que nesses casos, foi especificada a sua exclusão.

Neste estudo apenas foram incluídos os doentes com seguimento no Centro Hospitalar Lisboa Norte, podendo estes dados não ser totalmente ilustrativo da realidade dos restantes centros de tratamento.

O tempo de seguimento foi relativamente curto, de cinco anos. Nos doentes sob ECF, o tempo de seguimento máximo, sob esta técnica, foi de 13 meses.

A avaliação da sobrecarga de ferro foi obtida por um biomarcador sérico, a ferritina, que nem sempre é ilustrativa da sobrecarga de ferro no organismo.

4.4.2 Pontes fortes do estudo

A DCF é uma doença rara, com uma estimativa 800 a 900 doentes em Portugal, sendo, nestes casos, difícil a obtenção de estudos com um número muito elevado de doentes.

O Centro Hospitalar Lisboa Norte recebe doentes fora da região de Lisboa, provenientes de outros vários países, sendo alguns incluídos no presente estudo. Permite, portanto, uma melhor generalização dos resultados obtidos.

À data da realização do presente estudo, não se encontraram outros estudos cujo marcador de eficácia das técnicas de transfusão crónica no tratamento de DCF fosse a presença/ausência de complicações graves: AVC, STA e CVO.

5. Conclusões finais

A ECF é uma terapêutica fundamental no tratamento da DCF em doentes pediátricos. Tem um menor risco de hipervolemia e de hiperviscosidade e permite um melhor controlo dos valores de HbS. Adicionalmente, está associada a uma sobrecarga de ferro menor, quando comparada com outras técnicas.

Conclui-se neste estudo que a ECF, no tratamento de doentes com DCF, permite a prevenção de complicações inerentes à doença, sem que daí advinha sobrecarga de ferro e todas as complicações associadas. Adicionalmente, quando comparada com outras técnicas, nomeadamente TS, permite a realização de menos sessões/ano e melhor controlo de alvos terapêuticos.

Esta técnica segundo o presente estudo é mais eficaz na prevenção de CVO recorrente, quando comparada a TS.

É uma técnica segura e bem tolerada, mesmo em idade pediátrica, com ajustes ao nível dos acessos venosos e utilização de *primmers*.

6. Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Dra. Anabela de Abreu Ferrão pela oportunidade de desenvolver este trabalho no âmbito da Hematologia Pediátrica. Sempre se demonstrou disponível e flexível, o que permitiu alcançar o final ambicionado com este trabalho.

Ao Dr. Carlos Escobar, pediatra na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Fernando da Fonseca, pela ajuda, disponibilidade na colheita de dados bem como permitir o contacto, numa vertente mais prática e clínica, com a técnica de eritracitaferese.

Ao Professor Doutor Paulo Nicola, da Unidade de Epidemiologia do Instituto de Prevenção da Medicina e Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, pelos conselhos e revisões na componente estatística do trabalho, o que contribuiu para um maior enriquecimento do resultado final.

Aos meus pais e à Andreia por serem modelos de coragem, do apoio incondicional, amizade e ajuda na superação dos obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo.

Ao João, pela paciência, preocupação e amizade ao longo destes seis anos.

