

Anemia falciforme e suas manifestações respiratórias

Pulmonary manifestations of sickle cell disease

Ana Karine Vieira¹, Márcia Kanadani Campos², Isabella Aparecida de Araujo³, Graziella Câmara Santos Lopes³, Cássio da Cunha Ibiapina⁴, Sílvia de Sousa Campos Fernandes⁵

RESUMO

A doença falciforme é a enfermidade monogênica mais comum no Brasil, sendo uma afecção sistêmica que potencialmente pode afetar vários órgãos e sistemas. O pulmão é um dos órgãos mais acometidos e as complicações na doença falciforme resultam em significativa morbimortalidade na faixa pediátrica. Nesse contexto, o presente artigo apresenta as principais manifestações respiratórias da doença falciforme, em virtude da importância do diagnóstico precoce e da abordagem inicial por parte dos pediatras, especialmente da síndrome torácica aguda (STA), da hipertensão arterial pulmonar e da associação com a asma brônquica. O conhecimento por parte dos pediatras da abordagem adequada das manifestações respiratórias citadas no presente artigo de revisão é fundamental para o sucesso do tratamento, sendo também relevante o atendimento inicial adequado e o manejo do procedimento.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Asma; Síndrome Torácica Aguda.

ABSTRACT

The Sickle Cell Disease is the most common inherited genetic disorder in Brazil being a systemic disease that can powerfully affect several organs and systems. The lungs are one of the most affected and the consequences of the Sickle Cell Disease result in a significant morbid-mortality in pediatric patients and, in this context, the present article presents the main pulmonary manifestations of the stated disease. The article also considers the importance of an early diagnosis and the initial pediatric approach to these manifestations especially in: the Acute Chest Syndrome, Pulmonary Hypertension and the association of Sickle Cell Disease with Asthma. The acknowledgment by the Pediatricians of these respiratory manifestations is fundamental for the success of the treatment, and the initial assessment and adequate management of the procedure are also extremely relevant.

Key words: Sickle Cell Diseases; Asthma; Acute Chest Syndrome.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme é a enfermidade monogênica mais comum no Brasil. Estima-se que o número de indivíduos com o traço falciforme seja de 7.200.000, com prevalência na população geral entre 2 e 8%.¹

É caracterizada por mutação do gene da beta-hemoglobina, que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta-globulina, gerando uma hemoglobina anômala (HbS). Essa hemoglobina é menos solúvel que a hemoglobina normal, quando desoxigenada. A Hb S desoxigenada polimeriza, levando à forma-

¹Hematologista da Fundação Hemominas
²Hematologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
³Acadêmicas de medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
⁴Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
⁵Pneumologista Pediátrica do HC UFMG – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Cássio da Cunha Ibiapina
Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Sala 4061
Belo Horizonte – MG, Brasil
CEP: 30130-100
email: cassioibiapina@terra.com.br

ção de hemácias com forma anômala. Essa forma de foice é mais rígida e densa, com tendência à obstrução da microvasculatura. Há que se considerar, ainda, que as hemácias que contêm Hb S estão constantemente expostas a danos mecânicos que levam ao estado de hemólise intravascular crônica.^{1,2}

Na literatura especializada, existe tendência a dividir a doença falciforme em subfenótipos. Um seria o fenótipo cujos pacientes têm tendência a hiperviscosidade e vaso-oclusão. Esses indivíduos teriam concentração de hemoglobina mais elevada e estariam mais sujeitos a crises álgicas, síndrome torácica aguda e osteonecrose. O outro subfenótipo seria o dos pacientes com tendência a hemólise crônica mais grave e anemia mais acentuada.^{1,2}

