

# BMJ Best Practice

## Anemia falciforme

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Resumo</b>                          | <b>3</b>  |
| <b>Fundamentos</b>                     | <b>4</b>  |
| Definição                              | 4         |
| Epidemiologia                          | 4         |
| Etiologia                              | 4         |
| Fisiopatologia                         | 5         |
| Classificação                          | 6         |
| <b>Prevenção</b>                       | <b>7</b>  |
| Prevenção primária                     | 7         |
| Rastreamento                           | 7         |
| Prevenção secundária                   | 7         |
| <b>Diagnóstico</b>                     | <b>9</b>  |
| Caso clínico                           | 9         |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 9         |
| Fatores de risco                       | 13        |
| Anamnese e exame físico                | 14        |
| Exames diagnóstico                     | 16        |
| Diagnóstico diferencial                | 18        |
| <b>Tratamento</b>                      | <b>21</b> |
| Abordagem passo a passo do tratamento  | 21        |
| Visão geral do tratamento              | 25        |
| Opções de tratamento                   | 27        |
| Novidades                              | 40        |
| <b>Acompanhamento</b>                  | <b>41</b> |
| Recomendações                          | 41        |
| Complicações                           | 42        |
| Prognóstico                            | 46        |
| <b>Diretrizes</b>                      | <b>48</b> |
| Diretrizes de diagnóstico              | 48        |
| Diretrizes de tratamento               | 49        |
| <b>Referências</b>                     | <b>50</b> |
| <b>Imagens</b>                         | <b>58</b> |
| <b>Aviso legal</b>                     | <b>65</b> |

## Resumo

- ◇ Doença dos eritrócitos causada por um defeito genético autossômico recessivo único na cadeia beta da hemoglobina (HbA), que acarreta a hemoglobina da célula falciforme (HbS).
- ◇ As células falciformes podem obstruir o fluxo sanguíneo e romper-se prematuramente; essas células estão associadas a diferentes graus de anemia.
- ◇ A obstrução de pequenos capilares pode causar crises dolorosas, danos aos principais órgãos e aumento da vulnerabilidade a infecções graves.
- ◇ Está associada a uma morbidade vitalícia e à redução da expectativa de vida.
- ◇ Todos os lactentes são submetidos a rastreamento, com achados confirmados por eletroforese de hemoglobina, hemograma completo, contagem de reticulócitos e esfregaço de sangue periférico.
- ◇ As metas de tratamento incluem o controle dos sintomas (inclusive o controle da dor) e a prevenção e o controle das complicações.

## Definição

A anemia falciforme (doença falciforme) é causada por um defeito genético autossômico recessivo único na cadeia beta da hemoglobina (HbA), que acarreta a produção da hemoglobina da célula falciforme (HbS). Outras formas de doença falciforme podem ocorrer se a HbS for herdada de um dos pais e outra hemoglobina anormal ou talassemia beta for herdada do outro pai (por exemplo, HbSB-talassemia ou HbSC). A anemia falciforme está associada a graus variáveis de anemia, à hemólise de eritrócitos e à obstrução de pequenos capilares, causando crises dolorosas, danos aos principais órgãos e aumento da vulnerabilidade a infecções graves. O traço falciforme ocorre se a HbS for transmitida por um dos pais e a HbA normal, pelo outro.

## Epidemiologia

Na Inglaterra, a doença falciforme afeta mais de 1 em cada 2000 bebês nascidos vivos.[2] Nos EUA, 4000 a 5000 gestações apresentam risco de doença falciforme a cada ano. Aproximadamente 8% dos negros são portadores do gene da célula falciforme.[3] Um estudo envolvendo mais de 3.3 milhões de rastreamentos em lactentes realizado na Califórnia entre 1990 e 1996 mostrou uma prevalência de doença falciforme de 1 para 396 entre pessoas negras; 1 para 36,000 entre pessoas de origem hispânica; e 1 para 123,000 entre pessoas brancas.[4] A estimativa do número total de indivíduos nos EUA com doença falciforme é difícil, pois não há registros. Segundo estimativas de um estudo, existem aproximadamente 100,000 indivíduos com a doença nos EUA.[5] O traço ou a doença falciforme oferece um efeito protetor contra malária em regiões endêmicas e isso tem acarretado seleção positiva para a mutação genética. Sua prevalência é de 10% a 30% na África subsaariana.[6] Entre 25% e 30% dos neonatos na África oriental são portadores do traço falciforme. A prevalência também é elevada ao longo da costa sul da península arábica, nas regiões central e costeira do subcontinente indiano e no sudeste da Ásia, e em pessoas de origem mediterrânea.[7] [8] Nas regiões de mesclas raciais seculares, como na África do Sul, o gene também pode ser encontrado na população branca.[3]

## Etiologia

A falcização ocorre quando eritrócitos contendo hemoglobina falciforme se tornam rígidos e distorcidos em formato de crescente. Na anemia falciforme, a valina substitui o ácido glutâmico no sexto aminoácido da cadeia de globina beta, como resultado de uma única mutação genética recessiva. A valina pode se encaixar na bolsa hidrofóbica de outra molécula de hemoglobina, fazendo com que a hemoglobina polimerize dentro do glóbulo vermelho, formando longas fibras rígidas de tetrâmeros de hemoglobina.

O traço falciforme ocorre quando a criança herda um gene falciforme de um dos pais e um gene normal do outro. A doença falciforme ocorre quando a criança herda um gene falciforme de cada um dos pais.

A talassemia beta falciforme ocorre quando a criança herda um gene falciforme de um dos pais e um gene de talassemia beta do outro. Em pacientes com talassemia beta falciforme, uma mutação do gene beta bloqueia a produção da cadeia de globina beta normal (beta 0) ou reduz sua produção (beta +).

A doença da hemoglobina SC ocorre quando a criança herda um gene falciforme de um dos pais e a mutação da hemoglobina C do outro. A mutação da hemoglobina C consiste na substituição do aminoácido lisina por ácido glutâmico na 6ª posição da cadeia de globina beta. Pacientes com doença da hemoglobina SC não produzem hemoglobina A.

|                              |   |      |            |
|------------------------------|---|------|------------|
| • Hb S                       |   | ®6   | Glu > Val  |
| • Hb C <sup>Harlem</sup>     | + | ®73  | Asp > Asn  |
| • Hb S <sup>Antilles</sup>   | + | ®23  | Val > ileu |
| • Hb C <sup>Ndjamena</sup>   | + | ®37  | Try > Gly  |
| • Hb C <sup>Ziguinchor</sup> | + | ®58  | Pro > Arg  |
| • Hb Jamaica Plain           | + | ®68  | Leu > Phe  |
| • Hb S <sup>Providence</sup> | + | ®82  | Lys > Asn  |
| • Hb S <sup>Cameroon</sup>   | + | ®90  | Glu > Lys  |
| • Hb S <sup>Oman</sup>       | + | ®121 | Glu > Lys  |
| • Hb S <sup>South End</sup>  | + | ®132 | Lys > Asn  |
| • Hb S <sup>Travis</sup>     | + | ®142 | Ala > Val  |

*As hemoglobinas da doença falciforme e as mutações que as causam*

*Do acervo do Dr Adrian Stephens, University College London Hospitals, Londres, Reino Unido*

## Fisiopatologia

A polimerização da hemoglobina falciforme em eritrócitos pode ser desencadeada por hipóxia e acidose, que faz com que as células se tornem rígidas e se deformem assumindo o formato de foice (ou meia-lua). Essas células deformadas podem causar oclusão nos pequenos vasos ou aderir ao endotélio vascular, causando hiperplasia intimal nos vasos maiores e diminuindo o fluxo sanguíneo.[9] As células deformadas são também propensas a hemólise, o que contribui para a anemia.

A doença falciforme é considerada um estado inflamatório com ativação anormal de monócitos e granulócitos.[10] Os fatores que precipitam os episódios de vaso-oclusão não são completamente entendidos, mas os desencadeadores conhecidos incluem acidose, desidratação, baixas temperaturas, exercício extremo, estresse e infecções.[11]

Quando a anemia é intensa, o alto fluxo sanguíneo pode acarretar cardiomegalia. O sequestro esplênico ou a aplasia temporária da medula óssea pode causar insuficiência circulatória e trazer risco de vida às crianças. A partir de uma idade precoce, a disfunção esplênica aumenta a vulnerabilidade a infecções graves.

A anemia hemolítica intravascular de longa duração acarreta uma deficiência relativa de óxido nítrico (NO), causada pela liberação de hemoglobina e arginase de eritrócitos submetidos a lise que varrem o NO. A deficiência de óxido nítrico pode causar trombose, bem como vasoconstrição pulmonar e disfunção endotelial, o que pode levar a hipertensão pulmonar.[12]

Os aspectos clínicos variam amplamente de um paciente para outro. Muitos dos motivos para essa variação não são claros; sabe-se que níveis persistentemente elevados de hemoglobina fetal (HbF) e a co-hereditariedade de talassemia alfa podem minimizar a gravidade clínica da doença. Alguns indivíduos podem permanecer totalmente assintomáticos até o final da infância ou ser diagnosticados incidentalmente.

## Classificação

### **Diretrizes do sistema de rastreamento de neonatos nos EUA II: acompanhamento de crianças, diagnóstico, manejo e avaliação. Declaração do Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN)[1]**

Do National Institutes of Health (NIH), Divisão de Doenças Sanguíneas e Recursos:

- Doença falciforme-SS: 65% dos pacientes dos EUA; genótipo S/S
- Doença falciforme-SC: 25% dos pacientes dos EUA; genótipo S/C
- Doença falciforme-S beta + talassemia: 8% dos pacientes dos EUA; genótipo betas/ beta + talassemia
- Doença falciforme-S beta 0 talassemia: 2% dos pacientes dos EUA; genótipo betas/ beta 0 talassemia.



## Prevenção primária

Embora não haja nenhuma maneira de evitar a doença falciforme, o aconselhamento genético pode ser benéfico para pais heterozigóticos que, portanto, apresentam risco de produzir um descendente homozigótico. Um estudo sugeriu que a oferta de rastreamento pré-natal para doença falciforme no momento da confirmação da gestação na unidade básica de saúde aumentou a proporção de mulheres rastreadas antes da 10ª semana de gestação.[13]

## Rastreamento

Na Inglaterra, o rastreamento para doença falciforme é oferecido a todos os neonatos, como parte do Sick Cell & Thalassaemia Screening Programme do National Health Service (NHS), inicialmente implementado em 2006.[19] Nos EUA, todos os estados praticam o rastreamento neonatal universal, pois este constitui a única forma de garantir que todos os lactentes com doença falciforme sejam identificados. As abordagens para o rastreamento variam mundialmente. Não é confiável realizar o rastreamento de lactentes com base em históricos raciais ou étnicos.[14] As amostras de sangue de todos os neonatos podem ser coletadas por meio de uma picada no calcanhar. O rastreamento geralmente é feito por meio de diversos métodos laboratoriais. Quando é encontrado um resultado anormal, o laboratório deve ter um sistema implementado para realizar a comunicação rápida dos resultados positivos ao profissional de saúde do paciente. Amostras de rastreamento anormais geralmente são confirmadas por meio de uma técnica diferente, como a cromatografia líquida de alta eficiência, testes imunológicos ou ensaios com base no DNA.[1] [20] É essencial o encaminhamento adequado para uma clínica especializada em doenças falciformes para orientação, aconselhamento genético e acompanhamento de rotina; isso deve ocorrer tão logo o diagnóstico seja conhecido.

O rastreamento por Doppler transcraniano (DTC) em crianças com hemoglobina SS (HbSS) é recomendado para prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC), começando aos 2 anos de idade e prosseguindo anualmente, caso o DTC seja normal, ou a cada 4 meses, caso o DTC seja marginal. As crianças com resultados anormais são testadas novamente em até 2 a 4 semanas.[21] [22] Rastreamento para retinopatia com exame de fundo de olho (com a pupila dilatada) começa aos 10 anos de idade.

## Prevenção secundária

Recomendações para manutenção da saúde em pacientes adultos com doença falciforme:[97]

- É realizado o rastreamento periódico para pressão arterial elevada, distúrbios lipídicos, câncer colorretal, câncer de mama, depressão, prevenção primária de eventos cardiovasculares e aconselhamento quanto a tabagismo. Entretanto, o rastreamento dos pacientes deve ser realizado com o entendimento de questões específicas de pacientes com doença falciforme. Por exemplo, as pressões arteriais, sistólica e diastólica, nos pacientes geralmente é mais baixa que os controles correspondentes, portanto valores dentro da faixa normal que estejam subindo, ainda que ligeiramente, podem indicar doença renal ou outras comorbidades clínicas. Pacientes que estejam recebendo transfusão também devem ser testados para hepatite C.

Contracepção:[102] [103]

- Recomendada para evitar gestações indesejadas.
- As recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o uso de métodos alternativos de contracepção são provenientes das preocupações que contraceptivos hormonais combinados podem aumentar o risco de doença tromboembólica e não são, portanto, recomendados.
- Os contraceptivos somente de progesterona não têm restrições, pois não estão associados a aumento do risco de trombose.
- Dispositivos intrauterinos de cobre e levonorgestrel não têm restrição para uso na doença falciforme.

## Imunização:

- A vacina pneumocócica conjugada é recomendada para crianças abaixo de 2 anos de idade.
- A vacina pneumocócica 23-valente é recomendada para crianças acima de 2 anos de idade.
- Haemophilus influenzae tipo b
- Vacinas meningocócicas e contra hepatite B, além de vacinações padrão, conforme recomendado por programas regionais de vacinação, caso não tenham sido previamente administradas.
- A vacinação anual contra gripe (influenza) é indicada, juntamente com revacinação contra pneumococos a cada 5 anos, para adultos.

## Rastreamento de crianças:

- O rastreamento por Doppler transcraniano (DTC) em crianças com hemoglobina SS (HbSS) é recomendado, começando aos 2 anos de idade e prosseguindo anualmente, caso o DTC seja normal, e a cada 4 meses, caso o DTC seja marginal. As crianças com resultados anormais são testadas novamente em até 2 a 4 semanas.[21] [22] Rastreamento para retinopatia com exame de fundo de olho (com a pupila dilatada) começando aos 10 anos de idade.

A profilaxia por antibióticos contra infecção pneumocócica é administrada desde a ocasião do diagnóstico até os 5 anos de idade. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre os efeitos de esquemas de antibioticoterapia profilática para a prevenção de infecção pneumocócica em crianças com doença falciforme constatou que a penicilina profilática reduz significativamente o risco de infecção pneumocócica. O uso de penicilina foi associado a reações adversas mínimas.[25] Aconselha-se cuidado na insuficiência renal com altas doses ou com administração parenteral, pois são mais comuns erupções cutâneas, podendo ser necessária uma redução da dose.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um menino de 6 meses de idade sem problemas clínicos prévios apresentou febre e edema doloroso das mãos e dos pés. Seus pais estão preocupados, pois ele está inconsolável há 6 horas. O bebê recusou mamadeiras e precisou de menos trocas de fralda nos últimos 2 dias.

### Caso clínico #2

Uma mulher com 24 anos de idade com doença falciforme conhecida apresenta história de 3 dias de tosse produtiva com escarro branco, náuseas e inapetência. Ela também se queixa de dor torácica e no quadril, refratária a paracetamol ou ibuprofeno.

### Outras apresentações

A maioria dos casos é diagnosticada por meio de programas de triagem neonatal. Crianças muito pequenas podem apresentar icterícia, hemólise ou crises de sequestro esplênico. Para crianças acima de 4 meses, a apresentação pode incluir edema articular, principalmente dactilite, leucocitose na ausência de infecção, abdome protuberante (frequentemente com hérnia umbilical), sopro no fluxo cardíaco sistólico e hipertrofia do maxilar com sobremordida. Para todos os pacientes, episódios dolorosos agudos e hemólise são característicos da doença. Pacientes com doença da hemoglobina SC podem apresentar menos episódios dolorosos, mas têm maior risco de hemorragia retiniana. Em pacientes nascidos antes da disponibilidade do rastreamento disseminado em neonatos, essa pode ser a primeira apresentação da doença.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Nos EUA, a maioria dos casos de anemia falciforme é diagnosticada por meio de triagem neonatal. O diagnóstico é incomum na infância e na idade adulta, embora possa ocorrer. A maioria dos atendimentos por médicos da unidade básica de saúde ou em hospitais é para complicações. A complicação mais comum é a crise vaso-oclusiva (também conhecida como crise dolorosa). A complicação que frequentemente causa a morte em adultos e crianças é a síndrome torácica aguda.