7. Bibliografia

- Agrawal, R. K., Patel, R. K., Shah, V., Nainiwal, L., & Trivedi, B. (2014). Hydroxyurea in sickle cell disease: Drug review. In *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* (Vol. 30, Issue 2, pp. 91–96). Springer India. <https://doi.org/10.1007/s12288-013-0261-4>
- Alkindi, S., Panjwani, V., Al-Rahbi, S., Al-Saidi, K., & Pathare, A. V. (2021). Iron Overload in Patients With Heavily Transfused Sickle Cell Disease—Correlation of Serum Ferritin With Cardiac T2* MRI (CMRTools), Liver T2* MRI, and R2-MRI (Ferriscan®). *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.731102>
- Altman, I. A., Kleinfelder, R. E., Quigley, J. G., Ennis, W. J., & Minniti, C. P. (2016). A treatment algorithm to identify therapeutic approaches for leg ulcers in patients with sickle cell disease. *International Wound Journal*, 13(6), 1315–1324. <https://doi.org/10.1111/iwj.12522>
- Anderson, L. J., Holden, S., Davis, B., Prescott, E., Charrier, C. C., Bunce, N. H., Firmin, D. N., Wonke, B., Porter, J., Walker, J. M., & Pennell, D. J. (2001). Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European Heart Journal*, 22(23), 2171–2179. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2822>
- Armstrong, F. D., Emory,) ;, Wang, W. C., Ware, R. E., Miller, S. T., Iyer, R. V., Casella, J. F., Minniti, C. P., Rana, S., Thornburg, C. D., Rogers, Z. R., Kalpatthi, R. V., Barredo, J. C., Brown, C., Sarnaik, S. A., Howard, T. H., Wynn, L. W., Kutlar, A., Armstrong, D., ... Thompson, B. W. (2011). Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). In *Lancet* (Vol. 377). www.thelancet.com
- Becker, A. M., Goldberg, J. H., Henson, M., Ahn, C., Tong, L., Baum, M., & Buchanan, G. R. (2014). Blood pressure abnormalities in children with sickle cell anemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 61(3), 518–522. <https://doi.org/10.1002/pbc.24843>
- Billard, M., Combet, S., Hequet, O., Kébaïli, K., Lorthois, S., & Pondarre, C. (2013). Short-term femoral catheter insertion: A promising alternative to consistently allow long-term erythrocytapheresis therapy in children with sickle cell anemia. *Journal of Pediatrics*, 162(2), 423–426. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.09.009>
- Biller, E., Zhao, Y., Berg, M., Boggio, L., Capocelli, K. E., Fang, D. C., Koepsell, S., Music-Aplenc, L., Pham, H. P., Treml, A., Weiss, J., Wool, G., & Baron, B. W. (2018). Red blood cell exchange in patients with sickle cell disease—indications and management: a review and consensus report by the therapeutic apheresis subsection of the AABB. *Transfusion*, 58(8), 1965–1972. <https://doi.org/10.1111/trf.14806>
- Brandow, A. M., Carroll, C. P., Creary, S., Edwards-Elliott, R., Glassberg, J., Hurley, R. W., Kutlar, A., Seisa, M., Stinson, J., Strouse, J. J., Yusuf, F., Zempsky, W., & Lang, E. (2020). American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Management of acute and chronic pain. In *Blood Advances* (Vol. 4, Issue 12, pp. 2656–2701). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001851>

- Brandow, A. M., & Liem, R. I. (2022). Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01237-z>
- Calvaruso, G., Vitrano, A., Di Maggio, R., Ballas, S., Steinberg, M. H., Rigano, P., Sacco, M., Telfer, P., Renda, D., Barone, R., & Maggio, A. (2014). Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: Results from a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 53(4), 265–271. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2014.04.004>
- Chaturvedi, S., & Debaun, M. R. (2016). Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *American Journal of Hematology*, 91(1), 5–14. <https://doi.org/10.1002/ajh.24235>
- Chou, S. T., Alsawas, M., Fasano, R. M., Field, J. J., Hendrickson, J. E., Howard, J., Kameka, M., Kwiatkowski, J. L., Pirenne, F., Shi, P. A., Stowell, S. R., Thein, S. L., Westhoff, C. M., Wong, T. E., & Akl, E. A. (2020). American society of hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Transfusion support. In *Blood Advances* (Vol. 4, Issue 2, pp. 327–355). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2019001143>
- Chou, S. T., & Fasano, R. M. (2016). Management of Patients with Sickle Cell Disease Using Transfusion Therapy: Guidelines and Complications. In *Hematology/Oncology Clinics of North America* (Vol. 30, Issue 3, pp. 591–608). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.01.011>
- Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, Cancer and Blood Diseases Institute, & Cincinnati Comprehensive Sickle Cell Program. (2016). Hydroxyurea for Sickle Cell Disease: Indications, dosing and monitoring guidelines. *Sickle Cell Clinical Practice Guidelines*.
- Claudino, M., Penteado, C., & Fertrin, K. (2016). Priapism in Sickle Cell Disease: New Aspects of Pathophysiology. In F. Costa & Conran (Eds.), *Sickle Cell Anemia* (Springer, pp. 269–283).
- Coates, T. D., & Wood, J. C. (2017). How we manage iron overload in sickle cell patients. In *British Journal of Haematology* (Vol. 177, Issue 5, pp. 703–716). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bjh.14575>
- da Silva, G. B., de Francesco Daher, E., & da Rocha, F. A. C. (2012). Osteoarticular involvement in sickle cell disease. In *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* (Vol. 34, Issue 2, pp. 156–164). <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20120036>
- Daher, R., Manceau, H., & Karim, Z. (2017). Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. In *Presse Medicale* (Vol. 46, Issue 12P2, pp. e272–e278). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.006>
- d’Assignies, G., Paisant, A., Bardou-Jacquet, E., Boulic, A., Bannier, E., Lainé, F., Ropert, M., Morcet, J., Saint-Jalmes, H., & Gandon, Y. (2018). Non-invasive measurement of liver

iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy. *European Radiology*, 28(5), 2022–2030. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5106-3>

DeBaun, M. R., Gordon, M., McKinstry, R. C., Noetzel, M. J., White, D. A., Sarnaik, S. A., Meier, E. R., Howard, T. H., Majumdar, S., Inusa, B. P. D., Telfer, P. T., Kirby-Allen, M., McCavit, T. L., Kamdem, A., Airewele, G., Woods, G. M., Berman, B., Panepinto, J. A., Fuh, B. R., ... Casella, J. F. (2014). Controlled Trial of Transfusions for Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia. *New England Journal of Medicine*, 371(8), 699–710. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1401731>

DeBaun, M. R., Sarnaik, S. A., Rodeghier, M. J., Minniti, C. P., Howard, T. H., Iyer, R. V., Inusa, B., Telfer, P. T., Kirby-Allen, M., Quinn, C. T., Bernaudin, F., Airewele, G., Woods, G. M., Panepinto, J. A., Fuh, B., Kwiatkowski, J. K., King, A. A., Rhodes, M. M., Thompson, A. A., ... Casella, J. F. (2012). Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: Low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. *Blood*, 119(16), 3684–3690. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-349621>

Dembélé, A. K., Toure, B. A., Sarro, Y. S., Guindo, A., Fané, B., Offredo, L., Kené, S., Conaré, I., Tessougué, O., Traoré, Y., Badiaga, Y., Sidibé, M. B., Diabaté, D., Coulibaly, M., Kanta, M., Ranque, B., & Diallo, D. A. (2017). Prévalence et facteurs de risque de la rétinopathie drépanocytaire dans un centre de suivi drépanocytaire d’Afrique subsaharienne. *Revue de Medecine Interne*, 38(9), 572–577. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.01.010>

Desai, P. C., Deal, A. M., Pfaff, E. R., Qaqish, B., Hebden, L. M., Park, Y. A., & Ataga, K. I. (2015). Alloimmunization is associated with older age of transfused red blood cells in sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 90(8), 691–695. <https://doi.org/10.1002/ajh.24051>

Edward J. Benz, J. (2018). Disorders of hemoglobin. In J. Loscalzo & A. Fauci (Eds.), *Harrison’s Principles of internal medicine* (20th ed., Vol. 1, pp. 690–698).

Eirini, G., & Dimitrios, P. (2017). Therapeutic apheresis: Technical modalities and therapeutic applications. *Nephrology and Renal Diseases*, 2(3). <https://doi.org/10.15761/nrd.1000124>

Escobar, C., Moniz, M., Nunes, P., Abadesso, C., Ferreira, T., Barra, A., Lichtner, A., Loureiro, H., Dias, A., & Almeida, H. (2017). Partial red blood cell exchange in children and young patients with sickle cell disease: Manual versus automated procedure. *Acta Medica Portuguesa*, 30(10), 727–733. <https://doi.org/10.20344/amp.8228>

Fasano, R. M., Booth, G. S., Miles, M., Du, L., Koyama, T., Meier, E. R., & Luban, N. L. C. (2015). Red blood cell alloimmunization is influenced by recipient inflammatory state at time of transfusion in patients with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 168(2), 291–300. <https://doi.org/10.1111/bjh.13123>

