

EXSANGUINEOTRANSFUSÃO COMO TRATAMENTO DA SÍNDROME TORÁCICA AGUDA EM PORTADORES DA ANEMIA FALCIFORME

EXBANGUEOTRANSFUSION AS A TREATMENT OF ACUTE CHEST SYNDROME IN PATIENTS OF SICKLE CELL ANEMIA

EXBANGUEOTRANSFUSIÓN COMO TRATAMIENTO DEL SÍNDROME TORÁCICO AGUDO EN PACIENTES CON ANEMIA FALCIFORME

Maráisa Finotto de Oliveira¹
Ana Clara Ribeiro da Costa²
André de Oliveira Andrade³
Célio Amorim dos Santos Neto⁴
Eduardo Brasil de Souza⁵
Isabelle Amaral Avellar⁶
Jéssika Rosa Gonçalves de Oliveira⁷
Marina Alves da Silva⁸
Vanessa Ferreira de Sena Soares⁹

RESUMO: A anemia falciforme é uma doença hereditária caracterizada pela produção de hemoglobina S (HbS), que resulta na deformação dos glóbulos vermelhos em forma de foice, levando a complicações graves como a síndrome torácica aguda (STA). A STA é uma das principais causas de mortalidade em pacientes com anemia falciforme, caracterizada por novos infiltrados pulmonares visíveis na radiografia de tórax, acompanhados de sintomas respiratórios e febre. A exsanguineotransfusão, ou troca de glóbulos vermelhos, tem se mostrado eficaz no tratamento da STA, reduzindo rapidamente os níveis de HbS e melhorando a oxigenação tecidual. Este estudo visa revisar a eficácia e segurança da exsanguineotransfusão como tratamento para a STA em pacientes com anemia falciforme. A metodologia seguiu as diretrizes PRISMA e utilizou a estratégia PICO para formular a pergunta de pesquisa. A pesquisa foi conduzida na BVS, utilizando descritores específicos e incluindo artigos em inglês, espanhol, francês e português. Após a triagem, seis artigos foram incluídos na revisão. Os resultados indicam que a exsanguineotransfusão é eficaz na redução dos níveis de HbS e na melhora dos parâmetros clínicos, além de ser segura, com poucas complicações graves relatadas.

Palavras-chave: Transfusão Total. Síndrome Torácica Aguda. Anemia Falciforme.

¹Acadêmica de Medicina, FAI Centro Universitário de Adamantina - Campus II.

²Acadêmica de Medicina - Universidade UnigranRio Afya.

³Médico - Centro universitário Serra dos órgãos - UNIFESO Teresópolis/RJ.

⁴Acadêmico de Medicina - Centro universitário Alfredo Nasser - Unifan.

⁵Médico e cirurgião geral pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁶Acadêmica de Medicina - Universidade do Grande Rio Afya.

⁷Acadêmico de Medicina - Universidade de Rio Verde - UniRV.

⁸Acadêmica de Medicina - Universidade do Grande Rio Afya.

⁹Acadêmica de Medicina - Universidade de Rio Verde - UniRV.

ABSTRACT: Sickle cell anemia is a hereditary disease characterized by the production of hemoglobin S (HbS), resulting in the deformation of red blood cells into a sickle shape, leading to severe complications such as acute chest syndrome (ACS). ACS is a major cause of mortality in sickle cell patients, marked by new pulmonary infiltrates visible on chest X-rays, accompanied by respiratory symptoms and fever. Exchange transfusion, or red blood cell exchange, has proven effective in treating ACS by rapidly reducing HbS levels and improving tissue oxygenation. This study aims to review the efficacy and safety of exchange transfusion as a treatment for ACS in sickle cell patients. The methodology followed PRISMA guidelines and used the PICO strategy to formulate the research question. The search was conducted in the BVS database using specific descriptors, including articles in English, Spanish, French, and Portuguese. After screening, six articles were included in the review. Results indicate that exchange transfusion is effective in reducing HbS levels and improving clinical parameters, and is safe with few severe complications reported.

Keywords: Exchange Transfusion. Acute Chest Syndrome. Anemia. Sickle Cell.

