

Transfusão Permuta Parcial no Tratamento de Complicações Agudas na Drepanocitose

Partial Exchange Transfusion in Treatment of Acute Complications of Sickle-Cell Disease

Carlos Escobar¹, Marta Moniz², Inês Mascarenhas¹, Catarina Silvestre², Pedro Nunes², Clara Abadesso², Teresa Ferreira¹, Helena Loureiro², António Barra³, Alexandra Dias¹, Helena Isabel Almeida²

1. Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

2. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

3. Serviço de Imunohemoterapia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Acta Pediatr Port 2015;46:205-10

Resumo

Introdução: A doença das células falciformes ou drepanocitose pode ter consequências graves e as transfusões têm um papel fundamental no prognóstico da doença. Existem poucos estudos sobre a utilização da técnica manual de transfusão permuta ou exsanguíneo-transfusão parcial de glóbulos vermelhos no tratamento de complicações agudas da drepanocitose na população pediátrica. A técnica pretende diminuir os níveis de hemoglobina S, mantendo estáveis a concentração de hemoglobina e o hematócrito, evitando a sobrecarga hídrica e de ferro. Neste trabalho é descrita a experiência dos autores de utilização de transfusão permuta parcial.

Métodos: Estudo observacional e descritivo de crianças com doença de células falciformes internadas numa unidade de cuidados intensivos pediátricos entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013 e que realizaram transfusão permuta parcial manual.

Resultados: Foram realizados dez procedimentos a sete doentes. A mediana da idade era nove anos e todos eram homocigóticos para hemoglobina S. A indicação foi acidente vascular cerebral num e síndrome torácica aguda em nove. A mediana da redução de hemoglobina S foi de 27% com incremento de hemoglobina de 0,1 g/dL. A mediana do volume trocado foi de cerca de 24 mL/kg e a técnica demorou 60-120 minutos. As complicações foram obstrução do lúmen do cateter, hipotensão e hipotermia. Todos os doentes apresentaram melhoria clínica, exceto no acidente vascular cerebral.

Discussão: A transfusão permuta parcial manual é uma técnica simples e segura, associada a bons resultados clínicos, e que pode ser realizada em unidades de pediatria sem equipamento de eritrocitafereze nem diferenciação específica, permitindo assim uma expansão das opções terapêuticas das complicações agudas da drepanocitose.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Anemia de Células Falciformes; Criança; Transfusão de Sangue; Transfusão Total

Abstract

Introduction: Sickle cell disease can cause severe disability and transfusions are one of the key disease-modifying treatments. Reports on the use of a manual technique of partial red cell exchange transfusion (PRCET) for treatment of acute complications of sickle cell disease in the paediatric population are scarce. This technique aims to decrease HbS levels, maintaining haemoglobin and haematocrit stability and avoiding fluid and iron overload. We aim to describe our experience with this technique.

Methods: We performed an observational descriptive study of manual exchange transfusion episodes performed in patients with sickle cell disease admitted to a paediatric intensive care unit between January 2011 and December 2013.

Results: Ten PRCET procedures were performed in seven patients. Median age was nine years and all were homozygous for HbS. The indication was stroke in one patient and acute chest syndrome in nine. The median reduction in HbS level was 27% and median increase in

haemoglobin was 0.1 g/dl. Median volume exchanged was 24 ml/kg and the procedure lasted 60-120 minutes. Complications were catheter outflow obstruction, hypotension and hypothermia. All patients presented clinical improvement after PRCET except for the case of stroke.

Discussion: Manual red blood cell exchange transfusion is a simple and safe procedure that is associated with good outcomes and can be performed in paediatric units that lack automated erythrocytapheresis equipment and special expertise, thus expanding treatment options for acute complications of sickle cell disease.

