

Manejo das complicações agudas da doença falciforme

Management of acute complications of sickle cell disease

Denise M. Brunetta^{1,3,4}, Diego V. Clé^{2,4}, Tissiana M. de Haes^{1,5}, Jarbas S. Roriz-Filho^{2,6}, Julio C. Moriguti⁷

RESUMO

Anemia falciforme (HbSS) é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela herança homocigota da hemoglobina S (HbS). Clinicamente apresenta-se com anemia hemolítica e vaso-oclusão. O termo doença falciforme engloba a anemia falciforme e heterocigotos compostos com hemoglobina S, como S β talassemia e hemoglobinopatia SC, além de outras associações menos comuns. São várias as complicações agudas na doença falciforme: crises vaso-oclusivas, infecções por microorganismos encapsulados, principalmente do trato respiratório e septicemia, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, priapismo, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e crise aplástica. O conhecimento das intercorrências na Doença Falciforme é de extrema importância para todos os níveis de atendimento destes pacientes. A detecção precoce das complicações possibilita tratamento adequado e diminuição da morbimortalidade relacionada a elas.

Palavras-chave: Doença falciforme. Anemia falciforme. Crise vaso-oclusiva. Síndrome Torácica Aguda.

Introdução

Anemia falciforme (HbSS) é uma doença autossômica recessiva, caracterizada pela herança homocigota da hemoglobina S. Surge a partir da substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta da globina, levando à formação de hemoglobina anormal que, na forma não oxigenada, é polimerizada e leva à falcização da hemácia.¹ É caracterizada clinicamente por anemia hemolítica e vaso-

oclusão. O termo doença falciforme engloba a anemia falciforme e heterocigotos compostos com hemoglobina S, como S β talassemia e hemoglobinopatia SC, além de outras associações menos comuns.¹

Não se sabe ao certo a prevalência da doença falciforme no Brasil. Estima-se, porém, que existam mais de 4 milhões de portadores do gene da hemoglobina S (HbS) e entre 25.000 a 30.000 pessoas afetadas.¹ Desde a implantação do Programa de Triagem Neonatal do HCFMRP, em 1994, até dezembro de

1. Médico Assistente da Área de Clínica Médica do Hospital Estadual de Ribeirão Preto.
2. Ex-Médico Assistente da Clínica Médica do Hospital Estadual de Ribeirão Preto.
3. Médico Assistente da Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto.
4. Pós-graduando da Área de Clínica Médica da FMRP-USP.
5. Pós-graduanda da Área de Neurologia da FMRP-USP.
6. Professor Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de Fortaleza (CE)
7. Diretor de Atividades Clínicas do Hospital Estadual de Ribeirão Preto e Professor Livre-Docente da Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria da FMRP-USP.

Correspondência:
Denise Menezes Brunetta
Hospital Estadual de Ribeirão Preto
Avenida Independência, 4750.
14026-160- Ribeirão Preto - SP
Telefone: 16-3602-7100

2005, das 103.021 crianças que realizaram o rastreamento para anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, 14 delas tiveram o diagnóstico de anemia falciforme e 11 de doença SC, estabelecendo-se incidência de 1:7358 e 1:9365, respectivamente. Além disso, foram realizados 2.747 diagnósticos de traço falciforme, o que define ocorrência de 1 afetado para cada 37,5 nascimentos (2,6%).¹

A alta prevalência da HbS no mundo parece refletir a vantagem adaptativa desses indivíduos à malária. Estudos recentes na África Ocidental sugerem impacto da presença da HbS nas formas graves de malária, tendo pouco efeito, entretanto, na infecção per se. O mecanismo protetor parece ser relacionado à entrada do parasita na hemácia e à inibição de seu crescimento.²

Doença falciforme está relacionada a várias complicações agudas e crônicas. Importante morbidade e morte prematura levam a expectativa de vida significativamente mais curta para essa população variando de 42 a 53 anos para homens e de 48 a 58 anos para mulheres.³

