**Título:** Estudo caso-controlo de fatores de risco para síndroma torácico agudo em crianças com doença de células falciformes e crise vaso-oclusiva

**Title:** Case-control study on risk factors for acute chest syndrome in children with sickle cell disease and vaso-occlusive crisis

**Autores:**

Ana Teresa Soares, Interna de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta

Joana Matias, Interna de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta

Catarina Couto, Interna de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta

Sofia Fraga, Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta

Ana Tavares, Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Cascais

Manuela Braga, Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta

João Franco, Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta

**Autor correspondente:**

Ana Teresa Soares

R. Actor José Pinheiro Amaro, nº 16 -2º esq – 2790-005 Carnaxide

anateresasoares@gmail.com

**Título breve (PT):** Síndroma torácico agudo em crianças com crise vaso-oclusiva

**Running title (EN):** Acute chest syndrome in children with vaso-occlusive crisis

**Proposto para publicação na Secção:** artigos originais

**Número de palavras artigo:** 2686

**Número de palavras do resumo:** 222

**Número de tabelas:** 1

**Número de figuras:** 3

**Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento e de conflitos de interesse.**

**Resumo**

**Introdução**: O síndroma torácico agudo (STA) constituiu uma complicação frequente da doença de células falciformes associada a morbilidade e mortalidade significativas.

**Material e métodos**: Estudo descritivo retrospetivo, caso-controlo, de uma amostra de conveniência de crianças com doença de células falciformes, seguidas em consulta de hematologia pediátrica de um hospital distrital entre Janeiro/2008 e Junho/2013. Foram incluídos todos os internamentos por crises vaso-oclusivas e considerados casos os internamentos por crises vaso-oclusivas com diagnóstico de STA após a admissão e controlos os restantes internamentos por crise vaso-oclusiva.

**Resultados**: Registaram-se 77 internamentos (35 crianças) – 9 nos casos e 68 nos controlos. Em análise univariada, asma [44% vs 12%;OR16,0(IC90%1,7-21,3)], STA prévio [67% vs 29%;OR4,8(IC90% 1,4-16,7)], menor hemoglobina basal e à admissão [7,7±0,5g/dL vs 8,1±0,7g/dL;OR 0,9(IC90% 0,8-1,0)] ou maior decréscimo no internamento [-1,1±0,9 g/dL vs -0,6±0,6 g/dL;OR 0,9 (IC90% 0,8-1,0)], proteína C reativa mais elevada [8,0±9,7 mg/dL vs 3,1±4,6 mg/dL;OR 1,1 (IC90% 1,0-1,2)], e administração de morfina [78% vs 43%;OR 4,7 (IC90% 1,2-18,9)] foram mais frequentes nos casos. Em análise multivariada, asma, proteína C reactiva mais elevada e analgesia com morfina mantiveram associação independente significativa ao desenvolvimento de STA. Uma análise *post-hoc* sugere que a forma de administração da morfina poderá influenciar o risco de ocorrência de STA.

**Discussão / Conclusão:** Verificou-se associação entre asma, valor de proteína c reactiva e analgesia opióide à ocorrência de STA. Antecedentes de STA e menor valor de hemoglobina são potenciais fatores de risco adicionais. A forma de administração dos opióides poderá influenciar o seu efeito no risco de ocorrência de STA.

**Palavras-chave:** síndroma torácico agudo, crise vaso-oclusiva, anemia de células falciformes

**Abstract**

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

**Methods**: We performed 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. The admissions where the patient developed an acute chest syndrome after being admitted were defined as cases whereas all other admissions were considered controls.

**Results**: We report 77 admissions (35 children) – 9 cases and 68 controls. In an univariate analysis: asthma background [44% vs 12%;OR16,0(IC90%1,7-21,3)], previous acute chest syndrome [67% vs 29%;OR4,8(IC90% 1,4-16,7)], lower levels of mean haemoglobin (basal and on admission) [7,7±0,5g/dL vs 8,1±0,7g/dL; OR 0,9(IC90% 0,8-1,0)] or larger drop during admission [-1,1±0,9 g/dL vs -0,6±0,6 g/dL;OR 0,9 (IC90% 0,8-1,0)], higher C-reactive protein [8,0±9,7 mg/dL vs 3,1±4,6 mg/dL;OR 1,1 (IC90% 1,0-1,2)] and morphine use [78% vs 43%;OR 4,7 (IC90% 1,2-18,9)] were more frequent in the cases. In a multivariate analysis, asthma background, higher C-reactive protein and use of morphine were independently and significantly associated with the development of acute chest syndrome. A post-hoc analysis suggests that the route of morphine administration may influence the risk of acute chest syndrome.