Keywords: Anaemia; Sickle Cell; Blood Transfusion; Child; Exchange Transfusion, Whole Blood; Stroke

Introdução

A drepanocitose ou doença de células falciformes (DCF) é uma das afeções genéticas que mais frequentemente causa doença grave. As manifestações clínicas resultam

de uma mutação em ambas as cadeias beta da hemoglobina, que origina a hemoglobina S (HbS) e que torna os glóbulos vermelhos menos flexíveis. Se a mutação, que determina a substituição de um ácido glutâmico por valina na posição seis da cadeia beta, ocorrer em apenas uma das duas cadeias beta trata-se de um indivíduo com traço falciforme, o que confere uma vantagem na sobrevivência nas áreas endémicas de malária, mas que geralmente não se associa a sintomatologia.¹

Atualmente, as duas terapêuticas não curativas mais relevantes para o prognóstico da doença são a hidroxycarbamida e as transfusões de sangue, sendo que ambas são provavelmente subutilizadas.²

A terapêutica transfusional assume um papel importante no controlo da doença através de três objetivos principais.^{3,4} O primeiro objetivo é aumentar os níveis de hemoglobina, com a consequente melhoria da anemia; o segundo é reduzir a percentagem de eritrócitos circulantes com concentrações intracelulares elevadas de HbS, de forma a prevenir a falciformação e a reduzir as complicações resultantes da vaso-oclusão; por último, pretende-se suprimir a produção endógena de células falciformes, através da melhoria da oxigenação tecidual.³⁻⁷

Atualmente, apesar da existência de algumas orientações internacionais,^{2,4-10} ainda não existe evidência científica robusta quanto à melhor estratégia transfusional.³ As transfusões simples têm sido largamente utilizadas na crise vaso-oclusiva, na exacerbação da anemia crónica e na preparação pré-operatória destes doentes. No entanto, esta estratégia não é isenta de riscos, contribuindo para um aumento do hematócrito e da ferritina.¹¹ O consequente aumento da viscosidade sanguínea pode levar a uma diminuição do fluxo sanguíneo, aumentando o risco de interação entre o eritrócito e o endotélio, favorecendo a desoxigenação e a falciformação.

A exsanguíneo-transfusão ou transfusão permuta parcial de eritrócitos (TPP) proporciona o mesmo efeito na capacidade de transporte de oxigénio, sem aumentar a viscosidade sanguínea. Durante este procedimento as células falciformes são substituídas por glóbulos vermelhos normais. A eficácia deste procedimento foi demonstrada na prevenção primária e secundária da doença vascular cerebral (AVC), bem como no tratamento da síndrome torácica aguda (STA).¹²⁻¹⁵ A nível internacional, recomenda-se a realização de TPP em determinadas circunstâncias, como na STA grave, na prevenção primária ou secundária do AVC, na falência multiorgânica, no sequestro hepático, na colestase intra-hepática e na preparação pré-operatória.⁴⁻⁹ Alguns autores propõem ainda a sua realização nas crises vaso-

-oclusivas (CVO) refratárias à terapêutica opioide.⁹ A TPP já foi descrita noutras situações ainda menos consensuais, como no tratamento de úlceras do membro inferior, crises dolorosas recorrentes, prevenção da hipertensão pulmonar, enfarte hepático ou da retina e priapismo refratário à terapêutica.^{1,4,9}

Neste trabalho é descrita a experiência na realização de TPP manual numa população de doentes com DCF admitidos numa unidade de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Pretende-se dar a conhecer uma forma prática e segura de realização de transfusão permuta de forma manual, dada a escassez de literatura sobre este assunto.

Métodos

Desenho do estudo e dados analisados

Estudo observacional e descritivo de todos os doentes com o diagnóstico de DCF submetidos a TPP e que foram admitidos na unidade de cuidados intensivos pediátricos de um hospital da área metropolitana de Lisboa. O período do estudo foi de janeiro 2011 a dezembro de 2013 (três anos).

Os dados foram recolhidos de forma retrospectiva, através da análise dos processos clínicos. Foi avaliada a idade, motivo de internamento, hemoglobina e hematócrito pré e pós-transfusional, concentração de HbS pré e pós-transfusional, volume de sangue transfundido, complicações associadas à técnica e resposta clínica imediata observada.