Crises vaso-oclusivas

A manifestação mais comum dos doentes falciformes é a crise algica, ou crise vaso-oclusiva (CVO). Aproximadamente 90% das internações hospitalares desses pacientes são para tratamento desta complicação.⁴ Esse quadro de dor está intimamente relacionado com isquemia tecidual secundária à falcização das hemácias. Outros fatores que podem contribuir para a ocorrência de CVO são ativação de células endoteliais, adesão de eritrócitos e leucócitos⁵, vasoconstrição, ativação da coagulação, desidratação celular, resposta inflamatória, lesão de reperfusão e prejuízo ao fluxo sanguíneo pela diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico.⁶

Indivíduos com HbSS e S 0 talassemia são os que apresentam mais frequentemente CVO, com 0,8 a 1 episódio em média por ano, respectivamente.⁷ Apesar da alta incidência, a heterogeneidade é bastante pronunciada, com indivíduos assintomáticos coexistindo com outros com múltiplas internações ao ano por crises de dor. O surgimento da CVO é imprevisível.⁸ Pode apresentar-se após desidratação, exposição ao frio, estresse emocional, exercício físico, uso de álcool ou diuréticos, acidose ou hipóxia, devendo o paciente, portanto, ser alertado para evitar estas situações.⁶

Os sítios mais comumente acometidos por CVO são região lombar (48,6%), fêmur (29,5%) e joelhos

(20,8%).⁴ Além da dor, são comuns o edema, o calor, a hiperemia e a restrição de movimento.⁶

A CVO pode ser dividida em quatro fases⁶:

1. Pródromo: paciente apresenta parestesias nos sítios posteriormente afetados pela dor. Essa fase pode durar até 2 dias;
2. Fase inicial do infarto: caracterizada pelo início da dor, que aumenta gradualmente até um pico no segundo ou terceiro dia.
3. Fase pós-infarto: dor forte persistente. Os sinais e sintomas de inflamação são proeminentes nesta fase.
4. Fase de resolução (pós-crise): a dor gradualmente remite em um a dois dias.

O manejo da CVO é baseado apenas em estudos não randomizados.⁹ As bases do tratamento incluem a hidratação e a analgesia, podendo ser necessárias também a oxigenioterapia e a terapia transfusional.

Recomenda-se usualmente a hidratação do paciente com soluções hipotônicas até estado de euvolemia e, a partir de então, não ultrapassar 1 a 1,5 vezes o volume de manutenção.¹⁰

A analgesia pode ser feita com analgésicos comuns como dipirona e paracetamol nos casos em que a dor se apresente com leve intensidade. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) é de extrema valia para controle da dor^{6,8,10}, entretanto seu uso deve ser cauteloso, devido ao possível comprometimento renal secundário à doença de base. Os opióides devem ser utilizados em quadros dolorosos moderados a intensos. A morfina é um agonista completo do receptor μ e é a droga de escolha para se alcançar analgesia rápida nos doentes falciformes.⁶ Outros agonistas como a hidromorfona, a oxicodona, o fentanil (endovenoso ou transdérmico) são também eficazes no controle da dor. Entretanto, os opióides mais comumente prescritos são os opióides fracos como a codeína, associada ao paracetamol, e o tramadol. Este último é um analgésico atípico, que age a nível central e tem relativamente pouca afinidade pelo receptor μ .⁶ Ele inibe a recaptção de serotonina e norepinefrina no núcleo da rafe, aumentando seu efeito inibitório na transmissão da dor. Pode ser usado nos pacientes não candidatos ao uso de AINE ou de opióides mais potentes.

A meperidina é outro opióide muito prescrito na prática clínica. Entretanto, seu metabólito normeperidina tem meia-vida longa (15 a 40 horas) e pode se acumular e causar toxicidade, principalmente neurológica, com crises convulsivas, delirium e mioclonia.

Além disso, possui efeito inotrópico negativo e pode levar à morte se associada aos inibidores da monoamino oxidase.^{6,8,10} Portanto, seu uso deve ser evitado no controle da dor do doente falciforme.

