

Estudo Caso-Controlo de Fatores de Risco Para Síndrome Torácica Aguda em Crianças com Doença de Células Falciformes e Crise Vaso-Oclusiva

Case-Control Study on Risk Factors For Acute Chest Syndrome in Children With Sickle Cell Disease and Vaso-Occlusive Crisis

Ana Teresa Soares¹, Joana Matias¹, Catarina Couto¹, Sofia Fraga¹, Ana Tavares², Manuela Braga¹, João Franco¹

1. Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

2. Serviço de Pediatria, Hospital de Cascais, Cascais, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:312-8

Resumo

Introdução: A síndrome torácica aguda é uma complicação frequente da doença de células falciformes associada a morbidade e mortalidade significativas.

Métodos: Estudo descritivo retrospectivo, caso-controlo, de uma amostra de conveniência de crianças com doença de células falciformes seguidas em consulta de hematologia pediátrica num hospital distrital entre janeiro de 2008 e junho de 2013. Foram incluídos todos os internamentos por crises vaso-oclusivas e considerados casos os internamentos por crises vaso-oclusivas com diagnóstico de síndrome torácica aguda após a admissão e controlos os restantes internamentos por crise vaso-oclusiva.

Resultados: Registaram-se 77 internamentos (35 crianças), nove nos casos e 68 nos controlos. Em análise univariada, a asma (44% vs 12%), síndrome torácica aguda prévia (67% vs 29%), menor hemoglobina basal e na admissão ($7,7 \pm 0,5$ g/dL vs $8,1 \pm 0,7$ g/dL) ou maior decréscimo no internamento ($-1,1 \pm 0,9$ g/dL vs $-0,6 \pm 0,6$), proteína C reativa mais elevada ($8,0 \pm 9,7$ mg/dL vs $3,1 \pm 4,6$ mg/dL) e analgesia com morfina (78% vs 43%) foram mais frequentes nos casos. Em análise multivariada, a asma, proteína C reativa mais elevada e analgesia com morfina mantiveram associação independente significativa com o desenvolvimento de síndrome torácica aguda. Uma análise *post hoc* sugere que a forma de administração da morfina poderá influenciar o risco de ocorrência de síndrome torácica aguda.

Discussão: Verificou-se associação entre asma, valor de proteína C reativa e analgesia opioide à ocorrência de síndrome torácica aguda. Antecedentes de síndrome torácica aguda e menor valor de hemoglobina são potenciais fatores de risco adicionais. A forma de administração dos opioides poderá influenciar o seu efeito no risco de ocorrência de síndrome torácica aguda.

Palavras-chave: Analgésicos Opioides/administração & dosagem; Anemia Falciforme/complicações; Arteriopatias Oclusivas; Criança; Dor/tratamento farmacológico; Fatores de Risco; Síndrome Torácica Aguda

Abstract

Background: Acute chest syndrome is a frequent complication of sickle cell disease and is associated with significant morbidity and mortality.

Methods: This was a retrospective descriptive case-control study, using a convenience sample of children with sickle cell disease followed in a paediatric haematology outpatient clinic at a secondary care hospital between January 2008 and June 2013. All inpatient hospital admissions due to vaso-occlusive crisis were included. Patients who developed acute chest syndrome after admission were defined as cases, while all other admissions were considered controls.

Results: We report 77 admissions (35 children) – nine cases and 68 controls. In univariate analysis asthma (44% vs 12%), previous acute chest syndrome (67% vs 29%), lower mean haemoglobin levels (baseline and on admission) (7.7 ± 0.5 g/dL vs 8.1 ± 0.7 g/dL) or larger drop during hospitalisation (-1.1 ± 0.9 g/dL vs $-0.6 \pm$

0.6 g/dL), higher C-reactive protein (8.0 ± 9.7 mg/dL vs 3.1 ± 4.6 mg/dL) and morphine use (78% vs 43%) were more frequent in cases. In multivariate analysis, asthma, higher C-reactive protein and morphine use maintained a significant independent association with acute chest syndrome. A post-hoc analysis suggests that the route of morphine administration may influence the risk of acute chest syndrome.

