

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas da drepanocitose no serviço de urgência

Catarina Henriques Bernardo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Helena Teresa Anes Barata Rodrigues

fevereiro de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Catarina Henriques Bernardo, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43385 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 25 /02 /2025

Catarina Henriques Bernardo

Dedicatória

Ao avô Zé e à avó Alice que sempre me quiseram dar o mundo só para me ver feliz, mal sabendo que já era feliz no mundo deles. Obrigada por serem a parte mais bonita de mim. Levo-vos comigo a cada dia que passa. Agora que o nosso sonho está a chegar, anseio pelo dia em que vos possa contar como cheguei aqui e, em segredo, recordar que sempre o fiz por vocês! Das pequenas coisas fizemos uma grande vida, e do nada sempre me deram tudo. Que aventura bonita foi cada segundo do vosso lado.

Aos meus avós, os maiores professores, pais e amigos que a vida me deu. Amo-vos com tudo o que tenho, para sempre. Obrigada.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra. Helena Rodrigues, pela incrível orientação e disponibilidade durante a realização desta dissertação. Agradeço-lhe por me ter mostrado como o profissionalismo e a humildade podem ter um equilíbrio excepcional.

Agradeço aos meus pais, com o maior amor do mundo, por abdicarem de tudo para me ver concretizar este sonho. Foi um caminho difícil, mas pareceu mais fácil do vosso lado. De entre todas as certezas da minha vida, vocês serão sempre a melhor. Obrigada.

À minha irmã, que sempre me mostrou como lutar pelos meus objetivos, mesmo quando parece impossível. A ti, que és casa e consolo. Nada seria o mesmo sem ti.

Ao João Miguel, por ter estado do meu lado a cada segundo que passou e por ter sido tudo aquilo que eu não sabia que precisava. A ti, Félix, que és o exemplo de tudo aquilo que sonho um dia ser. O meu tudo, sempre.

À Rafa e ao Jonas, pela força inacreditável que me deram e por acreditarem em mim. A vocês, que substituem cada lágrima por uma gargalhada fácil, estarei eternamente grata.

Aos meus amigos da Covilhã, que foram família durante os últimos 6 anos. Em especial à Bea, à Jani e à Guida por tudo o que vivemos nestes anos. Foram uma fonte de força inigualável, e sem vocês nada disto seria possível.

Por último, gostaria de agradecer aos meus amigos de Leiria, que estão do meu lado desde o dia em que decidi que este seria o meu caminho.

A todos, a minha maior gratidão.

Resumo

Introdução: A drepanocitose é a doença monogénica mais prevalente no mundo, com aproximadamente 300 000 novos casos anualmente e afetando cerca de 30 milhões de indivíduos. Apesar da sua maior prevalência entre populações africanas, representa um problema de saúde global, reconhecido como prioridade de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde desde 2006. A drepanocitose é caracterizada por complicações agudas recorrentes, incluindo crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, priapismo, sequestro esplénico agudo, infecção aguda e crise aplásica. Esses eventos contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade da doença, frequentemente exigindo intervenções no serviço de urgência.

Objetivo: Esta revisão de literatura tem como objetivo fornecer uma síntese abrangente sobre as abordagens diagnósticas e terapêuticas para as complicações agudas da drepanocitose no serviço de urgência, com foco na melhoria dos desfechos clínicos.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Google Scholar, complementada por diretrizes da American Society of Hematology, American Stroke Association, American Pain Society e American Urological Association. Os termos de pesquisa incluíram "sickle cell disease" combinados com complicações específicas. Os critérios de inclusão priorizaram artigos em inglês e português, sem restrições de data.

Resultados: As complicações agudas da drepanocitose contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade. A crise vaso-oclusiva é a manifestação clínica mais comum, caracterizada por dor intensa e potencial dano orgânico. A síndrome torácica aguda, a principal causa de morte em crianças e adultos com a doença, apresenta-se com sintomas respiratórios e manifestações sistêmicas. O acidente vascular cerebral afeta 25 a 30% dos pacientes, sendo o isquémico mais frequente em crianças e o hemorrágico mais frequente em adultos. O priapismo, predominantemente isquémico, está associado a alta morbidade e disfunção erétil. O sequestro esplénico agudo e as infecções agudas exigem intervenção imediata para prevenir desfechos fatais, enquanto a crise aplásica, frequentemente associada ao parvovírus B19, resulta em anemia grave e reticulocitopenia.

Conclusão: A drepanocitose constitui um problema de saúde pública global, com complicações agudas que requerem diagnóstico rápido e tratamento eficaz no serviço de urgência para reduzir a morbidade e a mortalidade. Apesar dos avanços científicos, a ausência de marcadores específicos e a falta de diretrizes consensuais dificultam a padronização das práticas clínicas. Protocolos baseados em evidências robustas e um acompanhamento multidisciplinar são fundamentais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos doentes.

Palavras-chave

Drepanocitose; Anemia Falciforme; Complicações Agudas; Crise Vaso-oclusiva; Analgesia

Abstract

Introduction: Sickle cell disease is the most prevalent monogenic disorder in the world, with approximately 300 000 new cases annually, affecting around 30 million individuals. Despite its higher prevalence among African populations, it represents a global health concern, recognized as a public health priority by the World Health Organization since 2006. Sickle cell disease is characterized by recurrent acute complications, including vaso-occlusive crises, acute chest syndrome, stroke, priapism, acute splenic sequestration, acute infection, and aplastic crisis. These events contribute significantly to the disease's morbidity and mortality, often requiring emergency care interventions.

Objective: This literature review aims to provide a comprehensive synthesis of diagnostic and therapeutic approaches for acute complications of sickle cell disease in the emergency department, focusing on improving clinical outcomes.

Methods: A literature search was conducted in PubMed and Google Scholar databases, complemented by guidelines from the American Society of Hematology, American Stroke Association, American Pain Society, and American Urological Association. Search terms included "sickle cell disease" combined with specific complications. The inclusion criteria prioritized articles in English and Portuguese, without date restrictions.

Results: Acute complications of sickle cell disease contribute significantly to morbidity and mortality. Vaso-occlusive crisis is the most common clinical manifestation, characterized by intense pain and potential organic damage. Acute chest syndrome, the main cause of death in children and adults with the disease, presents with respiratory symptoms and systemic manifestations. Stroke affects 25 to 30% of patients, with ischemic stroke being more common in children and hemorrhagic stroke more common in adults. Priapism, predominantly ischemic, is associated with high morbidity and erectile dysfunction. Acute splenic sequestration and acute infections require immediate intervention to prevent fatal outcomes, while aplastic crisis, often associated with parvovirus B19, results in severe anemia and reticulocytopenia.

Conclusion: Sickle cell disease is a global public health concern, with acute complications that require rapid diagnosis and effective treatment in the emergency department to reduce morbidity and mortality. Despite scientific advances, the absence

of specific markers and the lack of consensual guidelines make it difficult to standardize clinical practices. Protocols based on robust evidence and multidisciplinary monitoring are essential to improve clinical outcomes and patients' quality of life.

Keywords

Sickle Cell Disease;Sickle Cell Anemia;Acute Complications;Vaso-occlusive Crisis; Analgesia

Índice

1. Introdução	1
1.1 Material e métodos	2
2. Crise Vaso-oclusiva	5
2.1 Diagnóstico no serviço de urgência	6
2.2 Terapêutica no serviço de urgência.....	8
3. Síndrome Torácica Aguda	11
3.1 Diagnóstico no serviço de urgência	12
3.2 Terapêutica no serviço de urgência.....	13
4. Acidente Vascular Cerebral	17
4.1 Diagnóstico no serviço de urgência	18
4.2 Terapêutica no serviço de urgência.....	19
5. Priapismo	21
5.1 Diagnóstico no serviço de urgência.....	22
5.2 Terapêutica no serviço de urgência.....	22
6. Sequestro Esplênico Agudo.....	25
6.1 Diagnóstico no serviço de urgência	26
6.2 Terapêutica no serviço de urgência.....	26
7. Infeção Aguda.....	29
7.1 Diagnóstico no serviço de urgência.....	31
7.2 Terapêutica no serviço de urgência.....	32
8. Crise Aplásica	35
8.1 Diagnóstico no serviço de urgência	35
8.2 Terapêutica no serviço de urgência.....	36
9. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	37
10. Bibliografia	39

Lista de Acrônimos

AF	Anemia Falciforme
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
APS	American Pain Society
ARM	Angiografia por Ressonância Magnética
ASA	American Stroke Association
ASH	American Society of Hematology
AUA	American Urological Association
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CA	Crise Aplásica
CVO	Crise Vaso-oclusiva
DF	Doença Falciforme
DTC	Doppler Transcraniano
DWI	Imagem Ponderada por Difusão
EST	Exsanguinotransfusão
FDA	Food and Drug Administration
FIN	Fentanil Intranasal
FT	Fator Tecidual
Hb	Hemoglobina
HbSC	Hemoglobinopatia SC
HbSD	Hemoglobinopatia SD
HbSS	Homozigotia para o alelo β^S
HbS β^+	Hemoglobina S- β^+ Talassemia
HbS β^0	Hemoglobina S- β^0 Talassemia
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular 1
IL	Interleucinas
INR	Razão Normalizada Internacional
ITU	Infeção do Trato Urinário
IV	Intravenosa
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAF	Fator Ativador de Plaquetas
PCA	Analgesia Controlada pelo Paciente
PCO ₂	Pressão parcial de Dióxido de Carbono

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PCT	Procalcitonina
PDUS	Ecografia Doppler Duplex Peniana
PO ₂	Pressão parcial de Oxigênio
RM	Ressonância Magnética
SEA	Sequestro Esplênico Agudo
STA	Síndrome Torácica Aguda
SU	Serviço de Urgência
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TC	Tomografia Computorizada
TGF- β	Fator de Crescimento Transformante β
TNF α	Fator de Necrose Tumoral α
TP	Tempo de Protrombina
TTP	Tempo de Tromboplastina Parcial
VCAM-1	Molécula de Adesão Vascular 1
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
VWF	Fator de Von Willebrand
sPLA ₂	Fosfolipase A ₂ secretora
tPA	Ativador de Plasminogênio Tecidual

1. Introdução

A drepanocitose é o distúrbio monogénico mais comum a nível mundial, com aproximadamente 300 000 novos casos anualmente e afetando cerca de 30 milhões de pessoas. Embora seja mais prevalente entre indivíduos de raça negra, especialmente na população africana, representa um problema significativo de saúde a nível internacional (1–3). Com uma distribuição global que abrange países como a Grécia, Itália, Israel, Índia, Estados Unidos da América e Arábia Saudita, esta condição foi reconhecida como uma prioridade de Saúde Pública pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2006 (1,4).

