

BMJ Best Practice

síndrome de Reye

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	20
Acompanhamento	26
Recomendações	26
Complicações	26
Prognóstico	27
Diretrizes	29
Diretrizes de diagnóstico	29
Diretrizes de tratamento	29
Recursos online	30
Referências	31
Aviso legal	33

Resumo

- ♦ Uma encefalopatia aguda com disfunção hepática oriunda de dano mitocondrial.
- ♦ A etiologia continua pouco conhecida, mas infecções virais, toxinas exógenas, drogas e erros inatos do metabolismo foram implicados. A aspirina é classicamente associada, mas faltam dados para uma relação definitiva de causa e efeito.
- ♦ Geralmente se manifesta após uma infecção viral prévia, com início agudo de vômitos profusos e estado mental alterado, variando de alteração de personalidade a coma.
- ♦ Achados laboratoriais incluem amônia e alanina aminotransferase (ALT)/aspartato transaminase (AST) elevadas, e tempo de protrombina (TP) prolongado, sem aumento da bilirrubina. A biópsia hepática mostra esteatose sem inflamação significativa.
- ♦ O tratamento inclui cuidados de suporte intensivos, correção das anormalidades metabólicas e controle da pressão intracraniana.
- ♦ O prognóstico costuma ser bom, e a função hepática retorna ao normal. No entanto, a encefalopatia pode resultar em sequelas neurológicas permanentes.

Definição

Síndrome de Reye é uma doença que se encaixa nos seguintes critérios:[1] encefalopatia aguda não inflamatória, com líquido cefalorraquidiano (LCR) estéril contendo <9 leucócitos/mL ou edema cerebral sem infiltrado celular inflamatório; disfunção hepática documentada pela elevação das transaminases séricas e/ou amônia sérica três vezes maior do que os valores de referência, ou biópsia hepática demonstrando infiltração gordurosa; não há outro diagnóstico para justificar os distúrbios cerebrais e hepáticos.

Epidemiologia

Um total de 1207 casos de síndrome de Reye foi relatado aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos EUA entre 1980 e 1997.[5] O pico da incidência ocorreu em 1980, com relato de 555 casos. A incidência tem diminuído de forma constante desde 1980, possivelmente em decorrência do excesso de diagnósticos para essa doença nos anos anteriores, melhora dos testes metabólicos, menor prevalência da gripe (influenza) e diminuição do consumo de aspirina. Desde 1994, nos EUA, foram relatados 2 ou menos casos por ano. Acredita-se que a incidência em 2009 situou-se entre <0.3 e 1.0/100,000 em pessoas com menos de 18 anos de idade.[6] [7] [8]

No Reino Unido e na Irlanda, 264 casos foram relatados entre 1981 e 1985, seguidos por um declínio similar em casos relatados: apenas 5 casos foram relatados entre 1996 e 1997. Na Europa continental e na Ásia, a síndrome de Reye é um diagnóstico raro.[6]

De acordo com as estatísticas de vigilância do CDC de 1980 a 1997, nos EUA, 93% dos pacientes com síndrome de Reye eram brancos, 5% negros, 2% asiáticos e 0.3% nativos norte-americanos ou nativos do Alasca. Não houve predileção por sexo. A idade máxima de incidência foi entre 5 e 14 anos, com uma mediana de 6 anos e média de 7 anos.[5]

A síndrome de Reye raramente ocorre em crianças <1 ano de idade ou >18 anos de idade,[5] e ela raramente ocorre em adultos.[9]

Dos 1160 casos de síndrome de Reye relatados ao CDC entre 1980 e 1987, 93% dos pacientes apresentaram uma infecção viral precedente.[5] Um aumento do número de casos nos EUA foi encontrado entre os meses de dezembro e abril, período que corresponde ao pico de ocorrências da maioria das infecções respiratórias virais. Desde a década de 1990, essa associação sazonal perdeu força. Globalmente, não se encontrou uma predominância sazonal.[5]

Etiologia

A etiologia continua desconhecida. No entanto, alguns vírus, medicamentos, toxinas exógenas e distúrbios metabólicos foram implicados. Elas incluem:[8]

- Infecções virais: gripe (influenza) B (e, menos comumente, gripe [influenza] A), varicela-zóster, parainfluenza, adenovírus, vírus de Coxsackie, citomegalovírus, vírus do herpes simples, ecovírus 2 e vírus Epstein-Barr. Dos 1160 casos de síndrome de Reye relatados aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos EUA entre 1980 e 1987, 93% dos pacientes haviam apresentado uma infecção viral precedente.[5] Destes, 73% tiveram gripe (influenza), 21% infecção por varicela-zóster, 14% gastroenterite viral e 5% exantema viral.[5]

- Medicamentos: ácido acetilsalicílico, antieméticos, ácido valproico, tetraciclina fora da validade, zidovudina, didanosina e paracetamol. A aspirina é o medicamento classicamente associado à síndrome de Reye, e foi o mais estudado até o momento.[5] [10] No entanto, estudos não apoiam claramente nem refutam uma relação de causa e efeito em crianças.[8]
- Toxinas: aflatoxina, óleo de margosa, hipoglicina (encontrada no ackee não maduro), diversos pesticidas, polietileno e diversos inseticidas.
- Uma resposta atípica a uma infecção viral inicial: nos indivíduos predispostos geneticamente, postula-se que a exposição a certos agentes exógenos desencadeia uma sequência de eventos que causam disfunção mitocondrial.[6]

Erros inatos do metabolismo podem mimetizar a síndrome de Reye. Estes incluem distúrbios do ciclo da ureia, doença de depósito de glicogênio, acidemias orgânicas, deficiência primária de carnitina, intolerância hereditária à frutose e defeitos da oxidação dos ácidos graxos.[4]

Fisiopatologia

A patogênese não está clara, mas uma infecção viral precedente parece ser um fator inicial envolvido na maioria dos casos.[11] Em certos indivíduos predispostos geneticamente, essa infecção perturba a função mitocondrial e o metabolismo de lipídeos em diversos órgãos, particularmente o fígado, mas também os rins, o cérebro e os tecidos dos músculos esqueléticos.[6] Células danificadas liberam citocinas e outros mediadores que facilitam as alterações metabólicas e possivelmente sensibilizam os tecidos para outras lesões por fatores exógenos.[6]

Especificamente no fígado, essa insuficiência metabólica causa diminuição da gliconeogênese com aumento da produção de ácidos graxos e amônia. Esse processo pode ser agravado pela introdução de fatores ambientais adicionais, ou por algum distúrbio metabólico subjacente. No sistema nervoso central (SNC), a hipoglicemia e hiperamonemia resultantes podem causar edema cerebral e aumentar a pressão intracraniana.

Classificação

Sistema Nacional de Vigilância da Síndrome de Reye (EUA) (modificado a partir de Hurwitz)[2]

- Estágio 1: letárgico, vômitos
- Estágio 2: irritável, delirante, hiper-reflexivo, sinal de Babinski positivo, pupilas dilatadas/lentas, com resposta à dor
- Estágio 3: posição decorticada, obnubilado, sem resposta à dor
- Estágio 4: posição descerebrada, comatoso, pupilas dilatadas/fixas
- Estágio 5: arreflexia, paralisia flácida, pupilas sem resposta, convulsões, insuficiência respiratória
- Estágio 6: o paciente não pode ser classificado, pois foi tratado com curare ou outra medicação que altera o nível de consciência.