**Discussion / Conclusion**: We found an association between the occurence 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 the effect on the risk of developing acute chest syndrome.

**Key-words**: acute chest syndrome, vaso-occlusive crisis, sickle cell disease

**Introdução**

O síndroma torácico agudo (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 um síndroma heterogéneo, e embora a infeção respiratória viral ou bacteriana seja a etiologia mais frequente em crianças, outros mecanismos estão frequentemente implicados tais como: isquémia 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 tóra*x,* 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 morbilidade 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 roncopatia, e antecedentes de CVO frequentes e/ou STA prévio.2,10 O tratamento com hidroxiureia pode ser um factor preventivo.11 A utilização de analgésicos opióides, 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 opióide.2,4,11,13-14,18

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 opióides.

**Métodos**

Estudo descritivo de análise retrospetiva tipo caso-controlo baseada numa amostra de conveniência de crianças com DCF seguidas em consulta de hematologia pediátrica de um único 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 à admissão (Fig.1). Considerou-se o diagnóstico de STA em crianças internadas por CVO como o aparecimento de um infiltrado pulmonar *de novo* na radiografia de tóra*x*,associado a sinais clínicos de doença respiratória e/ou hipoxemia. Cada internamento foi considerado individualmente. A partir dos processos clínicos hospitalares foram colhidos dados para caracterização de base (idade, género, genótipo, história prévia de CVO e STA, presença de asma ou roncopatia, valor basal de hemoglobina e leucócitos, percentagem de hemoglobinas F e S, tratamento com hidroxiureia), dados do internamento (febre, localização e intensidade da dor, valores de hemoglobina, proteína C reactiva (PCR) e leucócitos à admissão hospitalar e ao longo do internamento) e dados sobre o tratamento e resultado final (analgésicos opióides - fármaco, dose administrada e modalidade nomeadamente PCA - antibióticos, inspirometria, oxigénio suplementar, admissão em cuidados intensivos, ventilação mecânica, duração do internamento, mortalidade).

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 esteróides, morfina) e na monitorização da eficácia analgésica e ajuste terapêutico. A administração de morfina é inicialmente feita em bólus (100 μg/Kg, repetidos sempre que necessário) mantendo esquema regular de analgésicos não opióides. 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, bólus a pedido do doente/cuidadores, e tempo de *lock-out,* isto é o intervalo de tempo mínimo até que possa ser administrado outro bólus). 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 opióide em crianças com CVO mais graves (e consequentemente maior risco de evolução para STA) bem como pela verificação de registos incompletos de escalas de dor nos processos clínicos, e 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, identificámos um total de 127 internamentos, de 35 crianças seguidas regularmente em consulta de Hematologia pediátrica (Fig. 1), todos em crianças com genótipo HbSS. Excluímos 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 (9 internamentos, 7 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 clinico-laboratoriais e de tratamento nos dois grupos são comparados na Tabela 1. Em análise univariada verificámos que antecedentes pessoais como asma [44% vs 12%; OR 16,0 (IC90% 1,7-21,3)] ou história prévia de STA [67% vs 29%; OR 4,8 (IC90% 1,4-16,7)] se revelaram mais frequentes nos casos. Valores médios inferiores de hemoglobina basal e à admissão foram também documentados nos casos [7,7±0,5 g/dL vs 8,1±0,7 g/dL; OR 0,9 (IC90% 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 (IC90% 0,8-1,0)]. Valores médios superiores de proteína C reativa à admissão também se associaram a ocorrência de STA [8,0±9,7 mg/dL vs 3,1±4,6 mg/dL; OR 1,1 (IC90% 1,0-1,2)]. No que se refere à analgesia instituída, observámos nos casos maior frequência de administração de morfina (em qualquer modalidade) [78% vs 43%; OR 4,7 (IC90% 1,2-18,9)]. Outros fatores como género, idade, história de roncopatia, valor de hemoglobina fetal, terapêutica com hidroxiureia, e localização da dor não apresentaram associação significativa ao desenvolvimento de STA no nosso estudo. Não foi possível avaliar a realização de inspirometria dada a ausência dessa informação em muitos processos clínicos.

