

Síndrome torácica aguda na anemia falciforme: Desafios diagnósticos e estratégias terapêuticas

Larissa Lacerda Lodonio

Instituição – Estado

Livia Romana Lima Gonçalves Arrais

Faculdade de Medicina Estácio – IDOMED – Ceará

David Nilson Gondim Alves

Faculdade de Medicina Estácio – IDOMED – Ceará

Valéria Sampaio Freire Alencar

Faculdade de Medicina Estácio – IDOMED – Ceará

Eva Cristina Lopes Vieira Torres

Faculdade de Medicina Estácio – IDOMED – Ceará

Estefani Gonçalves de Almeida Grangeiro

Faculdade de Medicina Estácio – IDOMED – Ceará

Jackeline Lima Vidal

Faculdade de Medicina Estácio – IDOMED – Ceará

Orleudo Ferreira Teixeira

Faculdade de Medicina Estácio – IDOMED – Ceará

Gessyca Tavares Feitosa

Faculdade de Medicina Estácio – FMJ – Ceará

Joanderson Nunes Cardoso

Faculdade de Medicina Estácio – FMJ – Ceará

RESUMO

A doença falciforme é uma doença sanguínea genética causada por uma mutação no aminoácido ácido glutâmico, que é substituído por valina na cadeia beta da molécula de hemoglobina. Nesse contexto, a síndrome torácica aguda é uma doença grave com alta taxa de morbidade e mortalidade, sendo responsável por aproximadamente 25% das mortes em pacientes com anemia falciforme. Assim, o objetivo desse trabalho é descrever os principais aspectos da Síndrome Torácica Aguda (STA) em pacientes com anemia falciforme. Trata-se de um estudo de revisão de uma revisão de escopo em que a coleta de dados foi realizada no portal de pesquisa da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), as bases de dados utilizadas foram: Sistema *Online* de Busca e Análise de Literatura Médica (*MEDLINE*) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*LILACS*) onde foram utilizados como descritores para a busca: “Anemia Falciforme” AND “Síndrome Torácica Aguda”. A partir do uso dos descritores, foram encontrados 451 artigos. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre os anos de 2019 a 2024, disponíveis na íntegra e gratuitos; e os critérios de exclusão foram artigos repetidos, pagos e métodos com ênfase em revisão de literatura. Por meio dos critérios estabelecidos 20 estudos para amostra final. A síndrome torácica aguda é caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios com infiltrados pulmonares, podendo levar à sepse e



causar acidente vascular cerebral nos pacientes com a anemia falciforme. Além disso, o aumento da hemólise durante as crises falciformes, fazendo com que haja um esgotamento mais rápido do óxido nítrico, que é um potente vasodilatador do metabolismo e fator para a hemodinâmica cardiopulmonar. Nesse contexto, a ultrassonografia é reconhecida como padrão ouro no diagnóstico da síndrome, devido à ausência de radiação, com alta precisão, sensibilidade e especificidade. As alterações da função pulmonar na síndrome torácica aguda causam variação nas taxas de marcadores inflamatórios que podem auxiliar a reconhecer o quadro e tratar de forma mais eficaz, como fosfatidilserina, um tipo específico de fosfolípido que é essencial nas membranas celulares, ferritina sérica, o aumento se dá pela tentativa de compensação pelo aumento da hemólise e IL-6, que refletem o recrutamento de monócitos e outras células imunes inatas nos pulmões. Diante da intensa hemólise as transfusões de hemácias podem ser vistas como fator protetivo para a síndrome torácica aguda e até mesmo podem ser consideradas a terapia definitiva para a síndrome, pois melhora o fornecimento de oxigênio aos tecidos, aumenta o nível geral de hemoglobina e diminui a fração de hemácias em forma de foice. Isso faz com que o paciente possa ter alívio dos sintomas respiratórios mais rapidamente. Portanto, a síndrome torácica aguda em pacientes que possuem anemia falciforme, necessita de intervenções adequadas e devem ser tratadas tal qual doenças raras nas unidades de saúde, seja a unidade básica de saúde ou o atendimento em pronto-socorro a fim de garantir o tratamento adequado sem morosidade. Assim, o manejo que deve ser realizado é analgesia, hidratação, antibioticoterapia, broncodilatadores, ventilação, que pode ser invasiva ou não, oxigênio e transfusão de sangue.

Palavras-chave: Anemia falciforme, Síndrome Torácica Aguda, Hemólise, Doença sanguínea.

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma doença sanguínea genética que afeta aproximadamente 100.000 pessoas nos Estados Unidos e é uma das doenças genéticas mais comuns (Piel, Steinberg e Rees, 2017). É causada por uma mutação no aminoácido ácido glutâmico, que é substituído por valina na cadeia beta da molécula de hemoglobina (Ware *et al.*, 2017).

Embora a fisiopatologia da anemia falciforme envolva principalmente a polimerização da hemoglobina, evidências emergentes sugerem que as alterações do metabolismo lipídico desempenham um papel crucial na progressão da doença (Kubong *et al.*, 2020). A redução do colesterol plasmático na anemia falciforme está associada a um aumento do colesterol na membrana das hemácias (Nieson *et al.*, 2022).

Acredita-se que as anormalidades do metabolismo lipídico na anemia falciforme resultem de uma combinação de fatores, entre eles o fator genético, hemólise crônica, inflamação, estresse oxidativo e composição alterada da membrana celular (Kubong *et al.*, 2020).

Além disso, a dislipidemia na anemia falciforme tem sido associada à redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, estresse oxidativo, inflamação, vasodilatação prejudicada, o que pode contribuir para o desenvolvimento de complicações, como pneumonia, úlceras nas pernas e vasculopatia (Conceição *et al.*, 2020). Altos níveis de triglicerídeos (TG) também estão correlacionados à hipertensão pulmonar e disfunção endotelial (Zorca *et al.*, 2010).

Os eritrócitos durante a anemia falciforme também exibem níveis mais elevados de fosfatidilserina



devido à alteração da estabilidade da membrana e ao comprometimento da integridade dessas células (Qu *et al.*, 2022). Uma possível complicação é a falência de múltiplos órgãos, marcada por disfunção aguda de pelo menos dois sistemas orgânicos, principalmente lesão renal aguda e disfunção hepática (Chaturvedi *et al.*, 2016).

Hipóxia, acidose e desidratação induzem a polimerização da hemoglobina falciforme (HbS), resultando na deformidade dos glóbulos vermelhos ou eritrócitos. Isso causa crise vaso-oclusiva (CVO), lesão de isquemia-reperfusão e disfunção endotelial (Shah & Dwivedi, 2020).

A síndrome torácica aguda é uma doença grave com alta taxa de morbidade e mortalidade (Koehl *et al.*, 2022) e é uma forma de lesão pulmonar aguda que engloba eventos vaso-oclusivos na vasculatura pulmonar (Spring & Munshi, 2022). No geral, a síndrome torácica aguda é responsável por aproximadamente 25% das mortes em pacientes com anemia falciforme (Novelli & Gladwin, 2016).