### Diagnóstico pré-natal

Quando ambos os pais são portadores do gene recessivo da célula falciforme, existe uma probabilidade de 1 para 4 de que seu descendente herdará a doença. Os pais podem obter o diagnóstico pré-natal por meio da amostragem da vilosidade coriônica entre a 8ª e 10ª semana ou pela amniocentese entre a 14ª e 16ª semana de gestação. A amostra pode, então, ser analisada por ensaios com base no ácido desoxirribonucleico (DNA). Um conselheiro genético deve sempre ser consultado para orientação e informação aos pais. O exame de outros membros da família também pode ser discutido.

## Diagnóstico em neonatos

Nos EUA, o método primário pelo qual os neonatos são diagnosticados é um programa de rastreamento. Todos os estados praticam a triagem neonatal universal, pois esta é a única maneira de garantir que todos os lactentes com doença falciforme sejam identificados. Não é confiável realizar o rastreamento de lactentes com base em históricos raciais ou étnicos.[14]

Todo rastreamento neonatal é realizado por meio da focalização isoelétrica da hemoglobina (IEF Hb) ou da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Em geral, realiza-se uma coleta de amostras de sangue por meio de uma picada no calcanhar, sendo a avaliação da hemoglobina realizada em até 3 dias após o nascimento. Devem ser realizados exames confirmatórios no máximo até os 3 meses de idade. São realizados exames adicionais entre 6 e 12 meses para ajudar na diferenciação entre doença da HbSS, talassemia HbSAB0 e talassemia HbSB+.

## Diagnóstico em lactentes

Os lactentes geralmente não manifestam sinais e sintomas até os 6 meses de idade. Entretanto, lactentes muito pequenos com doença falciforme não diagnosticada pelo programa de rastreamento podem apresentar sinais e sintomas de hemólise (icterícia, palidez ou taquicardia) ou crise de sequestro esplênico (palidez, taquicardia ou choque).

A partir dos 4 meses de idade, os lactentes geralmente apresentam achados de:

- Edema das articulações, principalmente dactilite [Fig-2]
- Leucocitose na ausência de infecção (a causa não é clara, mas sugere-se que seja decorrente de infarto esplênico)
- Abdome protuberante (decorrente do baço aumentado), frequentemente com hérnia umbilical
- Sopro cardíaco sistólico secundário a anemia
- Hipertrofia do maxilar com sobremordida, decorrente de hematopoese extramedular, que ocorre em algumas formas da doença
- Os pais também podem informar que seu bebê tem estado inconsolável por um longo período, recusado mamadeiras e necessitado de menos trocas de fralda durante os últimos 2 dias.

O diagnóstico é realizado por meio de IEF da Hb. O teste de solubilidade da hemoglobina não é recomendado em lactentes abaixo de 6 meses, pois a alta proporção de hemoglobina fetal com relação à hemoglobina de célula falciforme adulta no sangue de um neonato pode afetar os resultados.

## Diagnóstico em crianças

Se uma criança não tiver sido diagnosticada pelo programa de triagem neonatal, a complicação mais comum que se apresenta é a dactilite, seguida por episódios recorrentes de dor e infecção. Em crianças com mais de 8 anos de idade, a eletroforese de acetato de celulose em pH alcalino é mais comumente usada para determinar o subtipo da hemoglobina. O diagnóstico pode ser confirmado utilizando um método alternativo, como HPLC ou ensaio com base no DNA.

## Diagnóstico em adultos

É incomum que um indivíduo com doença falciforme chegue à idade adulta sem estar ciente de seu diagnóstico. Deve haver suspeita do diagnóstico em um paciente que apresente hemólise sem explicação, com ou sem episódios intermitentes de dor (crises vaso-oclusivas). Os pacientes também podem apresentar necrose avascular, hemorragia retiniana e úlceras nas pernas.

A primeira etapa do diagnóstico inclui a análise do esfregaço de sangue periférico, seguida por eletroforese da hemoglobina e pelo diagnóstico confirmatório por HPLC. Em pacientes que requerem um diagnóstico rápido, pode-se realizar o teste de solubilidade falciforme por meio da adição de um agente redutor (que diminui o teor de oxigênio da amostra), o que acarretará a formação de polímeros falciformes em qualquer célula que contenha hemoglobina falciforme. O teste detectará qualquer hemoglobina falciforme e será positivo em pacientes com traço falciforme e doença falciforme. Portanto, o teste adicional confirmatório por HPLC ou ensaio com base em DNA é necessário.

## Crise vaso-oclusiva

Essa complicação, comum em crianças e adultos, causa dor intensa e pode ser precipitada pelo frio, desidratação, infecção ou isquemia - por exemplo, isquemia muscular por exercício extenuante. A crise pode se apresentar como dor esquelética decorrente de infarto ósseo ou como necrose avascular, principalmente do quadril ou do ombro. A apresentação de uma crise esquelética vaso-oclusiva depende da idade do paciente, pois acredita-se que os eventos se originem na medula óssea. Nas crianças, a medula óssea vermelha está presente em todos os ossos, incluindo os pequenos ossos da mão, o que é consistente com os achados clínicos de dactilite. Em crianças com mais de 8 anos de idade, a medula é mais comumente encontrada nas epífises e, em adultos, ela está limitada aos ossos esqueléticos axiais - por exemplo, a coluna vertebral, a pelve, o crânio e as porções mais proximais do fêmur e do úmero. Isso se ajusta clinicamente à incidência observada de infartos em ossos longos que aumentam com a idade, principalmente na cabeça do fêmur e do úmero.

[Fig-3]

Outras apresentações podem mimetizar abdome agudo ou pneumonia (síndrome torácica aguda).

## Síndrome torácica aguda

A síndrome torácica aguda é uma causa frequente de morte em crianças e adultos. Ela pode ser clinicamente indistinguível de pneumonia. O paciente apresenta dor torácica, febre, dispneia, taquipneia, hipoxemia e um novo infiltrado pulmonar na radiografia torácica.

[Fig-4]

## Outros exames laboratoriais

O hemograma completo com esfregaço de sangue periférico é usado nos exames de crianças mais velhas e adultos para avaliar o número e a qualidade dos eritrócitos, o conteúdo de hemoglobina e a contagem de leucócitos. O hemograma completo é útil para o estabelecimento de uma linha basal para avaliação contínua. É um exame amplamente disponível e barato que proporciona resultados rápidos, mas não é diagnóstico. O hemograma completo também deve ser realizado quando o rastreamento neonatal é positivo. É importante lembrar que os pacientes podem apresentar dor vaso-oclusiva e não apresentar qualquer alteração a partir da linha basal em sua contagem de hemoglobina ou de reticulócitos.

[Fig-5]

O perfil de ferro ajuda a distinguir anemia hemolítica de anemia ferropriva em todos os pacientes e pode também detectar sobrecarga de ferro oriunda de transfusões múltiplas.

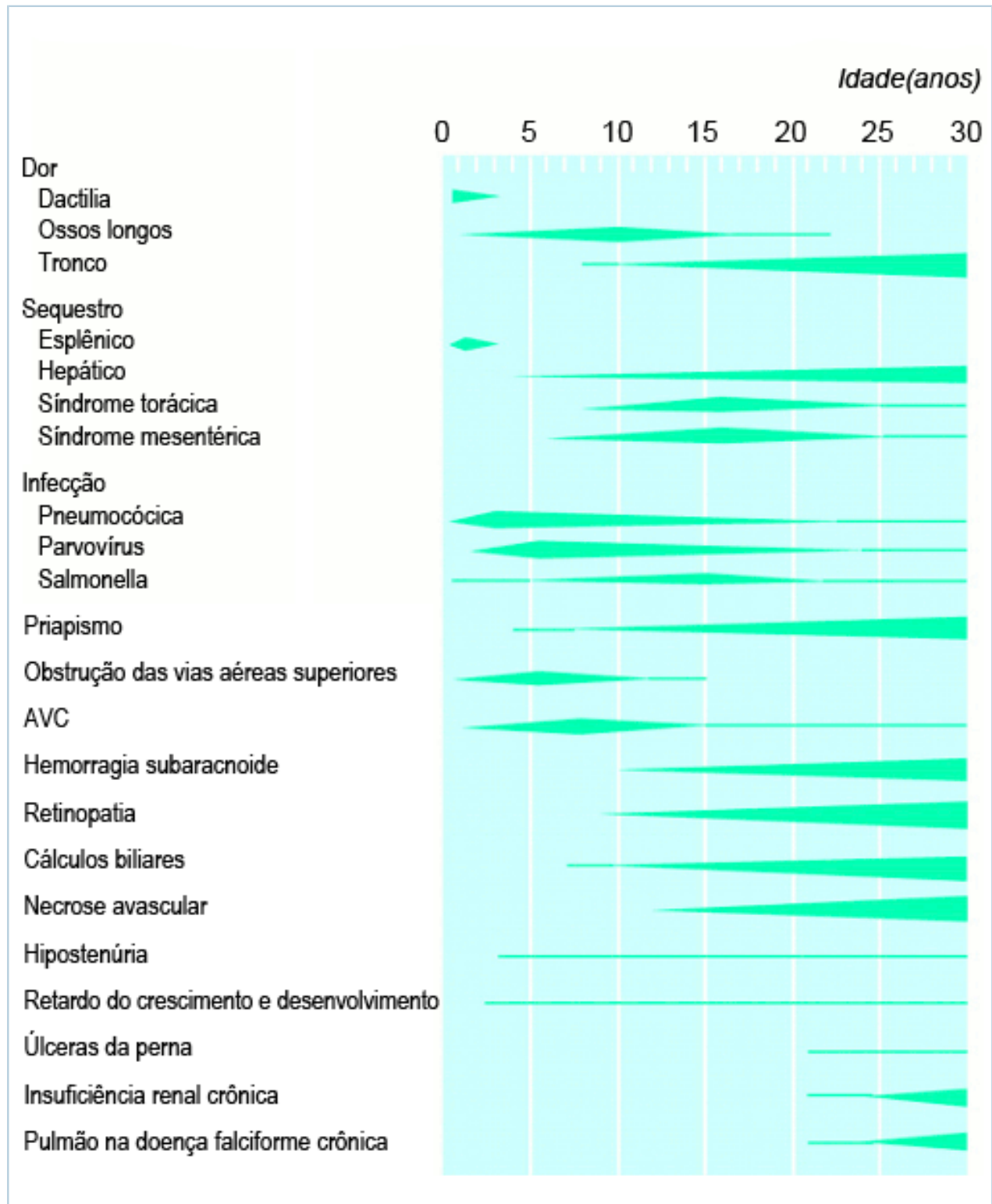
Culturas bacterianas de sangue, expectoração, urina, fezes e/ou pus deverão ser obtidas em pacientes com febre e naqueles que parecerem toxemiados.

## Exames por imagem

Radiografias simples são usadas para confirmar a presença de infarto ósseo. Entretanto, os achados radiológicos estão localizados nos ossos que contêm medula óssea vermelha; portanto, o padrão de alterações ósseas é diferente em crianças e adultos. Nas crianças, a medula óssea vermelha está presente em todos os ossos, incluindo os pequenos ossos da mão, o que é consistente com os achados clínicos de dactilite. Em crianças com mais de 8 anos de idade, a medula vermelha é mais comumente encontrada nas epífises e, em adultos, ela está limitada aos ossos esqueléticos axiais - por exemplo, a coluna vertebral, a pelve, o crânio e as porções mais proximais do fêmur e do úmero. Isso se ajusta clinicamente à incidência observada de infartos em ossos longos que aumentam com a idade, principalmente na cabeça do fêmur e do úmero.

[Fig-3]

A radiografia torácica é realizada se o paciente apresenta sintomas respiratórios, febre ou dor torácica.



*Distribuição etária dos problemas clínicos na doença falciforme*

*Extraído de: Davies SC, Oni L. BMJ. 1997;315:656-660*

## Fatores de risco

### Fortes

## genética

- A célula falciforme é um traço autossômico recessivo. A anemia falciforme ocorre em 1 em 4 gestações quando ambos os pais são portadores do gene da célula falciforme.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### **pai(s) diagnosticado(s) com anemia falciforme, outra doença falciforme ou traço falciforme (comum)**

- Traço autossômico recessivo. Indivíduos heterozigóticos para um gene de hemoglobina anormal são assintomáticos e, portanto, agem como portadores da doença.

#### **dor esquelética, torácica e/ou abdominal persistente (comum)**

- Sintoma agudo de crises vaso-oclusivas/dolorosas.

#### **dactilite (comum)**

- Dorsos das mãos e pés edemaciados, consistentes com síndrome mão-pé, que podem ser um sintoma de apresentação em lactentes e crianças. Até os 2 anos de idade, 25% das crianças norte-americanas e 50% das crianças jamaicanas com anemia falciforme apresentam pelo menos um episódio de dactilite.[15]  
[Fig-2]
- Geralmente, é a primeira manifestação da doença em uma criança. O início mais precoce está associado a um prognóstico mais desfavorável.[16]

### Outros fatores de diagnóstico

#### **temperatura elevada (comum)**

- Temperatura oral acima de 38.5 °C (101.3 °F), tosse, fezes líquidas, abdome sensível à palpação, mal-estar, dor torácica, diarreia e/ou vômitos são sugestivos de infecção. Em crianças com febre, são necessárias investigação cuidadosa quanto à origem e observação estrita para descartar infecções que tragam risco de vida.

#### **síndrome semelhante à pneumonia (comum)**

- A falcização dos eritrócitos no interior da vasculatura pulmonar acarreta síndrome torácica aguda. Esse quadro pode ser clinicamente indistinguível de pneumonia e pode causar dor torácica, febre, dispneia, taquipneia e hipoxemia. É diagnosticada quando o paciente apresenta febre, dor torácica e infiltrado na radiografia torácica.
- Pode ser desencadeada por qualquer agente causador de hipóxia, incluindo trombose macro/microvascular, atelectasia e infecção.

#### **dor óssea (comum)**

- Infarto ósseo e necrose avascular (particularmente da cabeça do fêmur) são resultantes de crise vaso-oclusiva.
- Ocorre em 10% a 50% dos adultos com anemia falciforme e doença falciforme da hemoglobina C (HbC).[17]

**moscas volantes (comum)**

- A falcização e a oclusão de pequenas arteríolas da retina podem causar neovascularização e, caso não sejam tratados, hemorragia, descolamento de retina e perda da visão.

**taquipneia (comum)**

- Indicação de síndrome torácica aguda.

**retardo do crescimento pômbero-estatural (comum)**

- Sinal apresentado por lactentes e que pode ocorrer devido à anemia e estado hipermetabólico.

**palidez (comum)**

- Indicação de sequestro esplênico ou hemólise.

**icterícia (comum)**

- Indicação de hemólise.

**taquicardia (comum)**

- Indicação de sequestro esplênico ou hemólise.

**letargia (comum)**

- Indicação de sequestro esplênico ou hemólise.

**hipertrofia do maxilar com sobremordida (incomum)**

- Sinal apresentado por lactentes, em decorrência da hematopoese extramedular, que ocorre em algumas formas da doença.

**abdome protuberante, frequentemente com hérnia umbilical (incomum)**

- Sinal apresentado por lactentes, em decorrência de aumento do baço.

**sopro cardíaco sistólico (incomum)**

- Sinal apresentado por lactentes, secundário a anemia.

**choque (incomum)**

- Indicação de sequestro esplênico.



## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

| Exame  | Resultado  |
|--|--|
| <b>ensaios com base no ácido desoxirribonucleico (DNA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fornecem o diagnóstico mais preciso, mas são de execução relativamente cara, sendo, portanto, geralmente reservados para diagnóstico pré-natal ou para pacientes com genótipos de diagnóstico mais difícil.</li> <li>Usados frequentemente para confirmação de uma anomalia encontrada por estudos de hemoglobina. Podem ser usados em lugar destes últimos, em alguns programas de rastreamento. Considerados mais confiáveis que a focalização isoelétrica (IEF), mas também são dispendiosos e demorados.</li> </ul>                      | <b>a substituição de ambas as subunidades de hemoglobina beta com hemoglobina S (HbS) é diagnóstico de anemia falciforme (hemoglobina SS [HbSS]); a presença de 1 subunidade de hemoglobina beta normal e de 1 HbS é diagnóstico de traço falciforme</b>   |
| <b>focalização isoelétrica da hemoglobina (IEF Hb)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Embora não seja um teste diagnóstico definitivo, a IEF é o teste mais comumente usado para determinar a presença do gene da célula falciforme.[8]</li> <li>Também pode ser usado para determinar o percentual de HbS em uma amostra sanguínea. Isso é particularmente útil para orientar e monitorar o tratamento - por exemplo, para determinar a eficácia da transfusão simples e da exsanguineotransfusão para diminuir o nível de hemoglobinas falciformes.</li> <li>Todo o rastreamento neonatal é realizado por IEF Hb ou HPLC.</li> </ul> | <b>em neonatos com doença falciforme, hemoglobina F (HbF) fetal irá predominar; em lactentes mais velhos, a quantidade de HbS aumenta à medida que a de HbF diminui; até os 2 anos de idade, a quantidade de HbS e HbF estabiliza; pacientes com anemia falciforme não terão hemoglobina A (HbA)</b> |
| <b>eletroforese de acetato de celulose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em crianças mais velhas e adultos, a eletroforese de acetato de celulose em pH alcalino é mais comumente usada para determinar o subtipo da hemoglobina. O diagnóstico pode ser confirmado utilizando um método alternativo.</li> </ul>  | <b>anemia falciforme 75% a 95% HbS, HbA está notavelmente ausente; traço falciforme 40% HbS, &lt;2% HbF, 60% HbA</b>   |
| <b>cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quando a hemoglobina anormal é identificada, os ensaios baseados em ácido desoxirribonucleico (DNA) ou HPLC são usados para confirmar o diagnóstico e identificar o genótipo. Estes testes também permitem a distinção entre os heterozigotos e homozigotos.</li> </ul>  | <b>em neonatos com doença falciforme, HbF fetal irá predominar; em crianças mais velhas, a quantidade de HbS aumenta à medida que a de HbF diminui; aos 2 anos de idade, a quantidade de HbS e HbF estabiliza; pacientes com anemia falciforme não terão HbA</b>                                     |

| Exame   | Resultado   |
|---|---|
| <b>teste de solubilidade da hemoglobina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser usado para o rastreamento inicial em crianças com mais de 8 anos de idade e em adultos, mas não pode diferenciar o traço falciforme (heterozigotos) de doença falciforme (homozigotos).</li> <li>Não é recomendado em lactentes abaixo de 6 meses, pois a alta proporção de hemoglobina fetal com relação à hemoglobina de célula falciforme adulta no sangue de um neonato pode afetar os resultados.</li> <li>Um resultado normal exclui a doença falciforme em pacientes acima de 6 meses sem sintomas ou sinais de anemia grave ou níveis muito elevados de hemoglobina fetal.</li> </ul>   | <b>≥10% a 15% da HbS</b>  |
| <b>esfregaço de sangue periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuda a descartar casos adicionais de anemia, mas exige a interpretação de especialistas e não pode ser usado para determinar se o paciente apresenta uma crise vaso-oclusiva.<br/>[Fig-5]</li> <li>É feita uma estimativa do número e uma avaliação do tipo de leucócitos, eritrócitos e plaquetas para determinar se são normais em número e morfologia. Podem ser observados, no esfregaço do sangue, células falciformes, corpos de Howell-Jolly, a presença de eritrócitos nucleados e fragmentos de células. Pequenas células e células em alvo podem ser observadas na doença da HbSC. Células-alvo podem ser observadas na talassemia, na doença hepática e na hemoglobina C.</li> </ul> | <b>presença de eritrócitos nucleados, células falciformes e corpos de Howell-Jolly</b>                                      |
| <b>hemograma completo e contagem de reticulócitos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usados nos exames de crianças mais velhas e adultos para avaliar o número e a qualidade dos eritrócitos, o conteúdo de Hb e a contagem de leucócitos. Úteis para o estabelecimento de uma linha basal para avaliação contínua. Amplamente disponível e barato que proporciona resultados rápidos, mas não é diagnóstico.</li> <li>A contagem de leucócitos pode ser ocasionalmente superestimada se não for corrigida pela presença de eritrócitos nucleados, que estão frequentemente presentes.</li> <li>Em pacientes com contagem de reticulócitos muito baixa, &lt;1%, deve ser enfaticamente considerada a infecção por parvovírus.</li> </ul>                              | <b>algum grau de anemia ocorre na maioria dos pacientes</b>   |
| <b>perfil de ferro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajudam a diferenciar anemia hemolítica de anemia ferropriva. Pacientes que foram submetidos à transfusão no passado apresentarão resultados elevados.</li> </ul>  | <b>os níveis de ferro sérico, transferrina, ferritina e a capacidade de ligação do ferro sérico são normais ou elevados</b> |

## Exames a serem considerados

| Exame   | Resultado   |
|---|---|
| <b>oximetria de pulso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O monitoramento da oximetria de pulso é importante, pois diminuições precoces nas saturações de oxigênio podem sugerir o início de síndrome torácica aguda.</li> </ul> | <b>mostra as dessaturações de oxigênio na síndrome torácica aguda</b> |

| Exame  | Resultado   |
|--|---|
| <b>radiografia simples de ossos longos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizado para confirmar a presença de infarto do osso. A maioria dos infartos ósseos são diagnosticados clinicamente por sintomas (dor óssea) e sinais (por exemplo, ausência de febre).</li> </ul> | <b>infartos observados por margens irregulares ou aparência de “comido por traças” com sobreposição da formação do novo osso periosteal</b> |
| <b>culturas bacterianas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Culturas bacterianas (usando sangue, escarro, urina, fezes e/ou pus) devem ser obtidas em pacientes com febre e/ou aqueles que parecem tóxicos.</li> </ul>  | <b>a cultura do patógeno bacteriano pode confirmar a infecção</b>   |
| <b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada se o paciente apresenta sintomas respiratórios, febre ou dor torácica.<br/>[Fig-4]</li> </ul>   | <b>a presença de infiltrado(s) pulmonar(es) pode ser um indício da síndrome torácica aguda</b>  |

## Diagnóstico diferencial

| Doença                 | Sinais/sintomas de diferenciação   | Exames de diferenciação  |
|------------------------|--|--|
| <b>Gota</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta-se com dor intensa, edema e vermelhidão da articulação afetada, que geralmente é a articulação metatarsalângica do hálux.</li> <li>A gota pode ser observada em pacientes com doença falciforme que apresentam doença renal associada.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>A aspiração da articulação mostra cristais de urato monossódico negativamente birrefringentes.</li> </ul>                   |
| <b>Artrite séptica</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta tipicamente febre e edema da articulação afetada.</li> <li>Suspeita no início súbito de monoartrite.</li> <li>Entre os pacientes em risco estão aqueles com bacteremia recente decorrente de pneumonia ou infecção do trato urinário ou com história de uso de medicamentos intravenosos, artrite reumatoide, prótese articular ou imunocomprometimento.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>A aspiração articular mostrará um derrame purulento, leucocitose, coloração de Gram positiva e cultura positiva.</li> </ul> |

| Doença                              | Sinais/sintomas de diferenciação   | Exames de diferenciação   |
|-------------------------------------|--|---|
| <b>Doenças do tecido conjuntivo</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Podem apresentar erupções cutâneas malares (em forma de borboleta); fotossensibilidade; articulações metacarpofalângicas edemaciadas, dolorosas e rígidas; anemia; e vasculite.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>A investigação sorológica pode mostrar positividade para o fator antinuclear e/ou fator reumatoide.</li> </ul>   |
| <b>Necrose avascular</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta dor, tipicamente no quadril ou ombro, e pode ser diferenciada de uma crise vaso-oclusiva por sua cronicidade.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>A ressonância nuclear magnética da articulação afetada não mostraria nenhuma diferença entre a necrose avascular causada por doença falciforme e a necrose causada por outras etiologias (por exemplo, lesão ou luxação articular).</li> </ul>   |
| <b>Doença de Perthes</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Doença da infância caracterizada por necrose da epífise femoral. Geralmente observada em crianças de 4 a 10 anos de idade.</li> <li>Pode estar associada à trombofilia.[18]</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>O raio-x é diagnóstico. Pode ser difícil distinguir de osteonecrose falciforme.</li> </ul>   |
| <b>Abdome agudo</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>As crises vaso-oclusivas decorrentes de pequenos infartos das vísceras abdominais devem ser diferenciadas de outros distúrbios abdominais agudos. Por exemplo, a colecistite aguda apresenta dor no quadrante superior direito (que piora após a ingestão de alimentos gordurosos), náuseas e vômitos e sinal de Murphy positivo. Ao mesmo tempo, a pancreatite aguda normalmente apresenta dor abdominal/epigástrica que se irradia para as costas.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>A amilase e a lipase são elevadas na pancreatite. A ultrassonografia abdominal na pancreatite pode mostrar ascite, cálculos biliares, ducto colédoco dilatado e pâncreas aumentado. Na colecistite, a ultrassonografia pode mostrar cálculos biliares ou espessamento da parede da vesícula biliar.</li> </ul> |

| Doença              | Sinais/sintomas de diferenciação  | Exames de diferenciação   |
|---------------------|---|---|
| <b>Osteomielite</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Os episódios ósseos dolorosos na anemia falciforme são clinicamente indistinguíveis dos apresentados na osteomielite.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cintilografias ósseas com ressonância nuclear magnética não diferenciam de forma confiável os dois quadros clínicos.</li> <li>Dor persistente localizada em uma área, principalmente em um paciente febril, sugere a possibilidade de osteomielite.</li> <li>Hemoculturas positivas para as espécies <i>Salmonella</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ou <i>Escherichia coli</i> favorecem o diagnóstico de osteomielite.</li> </ul> |
| <b>Trauma</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dor e sinais de lesão relacionados ao local do trauma.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se houver suspeita de trauma em uma criança incapaz de se comunicar, o exame de imagem da área afetada é útil, juntamente com observação estrita.</li> </ul>   |

## Abordagem passo a passo do tratamento

Recomenda-se uma abordagem holística em relação ao tratamento, com ênfase na educação do paciente e orientação sobre o manejo doméstico,[23] bem como nas necessidades clínicas imediatas. O transplante de medula óssea é o único tratamento curativo, mas é pouco usado em virtude da falta de doadores de medula óssea compatíveis, do custo e dos riscos (mortalidade de 10% em crianças).

### Objetivos do tratamento

Em crianças pequenas, o principal objetivo do tratamento é a melhoria da sobrevida por meio da redução da ameaça de infecções. Isso pode ser obtido por meio de:[24] [25]

- Diagnóstico precoce
- Imunização pneumocócica
- Profilaxia antibiótica com penicilina em crianças com menos de 5 anos de idade
- Aconselhamento nutricional
- Tratamento imediato mediante a ocorrência de infecções.

Em pacientes que sobrevivem a primeira infância e têm doença crônica, os principais objetivos do tratamento são o controle dos sintomas e o controle de complicações da doença. Isso pode ser obtido por meio de:

- Controle da dor (crônica e aguda)
- Melhora farmacológica da intensidade da doença com o uso de hidroxiureia[26]
- Profilaxia e tratamento imediato de infecções
- Prevenção e controle de complicações agudas (por exemplo, síndrome torácica aguda, episódios vaso-oclusivos)
- Prevenção do acidente vascular cerebral (AVC)
- Prevenção e tratamento de danos crônicos a órgãos (rins, pulmões)
- Aconselhamento genético
- Orientação sobre saúde e nutrição ao paciente e/ou pais[27] [23]
- Aconselhamento do paciente e/ou dos pais para evitar gatilhos (por exemplo, desidratação,[6] [28]frio, grandes altitudes e exercícios extenuantes).[1] [29] [30] [31]

### Tratamento profilático

hidroxiureia

- Pode-se considerar a administração de hidroxiureia em pacientes com  $\geq 2$  de anos de idade portadores de anemia falciforme. No curto prazo, a hidroxiureia mostrou diminuir a frequência dos episódios de dor, a necessidade de transfusão e o risco de síndrome torácica aguda.[32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] Mostrou também prevenir eventos neurológicos com risco de vida em pacientes com risco de AVC[40]e reduzir a frequência de dactilite em lactentes.[38]
- A complicação mais comum da hidroxiureia é a neutropenia.[37] [41] [42]No estudo HUG-KIDS não houve nenhum efeito adverso sobre a altura, o peso ou o desenvolvimento puberal em lactentes e crianças mais velhas após o tratamento com hidroxiureia durante 12 meses.[37]
- A segurança e a eficácia de longo prazo da hidroxiureia não são claras, devido à falta de evidências de alta qualidade. Estudos de acompanhamento observacional de longo prazo,

realizados em pacientes adultos, indicaram redução da mortalidade após exposição prolongada à hidroxiureia, sem aumento de incidência de malignidade.[43] [44] [45]

#### L-glutamina

- Pode-se considerar a administração de L-glutamina em pacientes com  $\geq 5$  anos de idade que não tolerem a hidroxiureia ou que continuem a ter eventos dolorosos durante o uso de hidroxiureia. Seu mecanismo de ação na anemia falciforme é incerto, mas acredita-se que ela diminua a susceptibilidade dos eritrócitos falciformes aos danos oxidativos, por elevar o potencial de redox dentro dessas células.
- Em um estudo randomizado e controlado por placebo, com a participação de 230 pacientes com idade entre 5 e 58 anos com genótipos de talassemia HbSS ou HbSB0 e história de duas ou mais crises durante o ano anterior, o tratamento com L-glutamina reduziu o número de crises falciformes e as hospitalizações.[46]
- Deve-se evitar a L-glutamina em pacientes com comprometimento renal ou hepático, devido a dúvidas quanto ao aumento da mortalidade quando utilizada em pacientes gravemente enfermos com insuficiência de múltiplos órgãos.[47]

#### Transfusão sanguínea

- Um tratamento profilático comum são as transfusões simples repetidas para manter a HbS abaixo de 30%. Em pacientes que estão para ser submetidos a algum tipo de cirurgia, frequentemente é necessária transfusão perioperatória para evitar complicações pós-operatórias relacionadas à doença falciforme. Foi constatado que as transfusões destinadas a manter a hemoglobina em 100 g/L (10 g/dL) foram tão eficazes quanto as exsanguineotransfusões e, possivelmente, mais seguras que estas, nessas situações.[48] [49]
- Um estudo multicêntrico randomizado, com a participação de adultos e crianças com anemia falciforme (talassemia SS ou Sb0), foi dividido em grupos que receberiam ou não transfusão antes de se submeter a uma cirurgia de risco médio, mas foi encerrado precocemente devido à ocorrência significativamente maior de complicações no grupo que não receberia transfusão, apesar da mortalidade por todas as causas não ser diferente entre os dois grupos.[50] Pacientes com doença da hemoglobina SC (HbSC) que serão submetidos a cirurgia de grande porte frequentemente exigirão exsanguineotransfusões antes da cirurgia devido aos níveis iniciais de hemoglobina já estarem superiores a 100 g/L (10 g/dL) e à necessidade de evitar hiperviscosidade no sangue.
- No estudo STOP (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anaemia), para avaliar a prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) na anemia falciforme, os pesquisadores encontraram uma redução de 90% no AVC inicial com transfusão crônica, em comparação com os cuidados de suporte padrão.[51] Pesquisas adicionais mostraram que ocorreram taxas mais elevadas de AVC após a descontinuação das transfusões.[52]
- A transfusão profilática de rotina geralmente não é recomendada durante a gestação. No entanto, em um ensaio clínico randomizado sobre transfusão na gestação, os pacientes que realizaram transfusão apresentaram menos episódios de crise durante a gestação.[53] Desfechos fetais nesse estudo não foram diferentes entre aqueles randomizados para transfusão em comparação com aqueles pertencentes ao grupo de controle.[53]

## Tratamento de episódios vaso-oclusivos

O objetivo do tratamento em crises vaso-oclusivas é aliviar a dor e minimizar os efeitos adversos.