Enquanto o termo anemia falciforme (AF) se refere especificamente à homozigotia para o alelo β^S (HbSS), sendo esta considerada a forma mais severa das síndromes, os termos drepanocitose e doença falciforme (DF) abrangem diversos genótipos que resultam na síndrome clínica, incluindo a hemoglobina S- β^0 talassemia (HbS β^0), a hemoglobina S- β^+ talassemia (HbS β^+), a hemoglobinopatia SC (HbSC) e a hemoglobinopatia SD (HbSD) (4,5). O estado homozigoto, caracterizado por uma hemoglobina (Hb) de 6 a 8 g/dL na fase estável, está particularmente associado a manifestações clínicas mais graves e a uma maior incidência de complicações agudas (1,4,6).

A Hb S, associada a esta patologia, resulta da substituição de uma adenina por uma timina na 17^a posição do codão 6 no gene da β -globina da Hb A. Esta mutação origina a substituição do ácido glutâmico por valina na superfície da molécula, mantendo uma conformação semelhante à Hb normal no estado oxigenado (1,4,5). Contudo, a desoxigenação da Hb torna-a relativamente insolúvel, levando à agregação em longos polímeros. Este processo de polimerização, conhecido como falcização, causa uma alteração conformacional nos eritrócitos, que assumem uma forma de foice, aumentando a sua rigidez, adesão às paredes vasculares e predisposição à hemólise prematura, conferindo-lhes uma meia-vida de apenas 10 a 20 dias. O grau de polimerização é proporcional à concentração de Hb S eritrocitária e tem uma correlação inversa com o conteúdo de Hb F (1,4,5,7). Este fenómeno é observável nos primeiros meses de vida, sendo que apenas 6% dos lactentes com 6 meses de idade demonstram sintomas de AF, enquanto aos 12 meses a percentagem de sintomáticos sobe para 32% (8).

Embora a alteração conformacional dos eritrócitos seja o principal fator subjacente às manifestações clínicas da drepanocitose, a doença envolve múltiplas alterações

patológicas que potenciam a sua gravidade. A hemólise e a libertação constante de Hb esgotam a hemopexina e a haptoglobina, proteínas essenciais para a reciclagem de Hb, resultando na redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) devido ao seu sequestro, aumento do stress oxidativo e disfunção do endotélio vascular (1,4). Promove-se, assim, um ambiente pró-inflamatório e de hipercoagulabilidade, capaz de desencadear vaso-oclusão e lesões de isquemia e reperfusão, que, por sua vez, intensificam ainda mais a resposta inflamatória, perpetuando um ciclo vicioso (1).

Decorrente destes mecanismos, a drepanocitose pode manifestar-se através de diversas complicações agudas, que levam os doentes a recorrer ao Serviço de Urgência (SU) 7 a 30 vezes mais do que indivíduos da mesma idade sem a doença (9). Muitos pacientes já se encontram sob terapêutica com Hidroxiureia, o único modificador de doença aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) ou sob terapêutica transfusional, sendo um fator a considerar na abordagem no SU (6). Deste modo, torna-se crucial desenvolver competências diagnósticas, bem como habilidades clínicas e terapêuticas, para responder eficazmente a estes casos.

Abordaremos nesta revisão as estratégias diagnósticas e terapêuticas aplicáveis às complicações agudas mais frequentes, incluindo crise vaso-oclusiva (CVO), síndrome torácica aguda (STA), acidente vascular cerebral (AVC), priapismo, sequestro esplênico agudo (SEA), infeção aguda e crise aplásica (CA).

1.1 Material e métodos

Para a realização desta revisão de literatura foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Google Scholar, complementada por diretrizes da American Society of Hematology (ASH), da American Stroke Association (ASA), da American Pain Society (APS) e da American Urological Association (AUA). As estratégias de pesquisa utilizadas no PubMed foram: (sickle cell disease[Title/Abstract]) AND (vaso-occlusive crisis[Title/Abstract]); (sickle cell disease[Title/Abstract]) AND (acute chest syndrome[Title/Abstract]); (sickle cell disease[Title/Abstract]) AND (stroke[Title/Abstract]); (sickle cell disease[Title/Abstract]) AND (priapism[Title/Abstract]); (sickle cell disease[Title/Abstract]) AND (acute splenic sequestration[Title/Abstract]); (sickle cell disease[Title/Abstract]) AND (acute infections[Title/Abstract]); (sickle cell disease[Title/Abstract]) AND (aplastic crisis[Title/Abstract]).

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

A seleção dos artigos baseou-se nos seus títulos e resumos. Foi dada preferência a documentos escritos em inglês e português, sem limitações quanto à data de publicação.

2. Crise Vaso-oclusiva

A CVO é definida como um novo início de dor intensa, persistente por pelo menos 4 horas, para a qual não há outra explicação além da vaso-oclusão (9). Esta representa a manifestação clínica mais comum da drepanocitose, ocorrendo com maior frequência na terceira e quarta décadas de vida (4). Embora alguns doentes permaneçam assintomáticos por longos períodos, outros podem ter até 6 ou mais episódios anuais (1). A frequência de CVO tende a aumentar com a idade sendo a principal causa de hospitalizações em doentes com DF. Estas crises estão associadas a maior mortalidade, danos orgânicos e redução significativa na qualidade de vida e produtividade individual (10).

O fenómeno de vaso-oclusão ocorre mais frequentemente na microcirculação, sendo um processo de interações complexas. A falcização repetida dos eritrócitos leva à exposição de proteínas na superfície celular, à produção de espécies reativas de oxigénio e à hemólise. Estes fatores proporcionam danos nas células endoteliais da parede vascular, levando à sua ativação e expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1), a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e a E-seletina. É, ainda, induzida a produção de citocinas e interleucinas (IL), como IL-6 e IL-8, e a libertação de pró-coagulantes e vasoconstritores, como as endotelinas 1 e 2 (1,2,4). A interação destes fatores leva à captura e adesão de leucócitos e eritrócitos, que por sua vez também apresentam propriedades adesivas aumentadas. Geralmente estes leucócitos encontram-se ativados e acredita-se que, especialmente os neutrófilos, tenham um papel principal no processo vaso-oclusivo, contribuindo para a lentidão circulatória e tendência obstrutiva. De igual importância, temos as plaquetas ativadas, que exacerbam a inflamação local pela libertação de mediadores inflamatórios (4). A constrição vascular inflamatória resultante deste processo é ainda agravada pela Hb livre, que atua como sequestrador de NO, e pelo stress oxidativo, que influencia a concentração de NO intravascular. A redução da biodisponibilidade deste vasodilatador foi reconhecida como um fator crítico para o desenvolvimento de oclusão microvascular (1,4). O ambiente inflamatório decorrente dessas interações é evidenciado pelo aumento de vários indicadores inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), o fator de crescimento transformante beta (TGF- β) e a IL-17 (2,4). Assim, é de salientar que os doentes com drepanocitose, como consequência das interações previamente referidas, encontram-se num estado de hipercoagulabilidade, apresentando níveis elevados de marcadores como fator tecidual (FT), D-dímeros, fator ativador de plaquetas (PAF) e fator de von Willebrand (VWF) (4).

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

As lesões teciduais isquêmicas resultantes da vaso-oclusão levam à ativação dos nervos aferentes periféricos e resultam em dor nociceptiva (1,7). As crises dolorosas típicas resultam predominantemente da oclusão microvascular na medula óssea, manifestando-se com dor espontânea, latejante e aguda. Essas crises acometem principalmente ossos longos, articulações e a região lombar, no entanto, outras áreas, como o couro cabeludo, face, tórax e pelve, também podem ser afetadas. Episódios de dor aguda associados a edema nas mãos e pés são comuns em crianças entre os 6 meses e os 2 anos de idade, sendo extremamente raros após os 7 anos (1,2,4,7).

Estudos sugerem que a CVO consiste em 4 fases distintas. A fase 1, considerada prodrômica, dura aproximadamente 3 dias e é caracterizada por dor de baixa intensidade e parestesias. Um pico agudo de dor intensa inicia a fase 2, correspondente ao enfarte local, que posteriormente estabiliza, dando lugar à fase 3. Nesta fase, a dor persistente é atribuída à inflamação subsequente à vaso-oclusão, podendo ser acompanhada de febre, com duração de 3 a 5 dias. A fase 4, caracterizada pela resolução da CVO, ocorre entre 1 a 2 dias após a fase 3. Devido à complexidade da patofisiologia da vaso-oclusão, nem sempre uma fase 3 dá lugar à fase 4, podendo retroalimentar para a fase 1, estabelecendo um ciclo vicioso (3).

Atualmente, os fatores desencadeantes bem estabelecidos incluem infecção, febre, desidratação, acidose, mudanças abruptas no clima, como variações na velocidade do vento, frio, chuva e poluição do ar, assim como tensão emocional, consumo de álcool, alterações no ciclo menstrual e gravidez (2,4,7,9). Fatores genéticos, como o genótipo da AF, idade avançada, níveis elevados de hematócrito e níveis reduzidos de Hb F são fatores de risco para a CVO (9). Adicionalmente, comorbilidades como sarcoidose, diabetes, colecistite e infecções por herpes também podem precipitar crises de dor (2).

Considerando que a CVO está frequentemente associada ao desenvolvimento de outras complicações, incluindo STA, priapismo e sequestro hepático e esplênico (10), a gestão otimizada dessas crises no SU e durante o internamento torna-se crucial para prevenir um agravamento clínico.

2.1 Diagnóstico no serviço de urgência

As crises de dor são as condições mais comumente triadas no SU dentro do espectro da doença falciforme (9).

Segundo as orientações da ASH, um doente com drepanocitose que se apresente no SU com queixas de dor e suspeita de CVO deve ser rapidamente triado, com atribuição de

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

prioridade urgente, a fim de garantir que a avaliação clínica seja realizada no máximo 1 hora após a admissão. Após a administração inicial de analgesia, é recomendada a reavaliação clínica do doente em intervalos regulares de 30 a 60 minutos, conforme a resposta à terapêutica (11). O diagnóstico da CVO é principalmente clínico e deve excluir outras etiologias de dor não relacionadas com a DF, sem, contudo, adiar o início da abordagem terapêutica (12,13). Ao considerar este diagnóstico, é fundamental ter em mente que a CVO pode afetar tanto crianças como adultos, e que as suas manifestações podem ser heterogêneas, variando na intensidade da sintomatologia e na sua localização anatômica.