Prevenção primária

Embora a relação entre a síndrome de Reye e o uso de aspirina não tenha sido definida claramente, os riscos e os benefícios de qualquer medicação devem ser considerados. Portanto, evitar o uso de salicilato em crianças ainda é recomendado.[5]

Como gripe (influenza) e varicela são as infecções virais mais frequentemente associadas à síndrome de Reye, cronogramas de imunização de rotina, como instruídos pelas diretrizes locais, devem ser seguidos.

Nos EUA, a imunização de rotina para a gripe (influenza) é recomendada para todas as crianças entre 6 meses e 18 anos, e vacina contra varicela-zóster para lactentes com 12 meses com segunda dose entre 4 e 6 anos de idade, pois ambas são etiologias infecciosas reconhecidas. Outros patógenos infecciosos menos comuns para os quais existem vacinas preventivas incluem rubéola, sarampo e poliomielite; seria prudente a administração de todas essas vacinas.

Erros inatos do metabolismo podem mimetizar a síndrome de Reye. Estes incluem distúrbios do ciclo da ureia, doença de depósito de glicogênio, acidemias orgânicas, deficiência primária de carnitina, intolerância hereditária à frutose e defeitos da oxidação dos ácidos graxos.[4] O manejo cuidadoso dessas condições com modificações alimentares pode reduzir a doença aguda semelhante à síndrome de Reye.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma menina de 6 anos chega ao pronto-socorro com história de vômitos por 2 dias. Cinco dias antes, ela apresentou um episódio de dor corporal, vômitos e febre, para o qual recebeu aspirina. Desde então, os vômitos da paciente aumentaram em frequência e gravidade. No exame físico, ela aparenta estar fraca, irritável e confusa. Ela apresenta taquipneia e taquicardia. Investigações laboratoriais mostram hipoglicemia com elevação da aspartato transaminase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e amônia.

Caso clínico #2

Uma menina de 7 meses de idade vai ao pronto-socorro com história de 1 dia de vômitos, irritabilidade e agravamento da letargia. A história familiar é significativa para um irmão que faleceu de síndrome da morte súbita infantil (SMSI). O exame físico revela um bebê desidratado e sonolento com hepatomegalia. Investigações laboratoriais demonstram hipoglicemia acentuada e acidose com anion gap elevado, mas não há presença de cetonas na urina. Também há elevação da AST, ALT e amônia. No pronto-socorro, a paciente desenvolveu convulsões e se tornou apneica, sendo necessária a intubação.

Outras apresentações

Relatos de caso demonstraram que pacientes com síndrome de Reye não necessariamente se apresentam com sinais ou sintomas clássicos ou têm uma ordem precisa da sua ocorrência.[3] Portanto, em função da reduzida incidência da síndrome de Reye clássica, é essencial manter um limite baixo para considerar uma síndrome semelhante à de Reye induzida por um erro inato de metabolismo não diagnosticado. Por exemplo, um pródromo atípico com início súbito de sintomas, idade <2 anos, história de síndrome semelhante à de Reye, ou irmãos com doença similar ou síndrome da morte súbita infantil (SMSI) podem sugerir um possível distúrbio metabólico subjacente.[4]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de síndrome de Reye geralmente é feito com base na história e em exames laboratoriais. A síndrome de Reye deve ser considerada em qualquer criança que apresente vômitos profusos e prolongados e estado mental alterado, variando de alterações da personalidade a coma. De acordo com os dados dos EUA, a síndrome de Reye afeta principalmente crianças brancas com idades entre 5 e 14 anos.[5]

Não há teste definitivo para confirmar o diagnóstico da síndrome de Reye. Como as doenças semelhantes à síndrome de Reye podem ser causadas por diversas entidades nosológicas, apresentar um limite baixo para o diagnóstico da síndrome de Reye deve ajudar a confirmar ou descartar rapidamente outras etiologias. Qualquer paciente que apresentar suspeita de diagnóstico de síndrome de Reye deve passar por investigações adicionais para erros inatos do metabolismo em consulta com um geneticista, um gastroenterologista e outros especialistas conforme apropriado.

História

A evolução comum da síndrome de Reye é bifásica. É importante considerar o diagnóstico de síndrome de Reye em crianças que estão se recuperando de uma infecção viral recente (por exemplo, gripe [influenza], infecção por varicela-zóster ou gastroenterite viral). O paciente normalmente apresenta doença prodrômica que não é de gravidade fora do comum.[12] Durante a recuperação da doença prodrômica, o paciente desenvolve início agudo de vômitos profusos seguido de mudança do estado mental. Esses sintomas ocorrem entre 1 e 3 semanas após a doença viral, e a mudança do estado mental geralmente segue o início da êmese após 1 ou 2 dias. Convulsões podem ocorrer em estágios avançados da doença.

A história deve ser obtida para qualquer exposição recente a aspirina ou medicamentos que contêm salicilato; 82% dos pacientes apresentaram exposição.[5] No entanto, a relação causal entre a síndrome de Reye e a exposição à aspirina não foi estabelecida claramente. Outros medicamentos e toxinas implicados incluem antieméticos, ácido valproico, tetraciclina fora da validade, zidovudina, didanosina, paracetamol, aflatoxina, óleo de margosa, hipoglicina (encontrada em akee não maduro), diversos pesticidas, polietileno e diversos inseticidas.

Exame clínico e estágios

O Sistema Nacional de Vigilância da Síndrome de Reye (EUA) descreveu estágios crescentes de gravidade (modificado a partir de Hurwitz):[2]

- Estágio 1: letárgico, vômitos
- Estágio 2: irritável, delirante, hiper-reflexivo, sinal de Babinski positivo, pupilas dilatadas/lentas, com resposta à dor
- Estágio 3: posição decorticada, obnubilado, sem resposta à dor
- Estágio 4: posição descerebrada, comatoso, pupilas dilatadas/fixas
- Estágio 5: arreflexia, paralisia flácida, pupilas sem resposta, convulsões, insuficiência respiratória
- Estágio 6: o paciente não pode ser classificado, pois foi tratado com curare ou outra medicação que altera o nível de consciência.

O paciente costuma estar afebril. Os únicos achados físicos podem ser hepatomegalia, presente em apenas 50% dos pacientes na apresentação, e hiperventilação. Icterícia, febre e sinais de inflamação meníngea sugerem outros diagnósticos. Respostas pupilares podem ajudar na avaliação da gravidade da doença (estágio). Aumento da pressão intracraniana é sugerido clinicamente por irritabilidade e vômitos.

Investigações laboratoriais iniciais

Bioquímica sérica basal, glicose, testes da função hepática, nível de amônia, estudos da coagulação (tempo de protrombina [TP] seriado, tempo de tromboplastina parcial [TTP] e razão normalizada internacional [INR]), plaquetas e níveis de fibrinogênio, análise toxicológica sérica/urinária e urinálise devem constituir a abordagem inicial nesses pacientes.