Além disso, a inflamação contribui para o desenvolvimento da síndrome torácica aguda. É relatado que a interleucina-6 (IL-6) no sangue e no escarro é um marcador do desenvolvimento da síndrome torácica aguda (Domingos *et al.*, 2020).

2 OBJETIVO

Descrever os principais aspectos da Síndrome Torácica Aguda (STA) em pacientes com anemia falciforme.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de uma revisão de escopo (scoping study ou scoping review) é definida como um tipo de estudo que busca explorar os principais conceitos do tema em questão averiguar a dimensão, o alcance e a natureza do estudo, condensando e publicando os dados, dessa forma apontando as lacunas de pesquisas existentes (Arksey & O'Malley, 2005).

A coleta de dados foi realizada no portal de pesquisa da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), as bases de dados utilizadas foram: Sistema *Online* de Busca e Análise de Literatura Médica (*MEDLINE*) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*LILACS*) onde foram utilizados como descritores para a busca: “Anemia Falciforme” *AND* “Síndrome Torácica Aguda”. A pesquisa foi realizada nos meses de maio e junho de 2024.

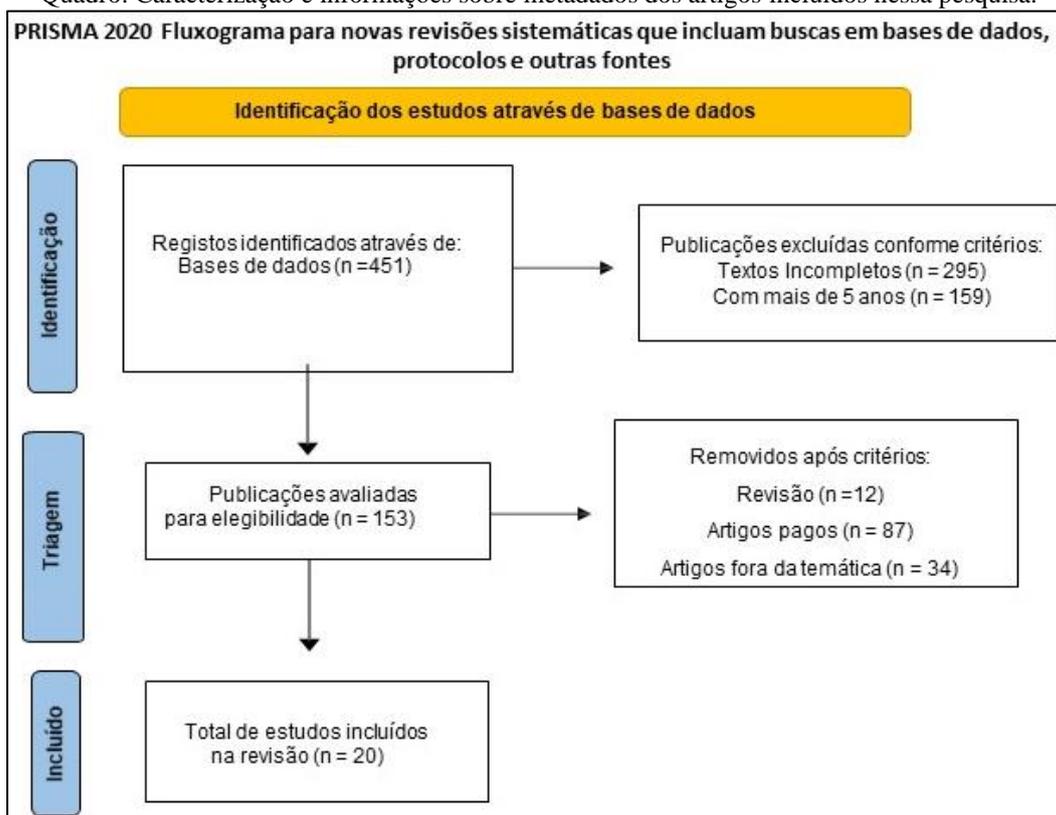
A partir do uso dos descritores, foram encontrados 451 artigos. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre os anos de 2019 a 2024, disponíveis na íntegra e gratuitos; e os critérios de exclusão foram artigos repetidos, pagos e métodos com ênfase em revisão de literatura. Por meio dos critérios estabelecidos 20 estudos para amostra final.

A seleção dos artigos foi realizada mediante a leitura dos resumos, a fim de confirmar a temática proposta e afirmações a respeito do assunto. Foi alicerçada nos aspectos contidos nos resumos e implementada na leitura do texto completo dos trabalhos escolhidos, com a finalidade de se encontrar aquilo que tinha coerência o tema.

O presente estudo por ser de revisão de escopo não foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com a Resolução 466/12 complementada pela 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), mas todos os preceitos éticos estabelecidos, foram respeitados e zelou pela legitimidade das informações.

Em relação aos tipos de estudo foi observado que há 10 estudos de coorte, 4 relatos de caso, 3 estudos do tipo caso-controle, 1 estudo de análise, 2 ensaios clínicos, 2 estudos retrospectivos e 1 estudo exploratório. Nesse contexto, em relação ao ano de publicação 06 artigos são de 2024, 06 são do ano de 2023, 3 de 2022, 3 de 2021 e 2 do ano de 2020.

Quadro: Caracterização e informações sobre metadados dos artigos incluídos nessa pesquisa.





Título	Autor/ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Resultados Encontrados
Lipid and hemolysis parameters predicting acute chest syndrome in adulthood with sickle cell disease.	Feugray, G. <i>et al.</i> , 2024.	Estudo de Coorte	Avaliar a hemólise e os parâmetros lipídicos em uma coorte de pacientes com DF confirmada para prever o desenvolvimento de síndrome torácica aguda no ano seguinte.	Esse estudo demonstrou que vários biomarcadores facilmente disponíveis podem ser usados no estado estacionário para prever síndrome torácica aguda no ano seguinte.
Decreased risk of underdosing with continuous infusion versus intermittent administration of cefotaxime in patients with sickle cell disease and acute chest syndrome.	Razazi <i>et al.</i> , 2024.	Estudo coorte	A subdosagem de antibióticos é comum em pacientes com doença falciforme (DF). Nossa hipótese é que em pacientes gravemente enfermos com doença falciforme que recebem cefotaxima durante a síndrome torácica aguda, a infusão contínua pode superar a administração intermitente no alcance das metas farmacocinéticas/farmacodinâmicas.	Em comparação com a administração intermitente, a infusão contínua de cefotaxima maximiza os parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos em pacientes com DF. O resultado clínico não diferiu entre os dois métodos de administração; no entanto, o estudo não teve poder suficiente para detectar tal diferença.
Multi-center study on mortality in children, and adults with sickle cell anemia-risk factors and causes of death.	Alkindi <i>et al.</i> , 2024.	Estudo de coorte	Avaliar os fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com DF, entre os anos de 2006 e 2020, em três hospitais de Omã.	A capacidade de identificar os fatores de risco associados ao aumento da mortalidade entre pacientes com DF permite um prognóstico preciso e fornece estratégias eficazes de manejo profilático. Este estudo mostra que o sexo masculino, a baixa HbF, a queda substancial da hemoglobina e das plaquetas, bem como o aumento da contagem de leucócitos, LDH sérica, ferritina e PCR, correlacionaram-se significativamente com o risco de mortalidade durante o evento terminal em pacientes com DF.
Risk factors for acute chest syndrome among children with sickle cell anemia hospitalized for vaso-occlusive crises.	Alghamdi <i>et al.</i> , 2024	Caso-control	Discernir os indicadores precoces de síndrome torácica aguda iminente em crianças com AF que foram inicialmente hospitalizadas devido a crises vaso-oclusivas dolorosas (COV).	O grupo síndrome torácica aguda teve uma duração média de internação hospitalar mais longa em comparação com aqueles com COV isoladamente (7,6 vs. 5,8 dias). Entre os pacientes inicialmente admitidos por COV, 15,7% foram diagnosticados com síndrome torácica aguda. A maioria dos casos de síndrome torácica aguda foi tratada com transfusões e antibióticos, e quase um terço dos pacientes necessitaram de internação em UTI ou área de alta dependência.



