

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA

MÉDICA RESIDENTE  
JULIANA RITONDALE SODRÉ DE CASTRO

DOENÇA FALCIFORME  
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENDIMENTO NA EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA

Porto Alegre, 23 de Janeiro de 2023

MÉDICA RESIDENTE  
JULIANA RITONDALE SODRÉ DE CASTRO

DOENÇA FALCIFORME  
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENDIMENTO NA EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA

Trabalho apresentado como Trabalho de Conclusão de Residência Médica,  
correspondente ao Programa de Residência Médica  
em Emergência Pediátrica  
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Supervisores do PRM: Dr João Carlos Batista Santana e Dra Patrícia Miranda do Lago  
Orientadora: Dra Ana Paula Pereira da Silva  
Categoria de TCR: Elaboração, atualização ou avaliação de protocolos clínicos do HCPA

Porto Alegre, 23 de Janeiro de 2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Castro, Juliana Ritondale Sodré de  
DOENÇA FALCIFORME - PROTOCOLO CLÍNICO DE  
ATENDIMENTO NA EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA / Juliana  
Ritondale Sodré de Castro. -- 2023.  
26 f.  
Orientadora: Ana Paula Pereira da Silva.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em  
Emergência Pediátrica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Anemia Falciforme. 2. Emergência Pediátrica. 3.  
Protocolo clínico. I. Silva, Ana Paula Pereira da,  
orient. II. Título.

## RESUMO

A doença falciforme (DF) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada pela presença da hemoglobina S (HbS), secundária a uma mutação simples do códon 6 do gene da cadeia da beta-globina, resultando na substituição da glutamina pela valina.

Trata-se da doença autossômica recessiva mais comum no mundo. No Brasil, a prevalência varia de 60 mil a 100 mil casos por ano, sendo proporcionalmente diferente entre os estados brasileiros. No Rio Grande do Sul, a incidência é de 1:11 mil nascidos vivos.<sup>5</sup>

A DF é uma enfermidade de grande relevância clínica, com manifestações sistêmicas caracterizadas por hemólise crônica e complicações agudas que podem levar a risco de morte e a graus variáveis de disfunção orgânica. Os episódios de dor aguda são a principal causa de visitas ao departamento de Emergência e internações hospitalares de pacientes com DF.

<sup>4, 5</sup>,

Houve melhora na expectativa de vida das crianças com DF nas últimas décadas, não apenas pela triagem neonatal, que levou ao diagnóstico e ao acompanhamento médico precoce, mas também pela cobertura vacinal para *Streptococcus pneumoniae* e pela profilaxia com penicilina.<sup>5</sup>

Com a redução da mortalidade, nos deparamos hoje com o objetivo principal de melhorar a qualidade de vida e diminuir a morbidade desses pacientes, particularmente pela crise vaso-oclusiva e pela síndrome torácica aguda.<sup>1, 5</sup>

Observaram-se significativos avanços em relação a diagnóstico e terapêutica, que, além de levarem ao melhor tratamento da crise álgica propriamente dita, proporcionam condições para uma melhor qualidade de vida aos pacientes e a seus familiares. Analgesia contínua, hidratação venosa parcimoniosa, oxigenoterapia em casos selecionados e antibioticoterapia são as bases comuns do tratamento da DF. Todo tratamento, entretanto, deve ser individualizado.<sup>5</sup>

## INTRODUÇÃO

A DF abrange um grupo de doenças genéticas caracterizadas pela predominância da HbS nas hemácias. A DF pode ser homozigota (HbSS - anemia falciforme), DF com hemoglobina C (HbSC), DF com talassemia (HbS/talassemia) e outras condições heterozigotas mais raras (HbSD, HbSE, HbSO).<sup>2,4</sup> Geralmente, crianças com HbSS e HbS/beta-talassemia apresentam complicações agudas com maior frequência e gravidade.<sup>4</sup> O traço falcêmico (HbAS) é uma condição benigna, um estado de carreador, não sendo considerado DF.<sup>5</sup>

A troca de aminoácidos na cadeia da beta-globina, que ocorre na patogênese da DF, determina profundas alterações nas propriedades físico-químicas da hemoglobina quando desoxigenada. A HbS é polimerizada quando desoxigenada, e esses polímeros de Hb levam à rigidez e ao eritrócito em forma de foice, que sofre hemólise com facilidade. A célula em foice resulta em aumento da viscosidade sanguínea e diminuição do fluxo sanguíneo, com formação de trombos (doença vaso-oclusiva) e destruição precoce de hemácias (anemia hemolítica).<sup>4,5</sup>

O primeiro processo fisiopatológico é a vaso-oclusão. A dor aguda por vaso-oclusão é causada pelo aprisionamento de eritrócitos e leucócitos na microcirculação, gerando obstrução vascular e isquemia tecidual.<sup>5</sup> A vaso-oclusão é resultado da interação entre eritrócito e endotélio vascular, gerando oclusão microvascular episódica, seguida de restauração do volume sanguíneo, que promove lesão tecidual mediada pela reperfusão. O ciclo de isquemia e reperfusão causa estresse oxidativo e inflamatório, aumentando a síntese de citocinas inflamatórias, podendo causar leucocitose.<sup>5</sup>

O segundo processo fisiopatológico é a anemia hemolítica, que também ocorre pela polimerização da HbS. A hemólise causa anemia, fadiga, colelitíase, ulceração em membros, priapismo e hipertensão pulmonar.<sup>5</sup>

Além da crise algica, principal causa de atendimento na Emergência Pediátrica, serão abordadas posteriormente as demais complicações agudas desses pacientes e seus tratamentos.

## **JUSTIFICATIVA**

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é referência na assistência de pacientes portadores de Doença Falciforme. Por essa razão, é imprescindível a formalização de um protocolo assistencial direcionado a esses pacientes, com vistas à padronização das condutas nas intercorrências que os levam a buscar atendimento na Emergência Pediátrica. Trago neste presente trabalho uma versão preliminar de protocolo clínico para atendimento dos casos de Doença Falciforme, visando a uniformizar a solicitação de exames com indicação clínica adequada, assim como a organizar e a facilitar a tomada de decisões.

