

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

**ANA QUEIROZ DE ARAÚJO**

**Síndrome torácica aguda: revisão geral atualizada e uma proposta de  
protocolo para diagnóstico e conduta**

**MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO EM PEDIATRIA**

Brasília/DF  
2011

ANA QUEIROZ DE ARAÚJO

**Síndrome torácica aguda: revisão geral atualizada e uma proposta de protocolo para diagnóstico e conduta**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Regional da Asa Sul, como requisito parcial para conclusão da Especialização em Pediatria.

Orientadora: Lisliê Capoulade

Brasília/DF  
2011

ARAÚJO, Ana Queiroz de

**Síndrome Torácica Aguda** / Ana Queiroz de Araújo.

Brasília: Hospital Regional da Asa Sul, 2011.

viii, 28 p.

Monografia de Especialização em Pediatria-Hospital Regional da  
Asa Sul-Programa de Residência Médica em Pediatria.

Orientadora: Lisliê Capoulade

Acute Chest Syndrome

1. Síndrome torácica aguda
2. Doença falciforme
3. morbimortalidade
4. complicações

ANA QUEIROZ DE ARAÚJO

**SÍNDROME TORÁCICA AGUDA: REVISÃO GERAL  
ATUALIZADA E UMA PROPOSTA DE PROTOCOLO  
PARA DIAGNÓSTICO E CONDUTA**

Trabalho de Conclusão do Programa  
de Residência Médica em Pediatria  
aprovado pela Banca Examinadora, do  
Hospital Regional da Asa Sul.

Brasília/DF, 16 de novembro de 2011.

Banca Examinadora:

---

**Dra. Lisliê Capoulade – Orientadora**

---

**Primeiro Membro da banca**

---

**Segundo Membro da banca**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico mais essa conquista à minha família, meu pai querido, colegas da residência e a Deus, pois sem vocês eu não conseguiria.

## **AGRADECIMENTOS**

À equipe do HRAS, principalmente à Dr<sup>a</sup>. Lisliê Capoulade pela orientação, paciência e carinho nesses dias de trabalho, aos meus queridos colegas de residência pelo aprendizado vivenciado em todos esses dias e aos pacientes que são a razão de tudo isso.

## RESUMO

A doença falciforme é a doença hereditária mais comum no Brasil. Faz parte do grupo de anemias hemolíticas e é caracterizada pela produção de hemoglobina anômala. Essa hemoglobina leva a formação de hemácias mais rígidas e densas, com tendência à obstrução da microvasculatura. Portanto é uma doença multissistêmica que pode atingir diversos órgãos, sendo o pulmão um dos mais acometidos. As complicações da doença falciforme apresentam significativa morbimortalidade na faixa etária pediátrica. Porém observou-se melhora no prognóstico desses pacientes nos últimos 10 anos. A síndrome torácica aguda é uma complicação pulmonar da doença falciforme, sendo mais frequente em indivíduos homocigóticos. É a segunda causa de hospitalização e a principal causa de óbito nesses pacientes. Tem maior incidência em crianças entre 2 e 5 anos. Além disso, é o maior fator de risco para desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar restritiva e mortalidade precoce. É importante ressaltar que cerca de 50% dos pacientes desenvolvem o quadro de síndrome torácica aguda no decorrer da internação, e portanto a crise alérgica pode corresponder a fase prodrômica dessa entidade. Assim, é imprescindível o diagnóstico precoce e tratamento adequado dessa afecção.

## **ABSTRACT**

The sickle cell disease is the most common hereditary disease in Brazil. Part of the group of haemolytic anemias is characterized by anomalous hemoglobin production. This hemoglobin leads to the formation of red blood cells more rigid and dense, with a tendency of vascular obstruction. Therefore, is a disease that can reach several organs, being lung one of the most attacked. The complication of sickle cell disease exhibit significant mortality in the pediatric age group. However, noted improvement in prediction of these patients in the last 10 years. The acute chest syndrome is a pulmonary complication of sickle cell disease, being more frequent in individuals homozygous. It's the second cause of hospitalization and the leading cause of death in these patients. It has higher incidence in children between 2 and 5 years. In addition, it is the biggest risk factor for development of chronic obstructive pulmonary disease and premature mortality. It is important that about 50% of patients develop the acute chest syndrome during the hospitalization, and therefore the algic crisis can match the prodromal phase of acute chest syndrome. Thus, it is essential the early diagnosis and rigorous treatment of this disorder.