Discussion: We found an association between the occurrence of acute chest syndrome and asthma, C-reactive protein at admission and opioid analgesic therapy. A previous history of acute chest syndrome and lower haemoglobin levels were additional potential risk factors. The route of opioid administration may influence its effect on the risk of developing acute chest syndrome.

Keywords: Acute Chest Syndrome; Anemia, Sickle Cell/ complications; Arterial Occlusive Diseases; Child; Analgesics, Opioid/administration & dosage; Pain/drug therapy; Risk Factors

Introdução

A síndrome torácica aguda (STA) é uma das complicações mais frequentes e graves da doença de células falciformes (DCF), sendo atualmente a principal causa de mortalidade e segunda causa de hospitalização em crianças com DCF em países desenvolvidos.¹⁻³ Trata-se de uma síndrome heterogênea e embora a infecção respiratória viral ou bacteriana seja a etiologia mais frequente em crianças, outros mecanismos estão frequentemente implicados tais como isquemia e enfarte pulmonar resultante de fenómenos vaso-oclusivos, embolia gorda e hipoventilação alveolar.^{1,3-7} Define-se pelo aparecimento de um infiltrado pulmonar *de novo* na radiografia de tórax, associado a sinais clínicos de doença respiratória e/ou hipoxemia, ocorrendo em 15%-43% das crianças com DCF.^{5,8} Pode surgir em crianças previamente assintomáticas ou como complicação no decurso de um internamento por crise vaso-oclusiva (CVO) ou outra complicação aguda.^{2,8} O aparecimento de STA agrava a morbidade e aumenta o risco de mortalidade, admissão em cuidados intensivos e ventilação mecânica, e prolonga significativamente o internamento.^{8,9}

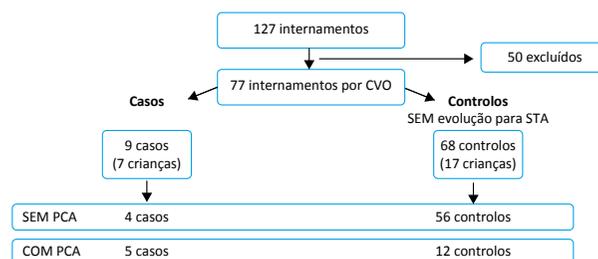
Os fatores de risco para STA, caracterizados a partir de estudos realizados em adultos, são essencialmente não modificáveis e incluem homozigotia S, menor percentagem de hemoglobina fetal (Hb F), maior percentagem de Hb S, maior leucocitose basal, presença de comorbilidades como asma e roncopia, e antecedentes de CVO frequentes e/ou STA prévio.^{2,10} O tratamento com hidroxiureia pode ser um fator preventivo.¹¹ A utilização de analgésicos opioides, fundamental no controlo da dor em doentes internados por CVO, tem sido no entanto associada a maior incidência de STA, com provável relação dose-efeito.^{1-3,9-12} Diversos estudos concluem que a administração de morfina através de analgesia controlada pelo paciente (PCA) em doentes adultos com DCF proporciona analgesia igualmente eficaz, com menor dose cumulativa de morfina e menor incidência de efeitos adversos. No entanto, o seu impacto em crianças com DCF e na incidência de STA não é conhecido.^{1,2} A inspirometria poderá também ser eficaz na prevenção de STA perante a necessidade de analgesia opioide.^{2,4,11,13,16}

Os fatores de risco para STA em crianças internadas por CVO estão insuficientemente caracterizados na literatura, já que a maioria dos dados provém de estudos que não incidiram especificamente sobre esta faixa etária.^{3,10} O presente estudo teve como objetivo identificar fatores de risco associados a evolução para STA em crianças com DCF internadas por CVO, incluindo a administração de analgésicos opioides.