- Achados incluem níveis de amônia e transaminases significativamente elevados e níveis normais de bilirrubina, hipoglicemia, acidose metabólica, análises toxicológicas negativas e cetose urinária.
- A hipoglicemia pode ser uma característica na apresentação, particularmente em crianças mais novas (<3 anos de idade). Os níveis de amônia geralmente são pelo menos 1.5 a 20 vezes mais elevados no momento da apresentação.[13] Níveis >250 micromoles/L (>350 microgramas/dL) podem estar associados a aumento da mortalidade.[14]

Uma gasometria deverá ser considerada se o paciente apresentar estado mental significativamente alterado, ou se o paciente estiver intubado eletivamente.

Exames posteriores

Exames neurológicos

- Para pacientes com alterações do estado mental, uma punção lombar (PL), uma tomografia computadorizada (TC) de crânio e um eletroencefalograma (EEG) também devem ser considerados, embora estes não sejam necessários para o diagnóstico.
- Como os pacientes com síndrome de Reye podem apresentar hipertensão intracraniana, o risco de realizar uma PL deve ser avaliado. Estudos do líquido cefalorraquidiano (LCR) costumam estar normais com culturas negativas. Se o LCR demonstrar uma contagem leucocitária elevada, há uma maior probabilidade de se tratar de outras etiologias e não da síndrome de Reye.
- A TC do crânio provavelmente estará normal, mas pode mostrar edema cerebral sem a presença de sangramento ou massa.
- O EEG também pode ser solicitado, e costuma mostrar desaceleração e achatamento de ondas inespecíficas e generalizados.

Biópsia hepática

- Em alguns pacientes, uma biópsia hepática é indicada (lactentes com <1 ano de idade, crianças com episódios recorrentes, casos familiares ou casos atípicos: por exemplo, ausência de doença prodrômica).^[15] A biópsia não revela inflamação significativa; estudos histoquímicos demonstram gotículas de gordura pequenas e abundantes nos hepatócitos; estudos ultraestruturais demonstram alterações mitocondriais hepáticas.
- Os achados também podem ajudar a descartar distúrbios metabólicos, doença hepática tóxica e hepatite.

Exames adicionais

É importante descartar erros inatos do metabolismo que causam sintomas similares, particularmente em crianças mais novas, crianças que apresentaram episódios semelhantes no passado e crianças com história ou história familiar de episódios de hipoglicemia, particularmente após estresse. A consulta com um especialista em metabolismo é recomendada para direcionamento de outros exames laboratoriais.

Erros inatos do metabolismo também podem demonstrar acidose metabólica, hiperamonemia e glicemia baixa. Se os níveis de bilirrubina estiverem aumentados, há uma maior probabilidade de se tratar de outras etiologias e não da síndrome de Reye.

Fatores de risco

Fortes

idade entre 5-14 anos

- A vigilância nos EUA encontrou a incidência máxima entre 5 e 14 anos, com uma mediana de 6 anos de idade e uma média de 7 anos de idade.^[5] A síndrome de Reye raramente ocorre em crianças <1 ano de idade ou >18 anos de idade,^[5] e ela raramente ocorre em adultos.^[9]

etnia branca

- As estatísticas dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de 1980 a 1997 mostraram que 93% dos pacientes eram brancos, 5% negros, 2% asiáticos e 0.3% nativos norte-americanos ou nativos do Alasca.[5]

infecção viral recente

- Dos 1160 casos de síndrome de Reye relatados ao CDC entre 1980 e 1987, 93% dos pacientes apresentaram uma infecção viral precedente.[5]
- Destes, 73% tiveram gripe (influenza), 21% infecção por varicela-zóster, 14% gastroenterite viral e 5% exantema viral.[5]

Fracos

exposição a aspirina (ácido acetilsalicílico) e outros medicamentos

- A aspirina é o medicamento classicamente associado à síndrome de Reye e foi o mais estudado.[5] No entanto, estudos não apoiam claramente nem refutam uma relação de causa e efeito entre a ingestão de aspirina e a síndrome de Reye em crianças.[8]
- Outros medicamentos incluem antieméticos, ácido valproico, tetraciclina fora da validade, zidovudina, didanosina e paracetamol.

indivíduo predisposto geneticamente

- Dados sugerem que um fator exógeno contribui para a disfunção mitocondrial em certos indivíduos predispostos geneticamente à síndrome de Reye.[7]

exposição a toxinas

- Aflatoxina, óleo de margosa, hipoglicina (encontrada em akee não maduro), diversos pesticidas, polietileno e diversos inseticidas foram implicados.

apresentação durante inverno/primavera

- Nos EUA, um aumento do número de casos de síndrome de Reye foi encontrado entre os meses de dezembro e abril, período que corresponde ao nível máximo de ocorrências da maioria das infecções respiratórias virais. Desde a década de 1990, essa associação sazonal perdeu força. Globalmente, não se encontrou uma predominância sazonal.[5]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem idade entre 5 e 14 anos, etnicidade branca e história recente de infecção viral (por exemplo, gripe [influenza], infecção por varicela-zóster ou gastroenterite).[5]
- Outros fatores de risco incluem exposição a aspirina (ácido acetilsalicílico) e outros medicamentos, exposição a toxinas, indivíduo predisposto geneticamente e meses de inverno/primavera.
- Cerca de 82% dos pacientes tiveram exposição à aspirina.[5] No entanto, a relação causal entre a síndrome de Reye e a exposição à aspirina não foi estabelecida claramente.

vômitos (comum)

- Os pacientes se apresentam com vômitos persistentes e profusos. Podem ou não apresentar depleção de volume.

estado mental alterado (comum)

- Pode, inicialmente, começar como letargia e progredir para irritabilidade, delirium, combatividade, desorientação e coma.

Outros fatores de diagnóstico

hiperventilação (comum)

- Mais comumente presente em pacientes mais jovens.

hepatomegalia (comum)

- Manifesta-se em 50% dos pacientes no momento do diagnóstico.

resposta pupilar anormal (comum)

- Pode ajudar na avaliação da gravidade da doença (estágio): dilatada/lenta no estágio 2, fixa/dilatada no estágio 4, sem resposta no estágio 5.

hiper-reflexia/arreflexia (comum)

- Ajuda na avaliação do estágio da doença. No estágio 2, os pacientes podem mostrar uma resposta hiper-reflexiva. Observa-se arreflexia no estágio 5.

resposta à dor diminuída (comum)

- Nos estágios iniciais (1-2), os pacientes apresentam resposta à dor. Se não apresentarem resposta, os pacientes serão considerados estarem no estágio 3 ou superior.

convulsões (comum)

- Podem ocorrer em estágios avançados da doença.

icterícia mínima ou ausente e esclerótica icterica (incomum)

- A icterícia não é uma característica típica da síndrome de Reye.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> • Repetir conforme necessário clinicamente para monitorar as anormalidades eletrolíticas. • Erros inatos do metabolismo também podem demonstrar acidose metabólica. 	variáveis; acidose metabólica