A hemólise crônica varia de intensidade de acordo com os genótipos, sendo mais grave na forma homozigota da doença (HbSS) e menos grave nos indivíduos que são afetados concomitantemente pela alfa-talassemia. O grau de hemólise pode ser avaliado pela contagem de reticulócitos, nível de bilirrubina indireta e concentração de desidrogenas láctico. A anemia hemolítica está implicada em algumas complicações da doença falciforme, pois diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico (ON). O ON desempenha importante papel no relaxamento da musculatura endotelial, que leva à vasodilatação, além de exercer efeito antiagregante, antitrombótico e antioxidante. A hemoglobina livre no plasma resultado da destruição eritrocitária consome o ON, gerando meta-hemoglobina e nitrato bioativo. Outro mecanismo que diminui o ON seria a liberação de arginase pelas hemácias lisadas que, por sua vez, quebra a L-arginina, que é um substrato para a formação do ON. Dessa forma, ocorre tendência ao desequilíbrio, com vasoconstrição e conseqüente proliferação endotelial. Ademais, a redução na biodisponibilidade do ON na anemia falciforme está associada a algumas manifestações da doença, como hipertensão pulmonar, priapismo, úlcera de membros inferiores e, possivelmente, acidente vascular isquêmico.³

A doença falciforme é uma afecção sistêmica que potencialmente pode atingir vários órgãos como pulmão, rins, sistema nervoso central e sistema cardiovascular. O pulmão é um dos órgãos mais acometidos e as complicações na doença falciforme resultam em significativa morbimortalidade na faixa pediátrica. Nesse cenário, o presente artigo tem por objetivo apresentar as principais manifestações respiratórias da doença falciforme, em virtude da im-

portância do diagnóstico precoce e da abordagem inicial por parte dos pediatras.

SÍNDROME TORÁCICA AGUDA (STA)

A síndrome torácica aguda (STA) é a segunda causa de hospitalização na doença falciforme e é responsável por até 25% das causas de óbito. Após o primeiro episódio, há muitas chances de recorrência, sendo imperativo o diagnóstico preciso. É importante salientar que episódios repetidos estão associados ao desenvolvimento de doença pulmonar crônica e mortalidade precoce.^{3,4}

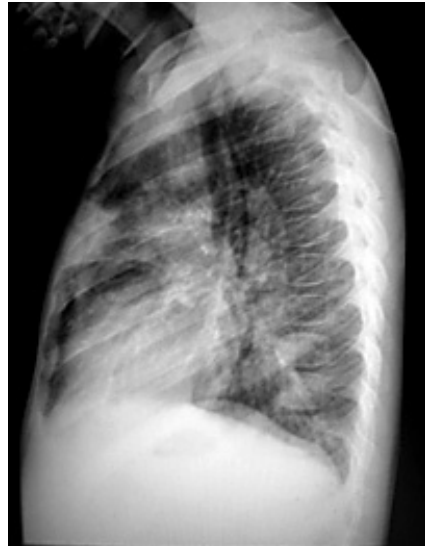
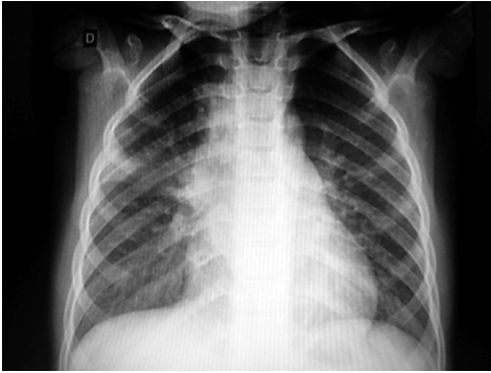
A definição da STA é o aparecimento de um infiltrado pulmonar novo acompanhado de febre e/ou outros sinais e sintomas respiratórios nos pacientes com doença falciforme. A incidência é mais alta nas crianças de menor idade com a forma homozigota (Hb SS), variando entre 3 e 25 por 100 pessoas/ano.⁴

A etiologia é multifatorial, sendo implicadas causas infecciosas e não infecciosas. Nas causas infecciosas, citam-se bactérias, microrganismos atípicos e vírus; nas causas não infecciosas, a embolia gordurosa e o infarto pulmonar. Em elevado número de casos não é possível definir a etiologia.⁴