- A escolha do analgésico se baseia na avaliação abrangente da dor por meio das escalas de dor adequadas à idade e nas informações fornecidas pelo paciente.
- Paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são usados para dor leve, frequentemente em conjunto com medidas de suporte, como compressas quentes. Opioides mais fortes, administrados por via oral, são usados para dor moderada a intensa. Se a dor for intensa, com frequência é necessária a terapia opioide parenteral. Um ensaio randomizado e controlado por placebo não constatou nenhuma diferença significativa entre o uso de morfina oral de liberação controlada e da morfina intravenosa em pacientes com idades entre 5 e 17 anos com relação à frequência de analgesia de resgate, à duração da dor e à frequência de adversos eventos.[54]
- Crianças mais velhas, adolescentes e adultos podem ter permissão para a autoadministração de analgesia por meio de um dispositivo de analgesia controlada pelo paciente (ACP).[55] Vale ressaltar que a administração intermitente de analgésicos opioides de curta ação pode não conseguir controlar a dor, se o paciente adormecer. Nesses pacientes, sobretudo nos que não estão usando opioides pela primeira vez, o uso de opioides orais de ação prolongada, juntamente com dosagem em bolus/ACP, pode ajudar no controle da dor.
- Pacientes que recebem analgesia opioide no longo prazo e que desenvolvem tolerância provavelmente necessitarão de doses mais altas de opioides.
- Muitos opioides causam prurido, que deve ser tratado com um anti-histamínico por via oral.

Pacientes que apresentam crise vaso-oclusiva também requerem cuidados de suporte (por exemplo, oxigênio para pacientes hipóxicos) e controle de fatores desencadeantes (por exemplo, desidratação ou infecção).

- Administra-se oxigênio por via nasal a uma taxa de 2 L/minuto em pacientes com hipoxemia moderada ( $\text{PaO}_2$  70-80 mmHg ou saturação de  $\text{O}_2$  92% a 95%). Pacientes com hipoxemia mais grave necessitam de uma fluxo de oxigênio mais elevado. Pacientes com hipoxemia crônica cuja  $\text{PaO}_2$  de admissão não seja inferior ao nível usual também podem se beneficiar da administração de oxigênio.
- A reposição de fluidos corrige a depleção de volume intravascular, compensa qualquer perda de volume contínua causada por febre, hipostenúria, vômitos ou diarreia e compensa o aumento das perdas de sódio urinário durante as crises. Pacientes com anemia crônica grave e os que apresentarem hipertensão pulmonar necessitam de monitoramento cuidadoso durante a terapia de reposição de fluidos devido ao risco de insuficiência cardíaca congestiva. Se a desidratação for leve, a reidratação oral é possível. Os pacientes podem necessitar fluidoterapia intravenosa complementar em caso de incapacidade ou recusa de ingestão de líquidos por via oral. Se a desidratação for intensa, recomendam-se o tratamento com fluidos em bolus e a rigorosa mensuração da ingestão e da excreção, seguidos de fluidoterapia intravenosa a uma taxa pelo menos 1.5 vez a taxa de manutenção. Essa taxa precisará ser ajustada se os pacientes tiverem uma história de doença cardíaca ou hipertensão pulmonar, sendo necessária cautela com pacientes mais idosos que podem ter doença pulmonar/cardíaca não diagnosticada.
- Os antibióticos devem ser considerados se houver evidência de infecção. Os antibióticos adequados dependerão do tipo de pneumonia de que se suspeita, se adquirida na comunidade, hospitalar ou atípica.

A transfusão de sangue (simples ou para exsanguineotransfusão) é indicada para eventos vaso-oclusivos que tragam risco de vida, anemia sintomática, disfunção aguda de órgão e procedimentos de alto risco (inclusive anestesia geral) e gestações específicas. A transfusão não é indicada em pacientes

que apresentem anemia assintomática com crise vaso-oclusiva, pois não há evidências de que este procedimento diminua a duração da crise neste contexto.

## Tratamento da síndrome torácica aguda

O objetivo do tratamento da síndrome torácica aguda é evitar a progressão para insuficiência respiratória aguda. O tratamento consiste em oxigenoterapia (para pacientes hipóxicos), transfusões de sangue e antibióticos. O controle ideal da dor, juntamente com hidratação e espirometria de incentivo, também é aconselhado. Se a dor for reduzida, o paciente não terá dificuldade de respirar e o desenvolvimento de atelectasia será menos provável. A espirometria de incentivo constitui um método adicional para evitar atelectasia. O suporte na unidade de terapia intensiva pode salvar vidas em casos graves.

- As transfusões são recomendadas, pois elas diminuem a proporção de eritrócitos falciformes. Embora as diretrizes sugiram que seja indicada transfusão se os pacientes tiverem  $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg em ar ambiente ou, no caso de hipoxemia, se ocorrer uma queda superior a 10% na  $\text{PaO}_2$  a partir do valor inicial usual, o critério clínico servirá de base para a decisão.[24] Transfusões são especialmente recomendadas em pacientes que apresentam história de doença cardiovascular ou plaquetopenia ou que têm pneumonia multilobar, pois esses riscos demonstraram estar associados a um aumento do risco de ventilação mecânica.[56]
- Uma vez que a pneumonia bacteriana nem sempre pode ser descartada, são administrados antibióticos de amplo espectro por via intravenosa. Em um estudo prospectivo grande de coorte, os organismos mais comumente identificados eram atípicos; portanto, deve-se utilizar a cobertura antibiótica típica e atípica.

## Transplante de medula óssea

Deve-se considerar o transplante de medula óssea em crianças com complicações graves da anemia falciforme (por exemplo, AVC, síndrome torácica aguda recorrente) que não respondam às terapias de primeira linha. Este é o único tratamento curativo para a doença falciforme, mas é usado com pouca frequência devido à falta de doadores de medula óssea compatíveis, ao custo e aos riscos. Ensaio clínico randomizado que avaliam o uso do transplante de medula óssea em casos de anemia falciforme são escassos.[57] Um estudo baseado no registro internacional, realizado entre 1986 e 2013, indicou uma sobrevida global de 5 anos e sobrevida livre de evento de 95% e 93%, respectivamente, em crianças com menos de 16 anos que receberam transplantes de irmãos com HLA compatível.[58] Nos participantes com 16 anos de idade ou mais, a sobrevida global de 5 anos e a sobrevida livre de eventos foram, ambas, de 81%. Na maioria dos centros, no entanto, alguns pacientes atendem aos critérios usuais de elegibilidade para transplante, inclusive um doador irmão com HLA compatível.

Devido a preocupações sobre toxicidade, o transplante hematopoiético totalmente mieloablativo não é considerado em adultos, mas pode ser considerado em crianças. As crianças geralmente apresentam menos danos a órgão-alvo (por exemplo, danos aos rins) e têm, portanto, menos probabilidade de desenvolver complicações a partir de quimioterapia de alta dose.

Transplantes hematopoiéticos alogênicos não mieloablativos que usam irmãos totalmente compatíveis, pessoas compatíveis sem grau de parentesco ou familiares com haplótipo compatível estão atualmente sendo investigados. Vários pequenos estudos que investigam esquemas de transplante não mieloablativo constataram que esta abordagem é segura e eficaz, resultando na reversão do fenótipo falciforme.[59] [60]

## Dor crônica diária

Muitos pacientes desenvolverão dor crônica diária. Em um estudo que envolveu mais de 230 pacientes com 16 anos de idade ou mais, foi relatada dor em 54% de mais de 31,000 dias analisados. Doze por cento desses dias foram referentes à dor em crise, para a qual o paciente não usou os cuidados de um hospital ou ambulatório e 3.5% dos dias se referiram à dor (em crise ou não), para a qual o paciente procurou cuidados clínicos. O restante dos dias incluiu dor crônica, com tratamento domiciliar. As causas da dor devem ser investigadas e tratadas quando necessário. Outras causas potencialmente tratáveis incluem necrose avascular e úlceras crônicas na perna.[61] O reconhecimento da prevalência de dor crônica diária nessa população de pacientes é importante e o encaminhamento a um especialista em dor deverá ser considerado.[62] Vários estudos têm examinado as intervenções psicológicas para melhorar os desfechos de dor, mas até então não se identificou nenhuma intervenção definitiva.[63]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Agudo ( resumo )        |   |
|-------------------------|---|
| crise vaso-oclusiva     |   |
| 1a                      | analgesia                                       |
| adjunto                 | anti-histamínico                                |
| mais                    | cuidados de suporte + correção da causa         |
| adjunto                 | hidratação                                      |
| adjunto                 | antibióticos                                    |
| adjunto                 | transfusão sanguínea                            |
| síndrome torácica aguda |   |
| 1a                      | oxigênio + espirometria de incentivo            |
| mais                    | analgesia                                       |
| adjunto                 | anti-histamínico                                |
| mais                    | antibióticos de amplo espectro                  |
| adjunto                 | transfusão sanguínea                            |
| adjunto                 | hidratação                                      |
| Em curso ( resumo )     |   |
| doenças crônicas        |   |
| 1a                      | cuidados de suporte + prevenção de complicações |

| Em curso |         | ( resumo )                      |
|----------|---------|---------------------------------|
|          | adjunto | hidroxiureia                    |
|          | adjunto | L-glutamina                     |
|          | adjunto | transfusões de sangue repetidas |
|          | 2a      | transplante de medula óssea     |

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### crise vaso-oclusiva

##### 1a analgesia

##### Opções primárias

» **paracetamol**: Bebês e crianças: 10-15 mg/kg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 75 mg/kg/dia; crianças >12 anos de idade e adultos: 500-1000 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

##### Opções secundárias

» **ibuprofeno**: bebês e crianças: 4-10 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 40 mg/kg/dia; adolescentes e adultos: 200-400 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

##### OU

» **cetorolaco**: adultos: 30 mg por via intramuscular/intravenosa a cada 6 horas quando necessário, máximo de 5 dias de tratamento

##### OU

» **naproxeno**: crianças >2 anos de idade: 5-7 mg/kg por via oral a cada 8-12 horas quando necessário; adultos: 500 mg por via oral inicialmente, seguidos por 250 mg a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

##### Opções terciárias

» **fosfato de codeína**: adultos: 15-60 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

##### OU

» **oxicodona**: adultos <50 kg: 0.2 mg/kg por via oral (liberação imediata) a cada 3-4 horas quando necessário; adultos >50 kg: 5-10 mg a cada 3-4 horas quando necessário

## Agudo

OU

» **sulfato de morfina:** crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos::10-30 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4 horas quando necessário, ou 15-30 mg por via oral (liberação controlada) a cada 8-12 horas quando necessário, ou 2.5 a 10 mg por via intramuscular/intravenosa/subcutânea a cada 2-6 horas quando necessário

» O paracetamol é usado para tratamento de dor leve. Tem havido relatos de danos hepáticos e renais na superdosagem.

» Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser usados para tratar a dor leve a moderada. Eles devem ser usados com cuidado em pacientes com deficiência hepática ou renal leve.

» Em pacientes com doença falciforme, a creatinina é uma medida inadequada de disfunção renal. Quando se planeja o uso em longo prazo de AINEs, deve ser realizado rotineiramente o monitoramento cuidadoso de proteinúria.

» A codeína pode ser usada para tratar a dor moderada. A codeína é contraindicada em crianças com menos de 12 anos de idade e não é recomendada em adolescentes entre 12 e 18 anos de idade que são obesos ou apresentam afecções como apneia obstrutiva do sono ou doença pulmonar grave, pois ela pode aumentar o risco de problemas respiratórios.[64] Ela é geralmente recomendada apenas para o tratamento da dor aguda moderada que não seja possível tratar com outros analgésicos. Deve ser usada na mínima dose eficaz no menor período de tempo e o tratamento deve ser limitado a 3 dias.[65] [66]

» Opioides mais fortes, administrados por via oral, são usados para dor moderada a intensa. Se a dor for intensa, frequentemente é necessária a terapia opioide parenteral. Um ensaio randomizado e controlado por placebo não constatou nenhuma diferença significativa entre o uso de morfina oral de liberação controlada e da morfina intravenosa em pacientes com idades entre 5 e 17 anos com relação à frequência de analgesia de resgate, à duração da dor e à frequência de adversos eventos.[54]

## Agudo

» Crianças mais velhas, adolescentes e adultos podem ter permissão para a autoadministração de analgesia por meio de um dispositivo de analgesia controlada pelo paciente (ACP).<sup>[55]</sup> Vale ressaltar que a administração intermitente de analgésicos opioides de curta ação pode não conseguir controlar a dor, se o paciente adormecer. Nesses pacientes, sobretudo nos que não estão usando opioides pela primeira vez, o uso de opioides orais de ação prolongada, juntamente com dosagem em bolus/ACP, pode ajudar no controle da dor.

» Pacientes que recebem analgesia opioide no longo prazo e que desenvolvem tolerância provavelmente necessitarão de doses mais altas de opioides.

### adjunto anti-histamínico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **difenidramina**: crianças de 2-5 anos de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; crianças com 6-12 anos de idade: 12.5 a 25 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 150 mg/dia; crianças >12 anos de idade e adultos: 25-50 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 300 mg/dia

» Muitos opioides causam prurido, que deve ser tratado com um anti-histamínico por via oral.

### mais cuidados de suporte + correção da causa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Administra-se oxigênio por via nasal a uma taxa de 2 L/minuto em pacientes com hipoxemia moderada ( $\text{PaO}_2$  70-80 mmHg ou saturação de  $\text{O}_2$  92% a 95%). Pacientes com hipoxemia mais grave necessitam de uma fluxo de oxigênio mais elevado. Pacientes com hipoxemia crônica cuja  $\text{PaO}_2$  de admissão não seja inferior ao nível usual também podem se beneficiar da administração de oxigênio.

» O tratamento de qualquer causa desencadeante é necessário, como correção da acidose ou o aquecimento do paciente, caso a exposição ao frio tenha sido um fator desencadeante.

### adjunto hidratação



## Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A reposição de fluidos corrige a depleção de volume intravascular, compensa qualquer perda de volume contínua causada por febre, hipostenúria, vômitos ou diarreia e compensa o aumento das perdas de sódio urinário durante as crises. Pacientes com anemia crônica grave e os que apresentarem hipertensão pulmonar necessitam de monitoramento cuidadoso durante a terapia de reposição de fluidos devido ao risco de insuficiência cardíaca congestiva.

» Se a desidratação for leve, a reidratação oral é possível. Pacientes podem exigir fluidoterapia intravenosa complementar se não houver possibilidade ou vontade de ingestão de líquidos por via oral.

» Se a desidratação for intensa, o tratamento com fluidos em bolus e a rigorosa mensuração da ingestão e da excreção, seguidos de fluidoterapia intravenosa a uma taxa pelo menos 1.5 vez a taxa de manutenção, são recomendados. Essa taxa precisará ser ajustada se os pacientes tiverem uma história de doença cardíaca ou hipertensão pulmonar, sendo necessária cautela com pacientes mais idosos que podem ter doença pulmonar/cardíaca não diagnosticada.

### adjunto antibióticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os antibióticos devem ser considerados se houver evidência de infecção. Os antibióticos adequados dependerão do tipo de pneumonia de que se suspeita, se adquirida na comunidade, hospitalar ou atípica.

### adjunto transfusão sanguínea

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A transfusões de sangue (simples ou para exsanguineotransfusão) é indicada para eventos vaso-oclusivos que tragam risco de vida, anemia sintomática, disfunção aguda de órgão e procedimentos de alto risco (inclusive anestesia geral) e gestações específicas.

» Os riscos incluem transfusão excessiva (hiperviscosidade, sobrecarga de volume), reações à transfusão (aguda, séptica, febril e alérgica), aloimunização a antígenos de eritrócitos, sobrecarga de ferro e doenças

## Agudo

transmitidas por transfusão (hepatite B e C, HIV e outros agentes).

» No estudo STOP (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anaemia), para avaliar a prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) na anemia falciforme, os pesquisadores encontraram uma redução de 90% no AVC inicial com transfusão crônica, em comparação com os cuidados de suporte padrão.<sup>[51]</sup> Pesquisas adicionais mostraram que ocorreram taxas mais elevadas de AVC após a descontinuação das transfusões.<sup>[52]</sup>

» A transfusão não é indicada em um paciente que apresenta anemia assintomática com crise vaso-oclusiva, pois não há evidências que esse procedimento diminui a duração de uma crise, nesse contexto.

## síndrome torácica aguda

### 1a **oxigênio + espirometria de incentivo**

» O oxigênio é usado para pacientes hipóxicos.

» Administra-se oxigênio por via nasal a uma taxa de 2 L/minuto em pacientes com hipoxemia moderada ( $\text{PaO}_2$  70-80 mmHg ou saturação de  $\text{O}_2$  92% a 95%). Pacientes com hipoxemia mais grave necessitam de uma fluxo de oxigênio mais elevado. Pacientes com hipoxemia crônica cuja  $\text{PaO}_2$  de admissão não seja inferior ao nível usual também podem se beneficiar da administração de oxigênio.