RESUMEN: La anemia falciforme es una enfermedad hereditaria caracterizada por la producción de hemoglobina S (HbS), que provoca la deformación falciforme de los glóbulos rojos, provocando complicaciones graves como el síndrome torácico agudo (AST). El SCA es una de las principales causas de mortalidad en pacientes con anemia falciforme, caracterizado por nuevos infiltrados pulmonares visibles en la radiografía de tórax, acompañados de síntomas respiratorios y fiebre. Se ha demostrado que la exanguinotransfusión, o intercambio de glóbulos rojos, es eficaz para tratar la AST, reduciendo rápidamente los niveles de HbS y mejorando la oxigenación de los tejidos. Este estudio tiene como objetivo revisar la eficacia y seguridad de la exanguinotransfusión como tratamiento para el SCA en pacientes con anemia falciforme. La metodología siguió los lineamientos PRISMA y utilizó la estrategia PICO para formular la pregunta de investigación. La investigación se realizó en la BVS, utilizando descriptores específicos e incluyendo artículos en inglés, español, francés y portugués. Después de la selección, se incluyeron seis artículos en la revisión. Los resultados indican que la exanguinotransfusión es efectiva para reducir los niveles de HbS y mejorar los parámetros clínicos, además de ser segura, reportándose pocas complicaciones graves.

Palabras clave: Transfusión Total. Síndrome Torácico Agudo. Anemia de células falciformes.

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma doença genética prevalente em diversas partes do mundo, com uma alta incidência particularmente em regiões da África Subsaariana, Mediterrâneo, Oriente Médio, e Índia. Globalmente, cerca de 300.000 a 400.000 crianças nascem com a doença a cada ano. No Brasil, estima-se que aproximadamente 3.500 crianças nasçam anualmente com anemia falciforme, o que reflete a importância de estratégias de manejo eficazes para essa condição (Lúcia et al., 2020). A doença afeta ambos os sexos, mas alguns

estudos indicam uma leve predominância entre homens em termos de gravidade das complicações e taxa de mortalidade (Silva-Pinto et al., 2022).

A anemia falciforme é caracterizada pela produção de hemoglobina S (HbS), resultante de uma mutação pontual no gene da beta-globina. Esta condição leva à deformação dos glóbulos vermelhos em uma forma de foice, causando obstruções na microvasculatura e levando a complicações graves, como a síndrome torácica aguda (STA), sendo uma das principais causas de mortalidade em pacientes com anemia falciforme, caracterizada por novos infiltrados pulmonares visíveis na radiografia de tórax, acompanhados por sintomas respiratórios e febre (Han; Hensch; Tubman, 2021).

O tratamento da anemia falciforme é multidisciplinar e visa controlar os sintomas e prevenir complicações. A hidroxiureia é um dos medicamentos mais utilizados, pois aumenta a produção de hemoglobina fetal (HbF), que não se deforma, reduzindo assim a incidência de crises vaso-oclusivas e a necessidade de hospitalizações. Outra opção terapêutica inclui o uso de L-glutamina, aprovada para reduzir o número de crises dolorosas em pacientes com cinco anos ou mais. Transfusões de sangue são frequentemente usadas para tratar e prevenir complicações graves, como a síndrome torácica aguda e o acidente vascular cerebral. Para casos severos, o transplante de células-tronco hematopoéticas pode ser considerado uma cura potencial (NIH, 2023).

A exsanguinotransfusão, ou troca de glóbulos vermelhos, é um tratamento de emergência eficaz para a síndrome torácica aguda (STA), uma complicação grave da anemia falciforme, no qual envolve a remoção do sangue do paciente e a substituição por sangue doado, reduzindo rapidamente os níveis de HbS e melhorando a oxigenação tecidual. Estudos têm demonstrado que a exsanguinotransfusão é particularmente útil em casos de STA grave, onde a rápida redução dos níveis de HbS pode ser crucial para a recuperação do paciente. Além disso, a exsanguineotransfusão ajuda a prevenir novos eventos vaso-oclusivos e diminui a viscosidade sanguínea. A implementação de protocolos de exsanguinotransfusão em centros especializados pode, portanto, ser um componente essencial na gestão integral da anemia falciforme (Linder; Chou, 2021).