## **OBJETIVOS**

Como objetivo do presente trabalho, destaco a necessidade de reconhecimento precoce das principais complicações agudas da doença falciforme durante atendimento na Emergência Pediátrica, bem como a importância de seu manejo imediato, com vistas a melhor prognóstico desses pacientes. No transcorrer deste texto, serão abordadas as intercorrências relativas a infecções, crise vaso-oclusiva, síndrome torácica aguda, sequestro/infarto esplênico, crise aplástica, priapismo e complicações neurológicas (AVC).

## **METODOLOGIA**

Elaborou-se este trabalho com base em revisão da literatura médica e nos protocolos já iniciados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Nos anexos, estão os fluxogramas com a proposta de abordagem clínica assistencial, focados nas intercorrências agudas dos pacientes portadores de Doença Falciforme.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Na sequência será realizada uma revisão das principais complicações que levam a atendimento em serviços de Emergência Pediátrica, assim como seus respectivos tratamentos.

### *Crise algica*

A crise vaso-oclusiva é a principal manifestação clínica da DF, e pode ocorrer em pacientes com idade inferior a 6 meses e apresentar recorrência ao longo da vida. <sup>4</sup> Entre os fatores que podem precipitar estas crises temos hipóxia, desidratação e frio. <sup>3</sup>

A primeira manifestação da crise vaso-oclusiva é a dactilite isquêmica, a síndrome mão-pé (dor e edema de mãos e pés), em lactentes com idade inferior a 6 meses,<sup>2</sup> mas observada principalmente em lactentes e crianças pequenas entre 6 meses e 2 anos de idade.<sup>3</sup> Está frequentemente associada à febre e pode levar até uma semana para se resolver completamente. <sup>3</sup> Em crianças maiores, classicamente a dor aguda da vaso-oclusão ocorre em extremidades (crises dos ossos longos) e no dorso, embora possa ocorrer em qualquer lugar; pode ser migratória e geralmente é contínua e progressiva. A crise dos ossos longos costuma causar uma impotência funcional do membro variável; pode estar associado a edema, calor e dor no local; costuma estar associada à febre e leucocitose em razão do processo inflamatório.<sup>3</sup> Menos frequentemente, pode ocorrer dor torácica, devendo-se realizar o diagnóstico diferencial com STA. <sup>4,5</sup> Podem ser observados edema, dor e aumento da temperatura local, com redução da mobilidade de articulações adjacentes. <sup>4</sup>

A crise vaso-oclusiva é diagnosticada por meio do quadro clínico, e a dor é avaliada com o uso de escalas apropriadas para a faixa etária. <sup>4</sup> Exames laboratoriais e radiológicos podem auxiliar na pesquisa de fatores desencadeantes da crise algica e no diagnóstico diferencial. <sup>4</sup>

É importante descartar outras complicações da DF que podem se manifestar inicialmente como crise algica, como infecção, STA e sequestro esplênico. Em casos de dor abdominal, devemos estar atentos ao diagnóstico diferencial com situações que cursem com dor, como abdome agudo cirúrgico (ex: apendicite) e isquemia mesentérica. A dor localizada, acompanhada ou não de sinais flogísticos e febre, deve alertar para a possibilidade de osteomielite. Contrastando com a crise algica, em que a dor ocorre em múltiplas regiões, com característica migratória, a dor da osteomielite é fixa.<sup>4</sup>

### *Tratamento*

O manejo inclui a priorização dos pacientes com crise algica na triagem, avaliação precoce por meio das escalas de dor padronizadas e utilizadas no serviço de emergência e adequada analgesia, repetindo a dose com frequência até que a dor seja controlada. O atendimento deve ser priorizado e realizado ainda na primeira hora de chegada à emergência.<sup>5</sup>

A base do tratamento da crise vaso-oclusiva inclui os analgésicos, como anti-inflamatórios, opioides e medicações adjuvantes.<sup>4</sup> Em caso de dor leve a moderada, recomenda-se paracetamol e anti-inflamatório, se não houver contraindicação (insuficiência renal, discrasia

sanguínea, doença péptica).<sup>2,4</sup> Em caso de dor moderada a intensa, iniciar opioide parenteral (morfina) rapidamente, com ou sem anti-inflamatórios. Caso seja difícil obter acesso venoso, o opioide deve ser administrado via subcutânea.<sup>2,4</sup> A administração de medicação intramuscular deve ser evitada.<sup>5</sup>

Crises algícas simples (crise óssea unifocal ou bifocal sem febre) podem ser tratadas com analgesia simples (paracetamol dipirona) e anti-inflamatórios, e acompanhamento ambulatorial com escalas analógica e visual da dor (Anexo).<sup>3</sup>

Crises algícas graves (formas multifocais acompanhadas por febre e muito dolorosas, aliviadas somente com opioides) devem seguir o seguinte manejo:<sup>3</sup>

- A febre, mesmo que caracterizando o processo inflamatório, deve ser tratada inicialmente como infecção potencialmente grave principalmente pelo pneumococo. Coletar hemocultura e iniciar antibioticoterapia que cubra esse germe.
- Ofertar oxigenoterapia nasal se hipoxemia para manter uma saturação acima de 94%, e monitorizar atentamente eventuais complicações (síndrome torácica aguda, trombose pulmonar, hipoventilação por opioide).
- Para controle da dor, prescrever opioides, e acompanhar com escalas analógicas e visuais da dor.

Os opioides têm sido a base da analgesia para episódios dolorosos agudos porque a maioria dos pacientes já é orientada quanto ao uso de analgésicos não opioides no domicílio antes de procurar atendimento hospitalar. É importante fazer o manejo agudo da dor com resgate de opioide em bolo até melhora do escore da dor, mantendo uma analgesia fixa que pode incluir desde o uso de morfina em infusão contínua nos casos mais graves até a associação de opioide (morfina em bolo ou morfina por via oral) com analgésico comum (dipirona, cetoprofeno, ibuprofeno ou paracetamol). O resgate pode ser feito com morfina em dose de 0,05 a 0,1mg/kg e, após, a cada 15 a 30 minutos, usando-se de 25 a 50% da dose inicial até diminuição de 2 pontos no escore da dor.<sup>5</sup>

Para os pacientes internados com resposta refratária ou necessidade de doses elevadas de morfina em infusão contínua, uma opção é a associação de cetamina em uma dose baixa (0,1 a 0,3mg/kg/hora com o máximo de 1mg/kg/hora). O seu uso pode diminuir a tolerância e potencialmente reverter a hiperalgesia e a alodinia induzidas por opioides.<sup>8</sup>

Mais uma alternativa para retirada de morfina em infusão contínua nos pacientes refratários é a associação de metadona por via oral. É um opioide para tratamento da dor intensa, bastante utilizado no tratamento dos sintomas de abstinência em razão da sua ação mais duradoura.