Métodos

Estudo descritivo de análise retrospectiva tipo caso-controlo, baseado numa amostra de conveniência de crianças com DCF seguidas em consulta de hematologia pediátrica de um hospital distrital, entre janeiro de 2008 e junho de 2013, com um mínimo de três anos de seguimento no período considerado. Na urgência pediátrica são observadas e internadas todas as crianças e adolescentes com complicações agudas de DCF em seguimento na referida consulta. O hospital dispõe ainda de unidade de cuidados intensivos pediátricos onde poderão ser admitidas em caso de insuficiência respiratória com eventual necessidade de ventilação assistida. Foram identificados todos os internamentos hospitalares e registados os respetivos diagnósticos de admissão. Foram incluídos no estudo todos os internamentos por CVO no período considerado, sendo excluídos os internamentos por outros diagnósticos, designadamente STA na admissão (Fig. 1). Considerou-se o diagnóstico de STA em crianças internadas por CVO, com aparecimento de um infiltrado pulmonar *de novo* na radiografia de tórax, associado a sinais clínicos de doença respiratória e/ou hipoxemia. Cada internamento foi considerado individualmente. A partir dos processos clínicos hospitalares foram colhidos os seguintes dados:

- Para caracterização de base: idade, género, genótipo, história prévia de CVO e STA, presença de asma ou roncopia, valor basal de hemoglobina e leucócitos, percentagem de hemoglobinas F e S, tratamento com hidroxiureia;
- Relativos ao internamento: febre, localização e intensidade da dor, valores de hemoglobina, proteína C reativa (PCR) e leucócitos na admissão hospitalar e ao longo do internamento;
- Sobre o tratamento e resultado final: analgésicos opioides - fármaco, dose administrada e modalidade, nomeadamente PCA - antibióticos, inspirometria, oxigénio suplementar, admissão em cuidados intensivos, ventilação mecânica, duração do internamento, mortalidade.



CVO - crise vaso-oclusiva; PCA - patient-controlled analgesia; STA - Síndrome torácica aguda.

Figura 1. Fluxograma de amostragem e estratificação pelo uso de analgesia controlada pelo paciente.

De acordo com o protocolo de analgesia em vigor, a administração de analgésico deve ser efetuada logo após admissão na urgência pediátrica, sendo utilizadas escalas de dor validadas para a idade e desenvolvimento na seleção do fármaco (paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides, morfina) e na monitorização da eficácia analgésica e ajuste terapêutico. A administração de morfina é inicialmente feita em *bolus* (100 µg/kg, repetidos sempre que necessário) mantendo esquema regular de analgésicos não opioides. Perante necessidade de administração frequente de morfina, é solicitada a colaboração da unidade de dor, que avalia a indicação e faz prescrição individualizada de PCA de morfina (perfusão basal, *bolus* a pedido do doente / cuidadores e tempo de *lock-out*, isto é, o intervalo de tempo mínimo até que possa ser administrado outro *bolus*). As crianças sob PCA mantêm monitorização cardiorrespiratória contínua na enfermaria de pediatria, são incentivadas a praticar inspirometria regular e são reavaliadas periodicamente para aferir a eficácia da analgesia prescrita e evolução clínica.

Para análise dos fatores de risco, foram considerados casos os internamentos por CVO com diagnóstico de STA após a admissão, e controlos os restantes internamentos por CVO, o que significa que a mesma criança poderia ser incluída como caso ou como controlo em diferentes internamentos, dependendo da evolução para STA no internamento em questão. Efetuou-se análise estatística através do *software* IBM SPSS Statistics, versão 21, com recurso a análise univariada entre a variável dependente (STA) e as variáveis independentes mencionadas, aplicando o teste de qui-quadrado ou teste de Fisher (variáveis discretas) e o teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas). As variáveis com associação identificada foram submetidas a análise multivariada num modelo de regressão logística (*backward* condicional). A análise *post hoc* realizada justificou-se com base na necessidade de controlar o viés de indicação para analgesia opioide em crianças com CVO mais grave e, conseqüentemente, maior risco de evolução para STA, bem como pela verificação de registos incompletos de escalas de dor nos processos clínicos. Consistiu na repetição das análises após estratificação da amostra de acordo com a realização de PCA (por critério clínico). Foi considerado um limiar de significância de 0,10.