Unmasking Acute Chest Syndrome: Understanding the Role of Nonpharmacologic Interventions on Children with Sick Cell Disease During the COVID-19 Pandemic.	Willen & Cohen, 2024	Análise de série temporal	Comparar a incidência de hospitalizações por síndrome torácica aguda durante a pré-pandemia (janeiro de 2015 a março de 2020), implementação de NPI (abril de 2020 a março de 2021) e períodos de levantamento de NPI (abril de 2021 a maio de 2022).	Sugere que as infecções por S pneumoniae e influenza desempenham um papel significativo na síndrome torácica aguda pediátrica.
Managing pregnancy in patients with sickle cell disease from a transfusion perspective.	Habibi <i>et al.</i> , 2023.	Relato de Caso	Descrever o tratamento transfusional em gestantes com doença falciforme.	A terapia transfusional profilática deveria ser iniciada, tanto para prevenir como para tratar complicações da doença falciforme, especialmente episódios de dor aguda, quanto para a redução de episódios recorrentes de dor vaso-oclusiva aguda em pacientes grávidas com doença falciforme.
Acute chest syndrome in children with sickle cell disease: Data from a national AIEOP cohort identify priority areas of intervention in a hub-and-spoke system.	Munaretto <i>et al.</i> , 2024.	Estudo de coorte retrospectivo e observacional	Avaliar a epidemiologia e as características da síndrome torácica aguda no cenário do sistema nacional de saúde público italiano	Ações específicas, que exigem abordagens nacionais coordenadas e iniciativas educativas locais, em linha com a recente estratégia das Redes Europeias de Referência (RER) para melhorar a colaboração entre centros hub-and-spoke, podem agora ser implementadas e centrar-se-ão em estimular a aplicação de medidas preventivas precoces para síndrome torácica aguda ainda subutilizadas, melhor manejo da dor nas crise vaso-oclusiva e uso de espirometria de incentivo.
Recurrence of acute chest syndrome post stopping Crizanlizumab, the dilemma of stopping vs continuation in patient with sickle cell disease: case report.	Afana <i>et al.</i> , 2023.	Relato de caso	Avaliar potencial do Crizanlizumab na prevenção de novos eventos de síndrome torácica aguda.	Os pacientes em uso de Crizanlizumabe e com complicações potencialmente fatais (por exemplo, síndrome torácica aguda) podem se beneficiar da continuação do Crizanlizumabe além do esquema padrão de 14 doses.
Sputum IL-6 level as a potential predictor of acute chest syndrome during vaso-occlusive crisis in children with sickle cell disease: Exploratory prospective prognostic accuracy study.	Allali <i>et al.</i> , 2023.	Estudo exploratório coorte de acurácia prognóstica	Investigar a precisão prognóstica do nível de IL-6 no escarro para prever síndrome torácica aguda em crianças com DF hospitalizadas por COV	O nível de IL-6 no escarro aparece como um potencial preditor de síndrome torácica aguda durante COV e pode ajudar a identificar pacientes que poderiam se beneficiar de terapêutica antiinflamatória preventiva direcionada, como o tocilizumabe.

<p>Acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease: The relationship with the time to onset after hospital admission.</p>	<p>Cheminet <i>et al.</i>, 2023.</p>	<p>Estudo clínico</p>	<p>Descrever 105 episódios consecutivos de síndrome torácica aguda em 81 pacientes adultos durante um período de 32 meses e comparamos as características em função do tempo de início após a admissão hospitalar por uma crise vaso-oclusiva (COV), ou seja, de início precoce.</p>	<p>A maioria dos casos de síndrome torácica aguda ocorreu alguns dias após a admissão hospitalar por causa de uma crise vaso-oclusiva, mas que às vezes já estava presente na admissão. As formas secundária e precoce de síndrome torácica aguda não parecem diferir significativamente. Os tratamentos modificadores da doença devem ser reavaliados após cada episódio de síndrome torácica aguda porque a taxa de recorrência é alta. Além disso, para combater o aumento da resistência aos antibióticos, são necessárias uma gestão antimicrobiana baseada em evidências e regimes posológicos otimizados; embora a febre seja frequente na síndrome torácica aguda, os desencadeantes infecciosos são raros e o prognóstico é bom.</p>
<p>Acute chest syndrome, airway inflammation and lung function in sickle cell disease.</p>	<p>De <i>et al.</i>, 2023.</p>	<p>Estudo exploratório</p>	<p>Avaliar se crianças com síndrome torácica aguda apresentam pior função pulmonar do que crianças sem síndrome torácica aguda e objetivamos investigar a associação de déficits de função pulmonar com citocinas inflamatórias.</p>	<p>As alterações da função pulmonar foram mais comuns e os marcadores inflamatórios foram elevados em pacientes com síndrome torácica aguda, em comparação com aqueles sem síndrome torácica aguda. Esses achados sugerem que a inflamação das vias aéreas está presente em crianças com anemia falciforme e síndrome torácica aguda, o que pode estar contribuindo para o comprometimento da função pulmonar.</p>
<p>Early recognition of pulmonary complications of sickle cell disease.</p>	<p>Almusally, 2023.</p>	<p>Estudo retrospectivo</p>	<p>Discutir a fisiopatologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico e as opções de tratamento das complicações pulmonares da DF, como síndrome torácica aguda, pneumonia, tromboembolismo pulmonar, embolia gordurosa pulmonar (FEP), doença falciforme crônica doença pulmonar (SCLD) e hipertensão pulmonar (HP).</p>	<p>As complicações pulmonares agudas e crônicas da DF causam profunda morbidade e mortalidade. Medidas preventivas devem ser levadas em consideração e o reconhecimento precoce de tais complicações e a identificação de suas etiologias são cruciais para o manejo da doença. O início da terapia empírica com um limiar baixo para transfusão de sangue poderia prevenir uma deterioração catastrófica. A triagem para hipertensão pulmonar e doença falciforme crônica doença pulmonar deve ser estabelecida em pacientes com sintomas respiratórios persistentes e história de síndrome torácica aguda de repetição.</p>