A codeína e o tramadol não são recomendados na faixa etária pediátrica, em razão de sua metabolização errática, com risco de eventos adversos graves.<sup>2,4</sup>

Anti-histamínicos podem ser usados para antagonizar a liberação de histamina promovida por opioides.<sup>4</sup>

A reposição hídrica intravenosa deve ser considerada apenas em pacientes suspeitos de hipovolemia, e o uso de hidratação endovenosa em pacientes euvolêmicos não é indicado.

Acredita-se que o aumento da tonicidade do fluido extracelular pode impactar negativamente o fluxo de hemácias falciformes em condições de hipóxia em microcapilares e também aumentar a adesão ao endotélio. A sobrecarga de fluidos na DF também coloca os pacientes em risco de desenvolver STA.

O uso de corticoide não está indicado por estar associado a rebote da crise álgica com a sua suspensão, assim como outras complicações.

A oxigenoterapia é indicada somente se houver saturação abaixo de 95%.<sup>2</sup>

Não se deve indicar transfusão de concentrado de hemácias para tratamento da crise álgica, a não ser que o paciente apresente outra condição que indique sua utilização.<sup>4</sup>

Pacientes com episódios dolorosos agudos podem ter alta da emergência se a dor for adequadamente controlada. Sugere-se a manutenção de analgesia fixa com anti-inflamatório não esteroide, como ibuprofeno ou cetoprofeno, por 3 a 5 dias. Entretanto, deve-se evitar seu uso em pacientes com risco de toxicidade renal, pacientes com úlcera péptica e anticoagulação, em que o risco pode sobrepor o benefício de uso dessa medicação.<sup>5</sup>

### ***Síndrome Torácica Aguda***

É uma lesão pulmonar aguda definida como o aparecimento de um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax acompanhado de febre (80%) e sintomas respiratórios, incluindo tosse (62 a 74%), taquipneia e dor torácica. É o resultado de hipóxia e inflamação, levando ao aumento da adesão de eritrócitos falciformes na microvasculatura pulmonar.

É a segunda causa mais comum de admissão hospitalar entre os pacientes com anemia falciforme.<sup>1</sup> Pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum em crianças, com a maior prevalência entre 2 e 5 anos. Em cerca de 40 a 50% dos casos, a STA ocorre durante uma internação, com mais de 80% dos pacientes tendo sido internados por crise álgica.<sup>5</sup> Pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória e morte.<sup>1</sup>

Na apresentação clínica inicial da STA, o paciente pode apresentar febre (80%) e sintomas respiratórios, tais como tosse, taquipneia, dor torácica e retração intercostal com o uso de musculatura acessória. Os sintomas são dependentes da idade, com sibilância, tosse e febre sendo mais comuns em menores de 10 anos, e dor e dispneia mais frequente em adultos.<sup>1</sup>

Uma parcela significativa (45%) dos casos de STA é de causa desconhecida, 30% estão associados à infecção, cerca de 10% são atribuídos à embolia pulmonar gordurosa (que também pode ser causada por infecção) e 15% a infarto pulmonar direto ou vaso-oclusão (não causado por infecção ou embolia gordurosa). A trombose pulmonar ocorre em 17% dos pacientes, mas ainda não está claro se é uma causa de STA.<sup>1,5</sup> A hipoventilação é outra causa potencial de STA e ocorre por dor devido ao infarto em costelas, ou pelo uso abusivo de opioides.<sup>1</sup>

O principal fator desencadeante de STA é a infecção, e, muitas vezes, é difícil distinguir os pacientes com STA daqueles com pneumonia ou ambas. A pneumonia é comumente

causada por *Streptococcus pneumoniae* em crianças menores de 2 anos e por *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* e *Staphylococcus aureus* em crianças maiores e adultos. Outros agentes a serem considerados são os vírus respiratórios (vírus sincicial respiratório, influenzavírus, rinovírus, vírus parainfluenza), que podem desencadear complicações significativas em pacientes com DF, incluindo STA, superinfecção bacteriana (comumente com *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*), crise aplástica, sequestro esplênico e crise vaso-oclusiva dolorosa.

A radiografia de tórax faz parte da avaliação inicial de todo paciente com DF com febre e/ou sintomas respiratórios.<sup>1</sup> Em todo paciente febril, deve-se coletar hemocultura e realizar screening para *Mycoplasma pneumoniae* e vírus dependendo da época do ano (vírus respiratório sincicial e influenzavírus).<sup>1</sup>

### *Tratamento*

O tratamento da STA deve ser realizado com o paciente hospitalizado, e tem como foco o tratamento de infecção bacteriana presumida com antibiótico de amplo espectro, uso cauteloso de fluidos intravenosos, analgesia para aliviar o desconforto e prevenir as atelectasias, e fisioterapia respiratória.<sup>1,5</sup>

A antibioticoterapia deve cobrir os agentes bacterianos mais frequentes (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*). Tem-se utilizado a associação de cefalosporina (cefuroxima ou cefotaxima) e macrolídeos para o tratamento empírico inicial, com ajuste posterior conforme resultado de culturas. Não existe indicação de antibiótico profilático para prevenir STA em pacientes com crise álgica.<sup>5</sup>

Existem relatos de que a administração excessiva de líquidos pode levar a atelectasia e edema pulmonar, desencadeando uma STA. É recomendado que os bolos de líquido intravenosos sejam reservados para pacientes com hipovolemia ou hipertonicidade. O paciente euvolêmico deve receber hidratação na taxa de manutenção se não tolerar hidratação oral.

Em relação à analgesia, deve-se atentar para o risco de narcose por opioide, que pode precipitar ou piorar a STA, enquanto a dor pode levar a hipoventilação alveolar. Por essa razão, é fundamental o tratamento adequado da dor com monitoração por meio de escores clínicos, evitando o uso excessivo de opioide e o subtratamento da dor. A hipoventilação causada tanto pela imobilização (dor) quanto pelos efeitos colaterais de opioides (sonolência) coloca o paciente em risco de STA.<sup>1,5</sup>

A fisioterapia respiratória tem um papel na prevenção e no tratamento da STA e deve ser incentivada durante a internação por crise vaso-oclusiva.