Indicações

Nesta UCIP considera-se a utilização da TPP nas situações agudas de AVC, STA e CVO refratária à terapêutica com opioide e após realização de transfusão simples, considerando as definições seguintes:

- AVC: Alteração neurológica transitória ou permanente, acompanhada por uma nova lesão cerebral detetada em exames neurorradiológicos.
- STA: Doença aguda caracterizada pela presença de febre e/ou sinais e sintomas respiratórios, acompanhados por um novo infiltrado na radiografia de tórax consistente com consolidação alveolar, na presença ou não de hipoxemia.⁸
- CVO refratária à terapêutica habitual: Presença de episódio de crise algica sem controlo adequado após perfusão de opioide e transfusão simples de concentrado de eritrócitos (CE).

O valor da concentração de HbS não foi tido em conta na indicação.

Técnica de TPP

Antes da realização da técnica, todos os doentes foram submetidos a tipagem sanguínea alargada. Em todos os doentes foi utilizado sangue compatível com os sistemas ABO, Rh (D,C,c,E,e), K, Jk (a), Jk (b), Fy(a), Fy(b). As unidades transfundidas foram irradiadas antes do procedimento.

A TPP foi realizada manualmente. Para a realização da mesma foram necessários dois acessos venosos, um para transfusão e outro para sangria, este com uma localização central. Durante o procedimento, foi transfundido concentrado de eritrócitos (10 mL/kg) junto com soro fisiológico, com o objetivo de alcançar um hematócrito semelhante ao do doente. Simultaneamente, no outro acesso venoso, foi retirado o mesmo volume de sangue (TPP isovolémica) e com ritmo idêntico, de forma a manter a estabilidade hemodinâmica.

Para controlar a efetividade do procedimento foi realizado hemograma, contagem de reticulócitos e doseamento de HbS antes e 12 horas após a TPP. Foi também pedido ionograma previamente à TPP.

O objetivo hematológico foi reduzir a concentração de HbS para valores inferiores a 30-40%, mantendo a concentração de hemoglobina total em valores inferiores a 10 g/dL e idealmente sobreponíveis aos valores habituais do doente.

A TPP foi considerada efetiva quando os objetivos hematológicos foram atingidos ou se ocorreu uma boa resposta clínica. Esta foi definida como diminuição das queixas algícas (redução na necessidade de opioides), diminuição dos sinais de dificuldade respiratória ou melhoria da oxigenação (diminuição das necessidades de oxigénio suplementar para a mesma saturação transcutânea de oxigénio).

Foi obtido consentimento dos tutores legais para a realização deste procedimento.

Análise estatística

As variáveis quantitativas, dada a distribuição não normal da amostra, são apresentadas utilizando medidas de localização central (mediana) e de dispersão [intervalo interquartil (IQR)]. A análise estatística foi realizada no SPSS® 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

Durante o período do estudo foram realizadas dez TPP a sete crianças. Cinco crianças eram do sexo masculino. A mediana de idade era de nove anos (5-17 anos). Todos os doentes eram homocigóticos para HbS e tinham origem familiar na África Subsaariana.

As indicações para a realização de TPP foram STA (n = 9) e AVC (n = 1). Dos casos de STA, dois estavam sob ventilação não invasiva (VNI) e os restantes apresentavam necessidades crescentes de oxigénio suplementar. A STA desenvolveu-se no contexto de crise vaso-oclusiva em seis casos, após cirurgia abdominal em dois e associada a pneumonia bacteriana num caso (Tabela 1). O doente com AVC foi admitido por crise vaso-oclusiva, tendo posteriormente desenvolvido uma STA e hemorragia subaracnoideia.

Previamente à TPP foi realizada transfusão simples de CE em seis casos.