Exame	Resultado
glicose sérica <ul style="list-style-type: none"> • Repetir conforme necessário clinicamente para monitorar a hipoglicemia. • A hipoglicemia pode ser uma característica na apresentação, particularmente em crianças mais novas (<3 anos). • Erros inatos do metabolismo também podem demonstrar glicemia baixa. 	variável; pode ser <2.8 mmol/L (<50 mg/dL)
TFHs <ul style="list-style-type: none"> • Se houver presença de hiperbilirrubinemia (níveis de bilirrubina >51.3 micromoles/L [>3 mg/dL]), considerar outros diagnósticos 	transaminase e aminotransferase elevadas; bilirrubina com discreta elevação, mas costuma estar normal
amônia sérica <ul style="list-style-type: none"> • Os níveis de amônia geralmente são pelo menos 1.5 a 20 vezes mais elevados no momento da apresentação.[13] • Apenas 3% dos pacientes com níveis de amônia <32 micromoles/L (<45 microgramas/dL) apresentam sequelas neurológicas permanentes, enquanto 11% apresentam déficits neurológicos no caso de níveis >32 micromoles/L (>45 microgramas/dL).[16] • Níveis >250 micromoles/L (>350 microgramas/dL) estão associados a aumento da mortalidade.[14] • Os níveis também podem estar elevados em caso de erros inatos do metabolismo. 	elevado
tempo de protrombina (TP)/tempo de tromboplastina parcial (TTP) <ul style="list-style-type: none"> • Na apresentação, 50% dos pacientes demonstram prolongamento do tempo de protrombina. 	geralmente prolongados
toxicologia sérica/urinária <ul style="list-style-type: none"> • Solicitar como parte da investigação de rotina para todos os pacientes. 	negativo
urinálise <ul style="list-style-type: none"> • Solicitar como parte da investigação de rotina para todos os pacientes. 	variável; pode demonstrar cetonas e gravidade específica elevada
gasometria <ul style="list-style-type: none"> • Considerar se houver estado mental significativamente alterado ou se o paciente estiver eletivamente intubado. 	acidose metabólica mista e alcalose respiratória

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
TC craniana <ul style="list-style-type: none"> • Considerar se houver presença de estado mental alterado. 	variável; normal ou pode mostrar edema cerebral sem presença de sangramento ou massa

Exame	Resultado
punção lombar (PL) com análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) <ul style="list-style-type: none"> Considerar se houver presença de estado mental alterado. O paciente pode apresentar pressão intracraniana elevada e o risco de realização de uma PL nesses pacientes deve ser avaliado. 	células normais, proteínas e glicose (se a glicose sérica estiver normal)
eletroencefalograma (EEG) <ul style="list-style-type: none"> Considerar se o paciente apresentar estado mental significativamente alterado. 	inespecífico, desaceleração e achatamento de ondas generalizados
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> Considerar em lactentes com <1 ano de idade, crianças com episódios recorrentes, casos familiares ou casos atípicos (ausência de doença prodrômica).[15] 	sem inflamação significativa; estudos histoquímicos mostram gotículas de gordura pequenas e abundantes nos hepatócitos; estudos ultraestruturais demonstram alterações mitocondriais hepáticas
exames metabólicos <ul style="list-style-type: none"> É importante descartar erros inatos do metabolismo que causam sintomas similares, particularmente em crianças mais novas, crianças que apresentaram episódios semelhantes no passado e crianças com história ou história familiar de episódios de hipoglicemia, particularmente após estresse. A consulta com um especialista em metabolismo é recomendada para direcionamento de outros exames laboratoriais. 	negativos para erros inatos metabólicos identificáveis

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Traumatismo cranioencefálico	<ul style="list-style-type: none"> Não há características clínicas de diferenciação específicas. História de traumatismo cranioencefálico é frequentemente obtida, mas pode estar indisponível em alguém que seja encontrado sem resposta. 	<ul style="list-style-type: none"> TC e RNM revelam vários sangramentos intracranianos que estão associados ao traumatismo cranioencefálico; concussões apresentam achados normais de imagem; lesões axonais difusas podem ser observadas como anormalidade do sinal em imagens por RNM.
Meningite bacteriana aguda	<ul style="list-style-type: none"> Irritabilidade persistente e letargia, consciência obnubilada pós-ictal prolongada, erupção cutânea, fontanela abaulada e rigidez da nuca. 	<ul style="list-style-type: none"> As anormalidades típicas do líquido cefalorraquidiano (LCR) são pleocitose, proteínas elevadas, nível de glicose baixo e cultura positiva.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Meningite viral	<ul style="list-style-type: none"> Febre, cefaleia e rigidez de nuca são comuns. Também podem ocorrer náuseas, vômitos e fotofobia. 	<ul style="list-style-type: none"> Pleocitose linfocítica no LCR. A glicose é normal ou alta. A coloração de Gram e a cultura bacteriana são negativas; a cultura viral e reação em cadeia da polimerase podem ser positivas.
Encefalite viral	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas prodrômicos do trato respiratório superior com febre e mal-estar, seguidos por cefaleia, rigidez de nuca e convulsão. Erupção cutânea também é comum. 	<ul style="list-style-type: none"> A punção lombar (PL) pode exibir pleocitose e proteínas elevadas, mas algumas vezes é normal. A cultura é negativa para bactérias. Os resultados de estudos virais são positivos (isto é, vírus do herpes simples [HSV], varicela).
Ingestão de substâncias tóxicas	<ul style="list-style-type: none"> Há história de ingestão de etanol, metanol, etilenoglicol (constituente de anticongelantes de automóveis) ou propilenoglicol (diluyente em muitos medicamentos intravenosos, como o lorazepam). 	<ul style="list-style-type: none"> A análise toxicológica sérica identificará a substância ingerida.
Superdosagem de paracetamol	<ul style="list-style-type: none"> Há história de ingestão crônica de paracetamol ou superdosagem de paracetamol. Os sinais clínicos incluem confusão, zumbido, hiperventilação e edema pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de paracetamol sérico e urinário serão positivos, mas não necessariamente na faixa tóxica.
Intoxicação por salicilato	<ul style="list-style-type: none"> História de ingestão crônica de salicilato ou superdosagem de salicilato. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de salicilato sérico serão elevados.
Cetoacidose diabética	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes geralmente apresentam história de diabetes preexistente. Pode se manifestar com poliúria e polidipsia. 	<ul style="list-style-type: none"> Glicose plasmática 13.9 mmol/L (>250 mg/dL). Potencial hidrogeniônico (pH) venoso <7.3. HCO₃ <15 mmol/L; anion gap >12. Presença de cetonas séricas ou beta-hidroxibutirato.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Distúrbios do ciclo da ureia	<ul style="list-style-type: none"> História ou história familiar de defeito metabólico. Normalmente, os pacientes apresentam hipoglicemia recorrente. 	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio enzimático ou análise de mutações positivos para um distúrbio do ciclo da ureia.
Doença de depósito de glicogênio tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> História ou história familiar de defeito metabólico. Normalmente, os pacientes apresentam hipoglicemia recorrente. Podem demonstrar evidência de retardo de crescimento, com hepatomegalia e abdome protuberante. 	<ul style="list-style-type: none"> Análise de mutações será positiva para mutações de doença de depósito de glicogênio tipo 1 (DDG 1).
Deficiência primária de carnitina	<ul style="list-style-type: none"> História ou história familiar de defeito metabólico. Normalmente, os pacientes apresentam hipoglicemia recorrente. 	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio enzimático será positivo para uma deficiência de carnitina.
Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos	<ul style="list-style-type: none"> História ou história familiar de defeito metabólico. História ou história familiar de episódios hipoglicêmicos recorrentes. Frequentemente se apresenta com letargia/coma, hepatoesplenomegalia. Também pode se apresentar com vômitos, dificuldades na alimentação, cardiomegalia, atraso do desenvolvimento, convulsões, ataxia.[13] 	<ul style="list-style-type: none"> A análise dos níveis de carnitina e acil-carnitina no plasma e na urina revela distúrbio. Estudos adicionais de plasma e fibroblastos devem ser solicitados pela consulta genética.