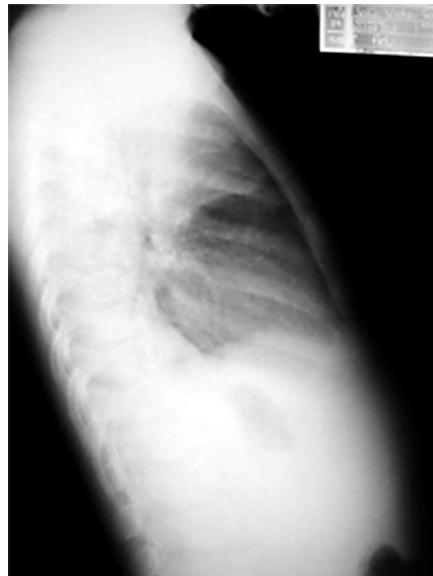
As bactérias mais comumente envolvidas são as *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, porém esse perfil vem se modificando devido à ampla cobertura vacinal para esses patógenos. Série multicêntrica envolvendo acentuado número de pacientes pediátricos e adultos encontrou alta incidência de *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e vírus respiratório sincial.^{4,5}

É importante ressaltar os dados de alguns estudos que demonstram que cerca de 50% dos pacientes com STA são admitidos no hospital por outras causas, sendo a mais comum por crise vaso-oclusiva. Os sintomas da STA apareceram, em média, 2,5 dias após a admissão. A crise álgica pode ser um pródromo da síndrome torácica aguda, sendo necessárias reavaliações clínicas e radiológicas frequentes para identificação precoce da doença. Existe correlação entre síndrome torácica aguda e complicações neurológicas como alteração do estado mental, crises convulsivas e anormalidades neuromusculares. Ademais, aumenta-se o risco de acidente vascular cerebral devido à hipóxia.⁵

As Figuras 1, 2, 3 e 4 ilustram a radiografia inicial à admissão, com evolução para quadro grave de síndrome torácica aguda que, com adequada abordagem, evoluiu muito bem.



Figuras 1 e 2 - Radiografias de tórax em PA e perfil mostrando padrão intersticial peribrônquico com imagem de opacidade em faixa, de aspecto triangular, localizada em segmento lateral do lobo superior direito.



Figuras 3 e 4 - Radiografia de tórax em PA e perfil mostrando opacidade alveolar importante em todo lobo superior direito, com infiltrado intersticial difuso em ambos campos pleuropulmonares e cefalização de fluxo.

O Estudo Cooperativo de Doença Falciforme nos Estados Unidos apresentou dados de mais de 3.751 pacientes portadores de doença falciforme e estudou a síndrome torácica aguda.⁶ Os sintomas mais comumente encontrados foram febre, tosse e dor torácica. A frequência dos sintomas variou conforme as faixas etárias, sendo febre e tosse mais comuns entre as crianças menores (dois a quatro anos), a incidência de dor torácica, dispnéia, calafrios, tosse produtiva e hemoptise foi aumentando com a idade. Os adultos

apresentaram-se mais comumente com crises dolorosas concomitantes ou prévias à STA. Na ausculta pulmonar, os sinais mais encontrados foram crepitações e diminuição do murmúrio respiratório, porém o exame físico foi normal em 35% dos casos. A mortalidade geral foi de 1,8%, com marcante diferença entre as faixas etárias. No grupo com faixa etária abaixo de 20 anos, foi de 1,1% e nos adultos 4,3%.⁶

Em relação ao tratamento ideal, esse tópico ainda não é completamente estabelecido. O uso de cor-

ticosteroide parece ter benefício na síndrome torácica aguda moderada a grave, porém está associada a rebote de crise vaso-oclusiva e alta taxa de reinternação hospitalar. A transfusão sanguínea simples ou exsanguineotransfusão deverá ser realizada em caso de hipoxemia e essa prática parece diminuir o tempo de internação e a chance de reinternação.⁴ Tanto a transfusão simples como a exsanguineotransfusão resultam em melhora da oxigenação, porém deve-se evitar exagerado aumento na concentração de hemoglobina, devido ao risco de elevação da hiperviscosidade sanguínea.