Arginine Therapy and Cardiopulmonary Hemodynamics in Hospitalized Children with Sickle Cell Anemia: A Prospective, Double-blinded, Randomized Placebo-controlled Clinical Trial.	Onalo <i>et al.</i> , 2022.	Estudo clínico coorte, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	Avaliar os efeitos da suplementação DE L -arginina nos índices Doppler da hemodinâmica cardiopulmonar em crianças com anemia falciforme com dor.	A suplementação oral de arginina melhora a hemodinâmica cardiopulmonar durante a dor vaso oclusiva da doença falciforme e síndrome torácica aguda.
The role of immature granulocyte percentage in predicting acute chest syndrome and the severity of the vaso-occlusive crisis in sickle cell disease.	Karahan <i>et al.</i> , 2022.	Estudo de coorte	Investigar o papel da porcentagem de IG na predição da síndrome torácica aguda (STA) e da gravidade da crise vaso-oclusiva (COV) em pacientes com DF.	Foi observado o aumento significativo no IG% em pacientes com COV em comparação com os valores basais sugeriu um papel para o IG% na previsão do COV. Embora o IG% tenha sido maior na STA, sua utilidade na previsão de STA foi baixa.
Hemoglobin Target and Transfusion Modality for Adult Patients With Sickle Cell Disease Acute Chest Syndrome.	Simonson <i>et al.</i> , 2022.	Estudo de coorte retrospectivo	Comparar o tempo de internação hospitalar (TP) em pacientes da unidade de terapia intensiva (UTI) com síndrome torácica aguda transfundidos com hemoglobina ≥ 8 g/dL versus pacientes transfundidos com hemoglobina < 8 g/dL; e comparar o tempo de permanência hospitalar em pacientes com síndrome torácica aguda tratados com e sem exsanguineotransfusão.	A transfusão para um alvo de hemoglobina ≥ 8 g/dL está associada à diminuição do tempo de permanência hospitalar em pacientes com síndrome torácica aguda. Não houve diferença no tempo de permanência entre os pacientes que receberam exsanguineotransfusão e aqueles que não receberam.
Acute chest syndrome and COVID-19 in sickle cell disease pediatric patients	Elia <i>et al.</i> , 2021.	Relato de caso	Descrever três casos de anemia falciforme e síndrome torácica aguda que tiveram resultado positivo para SARS-CoV-2 internados em um hospital universitário terciário conveniado em São Paulo, Brasil.	As infecções virais pulmonares, como a causada pelo SARS-CoV-2, podem predispor os pacientes com anemia falciforme a crise vaso-oclusiva e síndrome torácica aguda dolorosas e gerar maior necessidade de hospitalização.
Nocturnal hypoxemia measured by polysomnogram is associated with acute chest syndrome in pediatric sickle cell disease.	Nourani <i>et al.</i> , 2021.	Estudo retrospectivo	Associar de hipoxemia noturna e síndrome torácica aguda.	A hipoxemia noturna mais tarde na vida está associada a internações prévias por síndrome torácica aguda em crianças com anemia falciforme.

<p>Association of Antibiotic Choice With Hospital Length of Stay and Risk Factors for Readmission in Patients With Sickle Cell Disease and Acute Chest Syndrome: An Observational Cohort Study.</p>	<p>Badaki-Makun <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo.</p>	<p>Determinar a associação entre o uso de cefalosporinas e macrolídeos específicos e o tempo de internação hospitalar em pacientes com doença falciforme (DF) internados com síndrome torácica aguda, e determinamos os fatores de risco do tratamento para readmissão de 30 dias relacionada à síndrome torácica aguda.</p>	<p>A terapia compatível com as diretrizes para a síndrome torácica aguda poderia incluir preferencialmente ceftriaxona e azitromicina. A readmissão por todas as causas em 30 dias para síndrome torácica aguda é menor do que a relatada para readmissões por todas as causas por doença falciforme e mais consistente com as taxas de readmissão por pneumonia na população em geral.</p>
<p>Utility of Point-of-Care Lung Ultrasonography for Evaluating Acute Chest Syndrome in Young Patients With Sickle Cell Disease.</p>	<p>Cohen <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>Estudo coorte</p>	<p>Determinar a acurácia da ultrassonografia pulmonar no local de atendimento para identificar um infiltrado sugestivo de síndrome torácica aguda em pacientes com doença falciforme, em comparação com a radiografia de tórax como padrão ouro.</p>	<p>A ultrassonografia pulmonar no local de atendimento é uma alternativa viável à radiografia de tórax para triagem de síndrome torácica aguda em pacientes jovens com doença falciforme.</p>
<p>Severe COVID-19 with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a sickle cell disease adult patient: case report.</p>	<p>Teulier <i>et al.</i>, 2021.</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>Relatar o caso de um homem de 33 anos com história de anemia falciforme homocigótica SS homocigótica que consultou em 24 de março de 2020 por dispnéia febril 11 dias após o início dos sintomas.</p>	<p>Este caso relembra a importância de uma maior política de prevenção contra a COVID-19 entre a população com anemia falciforme. Além disso, sugere uma fisiopatologia diferente dos distúrbios pulmonares em pacientes com anemia falciforme no caso da SARS COv2. Pode estar associada à hipoxemia acentuada secundária à vasodilatação vascular pulmonar.</p>



<p>Lipid and hemolysis parameters predicting acute chest syndrome in adulthood with sickle cell disease.</p>	<p>Feugray, G. <i>et al.</i>, 2024.</p>	<p>Estudo de Coorte</p>	<p>Avaliar a hemólise e os parâmetros lipídicos em uma coorte de pacientes com DF confirmada para prever o desenvolvimento de síndrome torácica aguda no ano seguinte.</p>	<p>A terapia compatível com as diretrizes para a síndrome torácica aguda poderia incluir preferencialmente ceftriaxona e azitromicina. A readmissão por todas as causas em 30 dias para síndrome torácica aguda é menor do que a relatada para readmissões por todas as causas por doença falciforme e mais consistente com as taxas de readmissão por pneumonia na população em geral.</p>
<p>Decreased risk of underdosing with continuous infusion versus intermittent administration of cefotaxime in patients with sickle cell disease and acute chest syndrome.</p>	<p>Razazi <i>et al.</i>, 2024.</p>	<p>Estudo coorte</p>	<p>A subdosagem de antibióticos é comum em pacientes com doença falciforme (DF). Nossa hipótese é que em pacientes gravemente enfermos com doença falciforme que recebem cefotaxima durante a síndrome torácica aguda, a infusão contínua pode superar a administração intermitente no alcance das metas farmacocinéticas/farmacodinâmicas.</p>	<p>A ultrassonografia pulmonar no local de atendimento é uma alternativa viável à radiografia de tórax para triagem de síndrome torácica aguda em pacientes jovens com doença falciforme.</p>
<p>Multi-center study on mortality in children, and adults with sickle cell anemia-risk factors and causes of death.</p>	<p>Alkindi <i>et al.</i>, 2024.</p>	<p>Estudo de coorte</p>	<p>Avaliar os fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com DF, entre os anos de 2006 e 2020, em três hospitais de Omã.</p>	<p>Este caso relembra a importância de uma maior política de prevenção contra a COVID-19 entre a população com anemia falciforme. Além disso, sugere uma fisiopatologia diferente dos distúrbios pulmonares em pacientes com anemia falciforme no caso da SARS COv2. Pode estar associada à hipoxemia acentuada secundária à vasodilatação vascular pulmonar.</p>