Fasano, R. M., Leong, T., Kaushal, M., Sagiv, E., Luban, N. L. C., & Meier, E. R. (2016). Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in

- chronically transfused sickle cell anemia patients. *Transfusion*, 56(7), 1707–1715. <https://doi.org/10.1111/trf.13558>
- Fasano, R. M., Meier, E. R., & Hulbert, M. L. (2015). Cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia. In *Blood Cells, Molecules, and Diseases* (Vol. 54, Issue 1, pp. 17–25). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.08.007>
- Ferrão, A., Palaré, M. J., & Salgado, C. (2021). Doença de Células Falciformes - Complicações Agudas. In A. L. Gomes, C. Camilo, F. Abecasis, J. Albuquerque, J. G. Marques, S. Quintas, & M. Correia (Eds.), *Protocolos de urgência em pediatria* (4th ed., pp. 157–159).
- Fibach, E., & Rachmilewitz, E. A. (2017). Iron overload in hematological disorders. In *Presse Medicale* (Vol. 46, Issue 12P2, pp. e296–e305). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.007>
- Friend, A., & Girzadas, D. (2022, June 21). *Acute Chest Syndrome*. StatPearls.
- Frykholm, P., Pikwer, A., Hammarskjöld, F., Larsson, A. T., Lindgren, S., Lindwall, R., Taxbro, K., Öberg, F., Acosta, S., & Åkeson, J. (2014). Clinical guidelines on central venous catheterisation. In *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* (Vol. 58, Issue 5, pp. 508–524). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/aas.12295>
- Gianesin, B., Pinto, V. M., Casale, M., Corti, P., Fidone, C., Quintino, S., Voi, V., & Forni, G. L. (2020). Manual erythroexchange in sickle cell disease: multicenter validation of a protocol predictive of volume to exchange and hemoglobin values. *Annals of Hematology*, 99, 2047–2055. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04188-y>/Published
- Gladwin, M. T. (2016). Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. In *The Lancet* (Vol. 387, Issue 10037, pp. 2565–2574). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00647-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00647-4)
- Golsorkhi, M., Azarfar, A., & Abdipour, A. (2022). Vascular access in therapeutic apheresis: One size does not fit all. In *Therapeutic Apheresis and Dialysis* (Vol. 26, Issue 4, pp. 694–716). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13799>
- Gopalasingam, N., Thomsen, A. M. E., Folkersen, L., Juhl-Olsen, P., & Sloth, E. (2017). A successful model to learn and implement ultrasound-guided venous catheterization in apheresis. *Journal of Clinical Apheresis*, 32(6), 437–443. <https://doi.org/10.1002/jca.21533>
- Granja, P. D., Quintão, S. B. M., Perondi, F., de Lima, R. B. F., Martins, C. L. de M., Marques, M. A., & de Oliveira, J. C. P. (2020). Leg ulcers in sickle cell disease patients. *Jornal Vascular Brasileiro*, 19, 1–8. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200054>
- Hariri, E., Mansour, A., El Alam, A., Daaboul, Y., Korjian, S., & Aoun Bahous, S. (2018). Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. In *International Urology and Nephrology* (Vol. 50, Issue 6, pp. 1075–1083). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1803-3>