Resultados

No período considerado, identificaram-se 127 internamentos, de 35 crianças seguidas regularmente em consulta de hematologia pediátrica (Fig. 1), todas com

genótipo Hb SS. Excluíram-se 50 internamentos por apresentarem outros diagnósticos de admissão, nomeadamente STA. Dos 77 internamentos por CVO, consideraram-se casos os internamentos por CVO complicados com evolução para STA (nove internamentos, sete crianças) e controlos os restantes internamentos (68 internamentos, 17 crianças). O tempo médio entre a admissão e o diagnóstico de STA nos casos foi de 2,4 dias, sendo de 1,7 dias nos casos sem PCA em curso e de 4,0 dias nos doentes sob PCA ($p = 0,126$).

Os principais elementos clínico-laboratoriais e de tratamento nos dois grupos são comparados na Tabela 1. Em análise univariada verificou-se que antecedentes pessoais como asma [44% vs 12%; *odds ratio* (OR) 16,0 (intervalo de confiança (IC) 90% 1,7-21,3)] ou história prévia de STA [67% vs 29%; OR 4,8 (IC 90% 1,4-16,7)] se revelaram mais frequentes nos casos. Valores médios inferiores de hemoglobina basal e na admissão foram também documentados nos casos [7,7 ± 0,5 g/dL vs 8,1 ± 0,7 g/dL; OR 0,9 (IC 90% 0,8-1,0)], bem como um maior decréscimo de hemoglobina entre a admissão e o *nadir* no decurso do internamento [-1,1 ± 0,9 g/dL vs -0,6 ± 0,6 g/dL; OR 0,9 (IC 90% 0,8-1,0)]. Valores médios superiores de proteína C reativa na admissão também se associaram a ocorrência de STA [8,0 ± 9,7 mg/dL vs 3,1 ± 4,6 mg/dL; OR 1,1 (IC 90% 1,0-1,2)]. No que se refere à analgesia instituída, observou-se nos casos maior frequência de administração de morfina (em qualquer modalidade) [78% vs 43%; OR 4,7 (IC 90% 1,2-18,9)]. Outros fatores como género, idade, história de roncopatia, valor de hemoglobina fetal, terapêutica com hidroxíureia e localização da dor não apresentaram neste estudo uma associação significativa com o desenvolvimento de STA. Não foi possível avaliar a realização de inspirometria dada a ausência dessa informação em muitos processos clínicos.

Em análise multivariada (Tabela 1), verificou-se que apenas os antecedentes de asma [OR 9,2 (IC 90% 2,1-40,2)], o valor de PCR na admissão [OR 1,2 (IC 90% 1,1-1,3)] e a analgesia com morfina [OR ajustada 11,1 (IC 90% 1,8-67,7)] mantiveram uma associação independente significativa ao desenvolvimento de STA.

Estratificação da amostra pelo uso de PCA

Foi instituída analgesia sob a forma de PCA de morfina num total de 17 internamentos. A estratificação da amostra segundo o uso de PCA foi previamente esquematizada na Fig. 1.

No estrato sem PCA (quatro casos e 56 controlos), verificou-se uma associação independente da ocorrência de STA com história prévia de STA [75% vs 23%; OR 14,1 (IC 90% 1,5-125,0); $p = 0,052$] e PCR na admissão

[10,0 ± 9,6 mg/dL vs 3,4 ± 4,9 mg/dL; OR 1,2 (IC 90% 1,0-1,3); $p = 0,042$]. A asma e a hemoglobina (valor na admissão e decréscimo após a admissão) seguiram uma distribuição semelhante à da amostra não estratificada, mas não apresentaram uma associação independente significativa à variável dependente.

No estrato sob PCA (cinco casos e 12 controlos), em análise univariada apenas o decréscimo de hemoglobina relativamente ao valor basal intercrise apresentou uma associação significativa com o desenvolvimento de STA [-1,6 ± 0,4 g/dL vs -0,8 ± 1,2 g/dL; OR 0,9 (IC 90% 0,8-1,0); $p = 0,037$] (Fig. 2). As restantes variáveis seguiram uma distribuição semelhante à da amostra não estratificada. A análise multivariada não teve poder estatístico para evidenciar associações independentes à ocorrência de STA. Quanto à analgesia neste estrato, observaram-se doses médias diárias de morfina tendencialmente superiores nos casos (1328 µg/kg/dia vs 982 µg/kg/dia; $p = 0,399$) (Fig. 3). Após dividir essa dose diária pela sua forma de administração na PCA (perfusão contínua ou