O oxigênio suplementar só deve ser utilizado se houver hipoxemia.¹⁰

Não existem evidências sólidas do benefício do corticóide em CVO e sua suspensão parece estar relacionada ao efeito rebote.¹⁰

A transfusão de concentrado de hemácias (CH) deve ser indicada apenas em crises refratárias, com o cuidado de não elevar o hematócrito acima de 30%. Deve-se também transfundir CH leucorreduzidos, provenientes de doadores sem traço falciforme e, se possível, fenotipados possuindo compatibilidade Rh e Kell para evitar aloimunização.¹⁰

Infecções

Ocorre risco aumentado de infecções por microorganismos encapsulados nos doentes falciformes, principalmente do trato respiratório e septicemia. Isso se deve ao déficit de opsonização relacionado à autoesplenectomia, além de alterações do complemento, das imunoglobulinas, da função leucocitária e da imunidade celular.¹¹

A introdução de antibioticoprofilaxia e vacinação rotineira contra pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae b* diminuiu drasticamente a frequência de infecções e a mortalidade.^{10,12} Entretanto, mesmo com estas medidas, a infecção pneumocócica invasiva continua a ser vista, com incidência de até 3% das crianças falciformes. Possivelmente, isso pode estar relacionado à baixa adesão à profilaxia e resistência ao antimicrobiano.

As infecções mais comuns no falciforme são a pneumonia¹³, quadro muitas vezes indistinguível da síndrome torácica aguda, e a otite média, geralmente causadas pelo pneumococo. Meningite é também infecção bastante incidente no paciente falciforme, sendo *S. pneumoniae* e *H. influenzae* os agentes mais implicados.¹⁴

Outra complicação infecciosa é a osteomielite, com prevalência descrita em até 12% dos pacientes falciformes.¹⁵ Fêmur, tibia e úmero são os ossos mais acometidos.¹⁵ Os principais agentes etiológicos são *Salmonella*, *Staphylococcus* e bacilos gram negativos entéricos¹⁶ (Tabela 1). Sua alta incidência está relacionada, além dos mecanismos já citados anteriormente, aos frequentes infartos ósseos.^{15,16}

Tabela 1

Causas de osteomielite em doença falciforme

<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>
<i>Salmonella choleraesuis</i>
<i>Salmonella paratyphi B</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Enterobacter spp.</i>

O diagnóstico é complicado pelo quadro clínico muitas vezes indistinguível de uma simples CVO. Além disso, exames radiológicos simples são de baixa acurácia. Alterações precoces nas radiografias como periostite e osteopenia são inespecíficas. A sensibilidade da ultrassonografia pode alcançar até 74%¹⁵, mas o principal achado de fluido periosteal pode ocorrer em CVO não complicada. Muitas vezes, essa complicação só é suspeitada após 1 a 2 semanas de tratamento para crise álgica sem sucesso. Cintilografia óssea e ressonância magnética são as melhores opções diagnósticas.^{15,16}

Embora a hemocultura possa identificar o agente etiológico da osteomielite em aproximadamente metade dos casos¹⁵, no restante, a escolha antibiótica deve ser baseada nos patógenos mais comumente implicados. Uma boa opção terapêutica para tratamento empírico é a associação de Oxacilina com Ceftriaxona ou Ciprofloxacina.¹⁵ Na osteomielite aguda, o esquema antibiótico deve ser mantido por no mínimo 6 semanas.¹⁵

Síndrome torácica aguda

Síndrome torácica aguda (STA) é a segunda principal causa de hospitalização e a maior causa de internação em centro de terapia intensiva e mortalidade precoce em falciformes.¹⁷ Aproximadamente metade dos pacientes apresentará STA durante sua vida e parte deles terá quadros recorrentes.¹⁷

Na maioria das vezes, a STA se desenvolve após 24 a 72 horas de CVO em membros ou tórax.^{10,17,18,19} É definida como infiltrado alveolar novo à radiografia de tórax, associado a um ou mais sintomas como febre, sibilância, tosse, taquidispnéia, dor torácica e hipoxemia.