A oxigenoterapia deve ser administrada apenas para pacientes com hipóxia, dado que esse fator, quando presente, pode promover a falcização.

O uso de  $\beta$ -2-agonista na STA em pacientes asmáticos com sinais de broncoespasmo está bem estabelecido. O tratamento deve seguir os guidelines de manejo de asma, que recomendam o uso de broncodilatador inalatório e corticoide para exacerbações

moderadas a severas. Não há evidência que suporte o uso de broncodilatador em todo paciente com STA.<sup>1,5</sup>

Em relação ao uso de corticoide, é recomendado seu uso somente na exacerbação da asma, conforme as orientações dos guidelines de manejo da asma. O paciente deve ser monitorado após o término do tratamento pela possibilidade de efeito rebote de crise alérgica.<sup>1,5</sup>

Quando o paciente apresenta aumento da frequência respiratória e do esforço respiratório, necessidade de oxigenoterapia para manter a saturação de O<sub>2</sub> acima de 92% e diminuição da concentração da Hb em 1 a 2g/dL, é indicada a transfusão sanguínea. A transfusão deve ser limitada para aumentar o nível da Hb até 10g/dL.<sup>1,5</sup>

A exsanguineotransfusão (EST) é recomendada para os pacientes com insuficiência respiratória e hipoxemia apesar do uso de O<sub>2</sub>, com o objetivo de aumentar os níveis de hemoglobina A (Hb A) acima de 70%. Se a EST não estiver disponível, recomenda-se uma transfusão simples.

Não há evidências suficientes para recomendar ventilação não invasiva para pacientes com STA. Piora da hipóxia, dispneia severa e aumento da hipercapnia levando a aumento da acidose respiratória são indicações de ventilação mecânica invasiva.<sup>1</sup>

### **Febre / Infecção**

A vaso-occlusão e o aumento da viscosidade sanguínea resultam em asplenia funcional e deficiência imunológica na infância, levando a um aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas graves, principalmente por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* e meningococo.<sup>5</sup> Serão abordadas na sequência do trabalho algumas das principais infecções que acometem os pacientes portadores de anemia falciforme.

A meningite é causada por *Streptococcus pneumoniae* (70 a 75% dos casos), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella*, *Escherichia coli* e outras bactérias entéricas Gram-negativas. A meningite na DF geralmente se apresenta e progride de forma semelhante à meningite em crianças menores de 5 anos de idade sem DF. Pode predispor ao AVC.

A infecção pulmonar, discutida anteriormente como um dos principais fatores desencadeantes da STA, é comumente causada por *Streptococcus pneumoniae* em crianças menores e por *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Staphylococcus pneumoniae* em crianças maiores e adultos. Vírus respiratórios devem ser considerados.

Caso o paciente apresente, além de febre, dor óssea localizada, deve-se considerar a possibilidade de osteomielite e artrite séptica. Em geral, o quadro clínico nesses casos é mais exuberante, com sinais flogísticos acompanhados de febre elevada. Na artrite séptica, ocorre disseminação hematogênica da bactéria para o espaço articular; a dor é importante, assim como o edema articular e a limitação da movimentação da articulação.<sup>2,4</sup>

Um aumento do risco de osteomielite na DF é atribuído à disfunção esplênica, dano induzido por células falciformes nos ossos e na medula óssea e, talvez, isquemia intestinal.

A vaso-occlusão pode levar a infarto intestinal, permitindo a invasão pela Salmonella e outros organismos entéricos. A maioria das infecções por Salmonella envolve ossos longos e articulações, pode ser simétrica e ocorre mais frequentemente na primeira infância.

Na população geral, Staphylococcus é o patógeno mais comum na osteomielite.

Em crianças com DF e idade de 2 a 10 anos, a bacteremia por Salmonella é associada a uma incidência de 77% de osteomielite. A ressonância magnética e a cintilografia óssea podem, algumas vezes, ajudar a identificar focos de infecção. Biópsia óssea ou aspiração de local suspeito de infecção são o padrão-ouro para o diagnóstico.

A infecção por parvovírus B19 pode causar crise aplásica transitória e predispor a STA, sequestro esplênico e hepático, necrose da medula óssea, crise algica e AVC. Graças ao efeito citotóxico direto do Parvovírus B19 nos precursores eritróides, este vírus causa anemia profunda. O paciente poderá apresentar febre, sintomas de infecção respiratória alta ou gastrointestinal. Ocorre reticulocitopenia que inicia 5 dias após a exposição e que dura de 7 a 10 dias. O manejo nesses quadros é o suporte transfusional até a resolução do quadro.<sup>3</sup>

Já a infecção pelo vírus Epstein-Barr pode causar ruptura esplênica, trombocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica e linfo-histiocitose hemofagocítica.

A avaliação diagnóstica do paciente com DF febril deve ser orientada pela história clínica e pelo exame físico. Devem-se buscar sinais e sintomas focais, como infecção respiratória, de sistema nervoso central e musculoesquelética, assim como excluir complicações da DF, como STA, crise algica, sequestro hepático e esplênico, bem como AVC.<sup>5</sup>

A avaliação laboratorial inclui coleta de hemograma para identificação de pacientes de risco. Na ausência de sinais ou sintomas de infecção localizados, hemoculturas, urinálise e cultura de urina devem ser consideradas, especialmente em crianças menores de 2 anos. Patógenos virais também podem causar doença sistêmica grave, e painéis de diagnóstico molecular para patógenos virais também podem ser apropriados. As hemoculturas, bem como todos os outros materiais de cultura clinicamente indicados, devem ser obtidas rapidamente, e a administração de antibióticos deve ser precoce.<sup>5</sup>

A febre com temperatura igual ou superior a 38,5°C e sem foco aparente deve ser avaliada rapidamente por meio de exame físico completo, além de hemograma, reticulócitos, hemocultura, EQU, urocultura e outras culturas pertinentes, e Rx tórax.<sup>2,4</sup>

Em caso de suspeita de osteomielite, incluir proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, cultura do aspirado ósseo local se possível. Entre os exames de imagem, a radiografia identifica alterações tardias. A cintilografia pode auxiliar no diagnóstico, e a ressonância magnética é superior à tomografia computadorizada para o diagnóstico de osteomielite.<sup>2,4</sup> Na artrite séptica, o diagnóstico é realizado por meio da aspiração de líquido sinovial. A radiografia e a ressonância magnética são utilizadas para descartar outras causas de artropatias.<sup>2,4</sup>

### *Tratamento*

Algumas vezes, a hospitalização para observação é necessária. São considerados

fatores de risco para evolução desfavorável: leucócitos totais acima de 30.000/mm<sup>3</sup> ou abaixo de 5.000/mm<sup>3</sup>, febre acima de 40°C, toxemia, complicações como STA. Na ausência desses fatores, em paciente clinicamente bem e em condições de retornar ao hospital se a hemocultura for positiva, o manejo ambulatorial é feito após a administração de antibiótico empírico antipneumococo e com cobertura para bactérias Gram-negativas entéricas (por exemplo, ceftriaxona).