Sendo assim, o presente artigo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da eficácia e segurança da exsanguineotransfusão como tratamento para a síndrome torácica aguda em pacientes portadores da anemia falciforme.

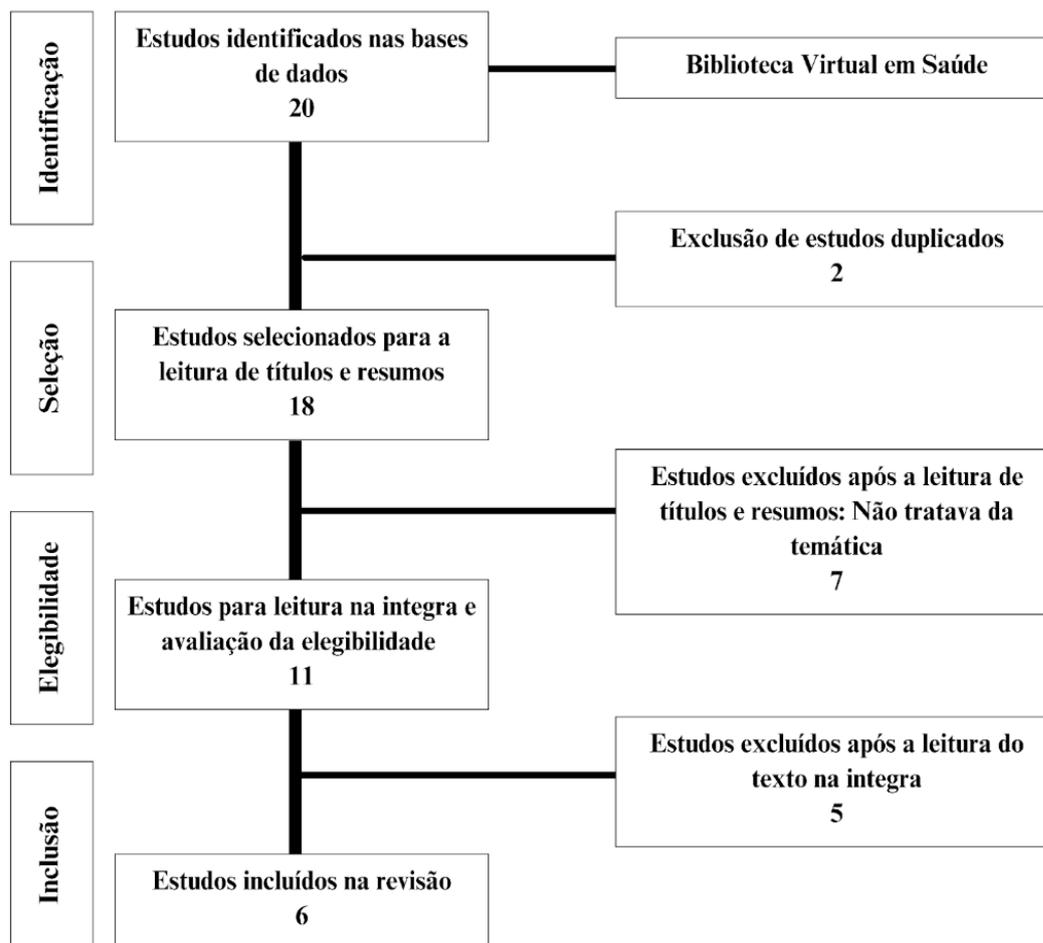
2 METODOLOGIA

Esta metodologia de revisão foi elaborada utilizando as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que são um conjunto de itens mínimos baseados em evidências para relatar revisões sistemáticas e meta-análises. As diretrizes PRISMA ajudam a garantir a transparência e a completude na elaboração de revisões sistemáticas e são amplamente utilizadas em pesquisas científicas (Moher et al., 2009). A pergunta de pesquisa "Qual é a eficácia e segurança da exsanguineotransfusão como tratamento para a síndrome torácica aguda em pacientes com anemia falciforme?" foi formulada seguindo a estratégia PICO, que significa Paciente/Problema, Intervenção, Comparação e Desfecho. Esta estratégia é utilizada para construir questões de pesquisa bem definidas e facilita a busca de evidências científicas (Richardson et al., 1995).