Critérios de diagnóstico

Definição de caso da síndrome de Reye em 1990[1]

Síndrome de Reye é definida como uma doença que se encaixa nos seguintes critérios:

- Encefalopatia aguda não inflamatória com líquido cefalorraquidiano (LCR) estéril contendo <9 leucócitos/mL ou edema cerebral sem inflamação evidente na histologia
- Disfunção hepática documentada por elevação das transaminases séricas e/ou amônia sérica três vezes maior do que os valores de referência ou biópsia hepática demonstrando infiltração gordurosa
- Não há outro diagnóstico responsável pelos distúrbios cerebrais e hepáticos.

Estágios clínicos (modificado a partir de Hurwitz)[2]

O Sistema Nacional de Vigilância da Síndrome de Reye (EUA) descreveu estágios crescentes de gravidade:

- Estágio 1: letárgico, vômitos
- Estágio 2: irritável, delirante, hiper-reflexivo, sinal de Babinski positivo, pupilas dilatadas/lentas, com resposta à dor
- Estágio 3: posição decorticada, obnubilado, sem resposta à dor
- Estágio 4: posição descerebrada, comatoso, pupilas dilatadas/fixas
- Estágio 5: arreflexia, paralisia flácida, pupilas sem resposta, convulsões, insuficiência respiratória
- Estágio 6: o paciente não pode ser classificado, pois foi tratado com curare ou outra medicação que altera o nível de consciência.

Abordagem passo a passo do tratamento

A abordagem primária para tratamento é suporte ideal na unidade de terapia intensiva (UTI). Como o fator letal principal é o aumento da pressão intracraniana (PIC) secundária ao edema cerebral, o controle da PIC é essencial para pacientes em estágios mais avançados da doença.

Estágios clínicos (modificado a partir de Hurwitz)

O Sistema Nacional de Vigilância da Síndrome de Reye (EUA) descreveu estágios crescentes de gravidade:[2]

- Estágio 1: letárgico, vômitos
- Estágio 2: irritável, delirante, hiper-reflexivo, sinal de Babinski positivo, pupilas dilatadas/lentas, com resposta à dor
- Estágio 3: posição decorticada, obnubilado, sem resposta à dor
- Estágio 4: posição descerebrada, comatoso, pupilas dilatadas/fixas
- Estágio 5: arreflexia, paralisia flácida, pupilas sem resposta, convulsões, insuficiência respiratória
- Estágio 6: o paciente não pode ser classificado, pois foi tratado com curare ou outra medicação que altera o nível de consciência.

Cuidados de suporte iniciais e monitoramento

Pacientes com doença de estágio 1

- A avaliação e o tratamento devem ser realizados simultaneamente. O tratamento inicial deve incluir os princípios básicos: assegurar uma via aérea, verificar a respiração adequada e avaliar a circulação. Dois acessos venosos são recomendados.
- É essencial o monitoramento contínuo e cuidadoso dos sinais vitais e do débito urinário. Os níveis de glicose plasmática devem ser medidos usando-se um aparelho de teste rápido disponível. Isso é particularmente importante nos lactentes e em qualquer paciente com estado mental alterado. As medidas frequentes dos parâmetros metabólicos laboratoriais devem incluir: eletrólitos, potencial hidrogeniônico (pH) sérico, ácido láctico, amônia, albumina e osmolalidade sérica.
- As soluções intravenosas são indicadas em pacientes que estão gravemente desidratados ou com vômitos intratáveis. Os fluidos de manutenção devem ser calculados e administrados, ressaltando que o edema cerebral pode ser agravado pela correção muito rápida ou supercorreção da depleção de volume e/ou acidose. Ondansetrona pode ser administrada para diminuir vômitos.
- Medidas para prevenir o aumento da PIC devem ser tomadas. Estas devem incluir elevação da cabeceira do leito e manutenção cuidadosa do equilíbrio hídrico. Fluidos hipo-osmóticos devem ser evitados. Furosemida pode ser necessária para sobrecarga hídrica.

Pacientes com doença de estágio 2-5

- Uma vez estabilizados, deve-se aumentar o monitoramento com a colocação de um acesso arterial, monitoramento cardiorrespiratório contínuo e colocação de cateter urinário para monitoramento do débito urinário preciso. Estudos periódicos de eletrocardiograma (ECG) e eletroencefalograma (EEG) também podem ser necessários.
- Uma decisão deve ser tomada quando os pacientes atingem o estágio clínico 3 para fornecer avaliação contínua da pressão de perfusão cerebral (PPC) e para monitorar o aumento da PIC. Uma consulta neurocirúrgica pode ser necessária. O monitoramento pode ser feito por meio de

ventriculostomia, pino subaracnoide ou monitor de PIC intraparenquimal. Cateteres de demora de pressão venosa central e arterial devem ser colocados se ainda não tiverem sido colocados. Dióxido de carbono expirado também deve ser monitorado.

Tratamento de anormalidades metabólicas

Hipotensão

- Fluidos cristaloides/coloides alternados são usados para tratar hipotensão e manter o volume intravascular. Vasopressores também podem ser benéficos.

Hipoglicemia

- A hipoglicemia deve ser corrigida com glicose intravenosa o mais rápido possível.

Acidose

- Se o pH for <7.0, deve-se administrar bicarbonato. O tratamento deve ser repetido a cada 2 horas até que o pH esteja >7.0. No entanto, o tratamento com bicarbonato deve ser administrado com cuidado devido ao risco potencial de acidose paradoxal do líquido cefalorraquidiano. A terapia com bicarbonato diminui o potássio sérico, de modo que cloreto de potássio é adicionado ao bicarbonato isotônico. O tratamento com bicarbonato de sódio também resulta em carga adicional de sódio, e os níveis séricos de sódio devem ser monitorados cuidadosamente. O déficit de bicarbonato pode ser calculado pela fórmula: $\text{HCO}_3 \text{ (mEq)} = \text{peso (kg)} \times \text{excesso de base} \times 0.3$.