Sua fisiopatologia é complexa e envolve infecção, embolia gordurosa (por necrose óssea), trombose pulmonar in situ e vaso-oclusão. A etiologia infec-

ciosa é compartilhada por microorganismos atípicos, principalmente *Chlamydia* e *Mycoplasma*, vírus e outras bactérias mais comuns, como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* e *pneumococo*.^{17,18,19}

Devido à dificuldade da definição etiológica e à gravidade do quadro, está comumente indicada terapia empírica com cefalosporina de terceira ou quarta geração ou beta lactâmico, associada a macrolídeo.¹⁷

Assim como na CVO, principalmente pelo aumento da permeabilidade vascular pulmonar na STA, deve-se evitar a hiper-hidratação, pela possibilidade de congestão pulmonar sobreposta ao quadro.^{9,10} Balanço hídrico rigoroso e peso diário deverão servir de guia para controle da infusão de líquidos.

Oxigênio suplementar está sempre indicado em caso de hipoxemia.¹⁰ Deve-se também aumentar o nível de Hb nos pacientes hipoxêmicos. A transfusão simples está indicada até o Hematócrito (Ht) máximo de 30%. Se não houver correção da hipoxemia neste momento, deve-se iniciar transfusão de troca, na tentativa de diminuir a HbS até valores menores que 30%, guiando-se a indicação pelo quadro clínico do paciente.^{10,21} Um esquema que pode ser utilizado na transfusão de troca é sangria de 500mL, seguida de hidratação com SF 0,9% 500mL e nova sangria de mesmo volume, com posterior transfusão de 1 CH.²⁰

A hiper-reatividade brônquica está presente em mais de 13% dos episódios de STA^{18,22}, portanto o uso de broncodilatadores está indicado, mesmo sem