A mediana do valor de Hb antes da TPP era de 7,5 g/dL (IQR = 1) e após o procedimento a mediana do aumento foi de 0,1 g/dL (IQR = 1,2). Em todos os casos, a Hb após

Tabela 1. Características dos doentes (n = 7) e indicação de TPP

Doente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico de internamento	Indicação de TPP	Transfusão simples prévia
A	M	9	CVO lombar + STA + HSA	AVC	sim
		10	Pneumonia	STA	não
B	F	17	Doença inflamatória pélvica + laparotomia	STA	sim
C	M	7	Colecistectomia laparoscópica	STA	sim
D	M	12	CVO lombar	STA	não
		12	CVO lombar	STA	não
		13	CVO dorsal	STA + CVO refratária	sim
E	M	7	CVO pélvica	STA	sim
F	M	12	CVO abdominal	STA + CVO refratária	não
G	F	5	CVO pélvica	STA + CVO refratária	sim

CVO - crise vaso-oclusiva; F - feminino; HSA - hemorragia subaracnoideia; M - masculino; STA - síndrome torácica aguda; TPP - transfusão permuta parcial; AVC - acidente vascular cerebral.

o procedimento foi inferior a 10 g/dL (mediana = 7,8 g/dL; mínimo 7,2 g/dL, máximo 9,7 g/dL) e o hematócrito inferior a 30% (mediana = 22,9%; IQR = 2,7). Antes da TPP, a mediana da concentração de HbS era de 84,7% (IQR = 22,8; mínimo 43,9, máximo 91%) e em sete casos era superior a 75%. Após o procedimento, a mediana para a diminuição da concentração de HbS foi de 27,2% (IQR = 25) (Tabela 2). O valor de HbS pós-transfusional situou-se entre 30-40% em três casos, 40-50% em três e 50-60% em quatro casos. A mediana do volume trocado foi de 648 mL (IQR = 166), o que corresponde a uma mediana de 24 mL/kg por TPP. A mediana para a duração do procedimento foi de 80 minutos. Ocorreram complicações transitórias em três TPP, nomeadamente hipotensão sem necessidade de suporte inotrópico (n = 2) e hipotermia (n = 1). Em seis procedimentos ocorreu obstrução temporária do cateter venoso central. Não foram registadas reações transfusionais.

Após os procedimentos realizados, verificou-se redução das necessidades de oxigénio em sete casos e suspensão da VNI nos casos que estavam dependentes da mesma. Registou-se ainda melhoria radiológica em dois procedimentos e redução da perfusão de opioides em três.

Discussão

A TPP é um procedimento indicado no tratamento de algumas complicações agudas e crónicas das crianças com DCF. A maior parte da literatura existente foca-se na realização deste procedimento de forma automatizada, havendo uma lacuna nas indicações sobre o método de TPP manual.¹⁶ Com este trabalho pretende-se descrever o procedimento e realçar a sua forma de execução simples, passível de colocar em prática em hospitais onde o equipamento de eritrocitafereze não existe.

A TPP tem algumas vantagens em relação à transfusão simples de CE, nomeadamente permitir uma maior estabilidade no hematócrito e hemoglobina basais e estar associada a um menor risco de sobrecarga hídrica e de ferro. Este último facto torna-se importante nos regimes transfusionais crónicos,⁴ não tendo sido abordado na amostra deste estudo.

A TPP deve ser realizada no mais curto espaço de tempo possível.⁴ Nos casos descritos, o procedimento foi realizado em 60-120 minutos, mais rápido do que uma transfusão simples de CE, que geralmente decorre em 120-180 minutos.

Nesta amostra de crianças com drepanocitose, a STA foi a principal causa para a realização de TPP. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento incluem idade jovem, níveis baixos de hemoglobina basal, utilização de opioides, atelectasia pós-operatória e infeção respiratória ou sistémica.¹⁰ O controlo da STA baseia-se na evicção da sobrecarga hídrica, oxigenação adequada, incentivo de manobras expiratórias e controlo eficaz da dor.¹⁰ Embora a transfusão simples seja recomendada como tratamento padrão da STA,^{3,13} recomendações recentes indicam a realização de TPP quando existe rápida progressão da STA com hipoxemia grave (saturação periférica de oxigénio inferior a 90% apesar de oxigenoterapia otimizada), agravamento da dificuldade respiratória, infiltrados pulmonares progressivos e/ou diminuição da concentração de hemoglobina apesar de transfusão simples de CE.^{2,4,13,17} No entanto, não foi realizado qualquer estudo randomizado que compare a TPP e a transfusão simples no tratamento da STA,¹⁸ existindo um estudo de pequena dimensão em adultos que sugere que ambas são igualmente eficazes.¹⁹ Na UCIP em causa, tenta-se realizar as TPP o mais rapidamente possível, nestes casos tendo sempre em conta a gravidade, o nível de hemoglobina e de sobrecarga hídrica do doente.