» A espirometria de incentivo constitui um método adicional para evitar atelectasia. O suporte na unidade de terapia intensiva pode salvar vidas em casos graves.

### mais **analgesia**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **paracetamol**: Bebês e crianças: 10-15 mg/kg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 75 mg/kg/dia; crianças >12 anos de idade e adultos: 500-1000 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### **Opções secundárias**

» **ibuprofeno**: bebês e crianças: 4-10 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 40 mg/kg/dia;

## Agudo

adolescentes e adultos: 200-400 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **cetorolaco**: adultos: 30 mg por via intramuscular/intravenosa a cada 6 horas quando necessário, máximo de 5 dias de tratamento

**OU**

» **naproxeno**: crianças >2 anos de idade: 5-7 mg/kg por via oral a cada 8-12 horas quando necessário; adultos: 500 mg por via oral inicialmente, seguidos por 250 mg a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

### Opções terciárias

» **fosfato de codeína**: adultos: 15-60 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

**OU**

» **oxicodona**: adultos <50 kg: 0.2 mg/kg por via oral (liberação imediata) a cada 3-4 horas quando necessário; adultos >50 kg: 5-10 mg a cada 3-4 horas quando necessário

**OU**

» **sulfato de morfina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 10-30 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4 horas quando necessário, ou 15-30 mg por via oral (liberação controlada) a cada 8-12 horas quando necessário, ou 2.5 a 10 mg por via intramuscular/intravenosa/subcutânea a cada 2-6 horas quando necessário

» O paracetamol é usado para tratamento de dor leve. Tem havido relatos de danos hepáticos e renais na superdosagem.

» Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser usados para tratar a dor leve a moderada. Eles devem ser usados com cuidado em pacientes com deficiência hepática ou renal leve.

## Agudo

» Em pacientes com doença falciforme, a creatinina é uma medida inadequada de disfunção renal. Quando se planeja o uso em longo prazo de AINEs, deve ser realizado rotineiramente o monitoramento cuidadoso de proteinúria.

» A codeína pode ser usada para tratar a dor moderada. A codeína é contraindicada em crianças com menos de 12 anos de idade e não é recomendada em adolescentes entre 12 e 18 anos de idade que são obesos ou apresentam afecções como apneia obstrutiva do sono ou doença pulmonar grave, pois ela pode aumentar o risco de problemas respiratórios.<sup>[64]</sup> Ela é geralmente recomendada apenas para o tratamento da dor aguda moderada que não seja possível tratar com outros analgésicos. Deve ser usada na mínima dose eficaz no menor período de tempo e o tratamento deve ser limitado a 3 dias.<sup>[65]</sup> <sup>[66]</sup>

» Opioides mais fortes, administrados por via oral, são usados para dor moderada a intensa. Se a dor for intensa, frequentemente é necessária a terapia opioide parenteral.

» Pacientes que recebem analgesia opioide no longo prazo e que desenvolvem tolerância provavelmente necessitarão de doses mais altas de opioides.

### adjunto anti-histamínico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **difenidramina**: crianças de 2-5 anos de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; crianças com 6-12 anos de idade: 12.5 a 25 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 150 mg/dia; crianças >12 anos de idade e adultos: 25-50 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 300 mg/dia

» Muitos opioides causam prurido, que deve ser tratado com um anti-histamínico por via oral.

### mais antibióticos de amplo espectro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Uma vez que a pneumonia bacteriana nem sempre pode ser descartada, são administrados antibióticos de amplo espectro

## Agudo

### adjunto

por via intravenosa. Deve-se usar cobertura antibiótica típica e atípica.

### transfusão sanguínea

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As transfusões são recomendadas, pois elas diminuem a proporção de eritrócitos falciformes. Embora as diretrizes sugiram que seja indicada transfusão se os pacientes tiverem  $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg em ar ambiente ou, no caso de hipoxemia, se ocorrer uma queda superior a 10% na  $\text{PaO}_2$  a partir do valor inicial usual, o critério clínico servirá de base para a decisão.[24] Transfusões são especialmente recomendadas em pacientes que apresentam história de doença cardiovascular ou plaquetopenia ou que têm pneumonia multilobar, pois esses riscos demonstraram estar associados a um aumento do risco de ventilação mecânica.[56]

» Nem todos os pacientes com síndrome torácica aguda necessitarão de transfusão sanguínea.

### adjunto

### hidratação

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A reposição de fluidos corrige a depleção de volume intravascular, compensa qualquer perda de volume contínua causada por febre, hipostenúria, vômitos ou diarreia e compensa o aumento das perdas de sódio urinário durante as crises. Pacientes com anemia crônica grave e os que apresentarem hipertensão pulmonar necessitam de monitoramento cuidadoso durante a terapia de reposição de fluidos devido ao risco de insuficiência cardíaca congestiva.

» Se a desidratação for leve, a reidratação oral é possível. Pacientes podem exigir fluidoterapia intravenosa complementar se não houver possibilidade ou vontade de ingestão de líquidos por via oral.

» Se a desidratação for intensa, o tratamento com fluidos em bolus e a rigorosa mensuração da ingestão e da excreção, seguidos de fluidoterapia intravenosa a uma taxa pelo menos 1.5 vez a taxa de manutenção, são recomendados. Essa taxa precisará ser ajustada se os pacientes tiverem uma história de doença cardíaca ou hipertensão pulmonar, sendo necessária cautela com pacientes mais idosos

**Agudo**

que podem ter doença pulmonar/cardíaca não diagnosticada.

**Em curso****doenças crônicas****1a cuidados de suporte + prevenção de complicações**

» Em crianças pequenas, o principal objetivo do tratamento é a melhoria da sobrevida por meio da redução da ameaça de infecções. Isso é obtido por meio de: diagnóstico precoce, imunização pneumocócica, profilaxia antibiótica com penicilina em crianças abaixo de 5 anos de idade, aconselhamento nutricional e tratamento imediato quando ocorrerem infecções.[24] [25]

» Em pacientes que sobrevivem a primeira infância e têm doença crônica, os principais objetivos do tratamento são o controle dos sintomas e o controle de complicações da doença. Isto pode ser obtido por meio de: controle da dor (crônica e aguda); melhora farmacológica da intensidade da doença com o uso de hidroxiureia;[26] profilaxia e tratamento imediato das infecções; prevenção e controle de complicações agudas (por exemplo, síndrome torácica aguda, episódios vaso-oclusivos); prevenção de AVC; prevenção e tratamento de danos crônicos a órgãos (rins, pulmões); aconselhamento genético; orientação sobre saúde e nutrição ao paciente e/ou pais;[27] [23] e aconselhamento do paciente e/ou dos pais para evitar gatilhos (por exemplo, desidratação,[6] [28] frio, grandes altitudes e exercícios extenuantes).[1] [29] [30] [31]

» Pacientes que apresentam complicações recorrentes (crises vaso-oclusivas moderadas a intensas, síndrome torácica aguda ou anemia sintomática grave) necessitam de tratamento adicional (por exemplo, hidroxiureia e/ou transfusões de sangue repetidas).

**adjunto hidroxiureia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **hidroxiureia:** crianças e adultos: 10-20 mg/kg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/kg/dia a cada 12 semanas de acordo com os resultados do exame de sangue, mantendo

## Em curso

a contagem de neutrófilos  $>2500/\text{mm}^3$  e a contagem de plaquetas  $>95,000/\text{mm}^3$ , máximo de 35 mg/kg/dia

- » Pode-se considerar a administração de hidroxiureia em pacientes com  $\geq 2$  de anos de idade portadores de anemia falciforme.
- » No curto prazo, a hidroxiureia mostrou diminuir a frequência dos episódios de dor, a necessidade de transfusão e o risco de síndrome torácica aguda.[32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] Mostrou também prevenir eventos neurológicos com risco de vida em pacientes com risco de AVC[40] e reduzir a frequência de dactilite em lactentes.[38]
- » A complicação mais comum da hidroxiureia é a neutropenia.[37] [41] [42] No estudo HUG-KIDS não houve nenhum efeito adverso sobre a altura, o peso ou o desenvolvimento puberal em lactentes e crianças mais velhas após o tratamento com hidroxiureia durante 12 meses.[37]
- » A segurança e a eficácia de longo prazo da hidroxiureia não são claras, devido à falta de evidências de alta qualidade. Estudos de acompanhamento observacional de longo prazo, realizados em pacientes adultos, indicaram redução da mortalidade após exposição prolongada à hidroxiureia, sem aumento de incidência de malignidade.[43] [44] [45]
- » Deve-se usar a hidroxiureia com cuidado em casos de comprometimento hepático/renal; pode ser necessária uma redução na dose.
- » Hipersensibilidade à hidroxiureia ou supressão acentuada da medula óssea (ou seja, leucopenia, trombocitopenia) são contraindicações.
- » O hemograma completo e a contagem de reticulócitos devem ser monitorados a cada 2 a 4 semanas até a conclusão da titulação da dose. Depois disso, devem ser feitos exames de sangue mensalmente.

adjunto **L-glutamina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

- » **L-glutamina:** crianças com  $\geq 5$  anos de idade e adultos: peso corporal  $<30$  kg: 5 g por via oral, duas vezes ao dia; peso corporal 30-65 kg: 10 g por via oral, duas vezes ao



## Em curso

dia; peso corporal >65 kg: 15 g por via oral, duas vezes ao dia

» Pode-se considerar a administração de L-glutamina em pacientes com 5 anos de idade ou mais que não tolerem a hidroxiureia ou que continuem a ter eventos dolorosos durante o uso de hidroxiureia.

» O mecanismo de ação da L-glutamina na anemia falciforme é incerto, mas acredita-se que ela diminua a susceptibilidade dos eritrócitos falciformes aos danos oxidativos, por elevar o potencial de redox dentro dessas células.

» Em um estudo randomizado e controlado por placebo, com a participação de 230 pacientes com idade entre 5 e 58 anos com genótipos de talassemia HbSS ou HbSB0 e história de duas ou mais crises durante o ano anterior, o tratamento com L-glutamina reduziu o número de crises falciformes e as hospitalizações.[46]

» Deve-se evitar a L-glutamina em pacientes com comprometimento renal ou hepático, devido a dúvidas quanto ao aumento da mortalidade quando utilizada em pacientes gravemente enfermos com insuficiência de múltiplos órgãos.[47]

#### adjunto transfusões de sangue repetidas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Um tratamento profilático comum são as transfusões simples repetidas para manter a HbS abaixo de 30%.

» Em pacientes que estão para ser submetidos a algum tipo de cirurgia, frequentemente é necessária transfusão perioperatória para evitar complicações pós-operatórias relacionadas à doença falciforme. Foi constatado que as transfusões destinadas a manter a hemoglobina em 100 g/L (10 g/dL) foram tão eficazes quanto as exsanguineotransfusões e, possivelmente, mais seguras que estas, nessas situações.[48]

[49]

» Um estudo multicêntrico randomizado, com a participação de adultos e crianças com anemia falciforme (talassemia SS ou Sb0), foi dividido em grupos que receberiam ou não transfusão antes de se submeter a uma cirurgia de risco médio, mas foi encerrado precocemente devido à ocorrência significativamente maior de complicações no grupo que não receberia transfusão, apesar de não ter sido observada

## Em curso

nenhuma diferença na mortalidade por todas as causas entre os dois grupos.[50]

» Pacientes com doença da hemoglobina SC (HbSC) que serão submetidos a cirurgia de grande porte frequentemente exigirão exsanguineotransfusões antes da cirurgia devido aos níveis iniciais de hemoglobina já estarem superiores a 100 g/L (10 g/dL) e à necessidade de evitar hiperviscosidade no sangue.

» No estudo STOP (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anaemia), para avaliar a prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) na anemia falciforme, os pesquisadores encontraram uma redução de 90% no AVC inicial com transfusão crônica, em comparação com os cuidados de suporte padrão.[51] Pesquisas adicionais mostraram que ocorreram taxas mais elevadas de AVC após a descontinuação das transfusões.[52]

» A transfusão profilática de rotina geralmente não é recomendada durante a gestação. No entanto, em um ensaio clínico randomizado sobre transfusão na gestação, os pacientes que realizaram transfusão apresentaram menos episódios de crise durante a gestação.[53] Desfechos fetais nesse estudo não foram diferentes entre aqueles randomizados para transfusão em comparação com aqueles pertencentes ao grupo de controle.[53]

## 2a transplante de medula óssea

» Deve-se considerar o transplante de medula óssea em crianças com complicações graves da anemia falciforme (por exemplo, AVC, síndrome torácica aguda recorrente) que não respondam às terapias de primeira linha.

» Este é o único tratamento curativo para a doença falciforme, mas é usado com pouca frequência devido à falta de doadores de medula óssea compatíveis, ao custo e aos riscos.

» Ensaios clínicos randomizados que avaliam o uso do transplante de medula óssea em casos de anemia falciforme são escassos.[57]

» Um estudo baseado no registro internacional, realizado entre 1986 e 2013, indicou uma sobrevida global de 5 anos e sobrevida livre de evento de 95% e 93%, respectivamente, em crianças com menos de 16 anos que receberam transplantes de irmãos com HLA compatível.[58] Nos participantes com 16 anos de idade ou mais, a sobrevida global de 5 anos e a sobrevida livre de eventos foram, ambas,

## Em curso

de 81%. Na maioria dos centros, no entanto, alguns pacientes atendem aos critérios usuais de elegibilidade para transplante, inclusive um doador irmão com HLA compatível.

» Devido a preocupações sobre toxicidade, o transplante hematopoiético totalmente mieloablativo não é considerado em adultos, mas pode ser considerado em crianças. As crianças geralmente apresentam menos danos a órgão-alvo (por exemplo, danos aos rins) e têm, portanto, menos probabilidade de desenvolver complicações a partir de quimioterapia de alta dose.

» A indução de quimioterapia de alta dose é contraindicada em pacientes que apresentam dano em órgão.

» Transplantes hematopoiéticos alogênicos não mieloablativos que usam irmãos totalmente compatíveis, pessoas compatíveis sem grau de parentesco ou familiares com haplótipo compatível estão atualmente sendo investigados. Vários pequenos estudos que investigam esquemas de transplante não mieloablativo constataram que esta abordagem é segura e eficaz, resultando na reversão do fenótipo falciforme.[59] [60]

## Novidades

### Rivipansel

O rivipansel inibe as selectinas (moléculas de adesão celular). Em um estudo de fase II realizado com pacientes portadores da doença falciforme, o rivipansel aparentemente reduziu o tempo necessário até a resolução da crise vaso-oclusiva e a necessidade de analgesia opioide em comparação com o placebo.<sup>[67]</sup> Os achados não atingiram significância estatística. O estudo constatou toxicidade mínima com o uso do rivipansel. Um estudo de fase III está atualmente em andamento.<sup>[68]</sup>

### Crizanlizumabe

O crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a P-selectina (molécula de adesão) em células endoteliais e plaquetas. Em um estudo de fase II realizados com pacientes portadores de doença falciforme, o crizanlizumabe demonstrou uma taxa significativamente menor de crises de dor relacionadas à anemia falciforme e maior tempo médio até a primeira e a segunda crises em comparação com o placebo.<sup>[69]</sup> Entre os efeitos adversos estão artralgia, diarreia, prurido, vômitos e dor torácica.

### Carboxi-hemoglobina peguilada bovina (Sanguinate®)

A carboxi-hemoglobina peguilada bovina tem o potencial de melhorar o fornecimento de oxigênio e proporcionar efeito anti-inflamatório em pacientes com anemia falciforme. Nenhum evento adverso grave foi relatado em estudos de fase I e Ib (voluntários normais).<sup>[70]</sup> <sup>[71]</sup> No estudo de fase I, observou redução da haptoglobina sérica, mas que não parecia estar relacionada com a dose.

## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes precisam do monitoramento contínuo das complicações da doença falciforme. A frequência com que o médico verá o paciente dependerá da frequência e gravidade das complicações do paciente. Não há diretrizes estabelecidas.