A avaliação da dor deve ser prontamente realizada, incluindo a mensuração de parâmetros como intensidade, duração e localização. A avaliação em crianças apresenta desafios adicionais em comparação com os adultos, requerendo a utilização de ferramentas específicas, como a escala FLACC (Face, Pernas, Atividade, Choro e Consolabilidade), a Escala de Faces e a Escala Visual Analógica (14).

Em termos de avaliação analítica, os doentes devem realizar um hemograma completo com contagem de reticulócitos, sendo de extrema importância conhecer os níveis de Hb basal do doente. Os valores típicos de Hb basal são de 6 a 8 g/dL para a AF, de 10 a 15 g/dL para a HbSC e de 9 a 12 g/dL para a HbSβ⁺, sendo que pacientes com AF em tratamento com hidroxureia podem atingir níveis basais de Hb de até 10 a 11 g/dL. É importante salientar que os doentes com síndromes falciformes geralmente apresentam uma contagem de reticulócitos aumentada na linha basal, a qual se eleva de forma adicional durante a CVO. A redução significativa na contagem de reticulócitos deve levantar a suspeita de complicações adicionais, como a CA, devendo ser investigada de forma imediata (6).

Embora não existam, até ao momento, testes específicos que permitam excluir o diagnóstico de CVO, diversos marcadores inflamatórios séricos têm sido identificados como potencialmente associados às crises de dor. Contudo, o aumento desses marcadores é frequentemente observado apenas após o início do episódio doloroso, estando, assim, mais correlacionado com a gravidade da crise do que com a sua predição. Estudos adicionais indicaram que níveis de CD163 solúvel superiores a 1 400 ng/mL podem ter valor preditivo para a ocorrência de CVO (2), no entanto, são necessários mais estudos nesta área para viabilizar a sua aplicação prática no SU.

Em situações específicas de doentes com sintomas persistentes que retornem ao SU após um diagnóstico presumível de CVO, deve-se considerar a realização de uma

tomografia computadorizada (TC) para avaliação adicional. Episódios de dor abdominal são frequentemente atribuídos a enfartes mesentéricos ou viscerais, os quais podem ser identificados através da TC. O espessamento da parede intestinal, associado à isquemia aguda, manifesta-se como o sinal de “alvo”, observável na TC com contraste intravenoso. Desta forma, a TC pode ter um papel relevante na diferenciação entre as alterações relacionadas com a CVO aguda, as suas potenciais complicações e outras patologias intra-abdominais (15).

2.2 Terapêutica no serviço de urgência

Apesar de algumas CVO serem autolimitadas e em geral resolverem após 1 semana, o tratamento sintomático é essencial e assenta em 4 etapas: avaliação, tratamento, reavaliação e ajuste terapêutico (4,7). A APS recomenda o início rápido de analgesia, dentro de 30 minutos após a triagem ou dentro de 60 minutos após a chegada ao SU. A seleção analgésica deve seguir um protocolo individualizado, baseado na terapia eficaz prévia do doente, respeitando as suas preferências (11,12).

Em adultos e crianças com uma CVO associada a dor leve ou moderada, devem ser administrados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), na ausência de contraindicações, como insuficiência renal ou úlcera péptica. Devem ser vigiados efeitos gastrointestinais, cardiovasculares e a possibilidade de hipersensibilidade causada por alergia a medicamentos (2). A aplicação de calor e métodos de distração podem ser abordagens não farmacológicas bastante úteis nestes casos (12).

Nos casos de dor intensa deve ser iniciado tratamento com opioides parenterais, tipicamente morfina ou hidromorfona, dispendo de AINEs orais como adjuvantes na analgesia. As doses padrão iniciais são de 0,1 mg/kg para a morfina e 0,015 mg/kg para a hidromorfona, podendo ser administradas de forma intravenosa (IV) ou subcutânea (2). No entanto, a dose parenteral adequada para administração deve ser calculada com base na dose diária total de opioides de ação curta, previamente utilizada no domicílio. Em seguida, deve ser realizada uma reavaliação da dor. Em casos de dor intensa e persistente, recomenda-se a readministração de opioides, em intervalos de 15 a 30 minutos, até alcançar o controlo adequado da dor, mantendo vigilância para possíveis efeitos adversos. Em doentes que apresentem prurido secundário ao uso de opioides, deve-se considerar a administração de um anti-histamínico por via oral, podendo ser readministrado a cada 4 a 6 horas, conforme necessário. É fundamental monitorizar sinais de sedação excessiva através de escalas objetivas de avaliação da sedação e níveis de oxigenação (12). A APS sublinha, ainda, que o uso de petidina deve ser evitado devido ao seu maior risco de indução de dependência física a longo prazo e à redução

do limiar convulsivo, causada pelos seus metabólitos, após utilização por mais de 72 horas (4,12).

Uma nova abordagem terapêutica, o fentanil intranasal (FIN), pode ser utilizada em serviços que disponham deste recurso, com segurança e eficácia devidamente comprovadas. O FIN é facilmente administrado e tem um rápido início de ação, reduzindo significativamente o tempo necessário para fornecer a primeira dose de opioide e o número de intervenções IV (13,16).

Doentes com saturação periférica de oxigénio (SpO₂) inferior a 95% em ar ambiente devem receber oxigénio suplementar (12).

Os corticosteroides estão contraindicados devido à sua associação com o reaparecimento da dor após a interrupção do tratamento e com o aumento das readmissões hospitalares. A sua utilização deve ser restrita a situações em que outras indicações médicas, como a asma, exijam controlo prioritário (5,11).

Relativamente à hidratação, segundo a APS, os pacientes euvolémicos que não consigam ingerir líquidos devem receber hidratação IV que não ultrapasse a taxa de manutenção, de modo a evitar hidratação excessiva (12). No entanto a ASH mantém uma posição neutra, abstendo-se desta recomendação, por riscos associados à disfunção cardiopulmonar, verificada principalmente nos adultos com drepanocitose (11). Outros estudos sugerem que, para pacientes com crises não complicadas, a hidratação pode ser realizada utilizando uma solução de glicose a 5% e solução salina isotónica, em proporção de 1:1. Contudo, estabelecem um limite de 3 litros por dia em pacientes adultos, sendo a administração restrita a doentes com função cardíaca preservada. Estes casos devem ser acompanhados com rigor para prevenir o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva ou desequilíbrio eletrolítico iatrogénico (4).

A CVO, geralmente, não tem indicação para terapêutica transfusional, sendo esta apenas ponderada em caso de agravamento clínico que revele complicações adicionais (12).

Para manutenção após esta abordagem inicial, é possibilitada a analgesia controlada pelo paciente (PCA) ou a administração de opioides por profissionais, conforme solicitado pelo paciente (12). Esta estratégia é moderadamente recomendada pela APS, que relata uma evidência de baixa qualidade, embora a ASH opte por não oferecer uma recomendação a favor ou contra, deixando ao critério do médico assistente a decisão de

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

realizar ou não esta técnica (11,12). Devem sempre ser ponderados os benefícios e as desvantagens, atendendo ao historial e preferência do doente.

Em casos de dor refratária, não tratada eficazmente com opioides, é indicada a administração de uma infusão subanestésica de cetamina, na dose de 0,1 a 0,3 mg/Kg/hora, administrada por profissionais experientes, até um máximo de 1 mg/kg/hora. Caso a dor refratária seja localizada no abdómen ou numa região anatómica inferior, pode ser considerada outra abordagem terapêutica, nomeadamente a analgesia epidural ou de nervo periférico (11).

Após controlo da dor, os pacientes devem ser instruídos a realizar espirometria de incentivo e a caminhar o mais rapidamente possível. Estas estratégias ajudam a mitigar o risco de complicações pulmonares (13).

De forma mais abrangente, a integração de todas estas indicações clínicas em um algoritmo terapêutico para a CVO deve ser implementada em cada instituição, dado que está comprovado que a abordagem clínica estruturada resulta em maior eficácia e obtenção de benefícios para os doentes (14).

3. Síndrome Torácica Aguda

A STA é definida como o desenvolvimento de um novo infiltrado pulmonar na radiografia do tórax, acompanhada de febre e/ou sintomas do trato respiratório inferior (1,12). É o segundo motivo mais frequente de hospitalização e a causa mais comum de morte em crianças e adultos com drepanocitose (12). A incidência é maior em crianças entre os 2 e os 4 anos, embora a gravidade seja maior em adultos, com uma taxa de mortalidade de até 9% (9,17).

A apresentação desta patologia difere de acordo com a etiologia e a idade do doente. As crianças são mais propensas a apresentar sibilância, febre e tosse, enquanto os adultos apresentam mais frequentemente dispneia, dor, tosse produtiva e hemoptises (9). Do ponto de vista radiológico, as crianças geralmente apresentam comprometimento dos lobos superior e médio, enquanto os adultos apresentam mais comumente doença multilobular (12).

A etiologia mais comum é a infecção, principalmente nas crianças, seguida da embolia gordurosa pós-enfarte da medula óssea e enfarte pulmonar. Os agentes infecciosos mais detetados atualmente são *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e vírus sincicial respiratório (VSR). O *Streptococcus pneumoniae*, o agente causador mais comum na década de 1960, é raro nos dias de hoje, devido à vacinação pneumocócica. Pacientes com êmbolos gordurosos pulmonares têm um curso hospitalar mais longo e grave do que aqueles com etiologia infecciosa ou com enfarte pulmonar. No entanto, em muitos pacientes, a causa específica ou o fator desencadeante não é aparente, de modo que os princípios de gestão são os mesmos para todos os doentes (12,13,18).

É importante destacar que a STA ocorre frequentemente durante a hospitalização por CVO e após cirurgia (9). Um estudo retrospectivo identificou asplenia, febre, redução da SpO₂, níveis baixos de Hb e leucocitose como preditores significativos para o desenvolvimento de STA, ao comparar doentes com DF hospitalizados que evoluíram com esta complicação com aqueles que não a apresentaram. Adicionalmente, o estudo demonstrou que um declínio na contagem de plaquetas constitui um preditor independente de STA (18).