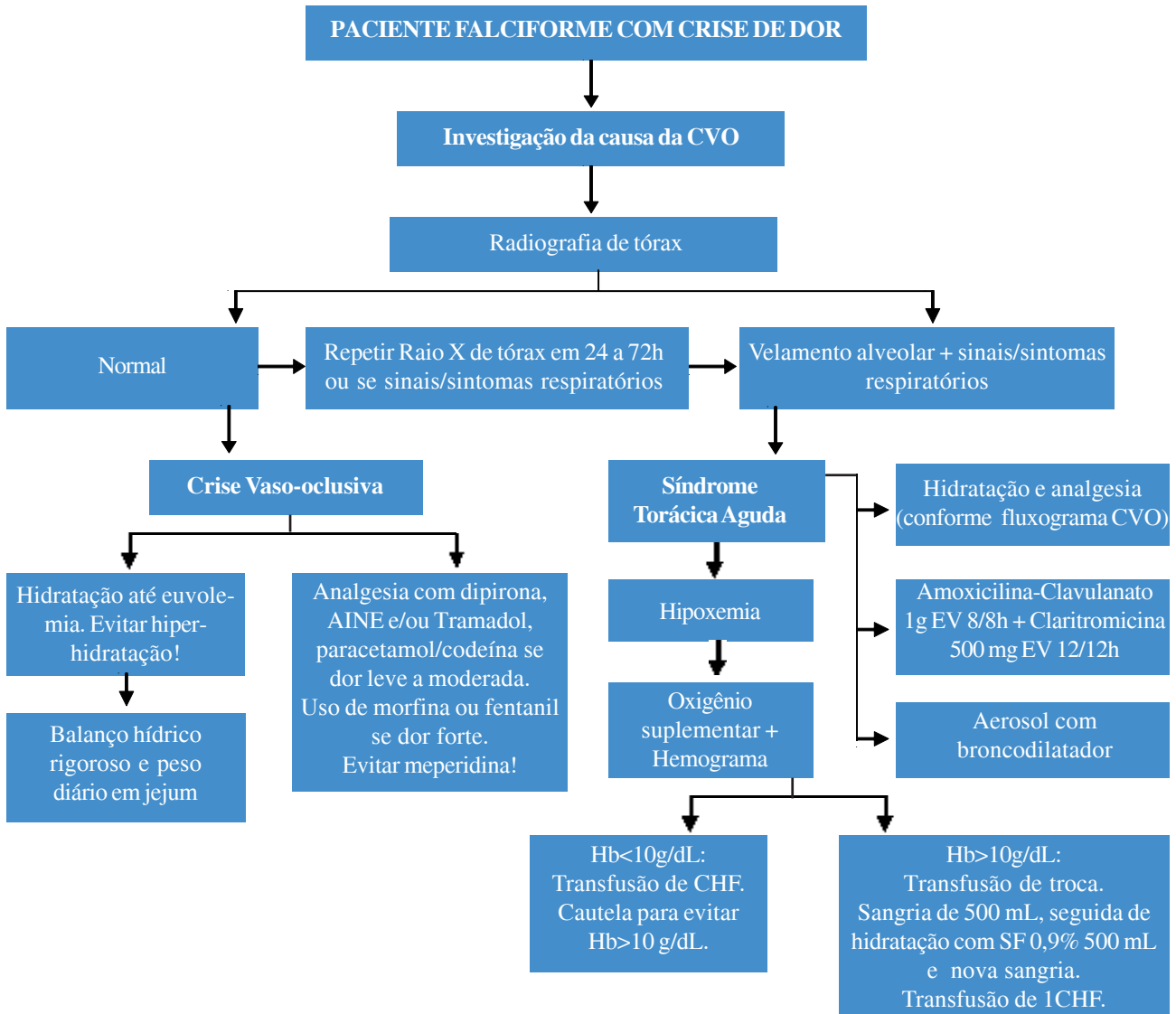


Figura 1: Sugestão de atendimento ao paciente falciforme com dor.

evidência clínica de broncoespasmo. Seu uso parece melhorar o prognóstico destes pacientes, assim como um programa de fisioterapia respiratória precoce.

Sequestro esplênico

O sequestro esplênico é uma complicação muito frequente na infância.^{14,23} Entretanto, pode ocorrer em adultos, principalmente em hemoglobinopatia SC. É um quadro grave, com mortalidade elevada.

É caracterizado por aumento do volume do baço, com queda de pelo menos 2g/dL da hemoglobina, e sintomas de anemia e hipovolemia.²³ Seu manejo é baseado em hidratação venosa cuidadosa e transfusão de CH com a finalidade de manter um nível mínimo de Hb que possibilite estabilidade hemodinâmica. A indicação da transfusão deve ser judiciosa, pelo risco de aumento súbito da viscosidade após resolução do sequestro.

A esplenectomia de urgência pode ser necessária, e a eletiva deve ser indicada em todos os casos após recuperação.²³

Priapismo

Priapismo ocorre pelo aprisionamento das hemácias falcizadas no corpo cavernoso e tem incidência de até 100% dos pacientes do sexo masculino. O priapismo pode ser intermitente, definido como episódios com duração de 30 minutos a 4 horas, ou prolongado, quando se mantém por mais de 4 horas, podendo levar a fibrose e impotência.¹⁰

Hidratação, estímulo para urinar, analgesia e agentes adrenérgicos podem ser utilizados na tentativa inicial de revertê-lo. Deve ser indicada abordagem cirúrgica em priapismo prolongado para evitar sequelas. Aspiração e irrigação do corpo cavernoso com solução de epinefrina foram utilizadas com sucesso em vários estudos. Se não ocorrer reversão com essas medidas, shunt cavernoso deve ser realizado.¹⁰

Transfusão nesses casos parece estar relacionada ao aumento da incidência de eventos neurológicos.^{10,20}