<p>Risk factors for acute chest syndrome among children with sickle cell anemia hospitalized for vaso-occlusive crises.</p>	<p>Alghamdi <i>et al.</i>, 2024</p>	<p>Caso- controle</p>	<p>Discernir os indicadores precoces de síndrome torácica aguda iminente em crianças com AF que foram inicialmente hospitalizadas devido a crises vaso-oclusivas dolorosas (COV).</p>	<p>A terapia compatível com as diretrizes para a síndrome torácica aguda poderia incluir preferencialmente ceftriaxona e azitromicina. A readmissão por todas as causas em 30 dias para síndrome torácica aguda é menor do que a relatada para readmissões por todas as causas por doença falciforme e mais consistente com as taxas de readmissão por pneumonia na população em geral.</p>
<p>Unmasking Acute Chest Syndrome: Understanding the Role of Nonpharmacologic Interventions on Children with Sickle Cell Disease During the COVID-19 Pandemic.</p>	<p>Willen & Cohen, 2024</p>	<p>Análise de série temporal</p>	<p>Comparar a incidência de hospitalizações por síndrome torácica aguda durante a pré-pandemia (janeiro de 2015 a março de 2020), implementação de NPI (abril de 2020 a março de 2021) e períodos de levantamento de NPI (abril de 2021 a maio de 2022).</p>	<p>A ultrassonografia pulmonar no local de atendimento é uma alternativa viável à radiografia de tórax para triagem de síndrome torácica aguda em pacientes jovens com doença falciforme.</p>



Managing pregnancy in patients with sickle cell disease from a transfusion perspective.	Habibi <i>et al.</i> , 2023.	Relato de Caso	Descrever o tratamento transfusional em gestantes com doença falciforme.	Este caso relembra a importância de uma maior política de prevenção contra a COVID-19 entre a população com anemia falciforme. Além disso, sugere uma fisiopatologia diferente dos distúrbios pulmonares em pacientes com anemia falciforme no caso da SARS COv2. Pode estar associada à hipoxemia acentuada secundária à vasodilatação vascular pulmonar.
---	------------------------------	----------------	--	--

Fonte: Própria autoria (2024).

4 DESENVOLVIMENTO

A anemia falciforme é denominada assim devido à conformação das hemácias em forma de foice que foi descrito por Herrick em 1910. Contudo, apenas em 1949 a hemoglobina falciforme (HbS) foi identificada por eletroforese por Pauling (Almusally, 2023).

A doença falciforme é uma doença genética caracterizada pela produção de hemoglobinas anormais, levando à formação de hemácias em forma de foice (Feugray *et al.*, 2024). Essa alteração no formato da hemácia é provocada pela formação do tetrâmero de HbS durante a fase de desoxigenação, que produz anormalidades na membrana celular que incluem células rígidas com distorções formas e que podem afetar o fluxo sanguíneo microvascular, causando a vaso-oclusão no nível capilar e a hemólise (Almusally, 2023).

Essa vaso-oclusão causada pela doença falciforme é caracterizada por episódios dolorosos, anemia hemolítica e aumento do risco de infecções que podem levar à sepse (Alkindi *et al.*, 2024). Uma das principais complicações vaso-oclusivas da doença falciforme é a síndrome torácica aguda (Feugray *et al.*, 2024). A síndrome torácica aguda pode ser classificada como um tipo mais grave da crise vaso-oclusiva (Almusally, 2023).

A síndrome torácica aguda é caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios com infiltrados pulmonares (Razazi *et al.*, 2024). Inclusive, a sepse pode precipitar essa síndrome e acidente vascular cerebral em pacientes com anemia falciforme (Alkindi *et al.*, 2024).

A diminuição ou a ausência da função esplênica em pacientes com doença falciforme também ocorre

e representa um fator de risco para infecções bacterianas grave (Razazi et al., 2024).

Idade avançada, história de asma ou síndrome torácica aguda prévia, dor nas costas, transfusão de sangue nas primeiras 24 horas, contagem de plaquetas inicial e diminuição da hemoglobina são alguns sinais foram relacionados ao risco aumentado de síndrome torácica aguda (Alghamdi et al., 2024). Ademais, os resultados de Alghamdi et al. (2024) mostram que a maioria dos casos de síndrome torácica surgiu em crianças durante o período de internação.

Essa síndrome é uma das principais causas de morte em crianças e em adultos com doença falciforme (Nourani, et al., 2021). Contudo, em relação à gravidade e a taxa de mortalidade da síndrome torácica aguda, os números de pacientes adultos superam o número de crianças (Feugray et al., 2024). Assim, pode ser considerada uma complicação aguda, grave e potencialmente fatal da doença falciforme (Willen & Cohen, 2024).

Vários fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento dessa síndrome, como idade jovem, hemoglobina basal elevada, leucocitose em estado estacionário e hipersensibilidade das vias aéreas (Karahhan et al., 2022). Contudo, ainda hoje, não se sabe os fatores que contribuem para as crises vaso-oclusivas em pacientes por síndrome torácica aguda (Alghamdi et al., 2024). Alguns pacientes são mais suscetíveis à essa síndrome do que outros, contudo ainda não está claro se está relacionada à fatores genéticos ou ambientais (Cheminet et al., 2023).

Willen & Cohen (2024), relatam que os episódios de síndrome torácica aguda em crianças estão frequentemente relacionados a um agente infeccioso, sendo que 30% dos casos de síndrome torácica aguda podem ser atribuídos ao *S pneumoniae* e outra grande parte à influenza em pacientes pediátricos. Nesse contexto, devido à gravidade da síndrome, uma maior compreensão da fisiopatologia é fundamental para avançar no cuidado de crianças com anemia falciforme.

Ocorre a partir do aumento da polimerização da hemoglobina durante a desoxigenação. Assim, o óxido nítrico pode ser inativado pela hemoglobina plasmática livre e o oxigênio reativo devido ao aumento da taxa de hemólise, causando uma oclusão microvascular pelas células falciformes. Além disso, a fosfolipase secretora A2 converte as gorduras da medula óssea em ácidos graxos livres, que podem se acumular na vasculatura pulmonar. Se esse acúmulo for nos pulmões, pode causar hipoventilação e atelectasia, gerando um quadro de hipoxemia pulmonar e sistêmica (Almusally, 2023).