Os fatores de risco conhecidos para STA, identificados em crianças, incluem genótipos graves, como HbSS ou HbSβ^o, concentrações mais baixas de Hb F, níveis mais altos de Hb e de leucócitos no estado estacionário, história de asma ou atopia e exposição ao fumo do tabaco. Paradoxalmente, apesar do risco reduzido de STA em pacientes com

formas mais leves de drepanocitose, como HbS β^+ e HbSC, a gravidade da STA pode ser maior. Em situações raras, a STA pode ser precipitada por sobredosagem de opioides, conduzindo a hipoventilação, ou por hiperidratação associada à administração de fluidos IV (18).

Os marcadores de uma evolução grave iminente da STA são doença multilobular, aumento do trabalho respiratório, incapacidade de manter a SpO₂ acima de 95% após administração de oxigênio suplementar, derrames pleurais e contagem de plaquetas inferior a 200 000/mL (12,17). A evolução desfavorável traz complicações adicionais, como insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo e falência multiorgânica, sendo ainda associada a hospitalização prolongada e desenvolvimento de doença pulmonar crônica a longo prazo (9,17,18).

3.1 Diagnóstico no serviço de urgência

Um paciente com drepanocitose que se apresente no SU com febre e sintomatologia do sistema respiratório deve obter uma prioridade urgente na triagem por suspeita de STA. Esta condição pode manifestar-se através de uma ampla variedade de sintomas, incluindo febre, tosse, dor torácica, dispneia, taquipneia, taquicardia, sibilância, retração intercostal, adejo nasal, dor óssea, hipóxia e hemoptises (1). A sua apresentação tem uma sobreposição significativa com a da pneumonia, levando frequentemente a um diagnóstico incorreto (17).

É importante lembrar que as crianças são mais propensas a apresentar sibilância, febre e tosse, com comprometimento dos lobos superior e médio, enquanto os adultos apresentam mais frequentemente dispneia, dor, tosse produtiva, hemoptises, apirexia e doença multilobular, com a possibilidade de ocorrer derrame plural (9,12,18).

No exame objetivo, podem ser auscultados estertores semelhantes aos de outras doenças respiratórias agudas, incluindo pneumonia, exacerbação de asma ou bronquiolite (9). Para distinção diagnóstica e confirmação da STA, as avaliações iniciais devem incluir uma radiografia torácica e a medição da saturação de oxigênio por oximetria de pulso ou gasometria. O paciente deve ser hospitalizado caso esta se verifique (12). Posteriormente, devem ser realizados exames complementares, como hemograma completo, hemocultura, cultura de secreções nasais e contagem de reticulócitos. Deve ser considerada a realização de uma reação em cadeia da polimerase (PCR) de *M. pneumoniae* e testes rápidos de rastreio para VSR, influenza A e influenza B, de acordo com a estação do ano (1,13,19). Em casos refratários ou de suspeita de

diagnóstico alternativo, deve ser realizada uma broncoscopia com lavagem broncoalveolar, que possibilita a confirmação de embolia gordurosa (1,18).

A imagiologia revela, tipicamente, infiltrados segmentares ou lobares, no entanto, a sua ausência não exclui o diagnóstico de STA. A angiotomografia computadorizada do tórax pode ser realizada em caso de suspeita de doença tromboembólica pulmonar, embora o seu uso rotineiro não seja recomendado (20). Analiticamente, os resultados incluem leucocitose, trombocitopenia e uma redução dos níveis de Hb em relação ao valor basal (1,12).

Atualmente, a ecografia torácica e os níveis de procalcitonina (PCT) e fosfolipase A2 secretora (sPLA2) estão em estudo como possíveis ferramentas utilitárias para o diagnóstico e orientação clínica desta complicação. A ecografia do tórax à cabeceira do doente mostrou alta especificidade de 82 a 89% e sensibilidade de 72 a 94%, sendo útil para instituições com poucos recursos. Estudos mostraram que níveis baixos de PCT podem sugerir infecção bacteriana grave como causa da STA e podem direcionar a seleção da antibioterapia (18). A sPLA2, uma enzima que liberta ácidos gordos livres dos fosfolípidos da medula óssea, está significativamente elevada em pacientes com STA, demonstrando uma sensibilidade de 73% e especificidade de 71%, no entanto, o seu valor preditivo positivo é de apenas 24%, limitando o seu uso (20).

Ainda não existem marcadores laboratoriais específicos ou critérios clínicos para categorizar a gravidade da doença e orientar os cuidados clínicos. Apesar de a ASH reconhecer essa necessidade nas suas diretrizes de 2020, tais definições ainda não foram totalmente esclarecidas. Nestas diretrizes, a STA grave implica uma queda rápida da Hb, hipóxia grave (com SpO₂ igual ou inferior a 94% ou vários pontos percentuais abaixo do valor basal do doente) e/ou necessidade de suporte ventilatório invasivo. No entanto, ainda não existem definições de STA moderada ou leve. Alguns estudos propuseram uma classificação potencial de STA com base nos dados atuais e na prática clínica, utilizando categorias como pirexia, descrição imagiológica, SpO₂, intensidade algica, contagem plaquetária e níveis de Hb (18). Contudo, mais estudos serão necessários para estabelecer uma classificação globalmente aceite.

3.2 Terapêutica no serviço de urgência

Devido à incerteza sobre a fisiopatologia da STA e à dificuldade em identificar uma etiologia exata, o tratamento deve ter como alvo tanto a infeção quanto a vaso-oclusão (17), baseando-se em antibioterapia, suporte transfusional e oxigénio suplementar (1).

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

Os antibióticos devem ser de largo espectro, contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, de modo a abranger os patógenos mais frequentemente encontrados neste quadro clínico, respeitando sempre os padrões locais de resistência aos antibióticos (4,17). É recomendada a administração IV de uma cefalosporina de terceira geração e a administração oral de um macrólido, podendo, ainda, ser administrada vancomicina para cobertura da infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em pacientes gravemente doentes (12,19). Se o subtipo H1N1 do vírus influenza A for encontrado ou a admissão do paciente ocorrer dentro da sua sazonalidade, este deve ser tratado com oseltamivir, idealmente a iniciar dentro de 48 horas após o início dos sintomas, pois a presença do mesmo está associada a aumento da morbidade e mortalidade da STA (17,19).

De acordo com a ASH, pacientes com STA grave devem realizar exsanguinotransfusão (EST) automatizada ou manual, de modo a aumentar a capacidade de transporte de oxigênio do sangue. A EST automatizada, denominada eritrocitaférese, é mais aconselhável do que a manual, pois reduz mais rapidamente os níveis de Hb S. Contudo a sua aplicação requer equipamentos e profissionais especializados (21). É fundamental estabelecer contacto com o banco de sangue, de forma a otimizar a compatibilidade fenotípica, minimizando o risco de desenvolvimento de aloanticorpos e outras reações transfusionais (13). Adicionalmente, é imprescindível a realização de um hemograma completo antes e após o procedimento, bem como a realização de uma eletroforese de Hb, com o objetivo de maximizar a segurança e a eficácia do tratamento. Em casos leves e moderados de STA, segundo a ASH, ainda não existem evidências suficientes que corroborem a preferência pela EST, seja automatizada ou manual, em detrimento das transfusões simples (21). A transfusão simples, nestes casos, apresenta a vantagem de ser facilmente realizada em qualquer unidade hospitalar, no entanto, é crucial que a Hb alvo pós-transfusão seja inferior a 10 g/dL, a fim de minimizar o risco de hiperviscosidade e reduzir a probabilidade de complicações neurológicas (13,18).

A oxigenoterapia é recomendada para manter a SpO₂ igual ou superior a 95%, ou dentro de 3% da linha basal do doente (12,13,18).

O conforto do doente deve ser uma prioridade, sendo fundamental a implementação de uma estratégia analgésica adequada. O ceterolac, um AINE, é amplamente utilizado e administrado por via parenteral, por um período máximo de 5 dias. Em casos de dor não responsiva ao AINE, a morfina e a hidromorfona são comumente usadas como analgésicos opioides de primeira linha. Doentes com STA devem ser monitorizados

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

regularmente quanto à exacerbação álgica, de modo a ajustar eficazmente a analgesia (19).

Deve ainda ser realizada tromboprofilaxia de rotina nos adultos, devido à ligação estabelecida entre a STA e a predisposição para eventos tromboembólicos venosos, utilizando heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada ou fondaparinux (17,20).

4. Acidente Vascular Cerebral

Crianças e adultos com drepanocitose apresentam risco elevado de complicações neurológicas, como AVC isquêmico e hemorrágico. O AVC é definido como um comprometimento neurológico focal, com duração superior a 24 horas (22), e tem uma prevalência de 4,01% no genótipo HbSS (9).

Em indivíduos com DF, o risco de sofrer um AVC sintomático ao longo da vida varia entre 25 e 30% (23). No contexto pediátrico, a probabilidade de ocorrência é mais elevada entre os 2 e os 9 anos, sendo o AVC isquêmico a forma mais frequentemente observada (13). Nos adultos, o AVC hemorrágico predomina, com maior incidência na segunda e terceira décadas de vida. De uma forma geral, as complicações neurológicas associadas à DF são de gravidade significativa, podendo ser fatais em até 15% dos casos (4).

A sintomatologia pode variar entre cefaleias, vômitos, convulsões, alteração do estado de consciência, alterações de linguagem, parésias e parestesias, dependendo da localização, do tamanho e do tipo de lesão envolvida (9,12,24). No entanto, aproximadamente 10% das crianças com drepanocitose podem ter um AVC assintomático, resultando em complicações adicionais, como problemas de aprendizagem, deficiências físicas e coma (1).

Os fatores de risco para AVC incluem genótipo HbSS, STA recente, infecção por parvovírus B19, níveis baixos de Hb, leucocitose, pressão arterial sistólica elevada e sexo masculino (9,12,17,24). Cada tipo de AVC está ainda associado a fatores de risco específicos. No caso do AVC isquêmico, destaca-se o historial de acidente isquêmico transitório, enquanto, no AVC hemorrágico, fatores relevantes incluem a realização de terapia transfusional ou o uso de corticosteroides e AINEs nas 2 semanas anteriores (25).

Os principais fatores causais envolvem o desenvolvimento de aneurismas, no caso do AVC hemorrágico, e a síndrome de Moyamoya, que pode contribuir tanto para o AVC isquêmico como para o hemorrágico. Esta síndrome é caracterizada por uma vascularização colateral de aspeto enovelado, associada à estenose progressiva das artérias carótidas internas terminais e dos seus ramos, estando presente em 30 a 40% dos pacientes (4,17,24,25).