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

**DF:** Doença Falciforme

**HbAS:** Heterozigoto para hemoglobina S

**HbSS:** Homozigoto para hemoglobina S

**HbA:** Hemoglobina A

**STA:** Síndrome torácica aguda

**HF:** Hemoglobina fetal

**ON:** Óxido nítrico

**PaO<sub>2</sub>:** Pressão arterial de oxigênio

## SUMÁRIO

FOLHA DE APROVAÇÃO .....	.ii
DEDICATÓRIA .....	.iii
AGRADECIMENTOS .....	.iv
RESUMO .....	.v
ABSTRACT .....	.vi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	vii
SUMÁRIO .....	viii
1 INTRODUÇÃO .....	10
2 OBJETIVOS .....	12
2.1 Objetivo geral .....	12
3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	13
4 REVISÃO DA LITERATURA .....	14
4.1 Doença falciforme .....	14
4.2 Síndrome torácica aguda: epidemiologia e definição .....	15
4.3 Etiologia .....	16
4.4 Quadro clínico.....	18
4.5 Testes diagnósticos.....	18
4.5.1 Raio X de tórax .....	18
4.5.2 Exames laboratoriais .....	19
4.6 Tratamento .....	19
4.6.1 Oxigenioterapia .....	19
4.6.2 Fluidoterapia .....	20
4.6.3 Controle da dor .....	20
4.6.4 Antibioticoterapia .....	21
4.6.5 Broncodilatador .....	21
4.6.6 Transfusão sanguínea .....	22

4.6.7 Broncoscopia.....	22
4.7 Novas terapias .....	22
4.7.1 Óxido nítrico .....	22
4.7.2 Corticoesteróides .....	23
4.8 Prognóstico .....	23
4.9 Medidas preventivas .....	24
5 PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO E CONDUTA DE SÍNDROME TORÁCICA AGUDA .....	25
6 CONCLUSÃO .....	27
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

## 1 INTRODUÇÃO

Doença falciforme (DF) é um termo genérico que abrange determinado grupo de anemias hemolíticas caracterizadas por uma alteração estrutural na cadeia beta da hemoglobina, levando a produção de uma hemoglobina anômala, denominada hemoglobina S.<sup>1</sup>

Trata-se de doença hereditária monogênica mais comum no Brasil, predominando em afro-descendentes. A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo da composição de afro-descendentes na população local. Assim, há uma maior prevalência de heterozigotos para hemoglobina S (HbS) nas regiões norte e nordeste.<sup>2</sup>

Segundo o Ministério da Saúde, nascem cerca de 3.500 portadores de DF por ano e 200.000 com traço falciforme, ou seja, heterozigoto para gene S. A prevalência estimada é de 25.000 a 30.000 homozigotos para HbS (Hb SS) e 7.200.000 indivíduos com traço falciforme, correspondendo 2% a 8 % da população geral.<sup>1,2</sup>

Em 1994, um estudo multicêntrico, *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*, observou que nos Estados Unidos a sobrevivência média dos homens com DF era de 42 anos e das mulheres de 48 anos.<sup>3</sup>

A HbS leva a formação de hemácias mais rígidas e densas, com tendência à obstrução da microvasculatura. Portanto, a DF é uma doença sistêmica que pode atingir vários órgãos, como pulmão, rins, sistema nervoso central e cardiovascular, sendo o pulmão um dos órgãos mais acometidos.<sup>4</sup>