- Pacientes tratados com hidroxiureia necessitam de hemograma completo com diferencial e contagem de reticulócitos como monitoramento mensal.
- O rastreamento por Doppler transcraniano (DTC) em crianças com hemoglobina SS (HbSS) é recomendado, começando aos 2 anos de idade e prosseguindo anualmente, caso o DTC seja normal, e a cada 4 meses, caso o DTC seja marginal. As crianças com resultados anormais são testadas novamente em até 2 a 4 semanas.[21] [22] Rastreamento para retinopatia com exame de fundo de olho (com a pupila dilatada) começando aos 10 anos de idade. O NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme no Reino Unido publicou diretrizes que recomendam que devem ser oferecidos a todas as crianças e adultos jovens, dos 2 anos até pelo menos os 16 anos de idade, com doença falciforme (HbSS) e talassemia HbS-beta0, exames de DTC anuais.[19]
- Não existem diretrizes formais para o rastreamento da hipertensão pulmonar por meio de exame ecocardiográfico. No entanto, adultos com sintomas pulmonares devem ser submetidos a uma ecocardiografia para avaliar hipertensão pulmonar.
- Os pacientes necessitam de fundoscopias anuais para rastreamento de retinopatia proliferativa e de rastreamento anual para a presença de aumento na excreção de albumina urinária. Também são recomendadas avaliações da função hepática, pulmonar e renal.

### Instruções ao paciente

É essencial o encaminhamento adequado para uma clínica especializada em doenças falciformes para orientação, aconselhamento genético e acompanhamento de rotina; isso deve ocorrer tão logo o diagnóstico seja conhecido.

Os pais e cuidadores são instruídos sobre sinais e sintomas das complicações da doença, técnicas de prevenção e opções de tratamento.[23] Essas incluem instruções quanto à palpação abdominal e à mensuração de esplenomegalia e necessidade de atendimento médico urgente, se essa complicação for descoberta. Pacientes e cuidadores devem ser informados da necessidade de atendimento médico urgente se a criança desenvolver febre ou palidez da pele, dos lábios ou dos leitos ungueais, qualquer sintoma respiratório, sinais de dor ou incapacidade de mover os membros e sinais precoces de sequestro esplênico, inclusive palidez e desatenção. Devem ser fornecidas informações sobre os sintomas iniciais da criança (ou seja, edema doloroso das mãos e/ou pés [síndrome mão-pé]). Sintomas em estágios mais avançados e complicações que afetam crianças mais velhas e adultos, como AVC, enurese, priapismo, colelitíase, puberdade tardia, retinopatia proliferativa, necrose avascular do quadril ou do ombro e úlceras da perna.

Os pacientes devem receber informações sobre problemas relacionados à contracepção, teste de portador em parceiros, aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal. A contracepção é recomendada para evitar gestações indesejadas. As recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o uso de métodos alternativos de contracepção são provenientes das preocupações que contraceptivos hormonais combinados podem aumentar o risco de doença tromboembólica e não são, portanto, recomendados. Os contraceptivos somente de progesterona não têm restrições, pois não estão associados a aumento do risco de trombose. Além disso, dispositivos intrauterinos (DIUs) de cobre e levonorgestrel não têm restrição para uso na doença falciforme.[102]

Pacientes com doença falciforme têm mais necessidade de ácido fólico, principalmente as pacientes grávidas. Grandes doses podem mascarar os efeitos hematológicos de deficiência de vitamina B12,

enquanto permitem o progresso de complicações neurológicas e, portanto, ocultando o diagnóstico de anemia perniciosa.

O esforço cardíaco elevado e a hematopoiese adicional aumentam as necessidades de crescimento nutricional.[8]

## Complicações

| Complicações  | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| <b>anemia</b>   | <b>longo prazo</b>  | <b>alta</b>   |
| Apresenta-se com sintomas crônicos, como cansaço excessivo, fadigabilidade, dispneia no esforço físico, palidez e diminuição da tolerância a exercícios.  |                     |               |
| <b>dependência de opioides</b>  | <b>longo prazo</b>  | <b>média</b>  |
| A dependência de opioides pode ocorrer em qualquer paciente que tome opioides por um longo período. Pacientes que tomam opioides para dor crônica devem ser informados sobre esta complicação, mas ela não deve influenciar a decisão sobre a oferta de analgesia com opioides aos pacientes. Por causa da dependência e da tolerância, pode ser necessário mudar o opioide ou aumentar a dose para continuar o controle adequado da dor.   |                     |               |
| <b>sobrecarga de ferro decorrente de transfusões crônicas</b>   | <b>longo prazo</b>  | <b>média</b>  |
| <p>A exposição crônica a transfusões de sangue pode acarretar dano a órgão-alvo em indivíduos com doença falciforme. Pacientes em um programa de transfusão crônica devem ser monitorados quanto à sobrecarga de ferro. Os pacientes que tiverem recebido mais do que 50 unidades de eritrócitos devem ser avaliados quanto à sobrecarga de ferro. As recomendações para a avaliação da sobrecarga de ferro em pacientes submetidos a transfusões crônicas incluem ferritina sérica, avaliação do ferro hepático por ressonância nuclear magnética quantitativa ou biópsia hepática uma vez ao ano, além de um ecocardiograma anual.[100]</p> <p>O tratamento da sobrecarga de ferro pode ser feito com deferoxamina, deferiprona ou deferasirox. O deferasirox tem se mostrado tão eficaz quanto a deferoxamina. Uma vez que esse é um agente oral, e não parenteral, pode haver melhor adesão ao tratamento.[101]</p> |                     |               |
| <b>complicações hepáticas e colelitíase</b>   | <b>variável</b>     | <b>alta</b>   |
| <p>Icterícia e hepatomegalia são comuns, assim como sobrecarga de ferro.[80] [81]</p> <p>A hemólise crônica que afetou os pacientes de doença falciforme causa uma alta incidência de cálculos biliares; 50% a 70% dos pacientes podem ter cálculos de bilirrubina.[82]</p> <p>Foi mostrado que a colecistectomia laparoscópica é segura e eficaz no tratamento de cálculos biliares sintomáticos em crianças e adultos.[83] [84]</p>   |                     |               |

| Complicações   | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| <b>necrose avascular do quadril ou do ombro</b>  | <b>variável</b>     | <b>alta</b>   |
| Causada por trombose dos vasos endarteriais, frequentemente causando dor intensa e distúrbio da marcha. Por causa da doença articular degenerativa progressiva resultante, esses pacientes necessitam de tratamento contra dor crônica, fisioterapia e de manejo cirúrgico.[61] Ocorre em 10% a 50% dos adultos com anemia falciforme ou HbSC.   |                     |               |
| <b>dactilite</b>   | <b>variável</b>     | <b>alta</b>   |
| Limitada a lactentes e crianças pequenas.<br><br>Causada por hipóxia da medula óssea nas mãos e nos pés.<br><br>O tratamento se concentra em cuidados de suporte, incluindo analgesia e hidratação. A hidroxiureia mostrou reduzir a frequência de dactilite em lactentes.[38]   |                     |               |
| <b>úlceras da perna</b>  | <b>variável</b>     | <b>alta</b>   |
| Podem variar de leves e pequenas a grandes e graves. Geralmente ocorrem em crianças com mais de 10 anos. Outros fatores de risco incluem sexo masculino, deleção dos genes alfa, alto nível de hemoglobina total e altos níveis de hemoglobina F (HbF).[24]<br><br>O manejo é similar ao de outras úlceras da perna, incluindo elevação e curativos de pressão com sulfato de zinco.[90]   |                     |               |
| <b>manifestações cardiovasculares</b>  | <b>variável</b>     | <b>alta</b>   |
| Em virtude da febre recorrente e da anemia crônica, podem ocorrer em alguns pacientes cardiomegalia, precórdio hiperdinâmico e sopro de fluxo. São usados tratamentos padrão para hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.   |                     |               |
| <b>priapismo</b>   | <b>variável</b>     | <b>alta</b>   |
| Entre os 12 e 20 anos de idade, quase 90% dos pacientes do sexo masculino com doença falciforme apresentarão um ou mais episódios de priapismo, frequentemente ocasionando impotência permanente.[98] Episódios com duração de 4 horas ou mais são considerados emergências médicas e é indicada a avaliação urológica. Analgesia, hidratação e medidas locais (aspiração urológica, descompressão) são os fundamentos da terapia. |                     |               |



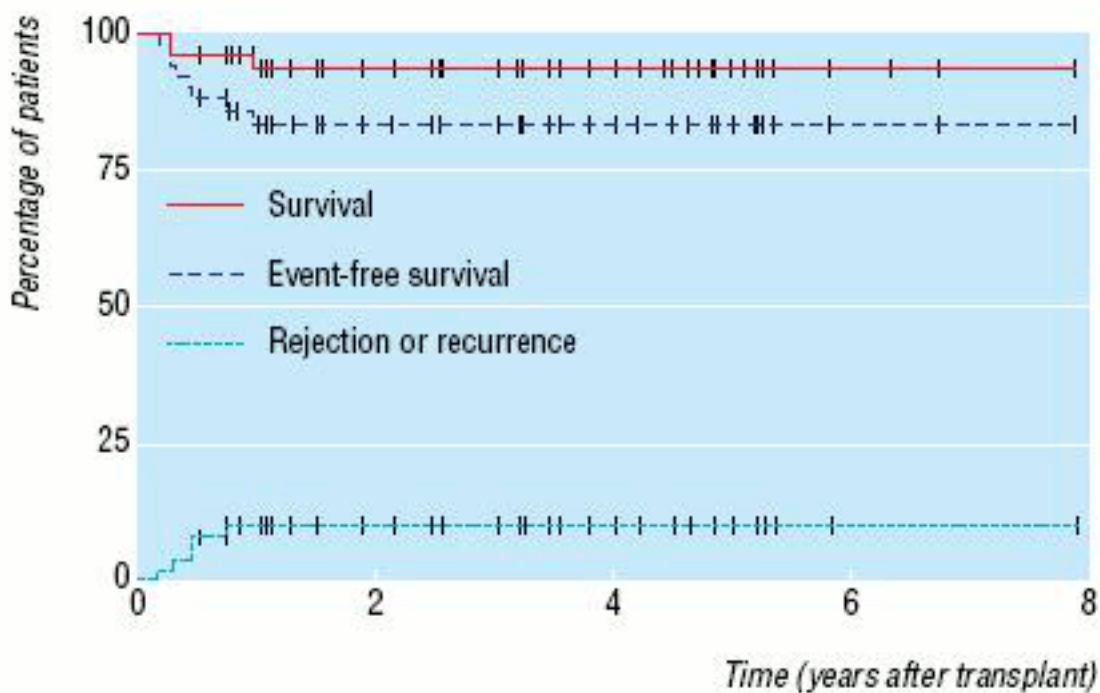
| Complicações  | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| <b>sequestro esplênico</b>  | <b>variável</b>     | <b>média</b>  |
| <p>Apresenta-se com esplenomegalia, palidez, taquicardia, letargia e choque, causado pelo aprisionamento intraesplênico dos eritrócitos e pela queda resultante nos níveis de hemoglobina.</p> <p>Tratado com transfusões de emergência.[24]</p> <p>Episódios repetidos (crises de sequestro) no baço acarretam fibrose e autoesplenectomia.</p> <p>A esplenectomia pode ser considerada para pacientes com sequestro esplênico recorrente ou hiperesplenismo sintomático, embora as evidências sejam escassas.[24] [85]</p> <p>Em crianças com mais de 8 anos de idade e em adultos, a ultrassonografia abdominal pode ser usada para documentar o tamanho do baço e a presença de cálculos biliares.</p> <p>Os pacientes submetidos à esplenectomia ou que sofreram autoesplenectomia devem ser vacinados contra gripe (influenza), pneumococos e meningococos.</p> <p>Pacientes com doença falciforme que não seja HbSS comumente apresentam esplenomegalia.</p>   |                     |               |
| <b>hipertensão pulmonar</b>   | <b>variável</b>     | <b>média</b>  |
| <p>A evidência ecocardiográfica do aumento da pressão pulmonar ocorre em 30% a 40% dos adultos com doença falciforme.[91] A anemia hemolítica intravascular de longa duração acarreta uma deficiência relativa de óxido nítrico (NO), causada pela liberação de hemoglobina e arginase de eritrócitos submetidos à lise que varrem o NO. A hipertensão pulmonar resultante da deficiência relativa de NO causa vasoconstrição pulmonar, disfunção endotelial, hipertensão pulmonar e trombose potencial.[12] O diagnóstico da hipertensão arterial pulmonar verdadeira deve ser confirmado por cateterismo cardíaco direito antes de qualquer tratamento.[92]</p> <p>O tratamento padrão é semelhante ao administrado a outros pacientes com hipertensão pulmonar e inclui a infusão contínua de prostaciclina.[93] [94] [95] Um estudo randomizado sobre o uso de sildenafil para hipertensão pulmonar na doença falciforme foi interrompido precocemente por causa do aumento das hospitalizações por crises de dor nos indivíduos do grupo que recebeu a sildenafil.</p> |                     |               |
| <b>anormalidades renais</b>   | <b>variável</b>     | <b>média</b>  |
| <p>Os vasos sanguíneos na medula renal são altamente suscetíveis a danos decorrentes de falcização, em decorrência do ambiente anóxico e acidêmico da medula. Crises recorrentes podem acarretar insuficiência renal. Uma vez que os pacientes hipersecretam creatinina, ela é uma medida inadequada de doença renal. Os pacientes devem ser submetidos a rastreamento anual para verificação da presença de aumento na excreção de albumina urinária. Em caso de proteinúria, sugere-se o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).[97]</p>  |                     |               |
| <b>retardo do crescimento e desenvolvimento</b>   | <b>variável</b>     | <b>média</b>  |
| <p>Uma análise das tendências de crescimento mostrou que as crianças ficam cada vez mais fora da curva de crescimento à medida que ficam mais velhas, sendo os meninos mais afetados que as meninas. As curvas da velocidade do crescimento para uma série de 13 adolescentes mostrou um retardo no início do estirão de crescimento puberal.[99]</p>   |                     |               |

| Complicações   | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| <b>AVC e doenças do sistema nervoso central</b>  | <b>variável</b>     | <b>baixa</b>  |
| <p>Os deficits neurológicos súbitos incluem: dificuldade na fala, escrita e/ou leitura; convulsões; deficits motores e sensoriais; e alteração do nível de consciência. As probabilidades de ocorrência de um primeiro AVC aos 20 e aos 45 anos de idade são de 11% e 14%, respectivamente, para pacientes com HbSS, e de 2% e 10%, para pacientes com HbSC.[72]</p> <p>Estudos dopplerfluxométricos realizados por meio de ultrassonografia com Doppler transcraniano (DTC) em vasos intracranianos ajudam a avaliar o risco de AVC causado por lesões dos vasos principais (carótida interna e artérias cerebrais anterior e média).[73] O rastreamento por DTC em crianças com HbSS é recomendado para prevenção primária de AVC, começando aos 2 anos de idade e prosseguindo anualmente, caso o DTC seja normal, ou a cada 4 meses, caso o DTC seja marginal. As crianças com resultados anormais são testadas novamente em até 2 a 4 semanas.[21] [22] O rastreamento para retinopatia com exame de fundo de olho (com a pupila dilatada) começa aos 10 anos de idade. Crianças com velocidades de Doppler transcraniano (DTC) anormais têm sido tradicionalmente mantidas na terapia de transfusão crônica, o que reduz o risco de AVC. O ensaio clínico TWITCH demonstrou que crianças com anemia falciforme que receberam, pelo menos, 1 ano de transfusões para DTC elevado, e não apresentaram vasculopatia grave de alto risco definida por angiografia por ressonância magnética, podem mudar de forma segura para o tratamento com hidroxiureia.</p> <p>Em crianças que sofreram AVC evidente, recomenda-se a terapia de transfusão crônica.[74] [75] Entretanto, um estudo demonstrou que as crianças com AVC prévio submetidas à terapia de transfusão crônica permaneceram com risco de sofrer infartos cerebrais progressivos (tanto infartos aparentes quanto infartos silenciosos), que ocorreram em 45% das 40 crianças estudadas.[76] Em adultos, existem poucos dados disponíveis para orientar o manejo, de maneira que o tratamento de AVC agudo é semelhante ao de qualquer outro paciente de AVC.</p> <p>Deve ser considerada a prevenção envolvendo o uso de transfusões de sangue regulares para manter a hemoglobina S (HbS) no máximo em 30%.</p> <p>A lesão neurológica mais comum em crianças é o infarto cerebral silencioso. Crianças com AVCs silenciosos apresentam risco maior de AVC aparente e baixo sucesso acadêmico. Há evidências de que a terapia com transfusão crônica pode diminuir significativamente o risco de AVC clínico e outras complicações relacionadas à doença falciforme (síndrome torácica aguda e crises dolorosas) em crianças de alto risco (por exemplo, com velocidades de DTC anormais ou infarto cerebral silencioso prévio).[77] [78]</p> <p>Adultos com anemia falciforme podem apresentar significativa disfunção neurocognitiva não reconhecida. Em um estudo com 149 adultos com anemia falciforme, o desempenho médio no índice de quociente de inteligência (QI) na Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) de pacientes com anemia falciforme foi significativamente mais baixo do que o de pacientes controles. A piora da função cognitiva foi associada à anemia e à idade.[79]</p> |                     |               |