Em análise multivariada (ver tabela 1), verificámos que apenas os antecedentes de asma [OR 9,2 (IC90% 2,1-40,2)], o valor de PCR à admissão [OR 1,2 (IC90% 1,1-1,3] e a analgesia com morfina [ORa 11,1 (IC90% 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 (4 casos e 56 controlos), verificámos uma associação independente da ocorrência de STA com história prévia de STA (75% vs 23%; OR 14,1 [IC90% 1,5-125,0; p= 0,052] e PCR à admissão [10,0±9,6 mg/dL vs 3,4±4,9 mg/dL; OR 1,2 (IC90% 1,0-1,3; p=0,042]. A asma e a hemoglobina (valor à admissão e decréscimo após admissão) seguiram uma distribuição semelhante à da amostra não estratificada mas não apresentaram uma associação independente significativa à variável dependente.

No estrato sob PCA (5 casos e 12 controlos), em análise univariada apenas o decréscimo de hemoglobina relativamente ao valor basal intercrise apresentou uma associação significativa ao desenvolvimento de STA (-1,6±0,4 g/dL vs -0,8 ±1,2 g/dL; OR 0,9 (IC90% 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, observámos doses médias diárias de morfina tendencialmente superiores nos casos (1328 mcg/kg/dia vs 982 mcg/kg/dia, p=0,399) (Fig. 3). Após dividir essa dose diária pela sua forma de administração na PCA (perfusão contínua ou bólus acionados pelos doentes), observámos com interesse que a dose média diária de morfina administrada em perfusão contínua foi tendencialmente inferior no grupo dos casos (292 mcg/kg/dia vs 437 mcg/kg/dia, p=0,268) e que inversamente a dose administrada em bólus foi superior (1036 mcg/kg/dia vs 545 mcg/kg/dia, p=0,246), embora tal diferença se situe abaixo do limiar de significância. Verificámos ainda uma ocorrência mais frequente de STA nas 24h subsequentes à dose diária mais elevada de morfina.

No que respeita à evolução durante o internamento, verificámos ser tendencialmente mais grave nos casos de STA sob PCA relativamente aos restantes casos, designadamente maior necessidade de oxigenoterapia com 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.

**Discussão**

Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo exclusivamente dedicado à caracterização de fatores de risco para o desenvolvimento de síndroma torácico agudo 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 síndroma torácico agudo como diagnóstico de admissão (que poderá ter etiologia e fisiopatologia parcialmente distintas) e/ou sobre fatores específicos nomeadamente sobre o papel dos analgésicos opióides.2,3,9,10

Este estudo reforça a associação de fatores de risco como asma brônquica, valor de proteína C reativa à admissão, e necessidade de analgesia opióide com morfina, à ocorrência de STA durante o internamento. Outros fatores, como antecedentes de síndroma torácico agudo 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 roncopatia, 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.2-3,13,15,16 A susceptibilidade individual influenciará também esse risco, já que podemos 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 temporalda administração de opióides, a evolução para STA e a gravidade do mesmo. 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 Salientamos a potencial relevância da proporção de morfina administrada em perfusão contínua ou em bólus 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 à admissão. O presente estudo não permite aferir o efeito da antibioticoterapia precoce no risco de evolução para STA. No entanto, a elevação da PCR em crianças com CVO é relativamente inespecífica, estando muitas vezes relacionada com a inflamação local consequente à vaso-oclusão e isquémia 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 multifactorial. 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 salientamos 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. Reconhecemos ainda que poderá existir algum viés de indicação de analgesia opióide 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, consideramos 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: (1) 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; e (2) descrevemos 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 sobrerepresentação 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 síndroma torácico agudo em crianças com doença de células falciformes:

- Atingir e manter um adequado controlo em crianças com asma;10

- Dispôr 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, inclusive no período nocturno;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 bólus administrados, sobretudo em curtos intervalos de tempo;1