As complicações na doença falciforme apresentam significativa morbimortalidade na faixa pediátrica,<sup>4</sup> sendo exemplos: septicemia, acidente vascular encefálico, episódio agudo de anemia, úlceras em membros inferiores, necrose avascular, infecção do trato urinário, insuficiência renal e cardíaca, crise algica e síndrome torácica aguda.<sup>5</sup> Entretanto, observou-se, nos últimos dez anos uma melhora no prognóstico desses pacientes.<sup>2</sup>

A síndrome torácica aguda (STA) é a segunda causa de hospitalização e a principal causa de óbito em pacientes com doença falciforme na faixa etária pediátrica.<sup>4,6</sup> Sua incidência varia de 15 a 43%, sendo que 80% dos casos apresentam recorrência. Pode ser responsável por até 25% dos óbitos em pacientes com DF.<sup>7</sup>

A STA é o fator de risco mais importante para desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica nesses pacientes, sendo também um importante preditor de mortalidade

precoce.<sup>8</sup> A faixa etária mais acometida são crianças de 2 a 4 anos de idade.<sup>9</sup>

A STA pode está associada a qualquer um dos genótipos de doença falciforme, porém é mais frequente em pacientes com doença homozigótica.<sup>9</sup>

Embora sua etiologia seja multifatorial, podendo ter causas infecciosas e não infecciosas, em muitas situações não é possível defini-la.<sup>4</sup> Pode ainda se apresentar de forma incidiosa e inespecífica e o tratamento é basicamente empírico e de suporte.<sup>9,10</sup>

Tem-se demonstrado uma associação significativa entre STA e asma, sendo esta uma das comorbidades mais encontradas na DF. As duas patologias são de origem inflamatória, e marcadores inflamatórios estão relacionados à gravidade da doença falciforme.<sup>11,12</sup>

É importante ressaltar que cerca de 50% dos pacientes não são internados por STA e no decorrer da internação desenvolvem seus sinais e sintomas, sendo mais comum a admissão por fenômenos vaso-oclusivos. Portanto a crise álgica pode ser um pródomo da síndrome torácica aguda.<sup>4</sup>

Assim, diante do exposto é imprescindível o diagnóstico correto e tratamento adequado dessa afecção, sendo portanto importante uma atualização do tema e um protocolo de seguimento para esses pacientes.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Revisar a literatura atual sobre o tema síndrome torácica aguda, incluindo conceito, etiologia, quadro clínico, diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção.

Propor um protocolo para diagnóstico e conduta de síndrome torácica aguda.

### 3 MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão não sistemática da literatura nacional e internacional sobre o tema utilizando-se as bases de dados Lilacs, Medline e Scielo.

Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados em várias combinações: 1) doença falciforme 2) síndrome torácica aguda 3) morbimortalidade 4) complicações.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais e artigos de revisão escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, sendo selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência.

Realizado levantamento no período de 1994 a 2011 e a proposta de protocolo foi baseada na literatura vigente e atualizada.

#### **Normas Bibliográficas Adotadas**

-Referências: adaptadas do *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver);

-Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Doença falciforme

Historicamente o termo “Anemia Falciforme” era usado para descrever indivíduos homocigóticos, porém com aumento do conhecimento do grande espectro clínico dessa hemoglobinopatia, com variados graus de anemia, a tendência atual é usar o termo genérico “Doença Falciforme”. Contudo o termo DF pode ser seguido da descrição genotípica do indivíduo (HbSS, HbSC...).<sup>13</sup>

Portanto a doença falciforme abrange um grupo de desordens com mutação no gene da beta-hemoglobina e é definida pela presença de hemoglobina S. A hemoglobina normal (HbA) é composta de duas cadeias alfa e duas cadeias beta. Já a HbS resulta da substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta.<sup>13</sup>

Essa hemoglobinopatia é classificada na forma homocigótica (corresponde a 60 - 70 %) e formas heterocigóticas, representadas pela associação da HbS com outras formas de hemoglobina, tais como hemoglobina SC, Sbeta – talassemias e formas mais raras de HbD. Já o traço falciforme corresponde ao heterocigoto HbAS, que em geral não é anêmico e normalmente é assintomático.<sup>1,13</sup>