O AVC é uma forte indicação para a realização de TPP emergente.¹² A prevenção primária e secundária do AVC são outras situações em que a TPP tem aplicação. Estudos randomizados demonstraram a importância de regimes transfusionais crónicos na prevenção de um primeiro episódio de AVC ou de episódios subsequentes.^{2,18,20,21} Dada a ausência de consenso sobre a melhor estratégia transfusional, cada situação deverá ser discutida com um hematologista experiente nesta área.

Apesar dos benefícios da TPP, esta associa-se a alguns problemas, nomeadamente a exposição a várias unidades de sangue e dadores, necessidade de pessoal treinado na realização da técnica e colocação de dois acessos vasculares, devendo um deles ser central para

Tabela 2. Achados laboratoriais antes e depois das TPP (n = 10)

		Prévio à TPP	Posterior à TPP	Balanco final
Hb (g/dL)	[Mediana (IQR)]	7,50 (1)	7,80 (0,7)	+ 0,1 (1,2)
Htc (%)	[Mediana (IQR)]	22,0 (2,9)	22,9 (2,7)	+ 0,8 (3,45)
Hb S (%)	[Mediana (IQR)]	84,7 (22,8)	46,3 (23,2)	- 27,2 (25)

Hb - hemoglobina; Htc - hematócrito; IQR - intervalo interquartil; TPP - transfusão permuta parcial.

maior facilidade no processo de remoção de sangue. Este último facto pode obrigar à colocação de cateteres de longa duração ou ainda à construção de fístulas arterio-venosas nos casos com indicação crónica.^{3,20} Na amostra estudada, registaram-se como complicações apenas dois episódios de hipotensão, evitados na maioria dos casos através do rigoroso controlo das taxas de infusão e remoção de líquidos, o que permite a estabilidade da volemia.

Nesta amostra, cerca de metade dos doentes alcançaram um nível de HbS inferior a 50%, no entanto nenhum foi inferior ao valor alvo de 30%, provavelmente porque as transfusões permutas realizadas foram parciais. Apesar do objetivo hematológico inicial não ter sido alcançado, verificou-se uma melhoria clínica em todos os casos, exceto no doente com AVC que foi transferido para um centro de neurocirurgia. Atualmente, ainda não existe um valor de HbS alvo universal para o doente crítico, havendo autores que advogam valores de 50-60%.¹³ Por outro lado, um valor de HbS de 30% deverá ser alcançado na prevenção primária e secundária do AVC.²

Embora a TPP manual seja adequada para o controlo das complicações agudas, na abordagem das complicações crónicas a forma automatizada parece ser mais eficaz. Este facto acontece pois o equipamento de eritracitaferese permite alcançar valores mais baixos de HbS, realizar procedimentos mais espaçados no tempo e que são, por sua vez, melhor tolerados no doente com menor peso corporal.²² A desvantagem da eritracitaferese automatizada é apresentar um maior risco de aloimunização resultante da exposição a um maior número de unidade de CE.²³ A aloimunização ocorre em cerca de 8-72% dos adultos politransfundidos, provavelmente devido à disparidade de fenótipos de antigénios dos doentes com DCF e dos dadores de sangue, resultante da origem geográfica predominante nesta população.¹⁸⁻²⁴ A aloimunização parece ser mais frequente na TPP do que na transfusão simples quando realizada cronicamente, dado que os doentes são expostos a um maior número de unidades de CE.²⁵

A experiência dos autores é semelhante à de outros grupos em que se verificou que a TPP foi eficaz e bem

tolerada no tratamento das complicações agudas da drepanocitose, apresentando uma baixa taxa de complicações e ausência de mortalidade.^{24,26} A longo prazo, a utilização da TPP nos regimes transfusionais crónicos associa-se a uma redução dos eventos agudos e do risco de hemocromatose.^{24,27}

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente a colheita retrospectiva dos dados baseada nos registos médicos e de enfermagem e a dimensão reduzida da amostra estudada, facto que não permite fazer extrapolações.