bolus acionados pelos doentes), observou-se que a dose média diária de morfina administrada em perfusão contínua foi tendencialmente inferior no grupo dos casos (292 µg/kg/dia vs 437 µg/kg/dia; $p = 0,268$) e que, inversamente, a dose administrada em *bolus* foi superior (1036 µg/kg/dia vs 545 µg/kg/dia; $p = 0,246$), embora tal diferença se situe abaixo do limiar de significância. Verificou-se ainda uma ocorrência mais frequente de STA nas 24 horas subsequentes à dose diária mais elevada de morfina.

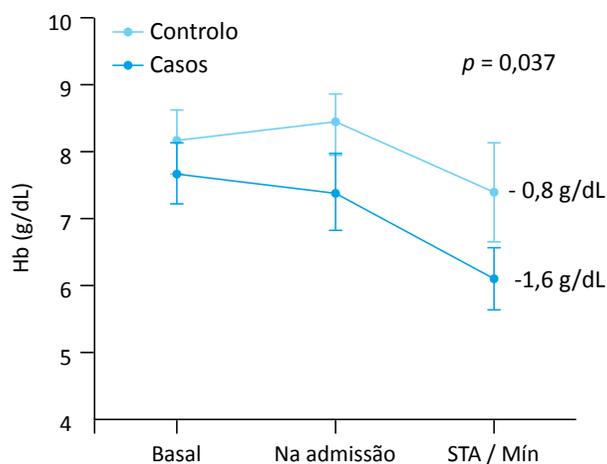
No que respeita à evolução durante o internamento, verificou-se ser tendencialmente mais grave nos casos de STA sob PCA relativamente aos restantes casos, designadamente maior necessidade de oxigenoterapia com fração inspirada de oxigénio (FiO₂) superior a 30% (3/5 vs 0/4 casos, $p = 0,200$), ventilação mecânica invasiva (1/5 vs 0/4 casos; $p = 0,778$) e duração média de internamento (10,6 ± 2,7 dias vs 7,7 ± 2,1 dias; $p = 0,001$), embora apenas esta última tenha sido estatisticamente significativa. Não se verificaram óbitos.

Tabela 1. Associação de variáveis à ocorrência de síndrome torácica aguda em casos e controlos - análise univariada e multivariada

Variáveis	Casos (n = 9) n (%) ou média ± DP	Controlos (n = 68) n (%) ou média ± DP	OR (IC 90%)	OR ajustada (IC 90%)
Sexo masculino	4 (44%)	21 (31%)	1,8 (0,5-5,8) $p = 0,662$	2,2 (0,3-14,9) $p = 0,494$
Idade (anos)	9,1 ± 5,3	8,6 ± 4,7	1,0 (0,9-1,1) $p = 0,627$	1,1 (0,8-1,4) $p = 0,580$
Roncopatia	4 (44%)	14 (21%)	3,1 (0,9-10,3) $p = 0,112$	1,8 (0,1-25,5) $p = 0,728$
Asma brônquica	4 (44%)	8 (12%)	6,0 (1,7-21,3) $p = 0,011$	9,2 (2,1-40,2) $p = 0,014$
STA prévia	6 (67%)	20 (29%)	4,8 (1,4-16,7) $p = 0,026$	2,2 (0,3-14,9) $p = 0,494$
Hb basal (g/dL)	7,7 ± 0,5	8,1 ± 0,7	0,9 (0,8-1,0) $p = 0,093$	0,9 (0,8-1,0) $p = 0,305$
Hb fetal (%)	7,8 ± 4,4%	8,1 ± 6,2%	1,0 (0,9-1,1) $p = 0,800$	1,0 (0,8-1,2) $p = 0,955$
Hidroxiureia	5 (56%)	38 (56%)	1,0 (0,3-3,2) $p = 0,985$	2,3 (0,5-10,4) $p = 0,364$
CVO localizada ao tronco	1 (11%)	5 (8%)	1,6 (0,5-5,1) $p = 0,703$	2,5 (0,4-15,6) $p = 0,494$
Hb na admissão (g/dL)	7,7 ± 0,8	8,2 ± 0,9	1,0 (0,9-1,1) $p = 0,215$	0,9 (0,8-1,1) $p = 0,544$
Decréscimo Hb (g/dL) *	-1,1 ± 0,9	-0,6 ± 0,6	0,9 (0,8-1,0) $p = 0,066$	0,9 (0,8-1,0) $p = 0,188$
PCR na admissão (mg/dL)	8,0 ± 9,7	3,1 ± 4,6	1,1 (1,0-1,2) $p = 0,025$	1,2 (1,1-1,3) $p = 0,010$
Morfina	7 (78%)	29 (43%)	4,7 (1,2-18,9) $p = 0,065$	11,1 (1,8-67,7) $p = 0,028$