Na avaliação do quadro febril do paciente com DF, será indicada a internação hospitalar nas seguintes situações: pacientes febris sem uma fonte identificada e na presença de fatores de risco, pacientes com toxemia, infecção do sistema nervoso central, osteomielite, artrite séptica, menores de 1 ano, internação prévia por bacteremia no último ano, temperatura maior que 39,5°C, outras complicações (STA, crise álgica), e pacientes com dificuldade de retornar ao serviço médico.<sup>2,5</sup>

Após coleta de culturas, iniciar precocemente a antibioticoterapia de amplo espectro para cobertura de *Streptococcus pneumoniae* e Gram-negativos da flora intestinal, entre elas Ceftriaxona, Cefotaxima ou Cefuroxima.<sup>2,4</sup>

Nas infecções osteoarticulares, antibióticos devem ser iniciados imediatamente, e incisão e drenagem devem ser realizadas quando há abscesso subperiosteais e intraósseos em formação ou no paciente que não responder à terapia inicial. O desbridamento de ossos e tecidos moles também pode ser necessário, especialmente em casos de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA). A escolha ideal do antibiótico deve ser guiada pelos resultados da cultura; no entanto, o antibiótico empírico inicial deve cobrir *Staphylococcus pneumoniae* e Gram-negativos. Em comunidades com altas taxas de MRSA, deve-se considerar o uso de vancomicina. O tratamento é normalmente necessário por 4 a 6 semanas.

### ***Crise aplástica***

É uma complicação comum em pacientes com HbSS, caracterizada pela exacerbação da anemia, geralmente resultante de infecção pelo parvovírus B19. A crise aplástica leva à aplasia temporária da série vermelha pela citotoxicidade do parvovírus aos precursores hematopoiéticos. Nem sempre está presente o exantema característico do exantema infeccioso.<sup>4</sup>

O paciente se manifesta clinicamente com fadiga progressiva, taquipneia, taquicardia, síncope, sinais de insuficiência cardíaca. Ocasionalmente pode contribuir para o aparecimento de AVC.<sup>4</sup>

O diagnóstico é estabelecido pela agudização da anemia (3 a 6g/dL), com reticulócitos baixos que se iniciam 5 dias após a infecção, e sorologia para parvovírus B19.<sup>4</sup>

### ***Tratamento***

O tratamento requer hospitalização com precaução de gotículas, controle diário de hemograma, e, nos casos de anemia sintomática, transfusão de concentrado de hemácias.<sup>4</sup>

### ***Acidente vascular cerebral***

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquêmicos e hemorrágicos são complicações comuns e devastadoras nos pacientes com anemia falciforme, resultando em seqüela motora e cognitiva.<sup>2</sup> A maioria dos AVCs em crianças é decorrente de isquemia, mas casos hemorrágicos também são observados.<sup>4</sup> Os fatores de risco são anemia, leucocitose, hipóxia e alteração de fluxo sanguíneo cerebral.

As manifestações clínicas são semelhantes às de outras situações que levam ao AVC. Entre os sinais de AVC, temos déficit motor ou sensitivo, cefaleia importante, convulsões, alterações na fala, alterações no comportamento, coma.<sup>2,4</sup> Os infartos cerebrais silenciosos podem ter apresentação mais sutil, como atraso de desenvolvimento ou mau desempenho escolar.<sup>5</sup>

O diagnóstico de AVC pode ser confirmado por TC crânio sem contraste. Na isquemia aguda com menos de 3 horas de evolução, a TC crânio pode ser normal. Caso o exame não seja esclarecedor, solicitar RM crânio e angiorressonância, se disponível.<sup>4</sup>

### ***Tratamento***

Os pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado por ressonância magnética de AVC agudo têm indicação de transfusão sanguínea. A transfusão deve ser realizada nas primeiras 2 horas de início dos sintomas. O tipo de transfusão (simples ou EST) depende de fatores individuais e recursos locais. Quando a EST não for disponível e a dosagem de Hb for igual ou inferior a 8,5g/dL, a transfusão simples pode ser realizada para evitar a demora do tratamento.<sup>5</sup>

Nos casos de AVC hemorrágico, verificar a necessidade de abordagem neurocirúrgica pelo exame de imagem.<sup>4</sup> As convulsões devem ser tratadas com anticonvulsivantes.<sup>4</sup>

### ***Sequestro / infarto esplênico***

A esplenomegalia ocorre durante a primeira década de vida, e, em seguida, depois de múltiplos infartos esplênicos, a maioria dos pacientes pode desenvolver cicatrizes esplênicas, levando a um baço pequeno fibroso e calcificado (autoesplenectomia).

O sequestro esplênico é uma complicação potencialmente catastrófica da DF e é caracterizado por uma diminuição aguda do nível de Hb de pelo menos 2g/dL em relação ao valor de base, em associação a uma marcada elevação das contagens de reticulócitos.<sup>3,4</sup> Pode haver leucopenia e plaquetopenia. Considerar a hipótese diagnóstica de sequestro esplênico quando há aumento abrupto do volume do baço e colapso circulatório, com início agudo de fadiga, palidez, taquicardia, taquipneia, má perfusão periférica. A maioria dos pacientes apresenta início súbito de dor intensa no quadrante superior esquerdo do abdome. O quadro pode estar associado a náusea, vômito, febre e calafrios, sintomas inespecíficos que podem ser confundidos com outras causas de dor abdominal aguda.