- Hasson, C., Veling, L., Rico, J., & Mhaskar, R. (2019). The role of hydroxyurea to prevent silent stroke in sickle cell disease: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*, *98*(51). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018225>
- Heart, N., & Institute, B. (2014). *Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel, 2014*.
- Howard, J. (2016). Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Hematology*, 625–631. www.nice.org.uk
- 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*, *169*(4), 492–505. <https://doi.org/10.1111/bjh.13348>
- Hudson, K. E., Fasano, R. M., Karafin, M. S., Hendrickson, J. E., & Francis, R. O. (2019). Mechanisms of alloimmunization in sickle cell disease. In *Current Opinion in Hematology* (Vol. 26, Issue 6, pp. 434–441). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000540>
- Hyojeong, H., Hensch, L., & Tubman, V. (2021). Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. *Hematology*, 696–703. <https://ashpublications.org/hematology/article/2021/1/696/482990/Indications-for-transfusion-in-the-management-of>
- Inati, A., Mansour, A. G., Sabbouh, T., Amhez, G., Hachem, A., & Abbas, H. A. (2017). Transfusion Therapy in Children With Sickle Cell Disease. In *J Pediatr Hematol Oncol* (Vol. 39). www.jpho-online.com
- Instituto Ricardo Jorge alarga estudo piloto para o rastreio neonatal da drepanocitose*. (n.d.). Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Retrieved December 22, 2022, from <https://www.insa.min-saude.pt/instituto-ricardo-jorge-alarga-estudo-piloto-para-o-rastreio-neonatal-da-drepanocitose/>
- Inusa, B. P. D., Hsu, L. L., Kohli, N., Patel, A., Ominu-Evbota, K., Anie, K. A., & Atoyebi, W. (2019). Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. In *International Journal of Neonatal Screening* (Vol. 5, Issue 2). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/ijns5020020>
- Jain, S., Bakshi, N., & Krishnamurti, L. (2017). Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. In *Pediatric, Allergy, Immunology, and Pulmonology* (Vol. 30, Issue 4, pp. 191–201). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/ped.2017.0814>
- Kane, I., Abhishek, K., Atalla, E., & Nagalli, S. (2022). *Splenic sequestration crisis*. StatPearls.
- Karafin, M. S., Westlake, M., Hauser, R. G., Tormey, C. A., Norris, P. J., Roubinian, N. H., Wu, Y., Triulzi, D. J., Kleinman, S., & Hendrickson, J. E. (2018). Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) database. *British Journal of Haematology*, *181*(5), 672–681. <https://doi.org/10.1111/bjh.15182>

- Kassim, A. A., & Sharma, D. (2017). Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The changing landscape. In *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy* (Vol. 10, Issue 4, pp. 259–266). King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.008>
- Kauv, P., Gaudré, N., Hodel, J., Tuilier, T., Habibi, A., Oppenheim, C., Edjlali, M., Hervé, D., Calvet, D., & Bartolucci, P. (2019). Characteristics of moyamoya syndrome in sickle-cell disease by magnetic resonance angiography: An adult-cohort study. *Frontiers in Neurology*, *10*(JAN). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00015>
- Kelly, S., Rodeghier, M., & DeBaun, M. R. (2020). Automated exchange compared to manual and simple blood transfusion attenuates rise in ferritin level after 1 year of regular blood transfusion therapy in chronically transfused children with sickle cell disease. *Transfusion*, *60*(11), 2508–2516. <https://doi.org/10.1111/trf.15982>
- Kinger, N. P., Moreno, C. C., Miller, F. H., & Mittal, P. K. (2021). Abdominal Manifestations of Sickle Cell Disease. In *Current Problems in Diagnostic Radiology* (Vol. 50, Issue 2, pp. 241–251). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.05.012>
- Koehl, B., Sommet, J., Holvoet, L., Abdoul, H., Boizeau, P., Ithier, G., Missud, F., Couque, N., Verlhac, S., Voultoury, P., Sellami, F., Baruchel, A., & Benkerrou, M. (2016). Comparison of automated erythrocytapheresis versus manual exchange transfusion to treat cerebral macrovasculopathy in sickle cell anemia. *Transfusion*, *56*(5), 1121–1128. <https://doi.org/10.1111/trf.13548>
- Kuo, K. H. M., Ward, R., Kaya, B., Howard, J., & Telfer, P. (2015). A comparison of chronic manual and automated red blood cell exchange transfusion in sickle cell disease patients. In *British Journal of Haematology* (Vol. 170, Issue 3, pp. 425–428). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bjh.13294>
- Lanzkowsky, P. (2021). Hemoglobinopathies. In E. Khandros & J. Kwiatkowski (Eds.), *Lanzkowsky's Manual of pediatric hematology and oncology* (7th ed., pp. 161–192).
- Lee, M. T., Piomelli, S., Granger, S., Miller, S. T., Harkness, S., Brambilla, D. J., & Adams, R. J. (2006). Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): Extended follow-up and final results. *Blood*, *108*(3), 847–852. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-009506>
- Lim, S., Fast, L., & Morris, A. (2018). Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annual Review of Genomics and Human Genetic*.
- Lim, S. H., Fast, L., & Morris, A. (2016). Sickle cell vaso-occlusive crisis: It's a gut feeling. In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1092-5>
- Linder, G. E., & Chou, S. T. (2021). Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica*, *106*(7), 1805–1815. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.270546>
- Lobitz, S., Telfer, P., Cela, E., Allaf, B., Angastiniotis, M., Backman Johansson, C., Badens, C., Bento, C., Bouva, M. J., Canatan, D., Charlton, M., Coppinger, C., Daniel, Y., de