Atualmente, a monitorização do risco de AVC isquêmico é realizada em crianças entre os 2 e os 16 anos, através da realização anual de Doppler Transcraniano (DTC) com

medição da velocidade do sangue nas artérias cerebral média e carótida interna (1,9,13). Velocidades elevadas, associadas a estenose arterial, identificam crianças em risco aumentado de sofrer AVC, que podem beneficiar do tratamento com hidroxiureia ou de um esquema transfusional crônico. Esta prevenção tem o objetivo de manter as concentrações de Hb S abaixo de 30%, reduzindo o risco de AVC em até 70% (1,4,9). No caso do AVC hemorrágico, ainda não existem estratégias preventivas eficazes (17).

4.1 Diagnóstico no serviço de urgência

Indivíduos que se apresentem no SU com cefaleia intensa, alteração do estado de consciência, convulsões, parestesias, parésias ou alterações na fala, como afasia ou disartria, devem ser triados com suspeita de AVC agudo (12,24). No AVC isquêmico, a hemiparesia é a manifestação clínica predominante (23), enquanto, no AVC hemorrágico, o quadro típico inclui cefaleia intensa, vômitos, convulsões e alteração do estado de consciência (9). Em adultos que se apresentem com tonturas, vertigens, alterações visuais e acufenos, deve-se considerar a possibilidade de AVC na circulação posterior (26).

Inicialmente, deve ser realizado um exame neurológico para avaliar os défices neurológicos focais, seguido de exames de imagem diagnósticos (6). A TC craniana deve ser efetuada o mais rapidamente possível, sendo a ferramenta de primeira linha para a detecção de hemorragia cerebral (12,24). Após a exclusão de hemorragia, deve-se proceder à realização de ressonância magnética (RM) e, quando disponível, de angiografia por ressonância magnética (ARM), com o objetivo de identificar áreas isquêmicas e excluir outras condições neurológicas agudas (12,17,24). A imagem ponderada por difusão (DWI) na RM é o método mais sensível para detetar isquemia cerebral aguda, sendo capaz de identificá-la dentro de 1 hora após o início do AVC (6,24). Por sua vez, a ARM permite a avaliação da vascularização intracraniana, incluindo a identificação da síndrome de Moyamoya (24).

A avaliação laboratorial deve incluir um hemograma completo com contagem de reticulócitos, tipagem de sangue, medição quantitativa de Hb S e um estudo do perfil de coagulação com tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (TTP), razão normalizada internacional (INR), proteínas C e S, mutação do fator V de Leiden, anticorpos anticardiolipina, antitrombina e homocisteína sérica (24,26).

Em casos de sintomas neurológicos associados a febre, especialmente em crianças com menos de 5 anos e imunização incompleta para *Streptococcus pneumoniae*, deve ser considerada a realização de punção lombar para exclusão de etiologia infecciosa (26).

4.2 Terapêutica no serviço de urgência

Após a confirmação imagiológica de AVC, deve ser iniciada terapêutica transfusional. De acordo com as diretrizes da ASH, crianças e adultos com AVC isquémico que se apresentem com Hb superior a 8,5 g/dL devem realizar uma EST o mais prontamente possível, dentro de um prazo de 2 horas. Se não for possível o cumprimento deste prazo ou a Hb for igual ou inferior a 8,5 g/dL, deve ser realizada uma transfusão simples, com Hb alvo de 10 g/dL, enquanto é planeada uma EST manual ou uma eritrocitaférese. O objetivo final destes procedimentos é atingir uma percentagem de Hb S de 15 a 20% (27).

Para doentes com idade superior a 18 anos, deve ser ponderado o uso de ativador de plasminogénio tecidual (tPA) IV, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Este tratamento pode ser administrado em casos de AVC isquémico, na ausência de hemorragia na TC craniana, desde que realizado dentro de 4,5 horas após o início dos sinais e sintomas, em doentes sem contraindicações para trombólise. A administração de tPA não deve atrasar a terapia transfusional e pode ser mais benéfica em doentes com determinadas condições como, idade avançada, fibrilhação auricular, diabetes, hipertensão e hiperlipidemia (27).

No caso do AVC hemorrágico, não existem orientações específicas para pacientes com drepanocitose, sendo a abordagem terapêutica semelhante à adotada para indivíduos sem esta condição. Nessas situações, as decisões terapêuticas devem ser tomadas de forma consensual por uma equipa multidisciplinar composta por hematologistas, neurologistas e neurocirurgiões, considerando a necessidade de descompressão cirúrgica (25).

Como medida de suporte, todos os doentes devem receber oxigénio suplementar para garantir que a SpO₂ se mantenha superior a 95% (24). A fluidoterapia IV pode ser administrada para atingir um estado euvolémico em doentes com sinais de desidratação, sendo fundamental a monitorização rigorosa devido ao risco de hiperidratação, que pode resultar em edema pulmonar e STA (26).

O posicionamento da cabeceira do doente deve ser ajustado de acordo com o tipo de AVC. No AVC isquémico, a elevação entre 0° e 15° contribui para otimização do fluxo cerebral, enquanto no AVC hemorrágico, a elevação entre 15° e 30° favorece a redução da pressão intracraniana (26).

5. Priapismo

O priapismo é uma complicação frequente da drepanocitose, que se define como uma ereção dolorosa, sustentada e indesejada, com duração igual ou superior a 4 horas, que pode levar à disfunção erétil, prejudicando substancialmente a qualidade de vida do doente (9,12,28). A probabilidade de ter pelo menos um episódio de priapismo aos 20 anos é de 89%, e a carga de disfunção erétil grave é cerca de 5 vezes maior entre homens com doença falciforme e historial de priapismo (1,29).

Existem 2 apresentações clínicas, o priapismo agudo, considerado uma emergência, e o priapismo recorrente ou intermitente (4). Relativamente aos episódios de priapismo intermitente, estes apresentam-se com duração inferior a 4 horas e precedem frequentemente priapismos agudos (9). O diagnóstico de priapismo agudo divide-se em isquémico, ou de baixo fluxo, que representa 95% dos casos na drepanocitose, e não isquémico, ou de alto fluxo, associado a lesão arterial e trauma (28,29).

O priapismo isquémico ocorre quando as células falciformes obliteram os corpos cavernosos e esponjoso e impedem a drenagem eficaz do pénis (4), estando este processo associado à depleção de NO, um importante regulador da vasodilatação, que proporciona o relaxamento da musculatura lisa peniana (28,29). A pressão intersticial aumentada, resultante da obstrução, leva à classificação deste tipo de priapismo como uma síndrome compartimental, associada a dor intensa, necrose tecidual e comprometimento funcional irreversível. A não resolução deste quadro clínico resulta em fibrose corporal, encurtamento peniano e disfunção erétil persistente (28).

Alguns fatores precipitantes frequentes são atividade sexual, sono e febre (9). Infecção, bexiga cheia ao dormir e desidratação também foram associadas ao desenvolvimento de priapismo, mas ainda não existe uma relação bem estabelecida entre estes. Também foram identificados medicamentos e substâncias precipitantes, como antidepressivos, antipsicóticos, anticoagulantes, álcool e cocaína (29).

A identificação precoce do priapismo e o início do tratamento clínico conservador podem levar à detumescência e limitar a necessidade de uma intervenção mais invasiva (12). No entanto, a eficácia de uma resposta rápida é frequentemente limitada pelo conhecimento insuficiente sobre a doença e pelo constrangimento dos doentes em relatar a ocorrência da mesma (29,30).

5.1 Diagnóstico no serviço de urgência

Sintomas de ereção dolorosa, sustentada por mais de 4 horas, num doente com drepanocitose, devem ser considerados uma emergência (28). A história clínica deve ser colhida rapidamente, abordando fatores como historial médico e sexual, duração e intensidade da dor, ocorrência de trauma desencadeante e de episódios semelhantes prévios (29,31).

Um exame objetivo minucioso da área genital e do períneo, complementado por uma gasometria dos corpos cavernosos, constitui uma etapa essencial para diferenciar o priapismo isquémico do não isquémico (31). O priapismo isquémico caracteriza-se por uma ereção rígida e dolorosa com glândula flácida, sendo que o sangue recolhido apresenta coloração escura e valores analíticos compatíveis com hipóxia, hipercapnia e acidose, incluindo pressão parcial de oxigénio (PO_2) inferior a 30 mmHg, pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) superior a 60 mmHg e pH inferior a 7,25. Por outro lado, o priapismo não isquémico associa-se a uma ereção não rígida, indolor e frequentemente acompanhada por sinais de trauma, e o sangue recolhido é avermelhado, apresentando valores normais, como PO_2 superior a 90 mmHg, PCO_2 inferior a 40 mmHg e pH aproximadamente de 7,40 (12,29,31).

Em casos de dificuldade na distinção diagnóstica, pode ser realizada uma ecografia Doppler duplex peniana (PDUS). Os achados da PDUS indicativos de priapismo isquémico agudo incluem ausência bilateral de fluxo nas artérias cavernosas, fluxos sistólicos máximos inferiores a 50 cm/seg, velocidade média inferior a 6,5 cm/seg e reversão diastólica, ou seja, velocidades diastólicas finais negativas (31). No priapismo não isquémico, a PDUS revela velocidades de fluxo sanguíneo normais ou elevadas (28,29).

5.2 Terapêutica no serviço de urgência

Em doentes com diagnóstico de priapismo isquémico agudo, as terapias conservadoras, como observação, medicação oral e compressas frias, têm baixa probabilidade de serem eficazes, razão pela qual não se deve atrasar a implementação de terapias definitivas (31).

A terapia transfusional não é recomendada como terapêutica inicial, devendo ser priorizada a intervenção urológica específica para o quadro (12,31). No entanto, a terapia de suporte, como analgesia e hidratação, pode ser realizada concomitantemente (4,29).

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

A terapêutica de primeira linha, segundo a AUA, é a aspiração peniana, com ou sem irrigação, e a administração de fenilefrina intracavernosa (31). Esta terapêutica deve começar com controlo local da dor, para maior conforto do doente. Para iniciar a aspiração, deve ser inserida uma agulha de calibre 16 ou 18 no corpo cavernoso lateral, próximo à base do pénis. A agulha deve ser conectada a uma seringa Luer Lock de 30-60 cc, e deve ser realizada aspiração de coágulos sanguíneos, alternada com instilação de solução salina fria, até obter algum grau de detumescência. Após este passo, pode ser instilada fenilefrina, comumente diluída em solução salina normal a uma concentração de 100 a 500 mcg/mL, sendo administrada em doses de 1 mL a cada 3 a 5 minutos. A dosagem máxima deve ser de 1 mg/h. A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser monitorizadas regularmente, de modo a detetar efeitos adversos da fenilefrina, como hipertensão, taquicardia ou bradicardia reflexa. Se, após a conclusão deste processo, a detumescência não for alcançada, deve ser rapidamente ponderada intervenção cirúrgica e terapia transfusional pré-intervenção (28,29,31).