Hiperamonemia

- A hiperamonemia pode ser corrigida com fenilacetato de sódio/benzoato de sódio. A administração deve ser em dose de ataque intravenosa via acesso central, seguida por uma infusão intravenosa lenta ao longo de 24 horas. Ondansetrona deve ser administrada durante os primeiros 15 minutos da iniciação da terapia com fenilacetato de sódio/benzoato de sódio para prevenir vômitos e possível aspiração.
- Se a concentração sanguínea de amônia for >357 micromoles/L (>500 microgramas/dL), ou na ausência de resposta ao fenilacetato/benzoato de sódio, deve-se considerar a realização de hemodiálise. A hemodiálise corrige a acidose metabólica e as anormalidades eletrolíticas.

PIC elevada

Opções primárias que podem ser usadas para reduzir a PIC abaixo de 20 mmHg e manter a pressão de perfusão cerebral acima de 50 mmHg incluem elevar a cabeceira do leito em 30° e cuidado meticuloso contínuo do equilíbrio hídrico. Fluidos hipo-osmóticos devem ser evitados. Analgésicos e sedação podem ser benéficos, pois a dor e a agitação podem aumentar a PIC. Hiperventilação forçada pode ser útil. Quando o acesso ventricular está disponível, deve-se considerar a drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR). As opções secundárias de tratamento incluem terapia osmótica com solução salina hipertônica a 3% e diuréticos osmóticos como o manitol. Avaliação neurocirúrgica é aconselhada.

Convulsões

Os pacientes que apresentarem convulsões devem ser tratados com um medicamento anticonvulsivante. Opções primárias de tratamento são a fenitoína ou a fosfenitoína. Anticonvulsivantes geralmente serão

continuados até os pacientes não apresentarem mais convulsões; a suspensão dos medicamentos, tomadas as precauções usuais, pode, então, ser considerada.

Coagulopatia

Tempo de protrombina (TP) seriada, tempo de tromboplastina parcial (TTP), razão normalizada internacional (INR) e níveis de plaquetas e fibrinogênio devem ser monitorados em todos os pacientes. Qualquer coagulopatia deve ser corrigida para aqueles pacientes com sangramento ativo ou se houver realização de um procedimento invasivo (por exemplo, colocação de pino intracraniano ou biópsia hepática).^[17] A correção da coagulopatia pode incluir plasma fresco congelado para a função anormal da coagulação (TTP, TP e fibrinogênio) e plaquetas para trombocitopenia grave.^[18]

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)
todos os pacientes			
	1a	cuidados de suporte	
.....■ com sobrecarga hídrica	mais	furosemida	
.....■ com doença de estágio 2 ou superior	mais	monitoramento intensivo	
.....■ com hipotensão	mais	fluidoterapia intravenosa ± vasopressores	
.....■ com hipoglicemia	mais	glicose intravenosa	
.....■ com acidose: pH <7.0	mais	infusão intravenosa lenta de bicarbonato	
.....■ com hiperamonemia	mais	fenilacetato de sódio/benzoato de sódio	
	adjunto	hemodiálise	
.....■ com pressão intracraniana (PIC) elevada	mais	esquema de diminuição da pressão intracraniana (PIC)	
.....■ com convulsões	mais	anticonvulsivante	
.....■ com coagulopatia	mais	plasma fresco congelado e/ou transfusão de plaquetas	

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

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

cuidados de suporte

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças: 1-2 mg por via intravenosa a cada 8 horas

» O tratamento inicial começa pelos ABC's básicos: assegurar uma via aérea, verificar se há respiração adequada e avaliar a circulação. Dois acessos venosos são recomendados.

» É essencial o monitoramento contínuo e cuidadoso dos sinais vitais e do débito urinário. Os níveis de glicose plasmática devem ser medidos usando um aparelho de teste rápido disponível, particularmente em lactentes e pacientes com estado mental alterado. Medidas frequentes de eletrólitos, potencial hidrogeniônico (pH) sérico, ácido láctico, amônia, albumina e osmolalidade sérica devem ser realizadas. O tratamento é orientado pelas respostas clínica e bioquímica. As soluções intravenosas são indicadas em pacientes que estão gravemente desidratados ou com vômitos intratáveis. Edema cerebral pode ser agravado pela correção muito rápida ou supercorreção da depleção de volume e/ou acidose.

» Ondansetrona pode ser administrada para diminuir vômitos.

» Medidas para prevenir o aumento da pressão intracraniana (PIC) incluem elevação da cabeceira do leito a 30° e equilíbrio hídrico cuidadoso. Fluidos hipo-osmóticos devem ser evitados.

■ **com sobrecarga hídrica**

mais

furosemida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: crianças: 0.5 a 2 mg/kg por via intramuscular/intravenosa a cada 6-12 horas, ajustar de acordo com a resposta

Agudo

■ com doença de estágio 2 ou superior

mais

» Pode ser necessária para sobrecarga hídrica causada pela supercorreção da depleção de volume.

monitoramento intensivo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O Sistema Nacional de Vigilância da Síndrome de Reye (EUA) descreveu estágios crescentes de gravidade.[2]

» Estágio 1: letárgico, vômitos; estágio 2: irritável, delirante, hiper-reflexivo, sinal de Babinski positivo, pupilas dilatadas/lentas, com resposta à dor; estágio 3: posição decorticada, obnubilado, sem resposta à dor; estágio 4: posição descerebrada, comatoso, pupilas dilatadas/fixas; estágio 5: arreflexia, paralisia flácida, pupilas sem resposta, convulsões, insuficiência respiratória; estágio 6: o paciente não pode ser classificado, pois foi tratado com curare ou outra medicação que altera o nível de consciência.

» Colocação de um acesso arterial e cateter urinário para débito urinário exato e monitoramento cardiorrespiratório contínuo devem ser realizados. Estudos periódicos de eletrocardiograma (ECG) e eletroencefalograma (EEG) também podem ser necessários.

» Uma decisão deve ser tomada quando os pacientes atingem o estágio clínico 3 para fornecer avaliação contínua da pressão de perfusão cerebral (PPC) e para monitorar o aumento da PIC. Uma consulta neurológica pode ser necessária. O monitoramento pode ser feito por meio de ventriculostomia, pino subaracnoide ou monitor de PIC intraparenquimal.

» Cateteres de demora de pressão venosa central e arterial devem ser colocados se ainda não tiverem sido colocados.

» Dióxido de carbono expirado também deve ser monitorado.

■ com hipotensão

mais

fluidoterapia intravenosa ± vasopressores

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **albumina humana:** consulte os protocolos locais para obter orientação quanto à dose

Agudo

Opções secundárias

» **dobutamina**: crianças: 0.5 a 2.5 microgramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 40 microgramas/kg/minuto

OU

» **dopamina**: crianças: 1-5 microgramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 50 microgramas/kg/minuto

OU

» **noradrenalina**: crianças: 0.1 micrograma/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 2 microgramas/kg/minuto

» Fluidos cristaloides/coloides alternados são usados para tratar hipotensão e manter o volume intravascular. Se o paciente apresentar hipoalbuminemia, é justificado realizar uma infusão de albumina precocemente do que em uma fase mais tardia. Cristaloides excessivos podem potencialmente agravar o edema cerebral.

» Vasopressores como dobutamina, dopamina ou noradrenalina também podem ser benéficos.