O uso de antibioticoterapia é imperativo, utilizando-se antimicrobiano de espectro ampliado e cobertura para microrganismos atípicos. Deve-se sempre tentar identificar o patógeno envolvido com base em culturas e, nos casos mais graves e com suspeita de embolia gordurosa, a broncoscopia deverá ser realizada.⁶

Os broncodilatadores devem ser usados em pacientes com hiper-reatividade de vias aéreas, sendo que alguns autores sugerem o uso para todos os pacientes.⁶

Quanto à analgesia e à hiper-hidratação, elas devem ser usadas de maneira criteriosa, devido ao risco de piora do quadro clínico. Os narcóticos podem levar a hipoventilação e atelectasia; e a hiper-hidratação ao quadro de congestão pulmonar.⁶

Na literatura existem relatos isolados de uso de inalação de óxido nítrico para os casos refratários, com sucesso.⁶

O diagnóstico preciso de síndrome torácica aguda é extremamente importante, uma vez que a recorrência é muito comum. É interessante salientar que o esquema de hipertransfusão e o uso de hidroxiureia são eficazes na prevenção de novos episódios. O transplante de medula óssea também tem papel promissor nos pacientes mais graves e com muitas recidivas.^{6,7}

A Tabela 1 apresenta o sumário da abordagem a pacientes com STA.

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (HAP)

O avanço no tratamento da doença falciforme levou ao aumento da sobrevida e, conseqüentemente, ao reconhecimento de novas complicações da doença. Entre elas, a hipertensão arterial pulmonar é umas das complicações graves que vêm se tornando

uma das maiores causas de morbimortalidade nos adultos com hemoglobinopatias, incluindo a anemia falciforme e talassemia. Estudos recentes vêm sendo publicados para elucidar o papel da hipertensão pulmonar na faixa etária pediátrica.^{6,7}

Tabela 1 – Sumário da abordagem de pacientes com STA

Tratamento	Recomendação
Oxigenioterapia	Manter saturimetria acima de 92% e/ou $PO_2 > 70$
Analgesia	Usar com cautela
Antibioticoterapia	Bactérias encapsulas <i>Clamydophila pneumoniae</i> e <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Transfusão	Hipóxia persistente $PO_2 < 75$ mmHg ou queda de 25% em relação a PO_2 basal
Exsanguineotransfusão	Nas condições acima citadas para a transfusão nos casos com hemoglobina acima de 8 g/dl
Broncodilatador	Devem ser usados em pacientes com broncoespasmo
Hiper-hidratação	Manter paciente hidratado Atenção aos pacientes predispostos à ICC

A definição da HAP seria aumento na pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar. A prevalência de hipertensão pulmonar diagnosticada por ecocardiografia chega a 30% nos adultos portadores de doença falciforme. Em pesquisas de autópsia, esse número aumenta para 75%.^{3,9} Vários estudos retrospectivos mostram que pacientes com anemia falciforme que tenham hipertensão pulmonar têm pior prognóstico.⁸ O sintoma mais comum é a dispnéia progressiva, que muitas vezes é confundida com a sintomatologia da doença de base.

A hipertensão pulmonar parece representar a manifestação pulmonar da vasculopatia sistêmica encontrada na anemia falciforme juntamente com o priapismo, o acidente vascular cerebral e a falência renal. A fisiopatogenia da hipertensão pulmonar provavelmente está relacionada à hemólise crônica, causando disfunção endotelial e estresse oxidativo/inflamatório, hipóxia crônica, troboembolismo crônico, doença hepática crônica, sobrecarga de ferro e asplenia.⁹

A hemólise crônica leva à diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (ON), que é um radical livre com propriedades biológicas únicas, produzido pela célula endotelial que, em última análise, vai produzir vasodilatação. A hemoglobina livre no plasma, produto da lise eritrocitária, reage com o ON produ-

zindo meta-hemoglobina. Há, conseqüentemente, limitação da vasodilatação. A vaconstrição leva ao estresse oxidativo/inflamatório e angiogênese. Outro mecanismo seria a liberação de arginase a partir da destruição eritrocitária que metaboliza a L. arginina para a produção de ON. É interessante observar que estudos iniciais sugerem que o uso de arginina parece melhorar a hipertensão pulmonar em pacientes com doença falciforme. Esses mecanismos contribuem para o desenvolvimento progressivo da vasculopatia da doença falciforme, caracterizada por vasoconstrição, hiperplasia da camada íntima e muscular endotelial e trombose.³