A intervenção cirúrgica indicada, após insucesso da terapêutica de primeira linha no priapismo isquémico agudo, é o shunt corporoglanular distal, com ou sem tunelização. A estratégia de tunelização está associada a uma maior degradação da função erétil pós-procedimento, quando comparada ao shunt distal isolado, e a sua utilização deve ser ponderada pelos profissionais. Caso o priapismo persista após a intervenção, deve ser realizada gasometria dos corpos cavernosos ou PDUS antes de se repetir a intervenção cirúrgica, a fim de avaliar a oxigenação cavernosa ou o fluxo arterial (31).

Em casos refratários à intervenção cirúrgica, os médicos devem explicar que a probabilidade de recuperação da função erétil é baixa e devem discutir com o paciente a possibilidade de colocação de prótese peniana (31).

O tratamento do priapismo agudo não isquémico é conservador, não havendo indicação para aspiração, irrigação ou administração de fenilefrina. Deve ser realizada observação com aplicação de gelo no períneo e compressão local. Caso seja necessária intervenção invasiva, a embolização arterial seletiva é a terapêutica de primeira linha, com preferência por êmbolos não permanentes, como coágulos sanguíneos autólogos ou géis absorvíveis. Este procedimento apresenta uma taxa de sucesso de 89%, no entanto, está associado a disfunção erétil e a uma taxa de recorrência de 30 a 40% (28).

6. Sequestro Esplênico Agudo

A crise de sequestro esplênico caracteriza-se pela redução dos níveis basais de Hb em pelo menos 2 g/dL, associada a hiperplasia compensatória da medula óssea, com aumento da reticulocitose e esplenomegalia súbita (4,9). Esta complicação da drepanocitose é uma emergência médica e, na ausência de tratamento, pode levar à morte em 1 a 2 horas devido ao choque e insuficiência circulatória (7).

O SEA foi identificado como a segunda causa de morte na primeira década de vida. No entanto, a taxa de mortalidade associada diminuiu nos últimos anos, especialmente nas regiões onde a triagem neonatal está implementada e a educação dos pais permite uma intervenção médica precoce (32,33).

Em doentes com AF, esta patologia é mais prevalente entre 1 e 4 anos de idade, embora possa surgir nos primeiros meses de vida. A autoesplenectomia, resultante de enfartes esplênicos repetidos, ocorre tipicamente por volta dos 5 anos, o que leva a uma redução na frequência de episódios de SEA em crianças mais velhas e em adultos com genótipo HbSS (12,13,34). A prevalência do SEA ao longo da vida em pacientes com AF foi reportada entre 7 e 30% (12). Em indivíduos com HbSC ou HbSβ⁺, a autoesplenectomia não ocorre, e o SEA tende a manifestar-se mais tarde na infância ou mesmo durante a idade adulta (6,12).

Os sintomas incluem dor e distensão abdominal, palidez, taquicardia, hipotensão e letargia (9), contudo, a sua apresentação pode variar conforme a faixa etária do doente (12). Embora os fatores preditivos do SEA ainda não sejam completamente compreendidos, a Hb F é reconhecida como um importante fator protetor. No que diz respeito aos fatores precipitantes, apesar de amplamente indefinidos, destaca-se a associação frequente com eventos infecciosos, particularmente as infeções por parvovírus B19. Além disso, em mais de 50% dos casos, é possível identificar um evento clínico concomitante, como febre isolada, infeção do trato respiratório superior ou gastrointestinal, ou CVO (32,33).

Aproximadamente 50% dos doentes com SEA apresentam episódios recorrentes. Após a resolução do evento agudo, deve ser ponderada a realização de esplenectomia preventiva, em articulação com o hematologista responsável pelo acompanhamento do doente (6).

6.1 Diagnóstico no serviço de urgência

A apresentação clínica típica caracteriza-se por dor abdominal e esplenomegalia, no entanto, pode variar consoante a idade do doente e o intervalo de tempo até à procura de cuidados médicos (6,34). Os doentes podem apresentar dor, sensibilidade e distensão abdominal, frequentemente associadas a palidez, taquicardia, hipotensão e letargia, sinais que sugerem depleção de volume e um potencial choque hipovolémico iminente (6,9,33). Nos lactentes, a febre e a letargia são os achados predominantes, sem sinais evidentes de dor abdominal, enquanto nos adultos mais velhos, a dor abdominal é geralmente intensa e de início mais insidioso. A suspeita de SEA deve conferir ao doente uma categorização emergente, com alta prioridade para intervenção terapêutica (6,12).

O diagnóstico de SEA é estabelecido com base nos sinais clínicos característicos, após um exame objetivo minucioso, não sendo necessária a realização de exames de imagem. No entanto, caso sejam realizados, não devem atrasar a instituição de terapêutica (33) e podem ser um recurso importante nos casos de sintomatologia inespecífica associada a palpação abdominal sem alterações (34).

Do ponto de vista analítico, podem ser encontradas trombocitopenia e leucopenia, para além de um aumento na contagem de reticulócitos e uma redução na concentração de Hb em pelo menos 2 g/dL abaixo do valor basal (6,12). Contudo, alterações apenas ligeiras nos parâmetros laboratoriais são frequentes e, quando associadas a sintomas inespecíficos e a achados físicos normais, podem contribuir para o atraso no diagnóstico de SEA (34).

6.2 Terapêutica no serviço de urgência

O tratamento inicial do SEA consiste na reposição volémica através de uma transfusão simples de sangue, com o objetivo de corrigir parcialmente a anemia, mantendo os níveis de Hb abaixo de 8 g/dL (6,12). O volume de sangue a ser transfundido deve ser administrado de forma cautelosa, especialmente em crianças, nas quais se recomenda iniciar com 5 a 10 mL/kg. Tal precaução é necessária devido ao risco de recirculação rápida do sangue sequestrado após a transfusão, o que pode aumentar significativamente o risco de hiperviscosidade (13). Em doentes com sinais de choque iminente, a ressuscitação volémica com soluções cristalóides deve ser iniciada enquanto se aguarda pela disponibilização de hemoderivados, independentemente do nível de Hb (6).

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

Em doentes com colapso circulatório refratário a fluidos e terapêutica transfusional, deve ser realizada esplenectomia laparoscópica de emergência (32,34,35).

7. Infecção Aguda

Em doentes pediátricos com drepanocitose, a função imunológica encontra-se significativamente comprometida por diversos fatores, nomeadamente a depuração esplénica deficiente de bactérias encapsuladas opsonizadas. Esta disfunção aumenta a suscetibilidade a infeções graves causadas por microrganismos encapsulados (4,36). As infeções foram, durante muito tempo, a principal causa de morte na AF, especialmente na infância, antes da introdução da profilaxia medicamentosa e da vacinação. No entanto, as infeções continuam a ser responsáveis por taxas de mortalidade pós-septicemia que variam entre 35 e 50% (4,36). Deste modo, qualquer episódio febril com temperatura superior a 38,5 °C deve ser tratado como uma urgência médica, exigindo avaliação imediata (9,37).

A vaso-oclusão crónica e a isquemia comprometem progressivamente a estrutura e a função do baço, culminando em autoesplenectomia por volta dos 5 anos de idade. Contudo, a asplenia funcional e a conseqüente suscetibilidade a infeções bacterianas graves manifestam-se ainda mais precocemente durante a infância. A disponibilidade insuficiente de imunoglobulina esplénica M resulta em opsonização prejudicada e diminuição da ativação da via clássica. Outras opsoninas, incluindo a tuftsin, que são produzidas no baço e necessárias para a ativação de granulócitos, macrófagos e monócitos, estão diminuídas em pacientes com DF. São, ainda, verificados níveis diminuídos de fator B do complemento, uma protease que amplifica a via alternativa do complemento. A vulnerabilidade acrescida a bactérias atípicas e vírus resulta de uma função comprometida dos linfócitos B e T, revelada por disfunção das células B de memória e produção inadequada de anticorpos antipolissacarídeos independentes das células T (4,7,36–38).

Previamente ao uso aumentado de esquemas de vacinação e profilaxia de rotina com penicilina, *Streptococcus pneumoniae* causava a maioria dos casos de sépsis grave, seguido por *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Escherichia coli*. Atualmente, a epidemiologia das infeções bacterianas varia consoante as circunstâncias geográficas e socioeconómicas, englobando patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* e *non-typhi*, espécies do género *Bacteroides* e outros bacilos entéricos Gram-negativos (17,36). Entre os fatores de risco mais comuns para bacteriemia, destacam-se os cateteres intravasculares de curto e longo prazo, que frequentemente contribuem para a disseminação desses microrganismos (36).

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

As infecções podem manifestar-se de diversas formas, incluindo pneumonia, meningite, osteomielite, infecção do trato urinário (ITU) e septicemia (1,36). Cada tipo de infecção apresenta sinais e sintomas distintos, sendo predominantemente associada aos microrganismos encapsulados previamente mencionados.

A pneumonia é frequentemente causada por *S. pneumoniae* em crianças mais novas, enquanto *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* e *Staphylococcus aureus* são os principais agentes etiológicos em crianças mais velhas e adultos. A infecção pulmonar é um dos principais fatores desencadeantes da STA, sendo desafiador diferenciar os doentes com STA daqueles que apresentam pneumonia ou, ainda, daqueles que sofrem de ambas as condições (36,37).

A meningite é causada em 70 a 75% dos casos por *S. pneumoniae*, sendo que os 20 a 25% restantes são maioritariamente atribuídos a *H. influenzae* e *N. meningitidis*. A apresentação e progressão da meningite em doentes com drepanocitose ocorrem de forma semelhante à observada em indivíduos sem a condição. No entanto, os doentes com AF apresentam uma maior predisposição ao desenvolvimento de complicações, como o AVC. O acompanhamento clínico rigoroso destes doentes é essencial para a detecção precoce de sinais de hipertensão intracraniana e convulsões, que podem surgir como consequência da inflamação meníngea. A mortalidade associada à meningite em indivíduos com DF é considerável, com taxas descritas entre 10 e 20 % (36).