A associação do sequestro esplênico com doença viral ou bacteriana é frequente.<sup>4</sup>

### *Tratamento*

O tratamento deve priorizar a estabilização hemodinâmica com fluidos intravenosos cristaloides e transfusão de concentrado de hemácias.<sup>4,5</sup> O objetivo é elevar a Hb até 7g/dL. Nesses pacientes, está indicada esplenectomia porque o sequestro esplênico ocorre em quase 50%.<sup>5</sup>

### **Priapismo**

É uma ereção peniana total ou parcial prolongada, dolorosa, com duração de pelo menos 4 horas, não relacionada ao estímulo sexual. A etiologia envolve a vaso-oclusão com lesão isquêmica por obstrução microvascular. Ereções noturnas, atividade sexual, desidratação, febre e exposição ao frio são os precipitantes mais comuns de priapismo em crianças com DF. Ocorre anemia e aumento de marcadores de hemólise sérica.

O diagnóstico é baseado na história e exame físico.

### *Tratamento*

A hidratação e a analgesia por opioides são geralmente necessárias no priapismo isquêmico com duração superior a 4 horas, que pode inibir a tumescência. Deve ser orientado o aumento vigoroso da hidratação oral ou intravenosa, uso de analgesia, e diurese precoce.<sup>2,4</sup>

As opções em casos refratários ao tratamento inicial incluem a injeção de fenilefrina nos corpos cavernosos, terbutalina subcutânea ou pseudoefedrina oral. Se essas terapias na emergência não forem bem-sucedidas, consulta urológica emergente para aspiração ou avaliação para colocação de shunt são aconselhadas.<sup>5</sup>

Transfusões não devem ser usadas no quadro agudo de priapismo.<sup>4</sup>

### **Transfusões na DF**

Quando pacientes portadores de anemia falciforme estão bem clinicamente, os valores de hemoglobina costumam oscilar muito pouco. Apesar disso, a queda súbita da hemoglobina pode ocorrer e levar à insuficiência cardíaca e morte.<sup>3</sup> As principais causas para essa alteração aguda são o sequestro esplênico e infecção por parvovírus B19 (abordadas anteriormente neste trabalho), e a hiper-hemólise.<sup>3</sup>

A hiper-hemólise pode ocorrer em associação a um evento agudo, como processos infecciosos ou reação transfusional. Está associada a um aumento dos reticulócitos acima dos valores basais.

É importante destacar que a indicação de transfusão deve ser baseada na anemia sintomática e no comprometimento hemodinâmico, e não no valor da hemoglobina isoladamente. Em pacientes pediátricos, o volume de hemácias transfundido é de 10-15mL/kg, enquanto, em adultos, é de 1 a 2 unidades.

A transfusão está bem indicada para diminuir o nível de HbS rapidamente em pacientes que apresentam AVC, STA e insuficiência multiorgânica.

A transfusão simples fornecida no início do curso da STA moderada geralmente previne a progressão da doença e a necessidade de EST. É sugerido EST em vez de transfusão simples para pacientes com STA grave, STA rapidamente progressiva ou STA em pacientes com Hb basal elevada.

Além de indicada para STA grave, a EST é recomendada no lugar da transfusão simples para pacientes com AVC isquêmico agudo, com hematócritos basais elevados que requerem transfusão e naqueles cronicamente transfundidos com sobrecarga significativa de ferro.<sup>5</sup>

As demais indicações de transfusão na DF estão especificadas nos Anexos deste trabalho.

## CONCLUSÕES

A Doença Falciforme apresenta complicações sistêmicas agudas com morbidade elevada, e cursa com crises tão significativas que necessita de atendimento em local de referência especializado.

O Programa de Triagem Neonatal exerceu grande impacto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes portadores dessa doença, permitindo diagnóstico precoce, adesão ao programa de imunizações, uso de penicilina profilática, indicações de transfusões sanguíneas e uso de hidroxiureia.

Temos observado também significativos avanços no que se refere ao reconhecimento precoce das complicações agudas e seu manejo imediato em serviços de Emergência Pediátrica, com especial atenção para crises álgicas difusas, STA, AVC e infecção, especialmente por germes encapsulados. Esses avanços, além de permitirem tratar a crise propriamente dita, proporcionam condições para uma melhor qualidade de vida aos pacientes e seus familiares. É importante que serviços de referência para pacientes com anemia falciforme estabeleçam protocolos de manejo para evitar as complicações e, caso ocorram, para que sejam diagnosticadas e manejadas precocemente. Analgesia contínua, hidratação venosa parcimoniosa, oxigenoterapia e antibioticoterapia são as bases comuns do tratamento da DF em vigência de crise. Entretanto, todo tratamento deve ser individualizado.<sup>1,4,5</sup>

Assinatura da médica residente: Juliana R. S. de Castro

Assinatura da orientadora do TCR: Ana Paula Pereira da Silva  
DocuSigned by:  
D1472DCEA4164A8...