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Transfusão Total"; "Síndrome Torácica Aguda"; "Anemia Falciforme", combinados com o operador booleano AND. Esses descritores foram selecionados para garantir que a busca abranja todos os aspectos relevantes da exsanguineotransfusão no contexto da síndrome torácica aguda em pacientes com anemia falciforme. A pesquisa foi realizada sem delimitação temporal para incluir todos os estudos relevantes até o presente momento.

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Transfusão Total"; "Síndrome Torácica Aguda"; "Anemia Falciforme", conforme a figura 1. Após a busca inicial, foram encontrados 20 resultados. 2 artigos foram excluídos pois estavam duplicados e após a leitura de títulos e resumos, 7 artigos foram excluídos por não se enquadrarem na temática ou por estarem duplicados, estarem duplicados ou não atenderem aos critérios de inclusão. Dos 11 textos completos lidos, apenas 6 artigos responderam diretamente à pergunta de pesquisa e foram incluídos na revisão sistemática.

Figura 1: Fluxograma de busca avançada.



Fonte: elaboração dos autores, 2024.

Foram incluídos na revisão artigos escritos em inglês, espanhol, francês e português, para garantir a abrangência e a inclusão de estudos relevantes de diferentes regiões e contextos. Os critérios de inclusão específicos foram: estudos que avaliaram a eficácia da exsanguineotransfusão em pacientes com anemia falciforme e síndrome torácica aguda, estudos que relataram dados sobre a segurança da exsanguineotransfusão, e artigos publicados em periódicos revisados por pares. Os critérios de exclusão foram: estudos que não focaram na exsanguineotransfusão como intervenção principal, artigos que não relataram dados específicos sobre eficácia ou segurança, revisões, editoriais, cartas ao editor, e artigos duplicados em diferentes bases de dados.

3 DISCUSSÃO

Tabela 1 Publicações incluídas no estudo segundo autor/ano, tipo de estudo e principais resultados. Brasília, DF, Brasil, 2024.

Autor	Ano	País de origem	Tipo de estudo	Resultados do estudo
Laurie et al.	2010	Austrália	Não especificado	A exsanguineotransfusão pode ser extremamente eficaz na rápida diminuição dos níveis de hemoglobina S (HbS), o que é vital para o tratamento da síndrome torácica aguda em pacientes com anemia falciforme.
Liem et al.	2004	Estados Unidos	Estudo intervenção	A transfusão de troca de glóbulos vermelhos manual em pacientes com síndrome torácica aguda reduziu significativamente os níveis de glóbulos brancos, neutrófilos absolutos, plaquetas e sVCAM-1, mas o efeito foi de curta duração. Os níveis de TNF- α , IL-1 α , IL-1 β e IL-8 não apresentaram redução consistente. A troca de glóbulos vermelhos mostrou-se eficaz na redução da proporção de hemoglobina S para menos de 20%, melhorando a perfusão vascular e contribuindo para a melhora clínica dos pacientes.
Miller et al.	2011	Estados Unidos	Não especificado	A exsanguineotransfusão pode ser extremamente eficaz na diminuição rápida dos níveis de HbS, o que é fundamental para o tratamento da STA em pacientes com anemia falciforme.

Saylor et al.	2013	Estados Unidos	Estudo retrospectivo	A exsanguineotransfusão foi associada a uma melhoria rápida nos pacientes, sem complicações significativas
Smith et al.	2020	Estados Unidos	Não especificado	A troca de glóbulos vermelhos mostrou ser uma modalidade de tratamento vital, com uma abordagem estruturada e coordenada essencial para a entrega eficiente e oportuna do tratamento.
Sravanthi et al.	2017	Estados Unidos	Estudo retrospectivo	O procedimento foi eficiente, resultando em estabilidade hemodinâmica, eliminação da necessidade de oxigênio suplementar, desaparecimento da febre em 48 horas e normalização dos parâmetros laboratoriais. É recomendado para pacientes que não respondem a outras terapias, devido à sua capacidade de reduzir rapidamente os níveis de hemoglobina S sem causar hiperviscosidade ou sobrecarga de volume.

Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

O estudo de Liem et al. (2004) fornece uma análise detalhada da eficácia e segurança da exsanguinotransfusão no tratamento da síndrome torácica aguda (STA) em pacientes com anemia falciforme. Esta pesquisa prospectiva incluiu uma amostra de pacientes com anemia falciforme, que passaram por nove episódios de STA. Esses pacientes tinham idades entre 3 e 22 anos e foram comparados a um grupo de controle composto por seis pacientes com anemia falciforme sem STA. A intervenção consistiu em transfusões de troca manual de duplo volume, um procedimento onde o sangue do paciente é substituído por sangue doado para reduzir a quantidade de células falciformes circulantes. As amostras de sangue foram coletadas antes, imediatamente após e 24 horas após a transfusão para análise de vários

mediadores inflamatórios, incluindo leucócitos, neutrófilos, plaquetas e moléculas de adesão celular como sVCAM-1.

Os resultados clínicos indicaram que a exsanguineotransfusão foi eficaz na redução imediata dos níveis de leucócitos, neutrófilos, plaquetas e sVCAM-1, o que sugere uma diminuição da inflamação e melhora na oxigenação tecidual. No entanto, esses efeitos benéficos não se sustentaram 24 horas após a transfusão, o que indica a necessidade de monitoramento contínuo e possíveis intervenções adicionais. A eficácia da exsanguineotransfusão foi ainda corroborada pela correlação significativa entre a redução do percentual de hemoglobina S e a diminuição dos dias de hospitalização e da necessidade de oxigênio suplementar, mostrando uma melhoria clínica relevante para os pacientes. No que diz respeito à segurança, todos os pacientes do estudo se recuperaram sem complicações graves, evidenciando que a exsanguineotransfusão é um procedimento seguro quando realizado em ambiente controlado. Apenas um paciente necessitou de ventilação mecânica assistida por um curto período de dois dias, reforçando que a intervenção é bem tolerada pela maioria dos pacientes (Liem et al., 2004).

Outra pesquisa que aborda a eficácia e segurança da exsanguineotransfusão como tratamento para a síndrome torácica aguda (STA) em pacientes com anemia falciforme mostra que esta intervenção reduziu com sucesso a fração de hemoglobina S (HbS) do paciente de 75,4% na admissão para 8,6% após a transfusão, mantendo esse nível baixo durante toda a sua estadia na unidade de terapia intensiva (UTI) sem a necessidade de novas exsanguineotransfusões. Os resultados deste estudo de caso sugerem que a exsanguineotransfusão pode ser altamente eficaz na rápida redução dos níveis de HbS, o que é crucial no manejo da STA em pacientes com anemia falciforme. A redução da HbS está associada a uma melhoria na oxigenação e na estabilidade clínica, que são resultados vitais no manejo agudo da STA. Apesar do potencial para alo sensibilização e a necessidade de monitoramento cuidadoso dos parâmetros de coagulação, o estudo destaca os benefícios clínicos da exsanguineotransfusão na estabilização dos pacientes e resolução da crise aguda (Laurie et al., 2010).

O estudo de Miller et al. (2011) também destaca que a exsanguineotransfusão é particularmente eficaz na rápida redução dos níveis de hemoglobina S (HbS), o que resulta em uma melhoria clínica imediata dos pacientes. Ao substituir uma grande quantidade do sangue do paciente por sangue doado, o procedimento diminui drasticamente a quantidade

de células falciformes circulantes, o que alivia a obstrução dos vasos sanguíneos e melhora a entrega de oxigênio aos tecidos. Este efeito é crucial no manejo da STA, uma condição que pode rapidamente progredir para insuficiência respiratória e outras complicações severas se não for tratada de maneira agressiva.