A osteomielite é frequentemente causada por *Salmonella*, particularmente pela espécie *typhi*, que é encapsulada, e por *S. aureus*. As regiões mais frequentemente afetadas são a diáfise do fêmur, da tíbia e do úmero, contudo, a patologia pode afetar qualquer osso e, em casos mais graves, pode manifestar-se de forma multifocal (36).

A ITU apresenta uma prevalência de até 26% em crianças com drepanocitose, sendo mais frequente nesta população em comparação com crianças sem DF. Estudos demonstraram que a ITU é uma causa comum de febre em crianças com drepanocitose, podendo evoluir para septicemia Gram-negativa (36).

A dor abdominal associada a febre é uma manifestação comum em doentes com DF e pode indicar a presença de colecistite. Nesses casos, é comum o isolamento de patógenos como bactérias Gram-negativas entéricas, enterococos e anaeróbios. É importante destacar que essa apresentação clínica não é exclusiva da colecistite, podendo ocorrer em outras infecções, como a febre tifoide, causada por *S. typhi*, e a infecção por *Yersinia enterocolitica* (36).

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

Do ponto de vista viral, agentes respiratórios como o VSR, vírus influenza, rinovírus, metapneumovírus humano e vírus parainfluenza podem desencadear complicações significativas em doentes com drepanocitose, incluindo superinfecção bacteriana, STA, CA, SEA e CVO. Adicionalmente, vírus como o parvovírus B19, hepatite B, hepatite C, vírus Epstein-Barr, influenza, dengue e vírus da imunodeficiência humana podem ser responsáveis por considerável morbidade. Em particular, o parvovírus B19, uma infecção comum em crianças e geralmente de evolução benigna na ausência de drepanocitose, pode desencadear complicações graves em crianças com a doença, incluindo STA, CA, CVO, AVC, sequestro esplênico e hepático e necrose da medula óssea (36).

Relativamente aos parasitas, considera-se que o traço falciforme, a forma heterozigótica assintomática da doença, confere um efeito protetor contra a malária grave, uma vez que os eritrócitos falciformes são prontamente eliminados pelos macrófagos esplênicos. Em contrapartida, a malária em indivíduos homozigóticos para a DF está associada a um impacto significativo na morbidade, com uma taxa de mortalidade substancialmente superior quando comparada à observada em indivíduos sem a doença (36,37).

Atualmente, a administração profilática de penicilina V oral é recomendada a partir dos 3 meses de idade para crianças com genótipo HbSS e HbSβ⁺, demonstrando uma redução de 84% no risco de doença pneumocócica invasiva em crianças com menos de 3 anos, com um perfil de segurança favorável e reações adversas mínimas (37). As vacinas disponíveis para doentes com drepanocitose conferem proteção significativa, abrangendo 75% das infecções. O esquema vacinal recomendado inclui a vacinação infantil padrão, como a pneumocócica conjugada 13-valente, seguida da vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente aos 2 anos, com reforços a cada 5 anos. Além disso, recomenda-se a vacinação meningocócica 4-valente aos 2 anos, com reforços periódicos, e a vacinação anual contra a gripe. Para viagens a áreas endêmicas, são indicadas a vacinação contra meningite dos serogrupos A e C e a profilaxia antimalárica (37).

7.1 Diagnóstico no serviço de urgência

Um episódio febril superior a 38,5°C em indivíduos com drepanocitose é considerado uma urgência médica e sinaliza a necessidade de uma avaliação médica aprofundada, a fim de identificar e tratar possíveis complicações (9,37).

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

A avaliação deve incluir anamnese e exame físico detalhados, hemograma completo com contagem de reticulócitos e fórmula leucocitária, radiografia do tórax e estudos bacteriológicos, incluindo culturas de sangue, urina e secreções da orofaringe. Em caso de suspeita de meningite, deve ser realizada uma punção lombar (4,6,12,13). Adicionalmente, nos casos clinicamente sugestivos, deve ser considerada a investigação de gripe sazonal (13).

Em doentes cujo episódio febril é acompanhado de dispneia, taquipneia, tosse ou estertores, deve ser dada prioridade à radiografia torácica para investigar a presença de STA (12).

Quadros clínicos febris com sensibilidade óssea localizada ou multifocal, particularmente quando associada a eritema e edema, devem levantar a suspeita de osteomielite bacteriana, sendo necessário iniciar o tratamento adequado até à confirmação diagnóstica (12).

Em casos de sépsis, a apresentação clínica pode incluir choque séptico, coagulopatia intravascular disseminada e síndrome do desconforto respiratório agudo, frequentemente sem a evidência de um foco primário de infecção (37).

A investigação diagnóstica, embora fundamental, não deve atrasar o início da antibioterapia empírica em casos de febre, especialmente em doentes críticos (13).

7.2 Terapêutica no serviço de urgência

A antibioterapia empírica inicial em casos de suspeita de bacteriemia deve ser de largo espectro, abrangendo tanto organismos encapsulados quanto outros patógenos comumente isolados. A escolha da terapia antibiótica é fortemente influenciada pela epidemiologia local e pelos padrões de resistência antimicrobiana. O uso empírico de vancomicina, em associação com uma cefalosporina de terceira geração, como a ceftriaxona, oferece cobertura eficaz contra pneumococos resistentes, patógenos com penetração meníngea, estafilococos e bacilos Gram-negativos entéricos (6,36). Após a obtenção dos resultados das culturas, a cobertura antibiótica deve ser ajustada para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana e infecções oportunistas. A inclusão de antibióticos com atividade contra *Pseudomonas* deve ser ponderada em casos de pneumonia nosocomial, e o oseltamivir deve ser iniciado em casos de suspeita de infecção por influenza (36).

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

O suporte circulatório deve ser individualizado e sujeito a reavaliações frequentes. Não é possível recomendar um único inotrópico ou vasopressor como padrão, uma vez que o tratamento deve ser ajustado consoante avaliações hemodinâmicas seriadas. Embora os agentes vasoconstritores sejam frequentemente necessários para manter a pressão de perfusão nos órgãos vitais, a sua utilização deve ser minimizada e gradualmente reduzida, dado o seu efeito na promoção da polimerização da Hb falciforme (36).

A analgesia deve ser instituída em doentes com queixas algicas, particularmente nos casos de dor pleurítica torácica, com o objetivo de promover a mobilidade torácica adequada, facilitando a tosse eficaz e a inspiração completa (36).

A elevação da pressão intracraniana, observada em determinados casos de meningite e sépsis, deve ser abordada com medidas terapêuticas que incluam sedação, elevação da cabeceira do doente, terapia osmolar com solução salina hipertónica ou manitol, controlo rigoroso da temperatura, manutenção da normoglicemia, supressão de convulsões e administração de antibióticos de largo espectro apropriados. A consulta neurocirúrgica deve ser considerada para monitorização invasiva da pressão intracraniana, drenagem do líquido cefalorraquidiano e intervenção cirúrgica para evacuação de hematomas ou material purulento (36).

Deve ser realizada uma EST com o objetivo de reduzir os níveis de Hb S para valores inferiores a 30%, o que proporciona proteção contra AVC. A transfusão simples pode ser executada para otimizar a capacidade de transporte de oxigénio e alterar minimamente a percentagem de Hb S, quando a EST não se revela necessária ou possível de realizar. A plasmaférese pode ainda ser útil em doentes com quadro clínico trombótico, semelhante ao da púrpura trombocitopénica (36).

A utilização de corticosteroides, reconhecida pela sua eficácia na minimização da perda auditiva associada à meningite por *H. influenzae*, pode ser considerada em casos selecionados. No entanto, o seu benefício não está comprovado noutras formas de meningite, e a sua administração deve ser avaliada com precaução, uma vez que o uso de corticosteroides sistémicos na DF está associado a um risco aumentado de recidiva de crises de dor (36).

Os critérios de baixo risco em doentes com febre e AF, com recomendação de tratamento em ambulatório, incluem: estado geral preservado e estabilidade hemodinâmica; temperatura corporal inferior a 40°C; idade igual ou superior a 6 meses; contagem de leucócitos entre 5 e 30×10⁹/L; contagem de plaquetas igual ou

Diagnóstico e terapêutica de complicações agudas no serviço de urgência

superior a $100 \times 10^9/L$, sem reduções significativas em relação ao valor basal e Hb igual ou superior a 6 g/dL, não apresentando uma redução superior a 2 g/dL em relação ao valor basal. Em casos onde o valor basal é desconhecido, considera-se o internamento hospitalar. O doente deve apresentar ausência de dificuldade respiratória ou alterações na radiografia torácica, bem como ausência de sinais clínicos sugestivos de meningite, osteomielite, artrite séptica, STA ou SEA. Não deve haver historial de sépsis ou meningite por pneumococo, nem presença de dor significativa ou desidratação. É igualmente necessário que se trate da primeira ocorrência de um quadro clínico infeccioso e que existam condições adequadas para a alta, com possibilidade de acompanhamento rigoroso (13).

Se, posteriormente, os exames laboratoriais não confirmarem a presença de infeção bacteriana, a antibioterapia pode ser descontinuada após 3 dias. Contudo, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado nas 24 a 48 horas seguintes (4).

8. Crise Aplásica

A crise aplásica é definida como um episódio de insuficiência transitória da eritropoiese, com queda acentuada nos níveis de Hb e de reticulócitos (4,39). Geralmente, não há alteração significativa na contagem de leucócitos e plaquetas, no entanto, pode ocorrer leucopenia leve e trombocitopenia em alguns casos (39).

A etiologia mais comum de CA em doentes com drepanocitose é a infecção por parvovírus B19, ocorrendo mais frequentemente em crianças, durante o inverno e primavera (39). Este vírus, responsável pela quinta doença, habitualmente apresenta uma forma benigna em crianças saudáveis, caracterizada por mal-estar, febre e, ocasionalmente, erupção cutânea discreta. O parvovírus B19 compromete a eritropoiese ao invadir e destruir os progenitores eritroides na medula óssea, prejudicando a produção de reticulócitos e, conseqüentemente, de eritrócitos. Considerando que a sobrevivência eritrocitária é reduzida para aproximadamente 10 a 20 dias, ocorre uma diminuição significativa na concentração de Hb nestes doentes (7,12,17). Deste modo, crianças com genótipos distintos daquele da AF, nos quais a hemólise basal é menos intensa, apresentam eventos clinicamente silenciosos (12).

Geralmente, esta complicação é autolimitada, com a recuperação da eritropoiese a ocorrer num período de 5 a 10 dias (4). No entanto, durante a fase aguda da anemia, pode ser necessária a administração de terapia transfusional para estabilização clínica do doente. A recorrência deste evento é rara, dado que a exposição ao parvovírus B19 confere imunidade humoral vitalícia (4,12).