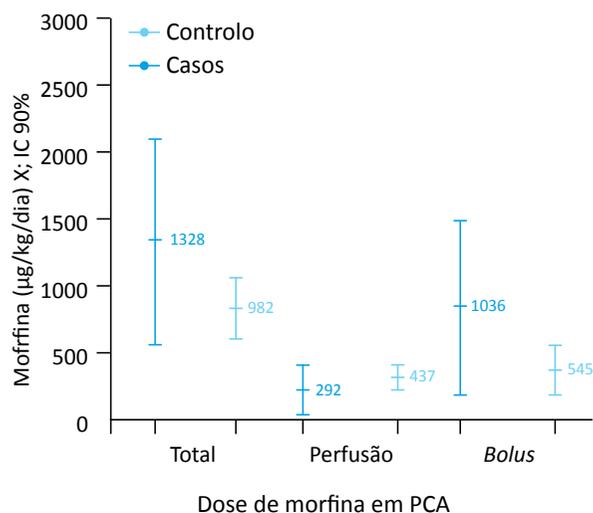
* Decréscimo do valor de hemoglobina entre a admissão e a ocorrência de STA (casos) ou o nadir do internamento (controlos).

CVO - crise vaso-oclusiva; DP - desvio padrão; Hb - hemoglobina; IC - intervalo de confiança; OR - odds ratio; PCR - proteína C reativa; STA - síndrome torácica aguda.



Hb – hemoglobina; Mín – mínimo de hemoglobina verificado previamente à STA (casos) ou nadir do internamento (controles); PCA – patient-controlled analgesia; STA – síndrome torácica aguda.

Figura 2. Evolução do valor médio de hemoglobina no grupo de crianças sob analgesia controlada pelo paciente.



PCA – patient-controlled analgesia.

Figura 3. Distribuição das doses médias de morfina administradas em analgesia controlada pelo paciente (µg/kg/dia).

Discussão

Tanto quando é do conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo exclusivamente dedicado à caracterização de fatores de risco para o desenvolvimento de síndrome torácica aguda em crianças com doença de células falciformes internadas por crise vaso-oclusiva. Os fatores de risco previamente reconhecidos na literatura foram identificados a partir de estudos realizados em adultos, em episódios de STA como diagnóstico de admissão (que poderá ter etiologia e fisiopatologia parcialmente distintas) e/ou sobre fatores específicos, nomeadamente sobre o papel dos analgésicos opioides.^{2,3,9,10}