- Montalembert, M., Ducoroy, P., Dulin, E., Fingerhut, R., Frömmel, C., García-Morin, M., ... Colombatti, R. (2018). Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *British Journal of Haematology*, *183*(4), 648–660. <https://doi.org/10.1111/bjh.15600>
- Makulo, J. R., Itokua, K. E., Lepira, R. K., Bundutidi, G. M., Aloni, M. N., Ngiyulu, R. M., Gini, J. L., & Lepira, F. B. (2019). Magnitude of elevated iron stores and risk associated in steady state sickle cell anemia Congolese children: A cross sectional study. *BMC Hematology*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12878-019-0134-7>
- Marsella, M., & Borgna-Pignatti, C. (2014). Transfusional iron overload and iron chelation therapy in thalassemia major and sickle cell disease. In *Hematology/Oncology Clinics of North America* (Vol. 28, Issue 4, pp. 703–727). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.04.004>
- McGann, P. T., & Ware, R. E. (2015). Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 14, Issue 11, pp. 1749–1758). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1088827>
- Meerpohl, J. J., Schell, L. K., Rucker, G., Motschall, E., Fleeman, N., Niemeyer, C. M., & Bassler, D. (2014). Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2017, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007477.pub3>
- Meloni, A., Puliyl, M., Pepe, A., Berdoukas, V., Coates, T. D., & Wood, J. C. (2014). Cardiac iron overload in sickle-cell disease. *American Journal of Hematology*, *89*(7), 678–683. <https://doi.org/10.1002/ajh.23721>
- Merlin, E., Hequet, O., & Kanold, J. (2019). Red blood cell exchange in children and adolescents with sickle cell disease. In *Transfusion and Apheresis Science* (Vol. 58, Issue 2, pp. 136–141). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.03.006>
- Minniti, C. P., & Kato, G. J. (2016). Critical Reviews: How we treat sickle cell patients with leg ulcers. *American Journal of Hematology*, *91*(1), 22–30. <https://doi.org/10.1002/ajh.24134>
- Monfort, J. B., & Senet, P. (2020). Leg Ulcers in Sickle-Cell Disease: Treatment Update. *Advances in Wound Care*, *9*(6), 348–356. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0918>
- Monus, T., & Howell, C. (2019). Current and emerging treatments for sickle cell disease. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, *32*(9), 1–5.
- Mörtzell Henriksson, M., Newman, E., Witt, V., Derfler, K., Leitner, G., Eloot, S., Dhondt, A., Deeren, D., Rock, G., Ptak, J., Blaha, M., Lanska, M., Gasova, Z., Hrdlickova, R., Ramlow, W., Prophet, H., Liumbruno, G., Mori, E., Griskevicius, A., ... Wahlström, A. (2016). Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. In *Transfusion and Apheresis Science* (Vol. 54, Issue 1, pp. 2–15). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.01.003>