8.1 Diagnóstico no serviço de urgência

A apresentação clínica da CA é caracterizada por fadiga, palidez, letargia, dispneia e, ocasionalmente, síncope, decorrentes da anemia aguda (6,12). A história clínica detalhada, com ênfase em sintomas prodrômicos como febre, mal-estar e manifestações gastrointestinais, é crucial para a investigação etiológica viral da CA. O exame objetivo deve ser cuidadosamente realizado e pode revelar exantema, embora este seja frequentemente de difícil visualização em indivíduos de raça negra (39). Adicionalmente, é fundamental avaliar a presença de sinais sugestivos de choque hipovolêmico, uma complicação potencialmente grave da crise aplásica (6).

Em termos analíticos, deve ser obtido um hemograma completo com contagem de reticulócitos (6,12). A verificação de uma queda igual ou superior a 2 g/dL na Hb basal do paciente, ou de um valor de Hb inferior a 6 g/dL quando a Hb basal é desconhecida,

juntamente com uma contagem absoluta de reticulócitos inferior a 100 000/ μ L, é diagnóstica de CA (12,17). Pode ainda ser encontrada leucopenia leve e trombocitopenia, bem como eosinofilia e a presença de linfócitos atípicos (39).

O diagnóstico específico da infecção pelo parvovírus B19 pode ser confirmado através de testes serológicos e técnicas de detecção viral em amostras biológicas. A pesquisa de imunoglobulina M e imunoglobulina G pode ser realizada por meio de imunoenensaio enzimático, radioimunoensaio ou imunofluorescência. O antigénio, por outro lado, pode ser detetado por hibridização de DNA, PCR ou microscopia eletrónica (39).

8.2 Terapêutica no serviço de urgência

Doentes com anemia gravemente agudizada ou com sinais de choque hipovolémico devem receber suporte transfusional imediato. Nestes casos, está indicada a transfusão de concentrado eritrocitário, com o objetivo de elevar a Hb a um valor seguro, embora não necessariamente ao nível basal (6,12,13).

Os doentes hospitalizados devem ser mantidos em isolamento, a fim de prevenir a disseminação do parvovírus B19, especialmente para mulheres grávidas e indivíduos com AF ou imunossupressão (12).

A administração de imunoglobulina endovenosa pode ser considerada como terapia adjuvante em pacientes com imunossupressão grave, tendo sido verificada como uma estratégia terapêutica eficaz (39).

9. Conclusão e Perspetivas Futuras

A drepanocitose constitui um problema de saúde pública global, caracterizado por uma patofisiologia complexa e um amplo espectro de complicações agudas que exigem uma abordagem terapêutica eficaz e multidisciplinar. Assim, a necessidade de um diagnóstico rápido e de um tratamento adequado no SU é fundamental para minimizar a morbidade e a mortalidade associadas à doença.

Apesar dos avanços científicos no conhecimento sobre a drepanocitose, persistem desafios consideráveis na sua gestão, nomeadamente em relação à uniformização das abordagens diagnósticas e à solidez das evidências que as sustentam. A ausência de marcadores laboratoriais específicos para categorizar a gravidade da doença, tal como ocorre na STA, e a falta de diretrizes claras para a gestão de complicações específicas da DF dificultam a tomada de decisões clínicas e podem comprometer a eficácia e a segurança do tratamento.

Um dos aspetos mais críticos refere-se às divergências entre as recomendações emitidas por diferentes entidades, como a ASH e a APS, no que diz respeito às intervenções para as complicações da drepanocitose. Mesmo dentro das diretrizes de cada entidade, as informações disponíveis são frequentemente ambíguas, complicando a definição das melhores práticas, tanto em termos diagnósticos como terapêuticos. No caso da ASH, por exemplo, apesar de referir algumas estratégias terapêuticas atualmente utilizadas, esta mantém uma posição neutra em determinados aspetos, devido ao baixo nível de evidência científica. Essa ambiguidade torna especialmente desafiadora a gestão dos doentes no contexto do SU, onde seria imprescindível dispor de protocolos diagnósticos e terapêuticos mais claros, eficazes e seguros.

Face a este panorama, sublinha-se a necessidade urgente de estabelecer diretrizes mais consensuais e baseadas em evidências científicas robustas, de forma a garantir uma abordagem terapêutica consistente e de alta eficácia. A implementação de protocolos bem definidos em cada instituição, aliada à formação dos profissionais de saúde, é crucial para melhorar os resultados clínicos dos doentes com drepanocitose. O acompanhamento multidisciplinar e individualizado, adaptado às necessidades de cada doente, revela-se igualmente indispensável para otimizar a qualidade de vida e reduzir as complicações associadas à doença. Por fim, a investigação contínua sobre novos marcadores diagnósticos, opções terapêuticas e a consolidação de evidências científicas sobre as intervenções são pilares fundamentais para o avanço no tratamento da DF e das suas complicações.

10. Bibliografia

1. Tebbi CK. Sickle Cell Disease, a Review. *Hemato.* 2022;3(2):341–66.
2. Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol.* 2020;105(3):237–46.
3. Jang T, Poplawska M, Cimpeanu E, Mo G, Dutta D, Lim SH. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: a vicious cycle of secondary events. *J Transl Med.* 2021;19(1):1–11.
4. Ferreira Costa F, Conran N, Fertrin K. Anemia falciforme. *Acta Pediatr Esp.* 2008;66(7):327–9.
5. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018–31.
6. Barriteau CM, McNaull MA. Sickle Cell Disease in the Emergency Department: Complications and Management. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2018;19(2):103–9.
7. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, Patel A, Ominu-Evbota K, Anie KA, et al. Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Int J Neonatal Screen.* 2019;5(2):0–15.
8. Engel ER, Howard AL, Ankus EJ, Rico JF. Advances in Sickle Cell Disease Management. *Adv Pediatr.* 2020;67:57–71.
9. Tanabe P, Spratling R, Smith D, Grissom P, Hulihan M. Understanding the Complications of Sickle Cell Disease. *Am J Nurs.* 2019;119(6):36.
10. Zaidi AU, Glaros AK, Lee S, Wang T, Bhojwani R, Morris E, et al. A systematic literature review of frequency of vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):1–12.
11. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* 2020;4(12):2656–701.
12. National heart lung and blood association. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel, 2014. 2014.
13. Beck CE, Trottier ED, Kirby-Allen M, Pastore Y. Acute complications in children with sickle cell disease: Prevention and management. *Paediatr Child Heal.* 2022;27(1):50–5.
14. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Ndu IK, Eneh CI, Mbanefo NR, Ezenwosu OU. Vaso-

- occlusive crisis in sickle cell disease: Current paradigm on pain management. *J Pain Res.* 2018;11:3141–50.
15. Gardner CS, Boll DT, Bhosale P, Jaffe TA. CT abdominal imaging findings in patients with sickle cell disease: acute vaso-occlusive crisis, complications, and chronic sequelae. *Abdom Radiol.* 2016;41(12):2524–32.
 16. Fein DM, Avner JR, Scharbach K, Manwani D, Khine H. Intranasal fentanyl for initial treatment of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(6):1–7.
 17. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in sickle cell disease. *Chest.* 2016;149(4):1082–93.
 18. Bhasin N, Sarode R. Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *Transfus Med Rev.* 2023;37(3):150755.
 19. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol.* 2017;30(4):191–201.
 20. Farooq S, Abu Omar M, Salzman GA. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Hosp Pract (1995).* 2018;46(3):144–51.
 21. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American society of hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Transfusion support. *Blood Adv.* 2020;4(2):327–55.
 22. Parikh T, Goti A, Yashi K, Gopalakrishnan Ravikumar NP, Parmar N, Dankhara N, et al. Pediatric Sickle Cell Disease and Stroke: A Literature Review. *Cureus.* 2023;15(1):1–7.
 23. Kirkham FJ, Lagunju IA. Epidemiology of stroke in sickle cell disease. *J Clin Med.* 2021;10(18):0–22.
 24. Farooq S, Testai FD. Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(4).
 25. Talahma M, Strbian D, Sundararajan S. Sickle cell disease and stroke. *Stroke.* 2014;45(6):1–4.
 26. Lawrence C, Webb J. Sickle Cell Disease and Stroke: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(3):1–10.
 27. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv.* 2020;4(8):1554–88.

28. Ahuja G, Ibecheozor C, Okorie NC, Jain AJ, Coleman PW, Metwalli AR, et al. Priapism and Sickle Cell Disease: Special Considerations in Etiology, Management, and Prevention. *Urology*. 2021;156:e40–7.
29. Idris IM, Burnett AL, DeBaun MR. Epidemiology and treatment of priapism in sickle cell disease. *Hematol (United States)*. 2022;2022(1):450–8.
30. Arduini GAO, Trovó de Marqui AB. Prevalence and Characteristics of Priapism in Sickle Cell Disease. *Hemoglobin*. 2018;42(2):73–7.
31. Bivalacqua TJ, Allen BK, Brock GB, Broderick GA, Chou R, Kohler TS, et al. The Diagnosis and Management of Priapism: an AUA/SMSNA Guideline. *Am Urol Assoc*. 2022;1–41.
32. El Hoss S, Brousse V. Considering the spleen in sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(7):563–73.
33. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: The sick(led) spleen. *Br J Haematol*. 2014;166(2):165–76.
34. Naymagon L, Pendurti G, Billett HH. Acute splenic sequestration crisis in adult sickle cell disease: A report of 16 cases. *Hemoglobin*. 2015;39(6):375–9.
35. Al-Salem AH. Splenic Complications of Sickle Cell Anemia and the Role of Splenectomy. *ISRN Hematol*. 2011;2011:1–7.
36. Ochocinski D, Dalal M, Black LV, Carr S, Lew J, Sullivan K, et al. Life-Threatening Infectious Complications in Sickle Cell Disease: A Concise Narrative Review. *Front Pediatr*. 2020;8(February).
37. Cannas G, Merazga S, Viroit E. Sickle cell disease and infections in high- And low-income countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):1–9.
38. Délicat-Loembet LM, Baraïka MA, Bougoudogo F, Diallo DA. Bacterial Infection in the Sickle Cell Population: Development and Enabling Factors. *Microorganisms*. 2023;11(4):1–12.
39. Borsato ML, Bruniera P, Cusato MP, Spewien KE, Durigon EL, Toporovski J. Aplastic crisis in sickle cell anemia induced by parvovirus B19. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(6):458–60.