■ **com hipoglicemia**

mais

glicose intravenosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **glicose**: siga o protocolo local para diretrizes de administração

» Os níveis de glicose plasmática devem ser medidos usando um aparelho de teste rápido disponível. Isso é particularmente importante em lactentes e em qualquer paciente com estado mental alterado.

■ **com acidose: pH <7.0**

mais

infusão intravenosa lenta de bicarbonato

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **bicarbonato de sódio**: 1 mEq/kg/hora por via intravenosa

Agudo

■ com hiperamonemia

mais

» Se o pH for <7.0, deve-se administrar bicarbonato até que o pH esteja >7.0. O tratamento deve ser repetido a cada 2 horas até que o pH esteja >7.0. No entanto, o tratamento com bicarbonato deve ser administrado com cuidado devido ao risco potencial de acidose paradoxal do líquido cefalorraquidiano.

» A terapia com bicarbonato diminui o potássio sérico, de modo que cloreto de potássio deve ser adicionado ao bicarbonato isotônico. O tratamento com bicarbonato de sódio também resulta em carga adicional de sódio, e os níveis séricos de sódio devem ser monitorados cuidadosamente. O déficit de bicarbonato pode ser calculado pela fórmula: $\text{HCO}_3^- (\text{mEq}) = \text{peso (kg)} \times \text{excesso de base} \times 0.3$.

» Edema cerebral pode ser agravado pela correção muito rápida ou supercorreção da depleção de volume e/ou acidose.

fenilacetato de sódio/benzoato de sódio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fenilacetato de sódio/benzoato de sódio:** crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **ondansetrona:** crianças: 0.15 mg/kg por via intravenosa em dose única

» A hiperamonemia pode ser corrigida com fenilacetato de sódio/benzoato de sódio. A administração deve ser em dose de ataque intravenosa via acesso central, seguida por uma infusão lenta ao longo de 24 horas.

» Ondansetrona deve ser administrada durante os primeiros 15 minutos da iniciação da terapia com fenilacetato de sódio/benzoato de sódio para prevenir vômitos e possível aspiração.

adjunto

hemodiálise

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hemodiálise corrige a acidose metabólica e as anormalidades eletrolíticas.

» Se a concentração sanguínea de amônia for >357 micromoles/L (>500 microgramas/dL), ou na ausência de resposta ao fenilacetato de sódio/benzoato de sódio, a hemodiálise deverá ser considerada.

Agudo

■ com pressão intracraniana (PIC) elevada

mais

esquema de diminuição da pressão intracraniana (PIC)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A PIC elevada é sugerida clinicamente por irritabilidade e vômitos.

» O monitoramento pode ser feito por meio de ventriculostomia, pino subaracnoide ou monitor de PIC intraparenquimal.

» Opções primárias que podem ser usadas para diminuir a PIC incluem elevação da cabeceira do leito a 30° e equilíbrio hídrico cuidadoso. Fluidos hipo-osmóticos devem ser evitados. Analgésicos e sedação podem ser benéficos, pois a dor e a agitação podem aumentar a PIC. Quando o acesso ventricular está disponível, deve-se considerar a drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR).

» As opções secundárias de tratamento para reduzir a PIC incluem a terapia osmótica com solução salina hipertônica a 3%; diuréticos osmóticos como o manitol também podem ser usados. Avaliação neurocirúrgica é aconselhada.

■ com convulsões

mais

anticonvulsivante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fenitoína**: crianças: 10-20 mg/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 5 mg/kg/dia administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **fosfenitoína**: crianças: 10-20 mg EF/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 4-6 mg EF/kg/dia administrados em 2 doses fracionadas
A dose é expressa como unidades equivalentes à fenitoína sódica (EF).

» Os pacientes que apresentarem convulsões devem ser tratados com um medicamento anticonvulsivante.

» Opções primárias de tratamento são a fenitoína ou a fosfenitoína.

Agudo

■ com coagulopatia

mais

» Anticonvulsivantes geralmente serão continuados até os pacientes não apresentarem mais convulsões; a suspensão dos medicamentos, tomadas as precauções usuais, pode, então, ser considerada.

plasma fresco congelado e/ou transfusão de plaquetas

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que apresentam ou desenvolvem coagulopatia necessitam de normalização do perfil de coagulação. Todos os pacientes devem ter acompanhamento de tempo de protrombina (TP) seriada, tempo de tromboplastina parcial (TTP), razão normalizada internacional (INR) e níveis de plaquetas e de fibrinogênio.

» Se o tempo de protrombina for >16 segundos, a coagulopatia deverá ser corrigida com produtos de substituição. A correção da coagulopatia pode incluir plasma fresco congelado para a função anormal da coagulação e plaquetas para trombocitopenia grave.

» Isso é particularmente importante se houver realização de um procedimento invasivo (por exemplo, colocação de pino intracraniano ou biópsia hepática).

Recomendações

Monitoramento

Todos os pacientes precisam de monitoramento em longo prazo para sequelas neurológicas. Também é necessário avaliar as capacidades educacionais, e a comunicação entre os professores e o médico de atenção primária da criança deve ser mantida por pelo menos 2 anos ou até a criança atingir 12 anos de idade. Alguns pacientes talvez precisem de educação especial e suporte médico.

Se houver ocorrência de convulsões durante a doença aguda, os anticonvulsivantes ambulatoriais geralmente serão continuados até os pacientes não apresentarem mais convulsões; a suspensão dos medicamentos, tomadas as precauções usuais, pode, então, ser considerada.

Raramente é necessário continuar o monitoramento das funções hepática, renal ou cardíaca.

Instruções ao paciente

Suporte adicional pode estar disponível por recursos online. [\[National Reyes Syndrome Foundation UK\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
convulsões recorrentes	curto prazo	baixa
<p>Pacientes com convulsões durante a doença aguda apresentam risco de episódios futuros.</p> <p>Se considerado em risco, os anticonvulsivantes devem ser continuados. A decisão de interromper os anticonvulsivantes deve ser individualizada.</p>		
colapso cardiovascular	curto prazo	baixa
<p>Relatada como causa de mortalidade.</p> <p>O tratamento com ressuscitação fluídica, vasopressores ou inotrópicos é necessário.</p>		
insuficiência respiratória	curto prazo	baixa
<p>Relatada como causa de mortalidade.</p> <p>Pode precisar de intubação e ventilação.</p>		
hemorragia digestiva	curto prazo	baixa
<p>Relatada como causa de mortalidade. Tratamento da coagulopatia subjacente e intervenção cirúrgica podem ser necessários</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sepse bacteriana secundária	curto prazo	baixa
<p>Relatada como causa de mortalidade.</p> <p>O tratamento com antibióticos, ressuscitação fluídica, vasopressores ou inotrópicos é necessário.</p>		
sequelas neurológicas	longo prazo	alta
<p>As sequelas em longo prazo são, principalmente, neurológicas.</p> <p>As manifestações incluem função intelectual geral, habilidades verbais e visuoespaciais, e atividades comportamentais reduzidas. Os pacientes também apresentam autoestima significativamente mais baixa.[19]</p> <p>Os pacientes com a maior incidência de complicações neurológicas incluem: aqueles com <2 anos de idade; aqueles com níveis de amônia >32 micromoles/L (>45 microgramas/dL); aqueles que apresentam rápida progressão do estágio 1 para o estágio 3; aqueles que se apresentam no estágio 4 ou 5; e aqueles que apresentam comprometimento hepático e muscular.[16]</p> <p>O melhor preditor para sequelas neurológicas é o nível de amônia. Apenas 3% dos pacientes com níveis de amônia <32 micromoles/L (<45 microgramas/dL) apresentam sequelas neurológicas permanentes, enquanto 11% apresentam deficits neurológicos no caso de níveis >32 micromoles/L (>45 microgramas/dL).[16] Níveis >250 micromoles/L (>350 microgramas/dL) estão associados a aumento da mortalidade.[14]</p>		