- Nabavizadeh, S. A., Vossough, A., Ichord, R. N., Kwiatkowski, J., Pukenas, B. A., Smith, M. J., Storm, P. B., Zager, E. L., & Hurst, R. W. (2016). Intracranial aneurysms in sickle cell anemia: Clinical and imaging findings. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 8(4), 434–440. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011572>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2015). *NICE medical technology scope: Spectra Optia Apheresis System for automated red blood cell exchange in patients with sickle cell disease*.
- Ochocinski, D., Dalal, M., Black, L. V., Carr, S., Lew, J., Sullivan, K., & Kissoon, N. (2020). Life-Threatening Infectious Complications in Sickle Cell Disease: A Concise Narrative Review. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00038>
- Otrock, Z. K., Thibodeaux, S. R., & Jackups, R. (2018). Vascular access for red blood cell exchange. In *Transfusion* (Vol. 58, pp. 569–579). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/trf.14495>
- Padmanabhan, A., Connelly-Smith, L., Aqui, N., Balogun, R. A., Klingel, R., Meyer, E., Pham, H. P., Schneiderman, J., Witt, V., Wu, Y., Zantek, N. D., Dunbar, N. M., & Schwartz, J. (2019). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*, 34(3), 301–304. <https://doi.org/10.1002/jca.21705>
- Paisant, A., d'Assignies, G., Bannier, E., Bardou-Jacquet, E., & Gandon, Y. (2017). MRI for the measurement of liver iron content, and for the diagnosis and follow-up of iron overload disorders. In *Presse Medicale* (Vol. 46, Issue 12P2, pp. e279–e287). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.008>
- Pecker, L. H., & Little, J. (2017). Clinical manifestations of sickle cell disease across the lifespan. In *Sickle Cell Disease and Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (pp. 3–39). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62328-3_1
- Peine, B. R., Callaghan, M. U., Callaghan, J. H., & Glaros, A. K. (2022). Prophylactic Hydroxyurea Treatment Is Associated with Improved Cerebral Hemodynamics as a Surrogate Marker of Stroke Risk in Sickle Cell Disease: A Retrospective Comparative Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/jcm11123491>
- Pektas, S., Pektas, G., & Tetik Aydogdu, C. (2018). Melanonychia Caused by Hydroxyurea in Hematologic Patients: Report of 4 Cases. *Clinical Dermatology Open Access Journal*, 3(1). <https://doi.org/10.23880/cdoaj-16000142>
- Pinto, V. M., Balocco, M., Quintino, S., & Forni, G. L. (2019). Sickle cell disease: a review for the internist. In *Internal and Emergency Medicine* (Vol. 14, Issue 7, pp. 1051–1064). Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02160-x>

- Porter, J., & Garbowski, M. (2013). Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology*, 447–456. <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2013/1/447/1250110/bep00113000447.pdf>
- Remacha, Á., Sanz, C., Contreras, E., De Heredia, C. D., Grifols, J. R., Lozano, M., Nuñez, G. M., Salinas, R., Corral, M., & Villegas, A. (2013). Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. In *Blood Transfusion* (Vol. 11, Issue 1, pp. 128–139). <https://doi.org/10.2450/2012.0114-11>
- Saini S et al. (2015). Unruptured intracranial aneurysms in children with sickle cell disease: analysis of 18 aneurysms in 5 patients. *Neurosurgery*, 76(5): 531-8.
- Saraf, S. L., Molokie, R. E., Nouraie, M., Sable, C. A., Luchtman-Jones, L., Ensing, G. J., Campbell, A. D., Rana, S. R., Niu, X. M., Machado, R. F., Gladwin, M. T., & Gordeuk, V. R. (2014). Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. In *Paediatric Respiratory Reviews* (Vol. 15, Issue 1, pp. 4–12). <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2013.11.003>
- Sarode, R., Ballas, S. K., Garcia, A., Kim, H. C., King, K., Sachais, B., & Williams, L. A. (2017). Red blood cell exchange: 2015 American Society for Apheresis consensus conference on the management of patients with sickle cell disease. In *Journal of Clinical Apheresis* (Vol. 32, Issue 5, pp. 342–367). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jca.21511>
- Sarode, R., Matevosyan, K., Rogers, Z. R., Burner, J. D., & Rutherford, C. (2011). Advantages of isovolemic hemodilution-red cell exchange therapy to prevent recurrent stroke in sickle cell anemia patients. *Journal of Clinical Apheresis*, 26(4), 200–207. <https://doi.org/10.1002/jca.20294>
- Serjeant, G. R. (2013). The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011783>
- Sickle cell society*. (n.d.). About Sickle Cell. Retrieved December 28, 2022, from <https://www.sicklecellsociety.org/about-sickle-cell/>
- Sins, J. W. R., Biemond, B. J., van den Bersselaar, S. M., Heijboer, H., Rijneveld, A. W., Crossen, M. H., Kerkhoffs, J. L. H., van Meurs, A. H., von Ronnen, F. B., Zalpuri, S., de Rijke, Y. B., Ellen van der Schoot, C., de Haas, M., van der Bom, J. G., & Fijnvandraat, K. (2016). Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 91(8), 763–769. <https://doi.org/10.1002/ajh.24397>
- Stotesbury, H., Kawadler, J. M., Hales, P. W., Saunders, D. E., Clark, C. A., & Kirkham, F. J. (2019). Vascular instability and neurological morbidity in sickle cell disease: An integrative framework. *Frontiers in Neurology*, 10(AUG). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00871>
- Tanhehco, Y. C., Shi, P. A., & Schwartz, J. (2022). Transfusion therapy in sickle cell disease. In *Annals of Blood* (Vol. 7). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/AOB-21-67>