Acidente vascular cerebral

Acidente Vascular Cerebral (AVC) é complicação grave que pode ocorrer em qualquer faixa etária. A isquemia cerebral na infância está relacionada à falcização da vasa vasorum com estreitamento arterial subsequente.^{12,24} Sua incidência caiu drasticamente

após o estudo STOP que evidenciou a importância do screening ultra-sonográfico de hiperfluxo das artérias cerebrais na profilaxia primária de evento isquêmico.^{12,24,25} A partir dessa triagem de baixo custo, a transfusão crônica com objetivo de manter HbS <30% levou a diminuição de aproximadamente 90% dos AVC na infância. O tratamento do AVC isquêmico está bem embasado na literatura e baseia-se na rápida diminuição da HbS para valores <30%.²⁴ Esse objetivo pode ser alcançado por meio de eritrocitoaférese automática ou transfusão de troca manual 60 ml/kg, com descrição de recuperação completa das funções neurológicas em alguns casos, se efetuada precocemente (dentro de 6 horas após o início do quadro).²⁴

Já o AVC hemorrágico é mais comum em adultos devido a aneurismas arteriais e à síndrome de Moya-Moya, caracterizada pela presença de neovascularização cerebral, com fragilidade e consequente aumento do risco de ruptura vascular. Seu tratamento carece de protocolos específicos e depende basicamente de suporte neurocirúrgico. Apesar de não haver evidências do benefício da diminuição da HbS nestes casos, pode-se tentar transfusão de troca como medida adjuvante.²⁴

Crise aplástica

Crise aplástica ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes falciformes.²⁶ É caracterizada por diminuição da eritropoese, levando a rápidas reduções na concentração de hemoglobina. Reticulocitopenia é característica desta complicação.

Pode ser causada por diversos patógenos, sendo o vírus B19 o principal. Este é um vírus não encapsulado que parasita e destrói os pró-eritroblastos. Ocorre anemia intensa devido à necessidade da hiperproliferação medular em quadros hemolíticos para manter níveis adequados de hemoglobina. A infecção por esse vírus ocorre em até 60% dos falciformes até os 15 anos, sendo rara após esta idade.²⁶

Seu tratamento é de suporte e baseado na transfusão de concentrado de hemácias leucorreduzidas. O curso geralmente é autolimitado e se resolve em alguns dias até poucas semanas.

O papel da hidroxiuréia

Hidroxiuréia (HU) é uma droga anti-metabólica, cujo principal mecanismo de ação é a inibição da ribonucleotídeo-reductase por meio da ligação às suas moléculas de ferro, inativando um importante radical

tirosil.^{27,28} Essa medicação foi usada inicialmente para controle do hematócrito e do número de plaquetas em pacientes com neoplasias mieloproliferativas.

Sua ação na doença falciforme é baseada no princípio de que os eritroblastos mais ativos, produtores de hemoglobina S, são mais sensíveis à ação desta droga que os eritroblastos quiescentes produtores de Hb fetal, favorecendo a proliferação destes últimos e aumentando a concentração de Hb fetal.²⁹ A HU também diminui o número de leucócitos e plaquetas, diminuindo seu potencial de lesão do endotélio. Outro mecanismo envolvido na melhora clínica dos pacientes falciformes em uso desta droga é a produção de óxido nítrico pelo seu metabolismo. Esse gás leva à estimulação da guanilato-ciclase, causando vasodilatação. A produção deste gás parece levar a compensação da perda do óxido nítrico endógeno, cuja concentração encontra-se diminuída por sua ligação à Hb livre resultante da hemólise intravascular.

A HU já teve seu papel comprovado na diminuição das CVO, da necessidade de transfusão, e dos

episódios de síndrome torácica aguda.³⁰ Segundo Steinberg et al,³¹ houve redução da mortalidade em 40% após nove anos de seguimento dos pacientes. Apesar de subutilizada, é medicação de uso habitual bastante frequente nos pacientes hospitalizados com complicações agudas da doença falciforme. Seu uso deve ser interrompido naqueles com possibilidade de infecção, pelo risco de piora do quadro por supressão da resposta medular.