Prognóstico

A mortalidade diminuiu para 20% em resultado da melhora do diagnóstico precoce e tratamento intensivo. A morte é atribuída, principalmente, às manifestações neurológicas da doença (isto é, edema cerebral e consequências do aumento da pressão intracraniana). Em estudos prévios, foi relatada a morte de pacientes por colapso cardiovascular, disfunção miocárdica, insuficiência respiratória, hemorragia digestiva e sepse bacteriana secundária. Se as manifestações neurológicas da doença forem leves ou se resolverem rapidamente, também há a recuperação completa da função visceral, sem nenhuma sequela.

Os pacientes com a maior incidência de complicações neurológicas incluem: aqueles com <2 anos de idade; aqueles com níveis de amônia >32 micromoles/L (>45 microgramas/dL); aqueles que apresentam rápida progressão do estágio 1 para o estágio 3; aqueles que se apresentam no estágio 4 ou 5; e aqueles que apresentam comprometimento hepático e muscular.[16]

O melhor preditor para sequelas neurológicas é o nível de amônia. Apenas 3% dos pacientes com níveis de amônia <32 micromoles/L (<45 microgramas/dL) apresentam sequelas neurológicas permanentes, enquanto 11% apresentam deficits neurológicos no caso de níveis >32 micromoles/L (>45 microgramas/dL).[16] Níveis >250 micromoles/L (>350 microgramas/dL) estão associados a aumento da mortalidade.[14]

Importância da idade no desfecho

Estudos publicados sugerem pouca idade como um fator de prognóstico desfavorável. No Reino Unido, dados limitados sugerem que 70% dos sobreviventes com mais de 5 anos de idade não apresentam sequelas, enquanto a doença em crianças mais novas parece gerar um prognóstico pior.[11]

Há uma maior probabilidade de os déficits neurológicos se tornarem aparentes mais tarde durante a vida, quando é mais fácil avaliar as capacidades de desenvolvimento. Um estudo pequeno, que incluiu 18 pacientes tratados de 1979 a 1986 que frequentavam escolas normais, comparou a capacidade destes com um irmão de idade próxima. A habilidade foi significativamente reduzida quando a doença ocorreu durante os primeiros 12 meses de vida quando comparada com apresentação em idade avançada.^[19]

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Reye syndrome: 1990 case definition

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
1990

Diretrizes de tratamento

Europa

The management of a child (aged 0-18 years) with a decreased conscious level

Publicado por: The Paediatric Accident and Emergency Research Group

Última publicação em:
2008

Recursos online

1. [National Reyes Syndrome Foundation UK](#) (*external link*)

Artigos principais

- Hurwitz ES, Nelson DB, Davis C, et al. National surveillance for Reye syndrome: a five-year review. *Pediatrics*. 1982;70:895-900.
- Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1377-82. [Texto completo](#)
- Hardie RM, Newton LH, Bruce JC, et al. The changing clinical pattern of Reye's syndrome 1982-1990. *Arch Dis Child*. 1996;74:400-405.

Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. Reye syndrome: 1990 clinical case definition. <http://www.cdc.gov> (last accessed 28 June 2017). [Texto completo](#)
2. Hurwitz ES, Nelson DB, Davis C, et al. National surveillance for Reye syndrome: a five-year review. *Pediatrics*. 1982;70:895-900.
3. Kamienski MC. Reye syndrome. *Am J Nurs*. 2003;103:54-57.
4. Chang PF, Huang SF, Hwu WL, et al. Metabolic disorders mimicking Reye's syndrome. *J Formos Med Assoc*. 2000;99:295-299.
5. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1377-82. [Texto completo](#)
6. Schror K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs*. 2007;9:195-204.
7. Fitzgerald DA. Aspirin and Reye syndrome. *Paediatr Drugs*. 2007;9:205-206.
8. Casteels-Van Daele M, Van Geet C, Wouters C, et al. Reye syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders. *Eur J Pediatr*. 2000;159:641-648.
9. Khater F, Moorman JP. Complications of influenza. *South Med J*. 2003;96:740-743.
10. Glasgow JF. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. *Drug Saf*. 2006;29:1111-1121.
11. Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome: insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child*. 2001;85:351-353. [Texto completo](#)
12. Michaels MG. Reye syndrome. In: Long SS, ed. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2003:320-323.
13. Coates PM. Inherited abnormalities in mitochondrial fatty acid oxidation. In: Walker W, ed. *Pediatric gastrointestinal disease pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. St Louis, MO: Mosby-Year Book; 1996:1163-1181.

14. Matsakis RR. Reye's syndrome. In: Hoekelman RA, ed. Primary pediatric care. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2001:1775-1779.
15. The diagnosis and treatment of Reye's syndrome. Natl Inst Health Consens Dev Conf Summ. 1981;4:7.
16. Hardie RM, Newton LH, Bruce JC, et al. The changing clinical pattern of Reye's syndrome 1982-1990. Arch Dis Child. 1996;74:400-405.
17. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. Transfusion. 2006;46:1279-1285.
18. AABB. Circular of information for the use of human blood and blood components. November 2013. <http://www.aabb.org> (last accessed 28 June 2017). [Texto completo](#)
19. Meekin S, McCusker C, Glasgow JF, et al. A long-term follow-up of cognitive, emotional, and behavioral sequelae to Reye's syndrome. Dev Med Child Neurol. 1999;41:549-553.

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 licenciados, 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 considerá-las 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 licenciados 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	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

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 atualizada pela última vez em: Mar 19, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em 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

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Vanessa G. Carroll, MD, FAAP

Section Head of Pediatric Hospital Medicine
Ochsner Medical Center for Children, New Orleans, LA
DIVULGAÇÕES: VGC declares that she has no competing interests.

Russell W. Steele, MD, FAAP

Section Head of Pediatric Infectious Diseases
Ochsner Medical Center for Children, New Orleans, LA
DIVULGAÇÕES: RWS declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Vanessa G. Carroll and Dr Russell W. Steele would like to gratefully acknowledge Dr Barry M. Starr, a previous contributor to this monograph. BMS declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

William F. Balistreri, MD

Professor of Pediatrics
Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH
DIVULGAÇÕES: WFB declares that he has no competing interests.

Bernard Portmann, MD, FRCPath

Consultant Histopathologist
Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK
DIVULGAÇÕES: BP declares that he has no competing interests.