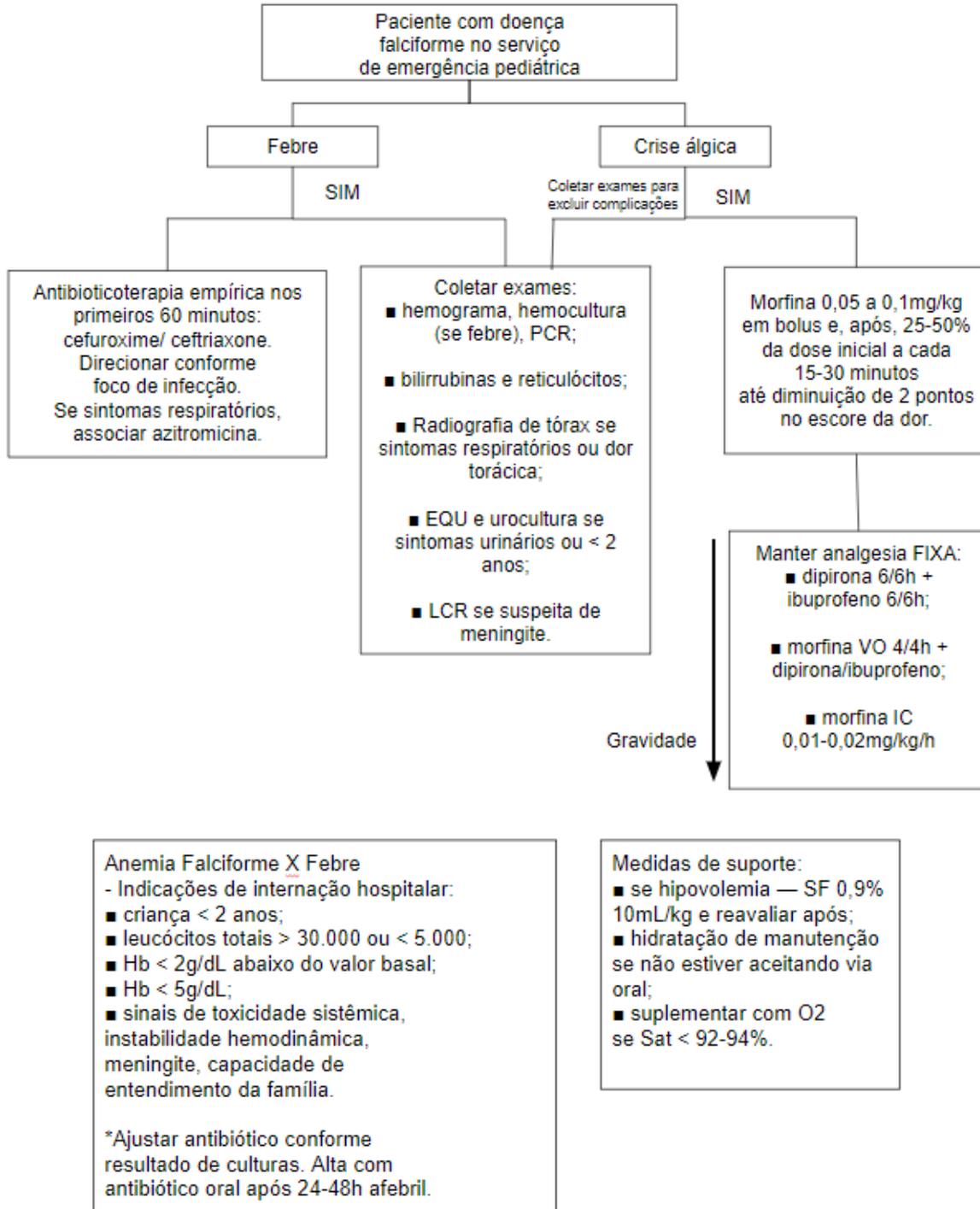
Porto Alegre, 23 de Janeiro de 2023

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Silva APP. Repensando o manejo da Síndrome Torácica na Síndrome Falcêmica. In: Série brasileira de Medicina de Emergência. Emergências Pediátricas, ABRAMEDE; Santana JCB, Borges LAA, Coester A. São Paulo. Editora Atheneu; 2018: 53-63.
- 2- Sakano TS, Mizioka, AM. Doença Falciforme. In: Pronto-Socorro - Série Pediatria 7 - Instituto da Criança FMUSP - 3ª edição; Schvartsman C, Reis AG, Farhat SCL. Editora Manole; 2018: 826-838.
- 3- Ricachinevsky CP, Michalowski M. Urgências Oncológicas e Hematológicas em Pediatria. In: Medicina Intensiva em Pediatria - 2ª edição; Piva; Celiny. Editora Revinter; 2014: 227-247.
- 4- Sakano TMS. Doença Falciforme. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Simon Junior H, Pascolat G, organizadores. PROEMPED Programa de Atualização em Emergência Pediátrica: Ciclo 2. Porto Alegre. Editora Artmed Panamericana; 2019, p. 111-137 (Sistema de Educação Continuada a Distância, v.3).
- 5- Santana JCB, Silva APP, Lago PM. Doença Falciforme: situações de emergência. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pediatria; Piva JP, Carvalho WB, organizadores. PROTIPED Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica: Ciclo 13. Porto Alegre. Editora Artmed Panamericana; 2022 (Sistema de Educação Continuada a Distância, v.4).
- 6- DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv.* 2020;4(8):1554–88. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001142>
- 7 - 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(10):1033–48. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10517>
- 8 - Brandow et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood advances, CLINICAL GUIDELINES.* 23 JUNE 2020, volume 4, número 12. The American Society of Hematology. DOI 10.1182/bloodadvances.2020001851.

## ANEXOS

1) Fluxograma de manejo inicial do paciente com Doença Falciforme e crise álgica e/ou febre no Departamento de Emergência Pediátrica. <sup>5</sup>



\*\* Consultorias: Hematologia Pediátrica

Legenda: DF: doença falciforme. PCR: proteína C-reativa. EQU: exame qualitativo de urina. LCR: líquido cefalorraquidiano. Hb: hemoglobina. VO: via oral. IV: intravenosa. SF: soro fisiológico. O2: oxigênio. SatO2: saturação de oxigênio.

## 2) Fluxograma de manejo da síndrome torácica aguda

### Diagnóstico de Síndrome Torácica Aguda

Infiltrado pulmonar novo detectado em radiografia de tórax envolvendo ao menos um segmento completo do pulmão e que não é compatível com atelectasia

+

Um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:

dor torácica / temperatura  $>38,5^{\circ}\text{C}$  / taquipneia, sibilância, tosse ou aparência de aumento do esforço respiratório / hipoxemia

*Urgências Oncológicas e Hematológicas em Pediatria. In: Medicina Intensiva em Pediatria - 2ª edição; Piva; Celiny. 2014*

- Coletar hemograma, reticulócitos e hemocultura
- Período sazonal: screening para vírus (vírus sincicial respiratório, influenza)
- Monitorização com oximetria
- Fisioterapia Respiratória
- Hidratação com parcimônia
- Reposição hídrica endovenosa apenas se hipovolemia. Hidratação endovenosa em pacientes euvolêmicos não é indicada. Evitar bolus de fluidos e hiperhidratação
- Analgesia guiada por escalas analógica e analógica visual da dor
- Antibioticoterapia empírica com associação de Cefalosporina e Macrolídeo
- (esquema antibiótico de escolha HCPA: Cefuroxima e Azitromicina)
- Paciente asmático, com sinais de broncoespasmo: associar beta 2 agonista inalatório e corticoide sistêmico
- Oxigênio para manter saturação  $\geq 94\%$