A esplenectomia parece ser um fator de risco de desenvolvimento da hipertensão pulmonar. A retirada do baço ou a asplenia funcional aumenta a circulação de mediadores plaquetários e eritrocitários, que levariam à ativação plaquetária com adesão ao endotélio vascular e trombose.⁸ O priapismo também foi identificado como fator de risco de HP, na verdade podendo ser tão somente uma associação de quadros clínicos com base fisiopatológica comuns.^{8,9}

Atualmente, vem-se tentando realizar métodos de *screening* para detecção precoce da hipertensão pulmonar. Um deles é a medida de velocidade do jato de regurgitação da tricúspide (JRT) para estimar-se a pressão arterial pulmonar sistólica. É uma medida simples, com boa correlação com a medida da pressão arterial pulmonar através do cateterismo cardíaco direito, que é o padrão-ouro para o diagnóstico. A JRT > 2,5 m/s corresponde à pressão arterial sistólica de 30 mmHg, que é o proposto para a definição de hipertensão pulmonar. Para a realização dessa medida, o paciente deve estar em estado clínico estável, sem ter tido eventos agudos da doença falciforme, como crises vaso-oclusivas ou síndrome torácica aguda nas últimas semanas.⁸

Estudos conduzidos na população adulta evidenciaram que JRT > 2,5 m/s foi marcador independente de risco de morte, com risco relativo de 10,1 em relação aos pacientes com JRT < 2,5m/s.¹⁰

A prevalência e a evolução do aumento da velocidade de regurgitação na tricúspide (JRT > 2,5 m/s) na infância ainda vêm sendo estudadas. Minniti *et al.*¹¹ analisaram o perfil ecocardiográfico de 600 crianças e adolescentes (< 20 anos) norte-americanas portadoras de anemia falciforme e encontraram JRT > 2,6 m/s em 11%. Em relação aos sinais de hemólise crônica, eles encontram-se aumentados (contagem elevada de reticulócitos, LDH, transaminases e concentração de

bilirrubina indireta aumentada). Achado de hipóxia, isoladamente, também estava associado ao aumento da JRT.¹⁰ Numa perspectiva semelhante, estudo conduzido por Colombatti *et al.*¹² acompanhou 75 crianças abaixo de 10 anos com doença falciforme. Encontrou-se prevalência de 21,6% de JRT > 2,5m/s.¹³ Essa prevalência, mais alta que a do estudo anterior, provavelmente pode ser explicada pela população estudada, que era composta de 85% de imigrantes africanos. É amplamente conhecido que a doença falciforme tem ampla variação fenotípica entre as populações. Alguns grupos étnicos expressam mais gravidade das manifestações da doença. É importante salientar que este estudo, oportuno e original, acompanhou população de crianças mais jovens, sugerindo que os sinais de hipertensão pulmonar aparecem de maneira precoce na infância, diferentemente do que era descrito na literatura. Dessa forma, recomendou-se a realização anual da ecocardiografia a partir de três anos para todas as crianças com doença falciforme.¹³

A Tabela 2 apresenta o sumário da abordagem de pacientes com HAP.

Tabela 2 – Sumário da abordagem de pacientes com HAP

Diagnóstico	Recomendação
Ecocardiografia	Anual
Teste de caminhada em 6 minutos	Ainda não validado para hemoglobinopatias, porém pode ser usado para acompanhamento, após instituição do tratamento
Exames laboratoriais	Afastar doenças do colágeno Sorologias para as hepatites virais e HIV Função hepática, cinética de ferro
Cintilografia pulmonar	Avaliação do tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo
Oximetria noturna	Identificação da desaturação noturna
Cateterismo cardíaco	Medida direta da pressão da artéria pulmonar

O tratamento da hipertensão pulmonar na anemia falciforme ainda é pouco estudado. Existem dificuldades de se utilizarem fármacos específicos para a hipertensão pulmonar, devido às particularidades fisiopatológicas da anemia falciforme, como baixa concentração de hemoglobina e alto débito cardíaco. Deve-se sempre enfatizar o caráter preventivo, com a identificação precoce dos sinais de hipertensão pulmonar. É possível, então, adotar medidas para diminuição da hemólise, como o uso de hidroxiureia e hipertransfusão crônica.⁹