Uma outra análise também mostra que a eficácia da exsanguineotransfusão foi claramente demonstrada pelos resultados do estudo. A intervenção resultou em uma redução significativa nos níveis de hemoglobina S (HbS), com uma mediana de HbS reduzida de 43,9% antes do procedimento para 14,3% após a exsanguineotransfusão. A redução percentual mediana da HbS foi de 66,8%, indicando uma eficácia substancial do procedimento. Estes resultados sublinham que a exsanguineotransfusão é uma intervenção eficaz para reduzir rapidamente os níveis de HbS e estabilizar pacientes com STA grave. Além disso, os parâmetros alvo de hemoglobina e hematócrito foram atingidos na maioria dos pacientes, independentemente do status de aloimunização, o que reforça a eficácia do procedimento na melhora dos parâmetros clínicos essenciais para a recuperação dos pacientes (Smith et al., 2021).

Entretanto, a segurança da exsanguineotransfusão é um aspecto que requer atenção cuidadosa. Um estudo relata que a alo sensibilização é uma complicação significativa associada às transfusões frequentes em pacientes com anemia falciforme. A alo sensibilização ocorre quando o sistema imunológico do paciente desenvolve anticorpos contra antígenos presentes no sangue do doador, o que pode complicar futuras transfusões e aumentar o risco de reações transfusionais. Na análise, foi observado que, apesar dos esforços para reduzir as taxas de alo sensibilização por meio da tipagem antigênica estendida (incluindo antígenos C, E e Kell), a prevalência de alo sensibilização permaneceu alta. Isso é atribuído à disparidade antigênica entre os doadores de sangue, que são frequentemente de ascendência europeia, e os receptores, que são predominantemente de ascendência africana (Miller et al., 2011).

Além da alo sensibilização, o estudo aborda a reação hemolítica transfusional tardia/síndrome de hiper-hemólise, que pode ocorrer entre 6 a 10 dias após a transfusão. Esta condição é caracterizada por febre, hemoglobinúria e, muitas vezes, dor, resultando em níveis de hemoglobina que podem cair abaixo dos níveis pré-transfusionais. O tratamento para esta complicação inclui a administração de imunoglobulina intravenosa,

corticosteróides e eritropoietina recombinante, que têm mostrado eficácia em gerenciar os sintomas e prevenir complicações graves (Miller et al., 2011).

Saylor et al. (2013) fornece um estudo retrospectivo analisou 81 pacientes pediátricos durante seu primeiro episódio de STA, dividindo-os em três grupos distintos: um grupo tratado apenas com transfusão simples (ST), um grupo tratado imediatamente com exsanguineotransfusão (U-RCE), e um grupo que recebeu transfusão simples inicial seguida de exsanguineotransfusão devido à falta de melhora ou piora clínica (ST+RCE).

Os resultados revelaram que a exsanguineotransfusão é significativamente eficaz em casos graves de STA. O escore respiratório clínico (CRS), que é um indicador da gravidade da STA, foi maior no grupo U-RCE na admissão, indicando que esses pacientes apresentavam condições mais severas. Após a realização da exsanguineotransfusão, tanto o grupo U-RCE quanto o grupo ST+RCE mostraram uma redução substancial no CRS, evidenciando uma melhora rápida nos parâmetros respiratórios. Em contraste, os pacientes no grupo ST+RCE apresentaram um aumento inicial no CRS após a transfusão simples, necessitando posteriormente da exsanguineotransfusão para estabilização. Esses achados demonstram que a exsanguineotransfusão é eficaz na melhora rápida dos sintomas respiratórios em pacientes com STA grave, sendo uma intervenção crucial em casos que não respondem à transfusão simples (Saylor et al., 2013).

No que diz respeito à segurança, a pesquisa destaca que a exsanguineotransfusão é um procedimento seguro quando realizado corretamente. Não foram observadas complicações relacionadas ao cateter venoso central ou ao próprio procedimento de exsanguineotransfusão. Além disso, todos os pacientes que receberam exsanguineotransfusão necessitam de oxigênio suplementar, mas apenas um pequeno número deles precisou de ventilação mecânica, e não houve mortes registradas durante o estudo. Estes resultados indicam que a exsanguineotransfusão pode ser realizada com segurança em pacientes pediátricos com STA, proporcionando uma alternativa viável e segura em casos graves (Saylor et al., 2013).