Além disso, o aumento da hemólise durante as crises falciformes contribui para a liberação de hemoglobina livre e arginase derivada de eritrócitos na circulação. Esse processo faz com que haja um esgotamento mais rápido do NO, um potente vasodilatador do metabolismo e importante fator para a hemodinâmica cardiopulmonar, e a arginina, um dos aminoácidos essenciais e substrato indispensável para a fabricação do óxido nítrico (Onalo et al., 2022).

As alterações da função pulmonar são comuns e os marcadores inflamatórios sofrem elevação em



pacientes com síndrome torácica aguda, quando comparados com aqueles pacientes sem a síndrome. Assim, sugere que os marcadores possam ser um achado que possibilita o cuidado precoce desses pacientes evitando inflamação das vias aéreas e o comprometimento da função pulmonar (De *et al.*, 2023).

Foi identificado que há uma associação entre anormalidades em relação aos lipídeos livre no sangue e manifestações clínicas da doença falciforme. As alterações da bicamada fosfolipídica induzem à anemia e aumentam a exposição à fosfatidilserina, um tipo específico de fosfolípido que é essencial nas membranas celulares, levando à disfunção vascular, e que pode ser avaliado como um marcador da síndrome torácica aguda (Feugray *et al.*, 2024).

A PCR também foi reconhecida como um marcador de inflamação aguda e crônica que pode ser utilizada em pacientes com anemia falciforme. Altas taxas de PCR estão relacionadas à síndrome torácica aguda e podem ser encontrados tanto em pacientes estáveis ou durante a crise vaso-oclusiva (Karahan *et al.*, 2022).

Acreditava-se que a ferritina sérica elevada na doença falciforme estivesse associada à sobrecarga de ferro e ao estado inflamatório do paciente. Contudo, foi relatado o aumento da absorção como uma forma de compensação à hemólise associada à anemia (Alkindi *et al.*, 2024). Além disso, foi observado que alterações precoces da hemoglobina podem ajudar a antecipar a ocorrência de síndrome torácica aguda e orientar práticas preventivas (Alghamdi *et al.*, 2024).

Níveis aumentados de IL-6 no escarro podem refletir o recrutamento de monócitos e outras células imunes inatas nos pulmões em casos de sintomas respiratórios. A relação entre a síndrome torácica aguda e patologias que afetam a função pulmonar indicam que os mediadores inflamatórios podem ser responsáveis por essa síndrome, como as citocinas induzidas pelo interferon e os monócitos causadores de inflamação a partir da IL-6 (De *et al.*, 2023). Assim, o aumento de IL-6 pode ser um indicador precoce da síndrome torácica aguda, visto que os níveis dessa interleucina do escarro aumentaram 2 dias antes dos episódios de síndrome torácica aguda. Portanto, ajudar a identificar esses pacientes auxilia na terapêutica anti-inflamatória preventiva que pode ser feita com o tocilizumabe (Allali *et al.*, 2023).

Pacientes com síndrome torácica aguda apresentam diminuição do fornecimento de oxigênio não apenas devido à doença pulmonar aguda, mas também devido à anemia hemolítica aguda ou crônica, portanto, a transfusão visa o aumento da hemoglobina pode melhorar o fornecimento de oxigênio de forma mais eficaz do que aumentar apenas a saturação de oxigênio (Simonson *et al.*, 2022). Assim, as transfusões de hemácias podem ser vistas como fator protetivo para a síndrome torácica aguda (Alghamdi *et al.*, 2024) e até mesmo podem ser consideradas a terapia definitiva para a síndrome torácica aguda (Almusally, 2023).

A justificativa fisiológica para a transfusão de hemácias na síndrome torácica aguda é melhorar o fornecimento de oxigênio aos tecidos, aumentar o nível geral de hemoglobina e diminuindo a fração de hemácias em forma de foice. Isso faz com que o paciente possa ter alívio dos sintomas respiratórios mais



rapidamente e permite a alta hospitalar mais precoce (Simonson *et al.*, 2022).

Os pacientes transfundidos também necessitam de transfusões adicionais após o diagnóstico de síndrome torácica aguda (Alghamdi *et al.*, 2024). Nesse contexto, a transfusão é necessária para reduzir a viscosidade do sangue e conseqüentemente as crises vaso-oclusivas e as crises hemolíticas, aumentando a capacidade de transporte de oxigênio (Almusally, 2023).

O nível de hemoglobina de no mínimo 8 g/dl obtido na transfusão, está relacionado com a diminuição do tempo de internação hospitalar e pode ser utilizado em pacientes com síndrome torácica aguda. Isso ocorre, pois, o oxigênio suplementar tem capacidade de melhorar o fornecimento de oxigênio com limitações diante da anemia hemolítica aguda ou crônica devido à doença falciforme (Simonson *et al.*, 2022).

Segundo Sharma *et al.* (2024), a terapia transfusional profilática deve ser iniciada para prevenir e tratar complicações da doença falciforme, especialmente as crises de dor aguda. Contudo, Alghamdi *et al.* (2024) relata que permanece incerto se a transfusão precoce aguda melhora o prognóstico dos pacientes. Observou-se que pacientes transfusionados com concentrado de hemácias primeiras 24 horas após a admissão por crises vaso-oclusivas apresentaram um risco significativamente maior de desenvolver síndrome torácica aguda durante a hospitalização. Portanto, afirma que são necessários outros estudos para comparar as transfusões com abordagens de cuidados de suporte para melhor orientar o manejo clínico (Alghamdi *et al.*, 2024).

A concentração terapêutica para atingir o efeito do antibiótico é de 4 vezes superior à concentração inibitória mínima do patógeno, garantindo a morte bacteriana. Contudo, pacientes que já possuem diagnóstico de sepse possuem uma elevada depuração renal, que pode diminuir a terapêutica do antibiótico (Razazi *et al.*, 2024). Já em casos leves, se houver suspeita de síndrome torácica aguda, é necessário iniciar a terapia o mais cedo possível pois o estado geral de saúde pode decair rapidamente (Almusally, 2023).

No entanto, a antibioticoterapia empírica é frequentemente utilizada nesses casos, devido à impossibilidade, na maioria das vezes, de estabelecer uma etiologia definitiva. Isso ocorre, tendo em vista que infecções não tratadas podem ser fatais em poucas horas em pacientes com doença falciforme (Razazi *et al.*, 2024).

A administração de ceftriaxona ou ceftriaxona+azitromicina foi associada a menor tempo de internação do que a administração de cefuroxima+ azitromicina e cefotaxima+ azitromicina. Contudo, a administração de qualquer antibiótico foi associada ao menor risco de readmissão e necessidade de transfusão de hemácias. Sendo assim, a administração desses medicamentos em conjunto beta agonistas, que atuam como broncodilatadores, no pronto-socorro podem auxiliar a diminuir a frequência de infecções (Badaki-makun *et al.*, 2020).