Asma brônquica e doença falciforme

O diagnóstico de asma brônquica em pacientes com doença falciforme está associado ao aumento de crises alérgicas, síndrome torácica aguda e morte. Dessa forma, torna-se evidente a importância do diagnóstico precoce e adequado, objetivando otimização do tratamento profilático.¹²

Estudos demonstram que crianças com asma brônquica têm risco aumentado de desenvolver síndrome torácica aguda quando admitidas no hospital com crise alérgica.¹³ Essa relação de asma e síndrome torácica aguda não está tão bem documentada na população adulta. A explicação é que se trata, provavelmente, de duas doenças inflamatórias. A inflamação das vias aéreas da asma levaria à potencialização da inflamação vascular resultando em vaso-oclusão. Outro ponto levantado seria a baixa ventilação/perfusão, levando à hipóxia e, conseqüentemente, à vaso-oclusão.^{12,14}

Na revisão bibliográfica realizada não foram encontrados protocolos ou guias de tratamento específicos de manejo da asma brônquica na anemia falciforme, porém, devido à importância dessa associação, há recomendação de avaliação criteriosa de asma tanto para adultos quanto para crianças com anemia falciforme.^{15,16}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

São inegáveis os avanços que propiciaram longevidade e qualidade de vida às pessoas com a condição^{17,22}, principalmente nos últimos cinco anos, com a implementação das ações da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme.¹⁸ Entretanto, é importante salientar que os conhecimentos, por parte dos pediatras, da abordagem adequada das manifestações respiratórias citadas no presente artigo de revisão são fundamentais para o sucesso do tratamento, especialmente na abordagem a intercorrências clínicas, quando o atendimento inicial é geralmente feito pelos pediatras. O manejo adequado é peça chave para o sucesso do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr*. 2010; 86(4):256-8.

2. Kato JG, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007; 21(1):37-47.
3. Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:51-7.
4. Stouse JJ, Takemotto CM, Keefer ND, Kato GJ, Casella JF. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 May; 50(5):1006-12.
5. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, *et al*. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000; 342:1855-64.
6. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood*. 1999; 89(5):1787-92.
7. Taylor C, Carter F, Poulouse J, Rolle S, Babu S, Crichtow S. Clinical presentation of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 2004; 80:346-9.
8. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 2003; 79:348-90.
9. Machado FRP. Sickle Cell anemia-associated pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(5):583-91.
10. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, *et al*. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:886-95.
11. Minniti CP, Sable C, Campbell A, Rana S, Ensing G, Dham N, *et al*. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematology*. 2009; 94(3):340-7.
12. Colombatti R, Maschietto N, Varoto E, Grison A, Garazzina N, Carli M, Milanese O, Sainati L. Pulmonary hypertension in sickle cell disease children under 10 years of age. *Br J Haematol*. 2010; 150(5):601-9.
13. Kato JG, Onyekwerekwe CO, Gladwin TM. Pulmonary hypertension in Sickle Cell Disease: relevance in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 24(3):159-70.
14. Field JJ, DeBaun MR. Asthma and sickle cell disease: two distinct diseases or part of the same process? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:45-53.
15. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2006 Nov; 108(9):2923-7.
16. Field JJ, Macklin EA, Yan Y, Strunk RC, DeBaun MR. Sibling history of asthma is a risk factor for pain in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2008 Nov; 83(11):855-7.
17. Souza LCNA, Viegas CAA. Quality of sleep and pulmonary function in clinically stable patients with sickle cell disease. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(3):275-81.
18. Prabhakar H, Haywood C, Molokie R. Sickle cell disease in the United States: Looking back and forward at 100 years of progress in management and survival. *Am J Hematol*. 2010 May; 85(5):346-53.
19. Cançado RD, Jesus JA. Sickle Cell Disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29(3):203-6.

20. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010 Apr; 115:3447-52.
 21. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stomatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adults patients with sickle cell syndromes: result of 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010; 115:2354-63.
 22. Stouse JJ, Lanzkrons S, Beach MC, Haywood C, Park M, Witkop C, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics*. 2008 Dec; 122(6):1332-42.
-