Este estudo reforça a associação de fatores de risco como asma brônquica, valor de PCR na admissão, e necessidade de analgesia opioide com morfina, à ocorrência de STA durante o internamento. Outros fatores, como antecedentes de STA ou um menor valor de hemoglobina basal seguido de queda mais acentuada após a admissão, poderão também influenciar esse risco em idade pediátrica. Por outro lado, género e idade, antecedentes de roncopia, valor de hemoglobina fetal, terapêutica com hidroxiureia e localização da dor não apresentaram associação aparente ao desenvolvimento de STA no presente estudo. Os fatores identificados parecem convergir na hipótese de que fenómenos amplificados de hipoxia tecidual / falciformação / vaso-oclusão estarão na base da ocorrência de STA na maioria destas crianças, com eventual modulação por alterações estruturais e inflamatórias do aparelho respiratório e circulação pulmonar. Adicionalmente, a hipoventilação associada ao trinómio dor / analgesia com efeito sedativo / imobilidade poderá agir como precipitante numa situação de risco de base aumentado.^{2-3,13,14} A suscetibilidade individual influenciará também esse risco, já que foi possível verificar que num conjunto de 35 crianças em período superior a cinco anos e com 77 internamentos por CVO, apenas uma minoria (7/35) teve STA em algum desses internamentos. Embora careça de poder estatístico suficiente, o presente estudo sugere uma associação entre a dose, forma e sequência temporal da administração de opioides, a evolução para STA e a gravidade da mesma. Essa associação foi já descrita em várias publicações mas está insuficientemente caracterizada, e o presente estudo abre algumas possibilidades de investigação futura.^{1-2,9} Salienta-se a potencial relevância da proporção de morfina administrada em perfusão contínua ou em bolus intermitentes. O impacto desse fator pode ser amplificado em situações de recurso preferencial a PCA (como é o caso do protocolo da instituição onde se realizou o estudo), sobretudo se combinar perfusões de baixa dosagem com intervalos de *lock-out* breves, gerida de forma autónoma por crianças e adolescentes em situação de dor intensa ou pelos seus familiares próximos. Entre os restantes fatores identificados, a PCR parece ser um marcador de fase aguda com potencial utilidade na estratificação do risco de STA na admissão. O presente estudo não permite aferir o efeito da antibioterapia precoce no risco de evolução para STA. No entanto, o aumento da PCR em crianças com CVO é relativamente inespecífico, estando muitas vezes relacionado com a inflamação local consequente à vaso-oclusão e isquemia tecidual e não com a presença de infeção bacteriana invasiva.

O decréscimo mais acentuado e menor valor de hemoglobina no momento do diagnóstico de STA é provavelmente multifatorial. Um menor valor de hemoglobina basal, a gravidade da vaso-oclusão e hemólise subsequente e a fluidoterapia endovenosa são prováveis fatores contributivos. O presente estudo não permite aferir o impacto de diferentes estratégias transfusionais e de fluidoterapia, mas estas terão seguramente um papel na modulação do risco de evolução para STA e são aspetos fundamentais do seu tratamento.^{4,7}

Como limitações do estudo salienta-se o facto de se tratar de um estudo retrospectivo com uma amostra de conveniência de pequena dimensão e de um único centro, com poder estatístico insuficiente. Reconhece-se ainda que poderá existir algum viés de indicação de analgesia opioide em crianças com CVO de maior gravidade e probabilidade de ocorrência de STA, podendo modificar a direção e sobreavaliar a magnitude da associação de risco. A existência de registos incompletos não permitiu caracterizar adequadamente os doentes segundo a intensidade e duração da dor, o que teria sido útil para criar estratos amostrais mais uniformes. Assim, considera-se que a estratificação pela necessidade de PCA permitiu controlar parcialmente esse viés. Dois dados podem indicar que esse viés não terá influenciado significativamente a direção dos resultados:

- O momento de diagnóstico de STA foi mais tardio nos casos sob PCA de morfina relativamente aos casos sem PCA, contrariamente ao que seria de esperar se os primeiros apresentassem um risco de base de evolução para STA mais elevado;

- Descrevem-se doses de morfina mais elevadas nas 24 horas precedentes ao diagnóstico de STA.

Finalmente, deve assinalar-se que, sendo cada internamento a unidade amostral, a magnitude de associação de fatores de risco pode ser modificada pela sobre-representação de determinadas crianças na amostra.

Combinando os resultados do presente estudo com outros estudos e recomendações de orientação clínica, concluímos salientando estratégias previamente validadas ou potencialmente promissoras na prevenção da ocorrência de síndrome torácica aguda em crianças com doença de células falciformes:

- Atingir e manter um adequado controlo em crianças com asma¹⁰;

- Dispor de orientações institucionais escritas para tratamento das crises vaso-oclusivas, que incluam recomendações detalhadas sobre analgesia, fluidoterapia, política transfusional, oxigenoterapia e prescrição de antibióticos^{4,6,7};

- Vigilância clínica regular de crianças internadas com CVO, com monitorização cardiorrespiratória contínua