- Taylan, C., Schaaf, A., Dorn, C., Schmitt, C. P., Loos, S., Kanzelmeyer, N., Pape, L., Müller, D., Weber, L. T., & Thumfart, J. (2022). Safety of Therapeutic Apheresis in Children and Adolescents. *Frontiers in Pediatrics*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.850819>
- Trembl, A., & King, K. E. (2013). Red blood cell alloimmunization: Lessons from sickle cell disease. In *Transfusion* (Vol. 53, Issue 4, pp. 692–695). <https://doi.org/10.1111/trf.12146>
- Tzounakas, V. L., Valsami, S. I., Kriebardis, A. G., Papassideri, I. S., Seghatchian, J., & Antonelou, M. H. (2018). Red cell transfusion in paediatric patients with thalassaemia and sickle cell disease: Current status, challenges and perspectives. In *Transfusion and Apheresis Science* (Vol. 57, Issue 3, pp. 347–357). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.05.018>
- Ukkola, O., Vasunta, R. L., & Kesäniemi, A. Y. (2009). Non-dipping pattern in ambulatory blood pressure monitoring is associated with metabolic abnormalities in a random sample of middle-aged subjects. *Hypertension Research*, *32*(11), 1022–1027. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.137>
- Vaishya, R., Agarwal, A. K., Edomwonyi, E. O., & Vijay, V. (2015). Musculoskeletal Manifestations of Sickle Cell Disease: A Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.358>
- Walters, M. C., De Castro, L. M., Sullivan, K. M., Krishnamurti, L., Kamani, N., Bredeson, C., Neuberg, D., Hassell, K. L., Farnia, S., Campbell, A., & Petersdorf, E. (2016). Indications and Results of HLA-Identical Sibling Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. In *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (Vol. 22, Issue 2, pp. 207–211). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.10.017>
- Ware, R., Davis B, Schultz, W., & Brown, R. (2016). Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sca - TWITCH. *Lancet*, *387*, 661–670.
- Ware, R. E., & Helms, R. W. (2012). Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood*, *119*(17), 3925–3932. <https://doi.org/10.1182/blood-2011>
- Wessling-Resnick, M. (2017). Excess iron: considerations related to development and early growth. *Am J Clin Nutr*, *106*, 1600–1605. <https://doi.org/10.3945/ajcn>
- Wood, J. C. (2014). Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology*, 210–215. <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2014/1/210/1249568/bep00114000210.pdf>
- Yassin, M. A., Soliman, A. T., De Sanctis, V., Abdula, M. A., Riaz, L. M., Ghori, F. F., Yousaf, A., Nashwan, A. J., Abusamaan, S., Moustafa, A., Kohla, S., & Soliman, D. S. (2018). Statural growth and prevalence of endocrinopathies in relation to liver iron content (LIC) in adult patients with beta thalassemia major (BTM) and sickle cell disease (SCD). *Acta Biomed*, *89*, 33–40. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i2>

- Yazdanbakhsh, K., Ware, R. E., & Noizat-Pirenne, F. (2012). Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: Pathophysiology, risk factors, and transfusion management. In *Blood* (Vol. 120, Issue 3, pp. 528–537). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-327361>
- Zahr, R. S., Hankins, J. S., Kang, G., Li, C., Wang, W. C., Lebensburger, J., & Estep, J. H. (2019). Hydroxyurea prevents onset and progression of albuminuria in children with sickle cell anemia. In *American Journal of Hematology* (Vol. 94, Issue 1, pp. E27–E29). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/ajh.25329>