Uma outra análise conduzida no Centro Médico Montefiore, onde foi implementada uma intervenção abrangente para melhorar os desfechos clínicos de pacientes com anemia falciforme, incluiu a formação de uma equipe dedicada composta por enfermeiros, assistentes sociais e médicos especializados, focada tanto no atendimento ambulatorial quanto no hospitalar. Este estudo retrospectivo comparou os desfechos clínicos antes e

depois da intervenção, oferecendo dados valiosos sobre o impacto da exsanguinotransfusão como parte de um manejo integrado (Srvanathi et al., 2017).

Em termos de segurança, o estudo revelou que apenas 67% dos casos confirmados de STA necessitaram de transfusão sanguínea, e apenas 21% desses casos necessitaram de exsanguineotransfusão. A baixa taxa de necessidade de exsanguineotransfusão sugere que o procedimento foi utilizado de maneira seletiva e eficiente, principalmente nos casos mais graves que não responderam adequadamente à transfusão simples. Além disso, a análise mostrou que não houve aumento significativo nas complicações graves relacionadas ao procedimento de exsanguineotransfusão. Apenas uma morte relacionada à STA foi registrada durante o período do estudo, o que indica que a intervenção foi geralmente segura e eficaz na redução da mortalidade associada à STA (Srvanathi et al., 2017).

CONCLUSÃO

A exsanguinotransfusão tem se mostrado uma intervenção eficaz e segura no tratamento da síndrome torácica aguda (STA) em pacientes com anemia falciforme. Os estudos revisados destacam a eficácia do procedimento em reduzir rapidamente os níveis de hemoglobina S (HbS), melhorando significativamente os parâmetros clínicos e facilitando uma recuperação rápida dos sintomas respiratórios graves. Além de aliviar os sintomas agudos, a exsanguinotransfusão desempenha um papel preventivo, reduzindo a incidência de episódios recorrentes de STA e outras complicações graves como hipertensão pulmonar e fibrose.

Em termos de segurança, a maioria dos pacientes tolerou bem o procedimento, com poucas complicações significativas. As reações transfusionais leves, como febre e urticária, foram manejadas com sucesso, e os casos de alo sensibilização foram minimizados por meio de estratégias adequadas de tipagem sanguínea e monitoramento contínuo. A ausência de complicações graves em vários estudos reforça a exsanguinotransfusão como uma opção viável para o manejo de STA grave. A implementação de protocolos clínicos especializados e a formação de equipes multidisciplinares podem melhorar ainda mais os desfechos clínicos, proporcionando um tratamento integrado e coordenado para pacientes com anemia falciforme.

REFERÊNCIAS

- BASISHVILI, G. et al. Comprehensive management reduces incidence and mortality of acute chest syndrome in patients with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, v. 93, n. 3, p. E64-E67, 1 mar. 2018.
- HAN, H.; HENSCH, L.; TUBMAN, V. N. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. *Hematology*, v. 2021, n. 1, p. 696-703, 10 dez. 2021.
- LAURIE, G. A. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Internal Medicine Journal*, v. 40, n. 5, p. 372-376, maio 2010.
- LIEM, R. I.; O'GORMAN, M. R.; BROWN, D. L. Effect of red cell exchange transfusion on plasma levels of inflammatory mediators in sickle cell patients with acute chest syndrome. *American Journal of Hematology*, v. 76, n. 1, p. 19-25, 2004
- LINDER, G. E.; CHOU, S. T. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica*, v. 106, n. 7, 1 abr. 2021.
- MILLER, S. T. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*, v. 117, n. 20, p. 5297-5305, 15 mar. 2011.
- MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, v. 6, n. 7, 21 jul. 2009.
- RICHARDSON, W. S. et al. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP journal club*, v. 123, n. 3, p. A12-13, 1 nov. 1995.
- SAYLORS, R. L. et al. Comparison of automated red cell exchange transfusion and simple transfusion for the treatment of children with sickle cell disease acute chest syndrome. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 60, n. 12, p. 1952-1956, 2 set. 2013.
- SMITH, J. A. et al. Process mapping of the urgent red cell exchange procedure for patients with severe complications of sickle cell disease at a centralized hemapheresis service. *Journal of Clinical Apheresis*, v. 35, n. 5, p. 427-434, 1 set. 2020.