- e aferição frequente da dor segundo escalas validadas, inclusivamente no período noturno^{2,4,7};

- Em crianças sob PCA, ponderar a utilização de doses de perfusão de morfina mais elevadas, com titulação frequente de acordo com a eficácia da analgesia, procurando minorar a frequência de *bolus* administrados, sobretudo em curtos intervalos de tempo¹;

- Ponderar a utilização de fármacos opioides com menor efeito sedativo (por exemplo, nalbufina)^{9,12,15};

- Promover o uso de analgésicos não opioides adjuvantes, como paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides^{4,7};

- Instruir as crianças, adolescentes e seus familiares sobre a utilização de PCA, bem como o uso de inspirometria, elevação da cabeceira e evitar no possível a imobilização no leito.^{2,7,13,16}

O presente estudo identificou asma brônquica, valor de PCR na admissão e necessidade de analgesia opioide com morfina como fatores de risco para a ocorrência de síndrome torácica aguda durante o internamento de crianças com doença de células falciformes por crise vaso-oclusiva. Antecedentes de síndrome torácica aguda, menor valor de hemoglobina e a forma de administração da morfina são potenciais fatores de risco adicionais. A relação entre a proporção de morfina administrada em perfusão ou *bolus* e a ocorrência de síndrome torácica aguda merece melhor caracterização em estudos futuros.

O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Asma, aumento da proteína C reativa e necessidade de analgesia opioide são fatores de risco para a ocorrência de síndrome torácica aguda em crianças com anemia de células falciformes internadas por crise vaso-oclusiva.
- Antecedentes de síndrome torácica aguda e menor valor de hemoglobina são potenciais fatores de risco adicionais.
- A forma de administração dos opioides poderá influenciar o risco de ocorrência de síndrome torácica aguda.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Ana Teresa Soares

R. Actor José Pinheiro Amaro, nº 16 - 2º E, 2790-005 Carnaxide, Portugal

anateresasoes@gmail.com

Recebido: 31/01/2017

Aceite: 21/05/2017

Referências

1. Van Beers EJ, Van Tuijn CF, Nieuwkerk PT, Friederich PW, Vranken JH, Biemond BJ. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. *Am J Hematol* 2007;82:955-60.
2. Birken CS, Khambalia A, Dupuis A, Pastor A, Lee M, Padavattan K, et al. Morphine is associated with acute chest syndrome in children hospitalized with sickle cell disease. *Hosp Pediatr* 2013;3:149-56.
3. Vichinsky E, Neumayr L, Earles A, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *New Engl J Med* 2000;22:1855-65.
4. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AS, Telfer P, Wright J. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:744-52.
5. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J* 2003;79:384-90.
6. Mak V, Davies SC. The pulmonary physician in critical care. Illustrative case 6: Acute chest syndrome of sickle cell anaemia. *Thorax* 2003;38:726-8.
7. Miller S. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117:5297-305.
8. Fuente J, Chakravorty S, Ayres R, Mkandawire C. A Survey of the management of acute chest syndrome in children with sickle cell disease in center in UK and Western Europe. *Blood* 2014;124:4082.
9. Kalpathi RV, Hall M, Dalal J, Woods GM. Vasoocclusive painful episodes and the risk of acute chest syndrome in children with sickle cell disease: Does the selection of parental opioid matter? *Blood* 2014;124:442.
10. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reidorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: Incidence and risk factors. *Blood* 1994;84:643-9.
11. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Anna AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014;312:1033-48.
12. Buchanan ID, Woodward M, Reed GW. Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;15:716-24.
13. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995;333:699-703.
14. Pinto FP, Silva HC, Pozzobon CR. Síndrome torácica aguda grave com evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo. *Pulmão* 2006;15:117-20.
15. Frei-Jones M, Baxter AL, Roger ZR, Buchanan GR. Vaso-occlusive episodes in older children with sickle cell disease: Emergency department management and pain assessment. *J Pediatr* 2008;152:281-5.
16. Restrepo R, Wettsein R, Wittnebel L, Tracy M. Incentive spirometry: 2011. *Respir Care* 2011;56:1600-4.