Conclusão

As complicações da doença falciforme estão associadas à sua fisiopatologia e eventos relacionados à falcização das hemácias.

O conhecimento das intercorrências na doença falciforme é de extrema importância para todos os níveis de atendimento destes pacientes, já que a detecção precoce das complicações possibilita tratamento adequado e diminuição da morbimortalidade relacionada a elas.

ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is an autosomal recessive disease characterized by the presence of hemoglobin S. It presents with hemolytic anemia e vaso-occlusives phenomena. The term sickle cell disease (SCD) includes the SCA and a group of compound heterozygous states in which the person has only one copy of the mutation that causes HbS and one copy of another abnormal haemoglobin allele, like sickle-hemoglobin C disease (HbSC), sickle beta-thalassaemia and other rarer combinations. There are many acute complications of SCD: vaso-occlusives crisis, encapsulated organisms infections, mainly of the airways and sepsis, acute chest syndrome, splenic sequestration, priapism, stroke and aplastic crisis. The knowledge of these complications is very important for all grades of medical assistance. The early detection allows appropriate treatment and reduction of the morbidity and mortality associated with the disease.

Key words: Sickle cell disease. Anemia, Sickle Cell. Vaso-occlusives crisis. Acute Chest Syndrome.

Referências bibliográficas

- Magalhães PKR, Turcato MF, Angulo IL, Maciel LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2009; 25:445-54.
- Weatherall DJ, Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK, Casals-Pascual C, Roberts DJ. Malaria and the red cell. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002:35-57.
- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330(23):1639-44.
- Dunlop RJ, Bennett KCLB. Pain management for sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Brittaina JE, Parise LV. Cytokines and plasma factors in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2007;14: 438-43.
- Nicola P, Sorrentino F, Scaramucci L, de Fabritiis P, Cianciulli P. Pain Syndromes in Sickle Cell Disease: An Update. *Pain Med* 2009;10(2):470-80.
- Fielda JJ, Knight-Perrya JE, DeBaun MR. Acute pain in children and adults with sickle cell disease: management in the absence of evidence-based guidelines. *Curr Opin Hematol* 2009; 16(3):173-8.

8. Ballas SK. Current Issues in Sickle Cell Pain and Its Management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:97-105.
9. Okomo U, Meremikwu MM. Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
10. Lottenberg R, Hassell KL. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 58-65.
11. Hirst C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
12. Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle Cell Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:35-47.
13. Martí-Carvajal AJ, Conterno L. Antibiotics for treating community acquired pneumonia in people with sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
14. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1995; 86:776-83.
15. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005; 129: 482-90.
16. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal Manifestations of Sickle Cell Disease. *Radiographics*. 2007; 27:1005-21.
17. Johnson CS. The Acute Chest Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19:857-79.
18. Gladwin MT, Elliott V. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2254-65.
19. Martí-Carvajal AJ, Conterno LO, Knight-Madden JM. Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
20. Swerdlow PS. Red Cell Exchange in Sickle Cell Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:48-53.
21. Rosse WF, Narla M, Petz LD, Steinberg MH. New Views of Sickle Cell Disease Pathophysiology and Treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2000: 2-17.
22. Knight-Madden JM, Hambleton IR. Inhaled bronchodilators for acute chest syndrome in people with sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
23. Khatib R, Rabah R, Sarnaik AS. The spleen in the sickling disorders: an update. *Pediatr Radiol*. 2009; 39:17-22.
24. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle Cell and the Brain. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001: 31-46.
25. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339:5-11.
26. Vichinsky, EP. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. In: *UpToDate*, Basow, DS(Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2009.
27. Fathallah H, Atweh GF. Induction of Fetal Hemoglobin in the Treatment of Sickle Cell Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 58-62.
28. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, Beach MC, Haywood C, Park HS et al. Systematic Review: Hydroxyurea for the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 939-955.
29. Platt OS. Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1362-1369.
30. Trompeter S, Roberts I. Haemoglobin F modulation in childhood sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008; 144: 308-16.
31. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289(13):1645-51.