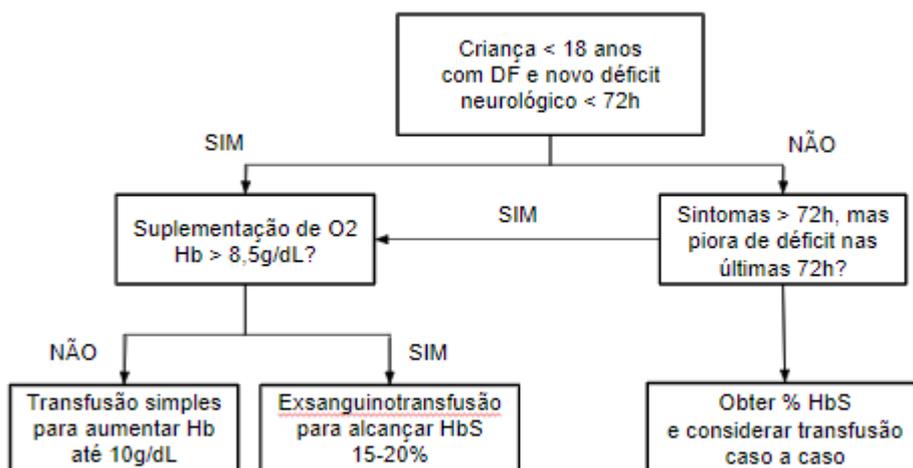


- Queda da hemoglobina  $> 1\text{-}2\text{g/dL}$  em relação à hemoglobina basal
- Piora da disfunção respiratória
- Queda da saturação de  $\text{O}_2$



- Transfundir concentrado de hemácias
- Pacientes pediátricos:  $10\text{-}15\text{mL/kg}$ . Adultos: 1 a 2 unidades.
- Considerar BIPAP ou Ventilação assistida

3) Fluxograma de manejo do AVC na criança com Doença Falciforme <sup>5,6</sup>



Legenda: DF: doença falciforme. O2: oxigênio. Hb: hemoglobina. EST: exsanguinotransfusão. HbS: hemoglobina S.

4) Indicações de transfusão na anemia falciforme <sup>5,7</sup>

<b>Indicação</b>	<b>Tipo de Transfusão</b>
DF sintomática com diminuição de 1g/dL na Hb basal do paciente (recomendação fraca baseada em evidência de baixa qualidade)	Simple
DF sintomática severa (SatO <sub>2</sub> < 90% apesar da suplementação de O <sub>2</sub> (recomendação forte baseada em evidências de baixa qualidade)	EST
Sequestro esplênico agudo ou anemia severa (recomendação forte baseada em evidências de baixa qualidade)	Simple
AVC (recomendação moderada baseada em evidências de baixa qualidade)	Simple ou EST
Anemia aplástica (recomendação: consenso)	Simple
Sequestro hepático (recomendação: consenso)	Simple ou EST
Colestase intra-hepática (recomendação: consenso)	Simple ou EST
Insuficiência de múltiplos órgãos (recomendação: consenso)	Simple ou EST
Anemia sintomática (recomendação: consenso)	Simple

## 5) Contraindicações à Transfusão na Doença Falciforme

- Anemia assintomática (recomendação: consenso)
- Priapismo (recomendação moderada baseada em evidências de baixa qualidade)
- Crise álgica não complicada (recomendação moderada baseada em evidências de baixa qualidade)

6) Analgesia para controle da crise álgica <sup>5</sup>

<b>Substância</b>	<b>Dose</b>	<b>Indicação</b>	<b>Considerações</b>
Paracetamol	10–15mg/kg/dose a cada 4 a 6 horas  Uso oral	Dor leve	Risco de hepatotoxicidade com superdosagem.  A dose hepática deve ser considerada em crianças que recebem >75mg/kg/dia por mais de 2 dias consecutivos.
Dipirona	15mg/kg/dose em até 6/6 horas.  Via oral, retal ou intravenosa.	Dor leve	Risco de discrasia sanguínea com anemia aplástica, agranulocitose, trombocitopenia e leucopenia.  Pode provocar insuficiência renal transitória, especialmente em nefropatas.  O efeito analgésico e antipirético ocorre em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente dura cerca de 4 horas.  Não deve ser usada em < 3 meses ou < 5kg.
Ibuprofeno	10mg/kg/dose em até 6/6 horas.  Uso oral.	Dor leve	Múltiplas doses devem ser evitadas em menores de 6 meses pelo risco de lesão renal.
Cetoprofeno	Dose analgésica usual de 0,5mg/kg/dose, administrada 3–4 vezes ao dia.  A dose máxima diária não deve exceder 2mg/kg.  Uso oral e intravenoso.	Dor leve / moderada	Em baixas dosagens, o fármaco possui propriedades analgésicas, e as propriedades anti-inflamatórias aparecem com a administração de altas doses.  Não deve ser usado em crianças < 6 meses de idade.

Morfina oral	0,1mg/kg/dose para dor moderada.  0,2mg/kg/dose em crianças de 3 meses a 1 ano e 0,3mg/kg/dose acima de 1 ano, a cada 4–6 horas, para dor mais intensa.	Dor moderada / intensa	Causa menos efeitos adversos do que a morfina intravenosa.
Morfina intravenosa	Início do efeito analgésico em 10–15 minutos.  Dose padrão inicial: 0,05–0,2mg/kg por via intravenosa, podendo ser seguida de uma infusão contínua de 0,01–0,02mg/kg/hora.	Dor intensa	Estimula a liberação de histamina e inibe respostas simpáticas compensatórias. Pode causar prurido e broncoconstrição.  A vasodilatação produzida pela histamina pode resultar em hipotensão, especialmente com a administração em infusão rápida.  Efeitos colaterais gastrintestinais (náuseas, vômitos, redução da motilidade gastrintestinal).
Metadona	0,1–0,2mg/kg a cada 4–6 horas, com dose máxima de 10mg.  Uso oral.	Dor intensa	Bastante usada no tratamento dos sintomas de abstinência aos opioides por sua ação mais duradoura.  O efeito cumulativo pode levar a sedação mais prolongada do que a desejada.  Trata-se de alternativa para retirada de morfina em infusão contínua nos pacientes refratários ao tratamento.
Cetamina	0,1–0,3mg/kg/hora com o máximo de 1mg/kg/hora.  Uso intravenoso.	Uso associado a morfina em infusão contínua para dor intensa	Anestésico dissociativo, efeitos analgésicos, anestésicos e amnésicos.  Infusões de doses subanestésicas devem

			<p>ser consideradas como adjuvantes da terapia com morfina em infusão contínua e podem ser usadas em pacientes dependentes de opioides ou tolerantes a eles.</p> <p>Emergência após sedação: choro, sonhos lúcidos, alucinações, delírio grave.</p>
--	--	--	---

7) Escalas de acompanhamento para controle da dor