| Complicações   | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| <b>retinopatia proliferativa e hemorragias retinianas</b>  | <b>variável</b>     | <b>baixa</b>  |
| <p>O infarto crônico pode ser acompanhado por hemorragias do vítreo e cegueira, em decorrência de neovascularização. A carga da doença pode ser limitada pelo uso da fotocoagulação a laser dos novos vasos.[86]</p> <p>Foi mostrado que a nifedipina melhora a perfusão e visão das cores.[87]</p> <p>Os pacientes que se queixam do aparecimento súbito de moscas volantes ou da perda aguda da visão precisam de avaliação imediata por um oftalmologista para verificar a presença de sinais de hemorragia retiniana ou de oclusão da artéria retiniana.[88]</p> <p>Os pacientes precisam de exames anuais da retina para rastreamento de retinopatia proliferativa.</p> <p>Laserterapia deve ser considerada como opção terapêutica para pacientes com evidência de retinopatia proliferativa ou perda da visão e hemorragia vítrea.[89] Outras terapias, como a injeção intravítrea de antifatores de crescimento endotelial vascular, ainda não foram amplamente estudadas.</p> |                     |               |
| <b>aplasia transitória da série vermelha</b>   | <b>variável</b>     | <b>baixa</b>  |
| <p>A interrupção transitória da produção de eritrócitos, frequentemente desencadeada por uma infecção viral, é caracterizada por palidez, taquipneia e taquicardia sem esplenomegalia. Ela é mais comumente associada à infecção por parvovírus. As contagens de reticulócitos são geralmente &lt;1%. Tratada com transfusões de eritrócitos.[24]</p>  |                     |               |
| <b>malária</b>   | <b>variável</b>     | <b>baixa</b>  |
| <p>A incidência de infecção por Plasmodium falciparum em pessoas que vivem na África com anemia falciforme demonstrou ser mais baixa que nas pessoas sem a doença. Entretanto, as manifestações de malária podem ser mais graves naqueles com doença falciforme.</p> <p>Um ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou que o tratamento preventivo intermitente com artesunato-mefloquina foi mais eficaz na prevenção da malária do que a profilaxia diária com proguanil.[96]</p>   |                     |               |

## Prognóstico

Danos crônicos a órgãos, decorrentes da doença falciforme, acarretam muitas complicações médicas, embora alguns tratamentos profiláticos possam reduzir a incidência dessas complicações. Sem o transplante de medula óssea (único tratamento possivelmente curativo), a idade mediana de morte é de 42 anos, para homens, e de 48 anos, para mulheres, em pacientes portadores de anemia falciforme (SS) e de 60 anos, para homens, e 68 anos, para mulheres com doença da hemoglobina SC.[28] Em algumas partes da África, 50% das crianças com doença falciforme morrem antes de seu primeiro aniversário.[6] A morbidade e a mortalidade estão diminuindo em virtude de melhoras no manejo das infecções e de outras complicações na infância, novas intervenções, manutenção ativa da saúde nos adultos e aconselhamento ao paciente. Mais de 90% dos pacientes com todos os fenótipos sobreviverão até depois dos 20 anos, e um número significativo tem mais de 50 anos de idade.[28]



Taxa de sobrevida e de recorrência em pacientes com doença falciforme após transplante de medula óssea  
Extraído de: Claster S, Vichinsky EP. BMJ. 2003;327:1151-1155

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2010

#### Sickle cell and thalassaemia screening (in pregnancy)

**Publicado por:** UK National Screening Committee

**Última publicação em:**  
2006

#### Sickle cell disease (newborns)

**Publicado por:** UK National Screening Committee

**Última publicação em:**  
2006

### Internacional

#### ICSH recommendations for the measurement of haemoglobin F

**Publicado por:** International Council for the Standardisation of Haematology

**Última publicação em:**  
2012

### América do Norte

#### Sickle cell disease in childhood: part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance

**Publicado por:** American Academy of Family Physicians

**Última publicação em:**  
2000

#### Sickle cell disease in childhood: part II. Diagnosis and treatment of major complications and recent advances in treatment

**Publicado por:** American Academy of Family Physicians

**Última publicação em:**  
2000

### América Latina

#### Guidelines on neonatal screening and painful vaso-occlusive crisis in sickle cell disease

**Publicado por:** Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina

**Última publicação em:**  
2016

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2018

#### Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2016

#### Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part II: indications for transfusion

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2016

#### Sickle cell disease: managing acute painful episodes in hospital

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2012

#### Sickle cell disease in childhood: standards and guidelines for clinical care

**Publicado por:** NHS Sickle Cell Thalassaemia and Screening Programme

**Última publicação em:**  
2010

### América do Norte

#### Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel report

**Publicado por:** National Heart, Lung, and Blood Institute (National Institutes of Health)

**Última publicação em:**  
2014

#### Guidelines for the primary prevention of stroke

**Publicado por:** American Heart Association; American Stroke Association

**Última publicação em:**  
2014

### América Latina

#### Guidelines on neonatal screening and painful vaso-occlusive crisis in sickle cell disease

**Publicado por:** Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina

**Última publicação em:**  
2016

## Artigos principais

- National Heart, Lung, and Blood Institute. Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel report, 2014. September 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al; BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011 May 14;377(9778):1663-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. *Am J Hematol*. 2010 Jun;85(6):403-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):930-8. [Resumo](#)
- Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, et al. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Nov-Dec;21(6):518-22. [Resumo](#)

## Referências

1. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, et al. US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr*. Oct;137(suppl 4):S1-46. [Resumo](#)
2. National Health Service (UK). NHS sickle cell and thalassaemia (SCT) screening programme. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
3. Dunston T, Rowland R, Huntsman RG, et al. Sickle-cell haemoglobin C disease and sickle-cell beta thalassaemia in white South Africans. *S Afr Med J*. 1972 Sep 30;46(39):1423-6. [Resumo](#)
4. Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC. Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. *Genet Epidemiol*. 1996;13(5):501-12. [Resumo](#)
5. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med*. 2010 Apr;38(suppl 4):S512-21. [Resumo](#)
6. Ohene-Frempong K, Nkrumah FK. Sickle cell disease in Africa. In: Embry SH, Hebbel RP, Mohandas N, et al, eds. *Sickle cell disease: basic principles and clinical practice*. New York, NY: Raven Press Ltd; 1994.
7. Allison A. Abnormal haemoglobin and erythrocyte enzyme-deficiency traits. In: Harrison G, ed. *Genetical variations in human populations*. New York, NY; 1961.



8. Wethers DL. Sick cell disease in childhood: part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *Am Fam Physician*. 2000 Sep 1;62(5):1013-20, 1027-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Hebbel RP, Yamada O, Moldow CF, et al. Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium: possible mechanism for microvascular occlusion in sickle cell disease. *J Clin Invest*. 1980 Jan;65(1):154-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation*. 2004 Mar;11(2):129-51. [Resumo](#)
11. Yale SH, Nagib N, Guthrie T. Approach to the vaso-occlusive crisis in adults with sickle cell disease. *Am Fam Physician*. 2000 Mar 1;61(5):1349-56, 1363-4. [Resumo](#)
12. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Apr-May;24(3):159-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Dormandy E, Gulliford M, Bryan S, et al. Effectiveness of earlier antenatal screening for sickle cell disease and thalassaemia in primary care: cluster randomised trial. 2010 Oct 5;341:c5132. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. US Preventive Services Task Force. Sick cell disease (hemoglobinopathies) in newborns: screening - referred topic. September 2007 [internet publication]. [Texto completo](#)
15. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al; Cooperative Study of Sick Cell Disease. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood*. 1995 Jul 15;86(2):776-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000 Jan 13;342(2):83-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1999 Apr 1;340(13):1021-30. [Resumo](#)
18. Vosmaer A, Pereira RR, Koenderman JS, et al. Coagulation abnormalities in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Jan;92(1):121-8. [Resumo](#)
19. NHS Sick Cell and Thalassaemia Screening Programme. Sick cell disease in childhood: standards and guidelines for clinical care (2nd ed). October 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
20. Eckman J. Neonatal screening. In: Embry SH, Hebbel RP, Mohandas N, et al, eds. *Sickle cell disease: basic principles and clinical practice*. New York, NY: Raven Press Ltd.; 1994.
21. Cherry MG, Greenhalgh J, Osipenko L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2012;16(43):1-129. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, et al; American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. *J Neuroimaging*. 2012 Jul;22(3):215-24. [Resumo](#)

23. Asnani MR, Quimby KR, Bennett NR, et al. Interventions for patients and caregivers to improve knowledge of sickle cell disease and recognition of its related complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 6;(10):CD011175. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. National Heart, Lung, and Blood Institute. Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel report, 2014. September 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
25. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 10;(10):CD003427. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, et al. NIH consensus development statement on hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *NIH Consens State Sci Statements.* 2008 Feb 27-29;25(1):1-30. [Resumo](#)
27. Dekker LH, Fijnvandraat K, Brabin BJ, et al. Micronutrients and sickle cell disease, effects on growth, infection and vaso-occlusive crisis: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Aug;59(2):211-5. [Resumo](#)
28. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease - life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994 Jun 9;330(23):1639-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Redwood AM, Williams EM, Desai P, et al. Climate and painful crisis of sickle-cell disease in Jamaica. *BMJ.* 1976 Jan 10;1(6001):66-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Mohan J, Marshall JM, Reid HL, et al. Peripheral vascular response to mild indirect cooling in patients with homozygous sickle cell (SS) disease and the frequency of painful crisis. *Clin Sci (Lond).* 1998 Feb;94(2):111-20. [Resumo](#)
31. Beutler E. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. In: Lichtman MA, Beutler E, Kaushansky K, et al, eds. *Williams hematology.* 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006:667-700.
32. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1995 May 18;332(20):1317-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, et al. Systematic review: hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008 Jun 17;148(12):939-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Segal JB, Strouse JJ, Beach MC, et al. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2008 Mar;(165):1-95. [Resumo](#)
35. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood.* 2005 Oct 1;106(7):2269-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Scott JP, Hillery CA, Brown ER, et al. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1996 Jun;128(6):820-8. [Resumo](#)

37. Wang WC, Helms RW, Lynn HS, et al. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS Study. *J Pediatr.* 2002 Feb;140(2):225-9. [Resumo](#)
38. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al; BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet.* 2011 May 14;377(9778):1663-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood.* 2004 Mar 15;103(6):2039-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 20;(4):CD002202. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Ware RE, Helms RW; SWiTH Investigators. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTH). *Blood.* 2012 Apr 26;119(17):3925-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Pediatric Hydroxyurea Group. Blood.* 1999 Sep 1;94(5):1550-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA.* 2003 Apr 2;289(13):1645-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood.* 2010 Mar 25;115(12):2354-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. *Am J Hematol.* 2010 Jun;85(6):403-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, et al. A phase 3 trial of L-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2018 Jul 19;379(3):226-35. [Resumo](#)
47. Quinn CT. L-glutamine for sickle cell anemia: more questions than answers. *Blood.* 2018 Aug 16;132(7):689-93. [Resumo](#)
48. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al; The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1995 Jul 27;333(4):206-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Estcourt LJ, Fortin PM, Trivella M, et al. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 6;(4):CD003149. [Texto completo](#) [Resumo](#)

50. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):930-8. [Resumo](#)
51. Lee MT, Piomelli S, Granger S, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):847-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2769-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med*. 1988 Dec 1;319(22):1447-52. [Resumo](#)
54. Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, et al. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet*. 1997 Nov 8;350(9088):1358-61. [Resumo](#)
55. Dampier CD, Wager CG, Harrison R, et al; Investigators of the Sickle Cell Disease Clinical Research Network (SCDCRN). Impact of PCA strategies on pain intensity and functional assessment measures in adults with sickle cell disease during hospitalized vaso-occlusive episodes. *Am J Hematol*. 2012 Oct;87(10):E71-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1855-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 19;(5):CD007001. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1548-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2309-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*. 2012 Nov 22;120(22):4285-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 9;(8):CD004344. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 15;148(2):94-101. [Resumo](#)
63. Anie KA, Green J. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 8;(5):CD001916. [Texto completo](#) [Resumo](#)

64. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. April 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
65. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Codeine: restricted use as analgesic in children and adolescents after European safety review. June 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
66. European Medicines Agency. Restrictions on use of codeine for pain relief in children - CMDh endorses PRAC recommendation. June 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
67. Telen MJ, Wun T, McCavit TL, et al. Randomized phase 2 study of GMI-1070 in SCD: reduction in time to resolution of vaso-occlusive events and decreased opioid use. *Blood*. 2015 Apr 23;125(17):2656-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of rivipansel (GMI-1070) in the treatment of vaso-occlusive crisis in hospitalized subjects with sickle cell disease. August 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
69. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017 Feb 2;376(5):429-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Misra H, Lickliter J, Kazo F, et al. PEGylated carboxyhemoglobin bovine (SANGUINATE): results of a phase I clinical trial. *Artif Organs*. 2014 Aug;38(8):702-7. [Resumo](#)
71. Misra H, Bainbridge J, Berryman J, et al. A Phase Ib open label, randomized, safety study of SANGUINATE™ in patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017 Jan-Mar;39(1):20-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998 Jan 1;91(1):288-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Stockman JA, Nigro MA, Mishkin MM, et al. Occlusion of large cerebral vessels in sickle-cell anemia. *N Engl J Med*. 1972 Oct 26;287(17):846-9. [Resumo](#)
74. Miller ST, Jensen D, Rao SP. Less intensive long-term transfusion therapy for sickle cell anemia and cerebrovascular accident. *J Pediatr*. 1992 Jan;120(1):54-7. [Resumo](#)
75. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, et al. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 17;(1):CD003146. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Hulbert ML, McKinstry RC, Lacey JL, et al. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. *Blood*. 2011 Jan 20;117(3):772-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, et al. Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 13;(5):CD012389. [Texto completo](#) [Resumo](#)

78. Fortin PM, Hopewell S, Estcourt LJ. Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 1; (8):CD012082. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JI, et al; Neuropsychological Dysfunction and Neuroimaging Adult Sickle Cell Anemia Study Group. Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *JAMA.* 2010 May 12;303(18):1823-31. [Resumo](#)
80. Krauss JS, Freant LJ, Lee JR. Gastrointestinal pathology in sickle cell disease. *Ann Clin Lab Sci.* 1998 Jan-Feb;28(1):19-23. [Resumo](#)
81. Omata M, Johnson CS, Tong M, et al. Pathological spectrum of liver diseases in sickle cell disease. *Dig Dis Sci.* 1986 Mar;31(3):247-56. [Resumo](#)
82. Schubert TT. Hepatobiliary system in sickle cell disease. *Gastroenterology.* 1986 Jun;90(6):2013-21. [Resumo](#)
83. Segulier-Lipszyc E, de Lagausie P, Benkerrou M, et al. Elective laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2001 Mar;15(3):301-4. [Resumo](#)
84. Bonatsos G, Birbas K, Toutouzas K, et al. Laparoscopic cholecystectomy in adults with sickle cell disease. *Surg Endosc.* 2001 Aug;15(8):816-9. [Resumo](#)
85. Owusu-Ofori S, Remington T. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 7; (11):CD003425. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. To KW, Nadel AJ. Ophthalmologic complications in hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991 Jun;5(3):535-48. [Resumo](#)
87. Rodgers GP, Roy MS, Noguchi CT, et al. Is there a role for selective vasodilation in the management of sickle cell disease? *Blood.* 1988 Mar;71(3):597-602. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ.* 2003 Nov 15;327(7424):1151-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Myint KT, Sahoo S, Thein AW, et al. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 9;(10):CD010790. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Morgan AG. Sickle cell leg ulcers. *Int J Dermatol.* 1985 Dec;24(10):643-4. [Resumo](#)
91. Castro O, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: mechanisms, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 Oct;19(5):881-96. [Resumo](#)
92. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, et al.; American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Hypertension of Sickle Cell Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 15;189(6):727-40. [Resumo](#)



93. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol*. 2005 Aug;130(3):445-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):296-301. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med*. 1999 May 4;130(9):740-3. [Resumo](#)
96. Olaosebikan R, Ernest K, Bojang K, et al. A randomized trial to compare the safety, tolerability, and effectiveness of 3 antimalarial regimens for the prevention of malaria in Nigerian patients with sickle cell disease. *J Infect Dis*. 2015 Aug 15;212(4):617-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:58-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, et al. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Nov-Dec;21(6):518-22. [Resumo](#)
99. Phebus CK, Gloninger MF, Maciak BJ. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1984 Jul;105(1):28-33. [Resumo](#)
100. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, et al. Disparity in the management of iron overload between patients with sickle cell disease and thalassemia who received transfusions. *Transfusion*. 2008 Sep;48(9):1971-80. [Resumo](#)
101. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 27;(5):CD007477. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. World Health Organization. Medical eligibility for contraceptive use. Geneva: World Health Organization; 2014. [Texto completo](#)
103. Haddad LB, Curtis KM, Legardy-Williams JK, et al. Contraception for individuals with sickle cell disease: a systematic review of the literature. *Contraception*. 2012 Jun;85(6):527-37. [Resumo](#)



## Imagens

|                              |   |      |            |
|------------------------------|---|------|------------|
| • Hb S                       |   | Ⓡ6   | Glu > Val  |
| • Hb C <sup>Harlem</sup>     | + | Ⓡ73  | Asp > Asn  |
| • Hb S <sup>Antilles</sup>   | + | Ⓡ23  | Val > ileu |
| • Hb C <sup>Ndjamena</sup>   | + | Ⓡ37  | Try > Gly  |
| • Hb C <sup>Ziguinchor</sup> | + | Ⓡ58  | Pro > Arg  |
| • Hb Jamaica Plain           | + | Ⓡ68  | Leu > Phe  |
| • Hb S <sup>Providence</sup> | + | Ⓡ82  | Lys > Asn  |
| • Hb S <sup>Cameroon</sup>   | + | Ⓡ90  | Glu > Lys  |
| • Hb S <sup>Oman</sup>       | + | Ⓡ121 | Glu > Lys  |
| • Hb S <sup>South End</sup>  | + | Ⓡ132 | Lys > Asn  |
| • Hb S <sup>Travis</sup>     | + | Ⓡ142 | Ala > Val  |

Figura 1: As hemoglobinas da doença falciforme e as mutações que as causam

Do acervo do Dr Adrian Stephens, University College London Hospitals, Londres, Reino Unido



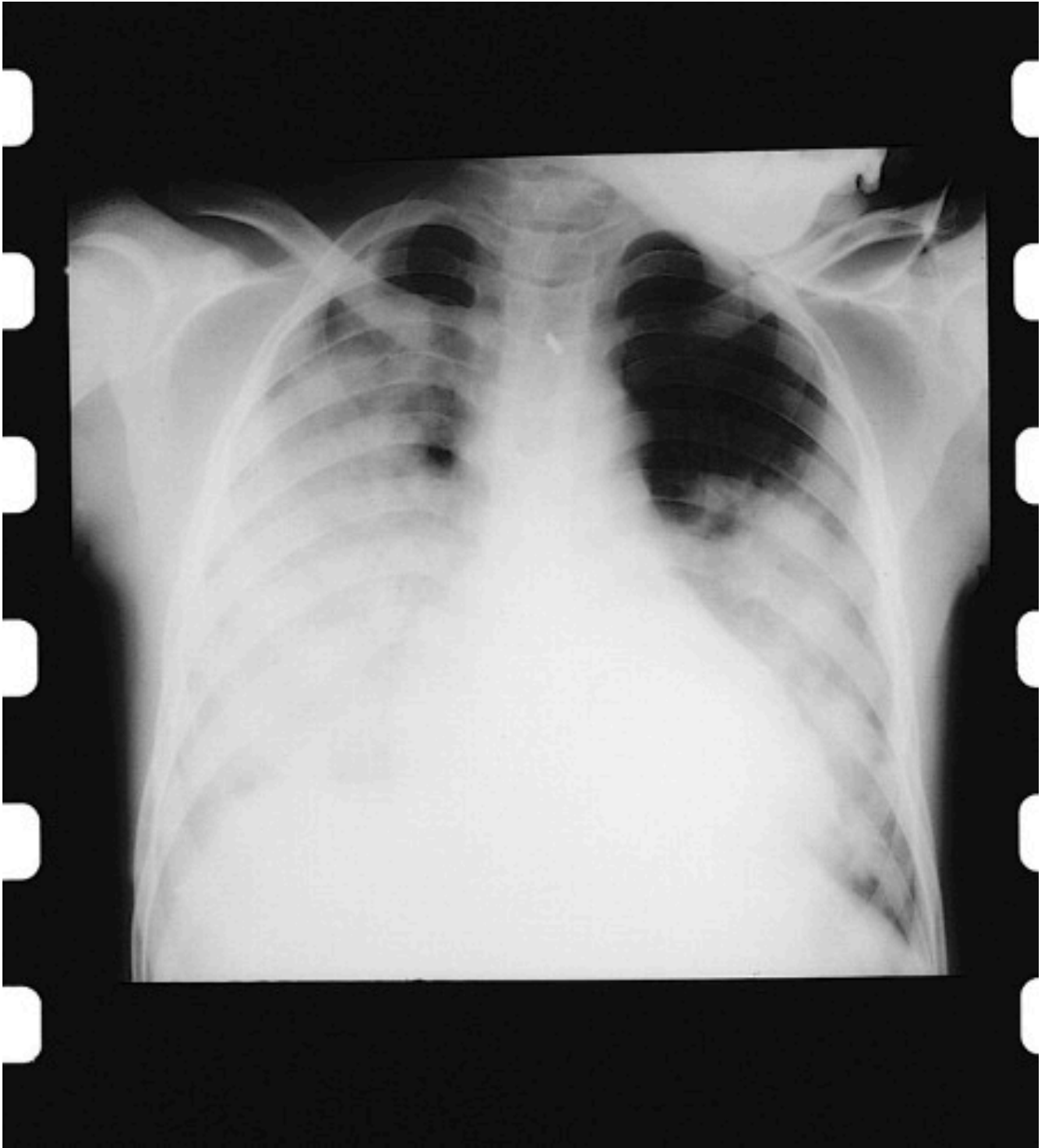
*Figura 2: Síndrome mão-pé em paciente com 14 meses de idade com doença falciforme homozigótica*

*Extraído de: Davies SC, Oni L. BMJ. 1997;315:656-660*



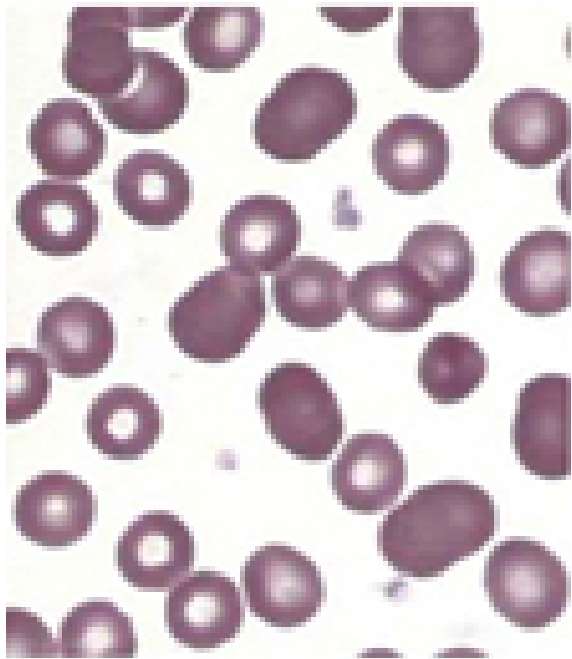
*Figura 3: Necrose avascular da cabeça femoral de paciente com anemia falciforme (hemoglobina SC) heterozigótica*

*Extraído de: Davies SC, Oni L. BMJ. 1997;315:656-660*



*Figura 4: Radiografia torácica na síndrome torácica aguda*

*Extraído de: Davies SC, Oni L. BMJ. 1997;315:656-660*

**Normal****Sickle**

Howell-Jolly Body

*Figura 5: Eritrócitos na doença falciforme*

*Do acervo pessoal de Sophie Lanzkron, MD; usado com permissão*

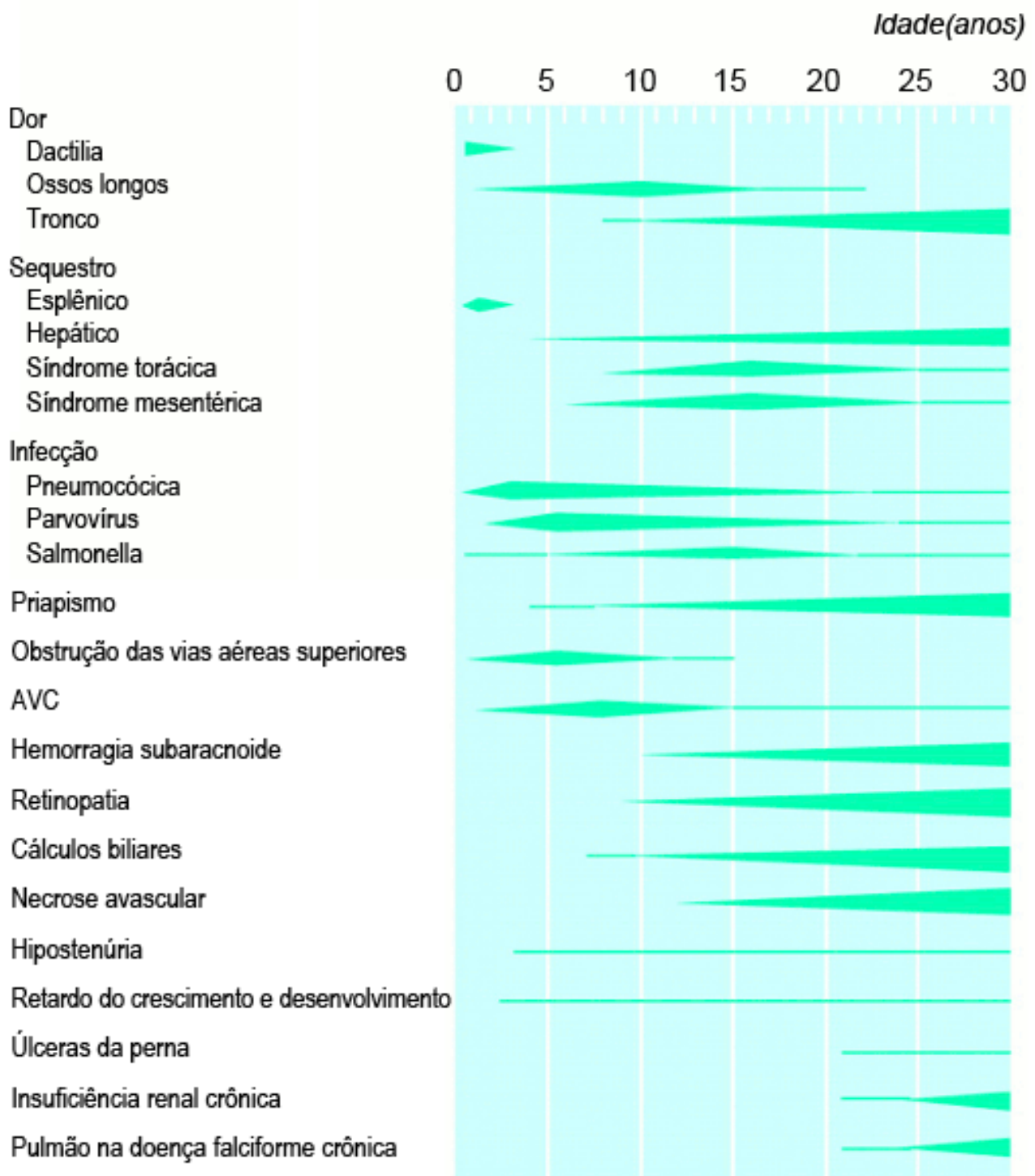


Figura 6: Distribuição etária dos problemas clínicos na doença falciforme

Extraído de: Davies SC, Oni L. BMJ. 1997;315:656-660

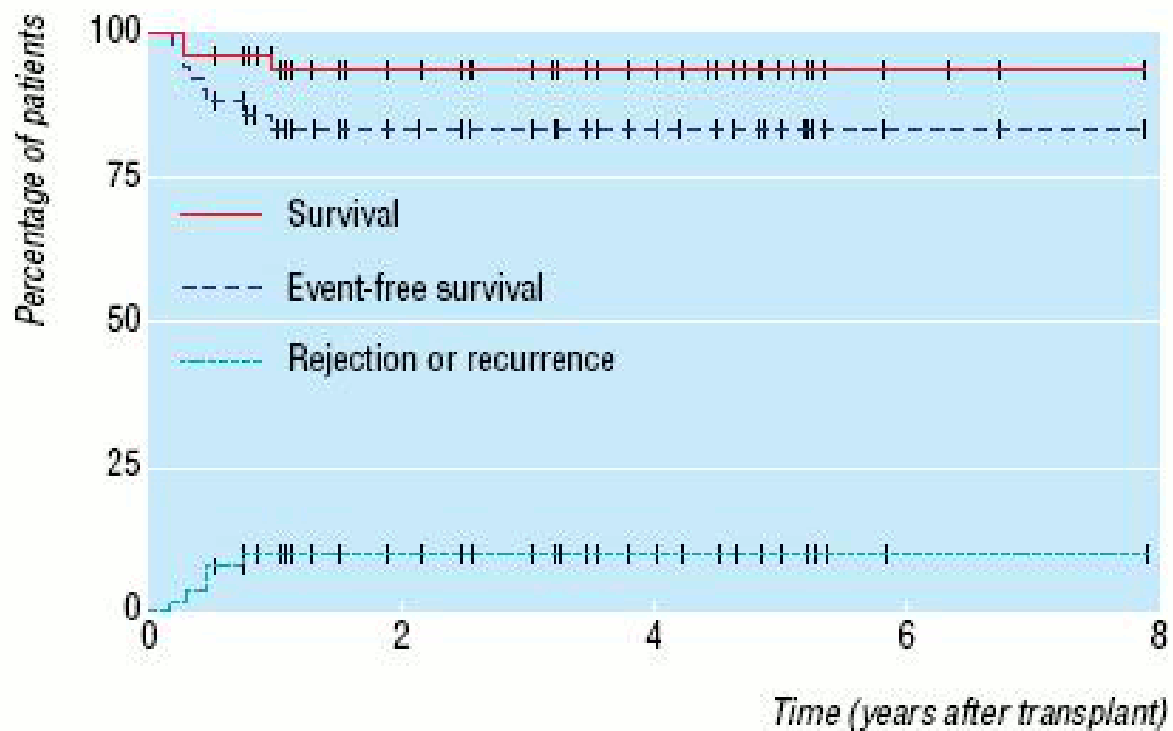


Figura 7: Taxa de sobrevida e de recorrência em pacientes com doença falciforme após transplante de medula óssea

Extraído de: Claster S, Vichinsky EP. *BMJ*. 2003;327:1151-1155



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice |       |
|-----------------------------|-------|
| Numerais de 5 dígitos       | 10,00 |
| Numerais de 4 dígitos       | 1000  |
| Numerais < 1                | 0.25  |

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Sophie Lanzkron, MD, MHS**

---

Director

Sickle Cell Center for Adults, Associate Professor of Medicine and Oncology, Johns Hopkins Medicine, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: SL has been the site principal investigator on several industry-funded studies with the following companies: Pfizer, Selexys, Astra Zeneca, and Prolong. She also receives research funding from PCORI and HRSA.

### // Reconhecimentos:

Dr Sophie Lanzkron would like to gratefully acknowledge Dr Channing Paller, a previous contributor to this topic. CP declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **James Bradner, MD**

---

Instructor in Medicine

Division of Hematologic Neoplasia, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: JB declares that he has no competing interests.

#### **Adrian Stephens, MB BS, MD, FRCPath**

---

Consultant Haematologist

University College London Hospitals, London, UK

DIVULGAÇÕES: AS declares that he has no competing interests.