- Ponderar a utilização de fármacos opióides com menor efeito sedativo (p.e. nalbufina);,9,12,17

- Promover o uso de analgésicos não opióides adjuvantes como paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides;4,7

- Instruir as crianças, adolescentes e seus familiares sobre a utilização de PCA, incentivando o uso de inspirometria e evitando no possível a imobilização no leito. 2,7,13,18

**Conclusões**

O presente estudo identificou asma brônquica, valor de proteína C reativa à admissão, e necessidade de analgesia opióide com morfina como fatores de risco para a ocorrência de síndroma torácico agudo durante o internamento de crianças com doença de células falciformes por crise vaso-oclusiva. Antecedentes de síndroma torácico agudo, 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 bólus e a ocorrência de síndroma torácico agudo merece melhor caracterização em estudos futuros.

**Referências**

1. Van Beers E, Van Tuijn C, Nieuwkerk P, Friederich P, Vranken J, Biemond B. 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 C, 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 E, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National acute chest syndrome study group. Mass Med Soc 2000; 342(25):1855-65
4. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens A, 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. Review. Postgrad Med J 2003; 79: 384-390.
6. Mak V, Davies S. The pulmonary physician in critical care c Illustrative case 6: Acute chest syndrome of sickle cell anaemia. T*horax 2003, 3*8.8: 726-728.
7. Miller S. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. Blood 2011; 117:5297-5305
8. Fuente J, Chakravorty S, Ayres Rebecca, 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(21): 4082
9. Kalpatthi R, Hall Matt, Dalal J, Woods G. 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 (21): 442
10. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reidorf C, Scott R, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. Blood 1994, 84:643-649
11. Yawn B, Buchanan G, Afenyi-Annaa A, Ballas S, Hassell K, James H, et al. Management of Sickle Cell Disease Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. Jama.2014; 312: 1033-1048
12. Buchanan ID, Woodward M, Reed W. Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2005; 15(45):716-724
13. Bellet P, Kalinyak K, Shukla R, Gelfand M, Rucknagel D. Incentive Spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. The New England Journal of Medicine 1995, 333.11: 699-703.
14. Bellet P, Kalinyak K, Shukla R, Gelfand M, Rucknagel D. Incentive Spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. The New England Journal of Medicine 1995, 333.11: 699-703.
15. Pinto F, Silva H, Pozzobon C. Síndrome torácica aguda grave com evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo. Pulmão RJ 2006;15(2):117-120
16. Bellet P, Kalinyak K, Shukla R, Gelfand M, Rucknagel D. Incentive Spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. The New England Journal of Medicine 1995, 333.11: 699-703.
17. Frei-Jones M, Baxter A, Roger Z, Buchanan George. Vaso-Occlusive Episodes in Older Children with Sickle Cell Disease: Emergency Department Management and Pain Assessment. J Pediatr. 2008; 152(2): 281–285.
18. Restrepo R, Wettsein R, Wittnebel L, Tracy M. Incentive Spirometry. Respir Care 2011;56(10):1600-1604

**Tabela 1. Associação de variáveis à ocorrência de STA em casos e controlos - análise uni e multivariada.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variáveis** | **Casos** **(9)** [n(%)/X±DP] | **Controlos (68)**[n(%)/X±DP] | ***Odds ratio***(IC 90%) | ***OR* ajustado** (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 prévio | 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 à 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 à 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; Hb – hemoglobina; OR – odds ratio; PCR – proteína C reactiva; STA – síndroma torácico agudo.

**Figura 1. Fluxograma de amostragem e estratificação**

**pelo uso de analgesia controlada pelo paciente.**

CVO – crise vaso-oclusiva; PCA – *Patient-controlled analgesia*; STA – síndroma torácico agudo.



**Figura 2. Evolução do valor médio de hemoglobina**

**no estrato de crianças sob PCA.**

Hb – hemoglobina, Mín – mínimo de hemoglobina verificado previamente à STA (casos) ou nadir do internamento (controlos); PCA - *Patient-controlled analgesia*; STA – síndroma torácico agudo.



**Figura 3. Distribuição das doses de morfina administradas em PCA (médias e intervalos de confiança a 90%).**

PCA - *Patient-controlled analgesia*.