Apesar da febre ser frequente na síndrome torácica aguda, os desencadeantes infecciosos são raros



e com bom prognóstico. Assim, deve haver uma reavaliação em relação ao tratamento devido à alta taxa de recorrência após cada episódio da síndrome e em relação à antibioticoterapia com regimes posológicos otimizados, evitando resistência bacteriana (Cheminet *et al.*, 2023).

O diagnóstico diferencial entre a pneumonia e a síndrome torácica aguda é um desafio. Isso ocorre pela tendência de infecções após a esplenectomia, devido às complicações do baço ou disfunção esplênicas por crises vaso-oclusivas repetidas. Sendo assim, é recomendado que haja um manejo preventivo para ambas possibilidades com administração simultânea de antibióticos e transfusão de sangue (Almusally, 2023).

A anemia falciforme e os distúrbios respiratórios do sono, compartilham algumas vias patogênicas comuns, principalmente quando se fala sobre a isquemia e a reperfusão. A hipoxemia noturna é um fator de risco em crianças com doença falciforme está associada a eventos prévios de síndrome torácica aguda, tendo em vista que a hipoxemia induz falcização dos glóbulos vermelhos em pacientes com doença falciforme, que leva a um aumento da morbidade e mortalidade (Nourani, *et al.*, 2021).

Outro evento que pode acontecer é a embolia gordurosa pulmonar, que é encontrada com certa frequência em autópsias que se manifesta clinicamente com dificuldade respiratória, febre, delírio, confusão e rebaixamento da consciência. A embolização ocorre a partir da falcização microvascular na cavidade intramedular do osso, que leva à necrose gordurosa e à embolia medular e que pode penetrar nos pulmões causando a embolia gordurosa pulmonar (Almusally, 2023).

A síndrome torácica aguda é uma complicação pulmonar grave da doença falciforme que pode levar à insuficiência respiratória e é geralmente tratada em unidade de terapia intensiva (UTI) (Simonson *et al.*, 2022). A infecção pulmonar, como aquela causada pelo vírus SARS-CoV-2, pode predispor síndrome torácica aguda mais dolorosas, levando a necessidade de hospitalização e até mesmo internação na UTI. Inclusive os sintomas podem ser bem parecidos, como febre, dessaturação e dispneia, necessitando de um diagnóstico diferencial que ainda é complexo de estabelecer devido à ausência de estudos em relação à temática (Elia *et al.*, 2021).

Nesse contexto, os pacientes com síndrome torácica aguda possuem mais riscos de desenvolver danos vasculares no pulmão muito mais graves durante a infecção por SARS-CoV-2 do que o restante da população (Teulier *et al.*, 2021).

Episódios repetidos de síndrome torácica aguda em pacientes não asmáticos com anemia falciforme induzem hiperresponsividade das vias aéreas. Esse quadro produz a sibilância ouvida no exame clínico e que pode ser confundida com a asma, que é doença das vias aéreas caracterizada por ataques recorrentes de tosse, falta de ar e chiado no peito (Almusally, 2023).

O tratamento para a síndrome torácica aguda requer analgesia, hidratação, antibioticoterapia, broncodilatadores, ventilação, que pode ser invasiva ou não, oxigênio e transfusão de sangue (Almusally,



2023). Toda via a suplementação oral de arginina também pode ser, utilizada visando a melhora a hemodinâmica cardiopulmonar durante a crise vaso-oclusiva da doença falciforme e a síndrome torácica aguda, devido à segurança e ao baixo custo, podendo ser bastante útil em ambientes de poucos recursos (Onalo *et al.*, 2022).

Outro fator que deve ser lembrado são as várias barreiras impedem o avanço da investigação em grávidas com anemia falciforme. Foi relatado uma redução de episódios de crise vaso-oclusiva aguda em pacientes gestantes com anemia falciforme que recebeu transfusões profiláticas. Contudo, apenas algumas abordagens podem ser formuladas com base em fortes evidências, devido à falta de estudos relacionados à temática. Nessa situação, os médicos tomam decisões baseados no seu julgamento clínico, o que leva às discrepâncias nos serviços de saúde recebidos pelas grávidas com anemia falciforme (Sharma *et al.*, 2024).

O Crizanlizumabe também pode ser utilizado no tratamento da síndrome. Ele é um anticorpo monoclonal humano que se liga à P-selectina, molécula de adesão encontrada em plaquetas e células endoteliais que é ativada em resposta a inflamação e trauma, e bloqueia a adesão das células sanguíneas ao endotélio. Assim, pacientes, com complicações fatais como a síndrome torácica aguda, podem se beneficiar do tratamento com o Crizanlizumabe a partir da diminuição da inflamação (Afana *et al.*, 2023).

A radiografia de tórax não é um método de triagem considerado ideal devido à exposição de radiação pelo paciente (Cohen *et al.*, 2020). Entretanto, em pacientes febris com DF e que não apresentam sinais e sintomas clínicos de dificuldade respiratória devem ser encaminhados para o exame de radiografia torácica, tendo em vista que um terço dos pacientes com a síndrome torácica aguda apresentam resultados normais (Almusally, 2023).

A ultrassonografia pulmonar no local de atendimento é uma modalidade de imagem não invasiva e que não possui necessidade de radiação. Nesse contexto, tem sido usada para identificar patologias pulmonares e pode ter um papel importante na identificação precoce da síndrome torácica aguda com alta precisão, sensibilidade e especificidade (Cohen *et al.*, 2020).

Assim, há urgência em aprimorar o cuidado prestado aos pacientes com anemia falciforme, à semelhança dos pacientes com outras doenças raras, nos hospitais gerais (Munaretto *et al.*, 2024). O diagnóstico costuma ser tardio e os pacientes acabam recebendo outros diagnósticos antes da síndrome torácica aguda (Cohen *et al.*, 2020).

Contudo, há discrepâncias significativas no atendimento de pacientes com anemia falciforme em centros de referências, com profissionais especializado, e hospitais gerais. Nesse último, os pacientes recebem cuidado abaixo do que seria considerado ideal, que inclui a administração de analgésicos, morfina e antibioticoterapia. Portanto, o apoio dos centros de referência aos hospitais gerais poderia desenvolver estratégias e protocolos para melhor assertividade nos cuidados desses pacientes (Munaretto *et al.*, 2024).



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a síndrome torácica aguda, apesar de ser algo frequente dos pacientes que possuem anemia falciforme, necessita de intervenções adequadas e devem ser tratadas tal qual doenças raras nas unidades de saúde, seja a unidade básica de saúde ou o atendimento em pronto-socorro.

Apesar das opiniões heterogêneas entre os autores, o manejo feito pelos profissionais da saúde é realizado a partir de analgesia, hidratação, antibioticoterapia, broncodilatadores, ventilação, que pode ser invasiva ou não, oxigênio e transfusão de sangue.