Nesta amostra, a TPP manual permitiu reduzir a concentração de HbS com subsequente melhoria clínica. A sua realização manual poderá ser uma alternativa prática e simples ao equipamento de eritracitaferese, que não está amplamente disponível e implica custos superiores.

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

Carlos Escobar
carlosgilescobar@gmail.com

Recebido: 16/12/2014

Aceite: 23/03/2015

Referências

1. Sauntharajah Y, Vichinsky EP. Sick cell disease: clinical features and management. In: Hoffman R, editor. Hematology basic principles and practice. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2013.p.548-72.
2. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan 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.

3. Smith-Whitley K, Thompson AA. Indications and complications of transfusions in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:358-64.

4. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of literature and transfusion guidelines. *Transfus Med Rev* 2007;21:118-33.

5. Reed W, Vichinsky E. New considerations in the treatment of

- sickle cell disease. *Annu Rev Med* 1998;49:461-74.
6. Nifong TP, Domen RE. Oxygen saturation and hemoglobin A content in patients with sickle cell disease undergoing erythrocytapheresis. *Ther Apher* 2002;2:390-3.
 7. Thurston GB, Henderson NM, Jeng M. Effects of erythrocytapheresis transfusion on the viscoelasticity of sickle cell blood. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30:83-97.
 8. Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, Rees D, Gulbis B, European Network for Rare and Congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol* 2011;86:72-5.
 9. Wun T, Hassell K. Best practices for transfusion for patients with sickle cell disease. *Hematol Rev* 2009;1:e22.
 10. Crabtree EA, Mariscalco MM, Hesselgrave J, Iniguez SF, Hilliard TJ, Katkin JP, et al. Improving care for children with sickle cell disease / acute chest syndrome. *Pediatrics* 2011;127:e480-8.
 11. Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:48-53.
 12. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006;149:710-2.
 13. Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117:5297-305.
 14. Mirre E, Brousse V, Berteloot L, Lambot-Juhan K, Verlhac S, Boulat C, et al. Feasibility and efficacy of chronic transfusion for stroke prevention in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2010;84:259-65.
 15. Sarode R, Matevosyan K, Rogers ZR, Burner JD, Rutherford C. Advantages of isovolemic hemodilution-red cell exchange therapy to prevent recurrent stroke in sickle cell anemia patients. *J Clin Apher* 2011;26:200-7.
 16. Lindsey T, Watts-Tate N, Southwood E, Routhieaux J, Beatty J, Diane C, et al. Chronic blood transfusion therapy practices to treat strokes in children with sickle cell disease. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17:277-82.
 17. Mallouh AA, Asha M. Beneficial effect of blood transfusion in children with sickle cell chest syndrome. *Am J Dis Child* 1988;142:178-82.
 18. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:439-46.
 19. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billett HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion* 2009;49:863-8.
 20. Jordan LC, Casella JF, DeBaun MR. Prospects for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2012;157:14-25.
 21. Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD003146.
 22. Duclos C, Merlin E, Paillard C, Thuret I, Demeocq F, Michel G, et al. Long-term red blood cell exchange in children with sickle cell disease: manual or automatic? *Transfus Apher Sci* 2013;48:219-22.
 23. Cabibbo S, Fidone C, Garozzo G, Antolino A, Manenti GO, Bennardello F, et al. Chronic red blood cell exchange to prevent clinical complications in sickle cell disease. *Transfus Apher Sci* 2005;32:315-21.
 24. Kalff A, Dowsing C, Grigg A. The impact of a regular erythrocytapheresis programme on the acute and chronic complications of sickle cell disease in adults. *Br J Haematol* 2010;149:768-74.
 25. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The preoperative transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:206-13.
 26. Velasquez MP, Mariscalco MM, Goldstein SL, Airewele GE. Erythrocytapheresis in children with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1060-3.
 27. Savage WJ, Reddoch S, Wolfe J, Casella JF. Partial manual exchange reduces iron accumulation during chronic red cell transfusions for sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:434-6.