Por fim, é fundamental que mais pesquisas sejam realizadas para complementar o material disponível na literatura, visando aprimorar os cuidados dos pacientes com anemia falciforme que desenvolvem a síndrome torácica aguda e conseqüentemente a qualidade de vida desses indivíduos.



REFERÊNCIAS

- AFANA, M. S. et al. Recurrence of acute chest syndrome post stopping Crizanlizumab, the dilemma of stopping vs continuation in patient with sickle cell disease: case report. *Hematology*, v. 28, n. 1, p. 2229115, 2023.
- ALGHAMDI, F. A. et al. Risk factors for acute chest syndrome among children with sickle cell anemia hospitalized for vaso-occlusive crises. *Scientific reports*, v. 14, n. 1, p. 5978, 2024.
- ALKINDI, S. et al. Multi-center study on mortality in children, and adults with sickle cell anemia-risk factors and causes of death. *Scientific reports*, v. 14, n. 1, p. 8584–8584, 2024.
- ALLALI, S. et al. Sputum IL-6 level as a potential predictor of acute chest syndrome during vaso-occlusive crisis in children with sickle cell disease: Exploratory prospective prognostic accuracy study. *American journal of hematology*, v. 98, n. 7, 2023.
- ALMUSALLY, R. M. Early recognition of pulmonary complications of sickle cell disease. *Saudi medical journal*, v. 44, n. 1, p. 10–18, 2023.
- ARKSEY, H.; O'MALEY L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, v. 8, n. 1, p. 19-32, 2024.
- BADAKI-MAKUN, O. et al. Association of Antibiotic Choice With Hospital Length of Stay and Risk Factors for Readmission in Patients With Sickle Cell Disease and Acute Chest Syndrome: An Observational Cohort Study. *Annals of emergency medicine*, v. 76, n. 3, p. S37–S45, 2020.
- CHATURVEDI, S. et al. Rapidly progressive acute chest syndrome in individuals with sickle cell anemia: a distinct acute chest syndrome phenotype. *American journal of hematology*, v. 91, n. 12, p. 1185–1190, 3 out. 2016.
- CHEMINET, G. et al. Acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease: The relationship with the time to onset after hospital admission. *British journal of haematology*, v. 201, n. 6, p. 1229–1238, 2023.
- COHEN, S. G. et al. Utility of Point-of-Care Lung Ultrasonography for Evaluating Acute Chest Syndrome in Young Patients With Sickle Cell Disease. *Annals of emergency medicine*, v. 76, n. 3S, p. S46–S55, 2020.
- CONCEIÇÃO, C. C. et al. Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations in SCA Children. *Disease markers*, v. 2020, p. 1–10, 2020.
- DE, A. et al. Acute chest syndrome, airway inflammation and lung function in sickle cell disease. *PloS one*, v. 18, n. 3, p. e0283349, 2023.
- DOMINGOS, I. F. et al. High levels of proinflammatory cytokines IL-6 and IL-8 are associated with a poor clinical outcome in sickle cell anemia. *Annals of hematology*, v. 99, n. 5, p. 947–953, 2020.
- ELIA, G. M. et al. Acute chest syndrome and COVID-19 in sickle cell disease pediatric patients. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, n. 1, p. 104–108, 2021.
- FEUGRAY, G. et al. Lipid and hemolysis parameters predicting acute chest syndrome in adulthood with sickle cell disease. *Lipids in health and disease*, v. 23, n. 1, p. 140, 2024.



KARAHAN, F. et al. The role of immature granulocyte percentage in predicting acute chest syndrome and the severity of the vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *The Turkish Journal of Pediatrics*, v. 64, n. 1, p. 92–97, 2022.

KOEHL, J. L. et al. High risk and low prevalence diseases: Acute chest syndrome in sickle cell disease. *The American journal of emergency medicine*, v. 58, p. 235–244, 2022.

KUBONG, L. N. et al. Relationship between Higher Atherogenic Index of Plasma and Oxidative Stress of a Group of Patients Living with Sickle Cell Anemia in Cameroon. *Advances in hematology*, v. 2020, p. 1–7, 2020.

MUNARETTO, V. et al. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease: Data from a national AIEOP cohort identify priority areas of intervention in a hub-and-spoke system. *British journal of haematology*, v. 204, n. 3, p. 1061–1066, 2024.

NOURANI, A. R. et al. Nocturnal hypoxemia measured by polysomnogram is associated with acute chest syndrome in pediatric sickle cell disease. *Journal of clinical sleep medicine*, v. 17, n. 2, p. 219–226, 2021.

NOVELLI, E. M.; GLADWIN, M. T. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest*, v. 149, n. 4, p. 1082–1093, 2016.

ONALO, R. et al. Arginine Therapy and Cardiopulmonary Hemodynamics in Hospitalized Children with Sickle Cell Anemia: A Prospective, Double-blinded, Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 206, n. 1, p. 70–80, 2022.

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. *New England journal of medicine/The New England journal of medicine*, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 2017.

QU, H.-Q. et al. Metabolomic profiling for dyslipidemia in pediatric patients with sickle cell disease, on behalf of the IHCC consortium. *Metabolomics*, v. 18, n. 12, 2022.

RAZAZI, K. et al. Decreased risk of underdosing with continuous infusion versus intermittent administration of cefotaxime in patients with sickle cell disease and acute chest syndrome. *PLoS One*, v. 19, n. 4, p. e0302298, 2024.

SHAH, F.; DWIVEDI, M. Pathophysiology and recent therapeutic insights of sickle cell disease. *Annals of hematology*, v. 99, n. 5, p. 925–935, 2020.

SHARMA, D. et al. Managing sickle cell disease and related complications in pregnancy: results of an international Delphi panel. *Blood Advances*, v. 8, n. 4, p. 1018–1029, 2024.

SIMONSON, J. L. et al. Hemoglobin Target and Transfusion Modality for Adult Patients With Sickle Cell Disease Acute Chest Syndrome. *Journal of intensive care medicine*, v. 37, n. 1, p. 100–106, 2022.

SPRING, J.; MUNSHI, L. Hematology Emergencies in Adults With Critical Illness. *Chest*, v. 162, n. 1, p. 120–131, 2022.

TEULIER, M. et al. Severe COVID-19 with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a sickle cell disease adult patient: case report. *BMC Pulm Med*, p. 46–46, 2021.

WARE, R. E. et al. Sickle cell disease. *Lanceta*, v. 390, n. 10091, p. 311–323, 2017.



WILLEN, S. M.; COHEN, R. T. Unmasking Acute Chest Syndrome: Understanding the Role of Nonpharmacologic Interventions on Children with Sickle Cell Disease During the COVID-19 Pandemic. *Chest*, v. 165, n. 1, p. 9–11, 2024.

ZORCA, S. et al. Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. *British journal of haematology*, v. 149, n. 3, p. 436–445, 2010.