O diagnóstico da doença falciforme é realizado pela eletroforese de hemoglobina, que faz parte da triagem neonatal (teste do pezinho) desde ano de 2001. Estima-se que 4% da população brasileira tenha traço falciforme e que 25.000 – 50.000 pessoas tenham a doença falciforme.<sup>2,3</sup>

A hemoglobina S é menos solúvel que a hemoglobina normal quando desoxigenada, e este estado causa sua polimerização levando a uma configuração anômala, de foice, sendo esta forma mais rígida e densa.<sup>4</sup>

A maioria dos indivíduos com DF é assintomático ao nascimento e se torna sintomático durante a infância, após diminuição dos níveis de hemoglobina fetal (HbF) e aumento da HbS.<sup>13</sup>

Além disso, há modificações da membrana celular e de moléculas de adesão e essas alterações levam a uma interação anormal entre a hemoglobina e o endotélio vascular. Isto pode causar oclusão da microvasculatura, estado de hemólise intravascular crônica (visto que HbS tem sobrevivência mais curta que a HbA) e um estado inflamatório crônico.<sup>4</sup>

Os fenômenos de oclusão da microvasculatura representam a alteração fisiopatológica determinante da maioria dos sinais e sintomas presentes nos pacientes com DF,



tais como: crises álgicas, úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, priapismo, necrose asséptica do fêmur, acidente vascular encefálico (AVE), retinopatia, insuficiência renal crônica, entre outros.<sup>1</sup>

#### **4.2 Síndrome torácica aguda: epidemiologia e definição**

A síndrome torácica aguda é a segunda causa de internação e a principal causa de mortalidade em pacientes com DF, principalmente em crianças pequenas.<sup>14</sup>

Sua apresentação pode ser incidiosa e inespecífica, porém é essencial o diagnóstico precoce e preciso, assim como seu tratamento rigoroso para reduzir a morbimortalidade associada às suas complicações, tais como: insuficiência respiratória, distúrbios neurológicos, sepse e óbito. Pacientes adultos, particularmente os acima de 20 anos, estão mais propensos a ter complicações e ir a óbito durante a hospitalização.<sup>10,14,15</sup>

Estudo realizado nos Estados Unidos definiu a taxa de mortalidade geral em 1,8%; sendo na faixa etária abaixo de 20 anos de 1,1% e nos adultos de 4,3%.<sup>16</sup>

A insuficiência respiratória é a principal causa de óbito nesses pacientes. Envolvimento de mais de um lobo pulmonar, plaquetas abaixo de 199.000 e diagnóstico ou história de doença cardíaca são fatores risco independentes de evolução para insuficiência respiratória.<sup>14</sup>

Dentro das complicações neurológicas mais comuns podemos citar: alterações do nível de consciência, alterações musculares e acidente vascular encefálico. O tempo de hospitalização é mais prolongado nesses pacientes e chance de evoluir para falência respiratória também aumenta. O único fator preditor de risco para complicações neurológicas é contagem de plaquetas abaixo de 200.000.<sup>14</sup>

Além disso, a STA é fator de risco para mortalidade precoce na faixa etária adulta, visto que, episódios recorrentes de STA estão relacionados a obstrução irreversível de via aéreas e desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica.<sup>8</sup>

A STA é definida como um novo infiltrado pulmonar no raio X de tórax associado a pelo menos um sinal ou sintoma: febre, dor torácica, tosse, sibilância, taquipnéia/ dispnéia em paciente com doença falciforme.<sup>8,6</sup>

Se STA é clinicamente suspeita um raio X de tórax define a doença, mas apenas uma radiografia negativa não a exclui.<sup>8</sup> Vale lembrar que alguns pacientes são admitidos no hospital por outras causas e evoluem para STA no decorrer da internação. Por isso pacientes com crise

algica devem ser considerados em pródomos da STA e monitorizados com frequência.<sup>4</sup>

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de STA são: crianças menores de 5 anos, pacientes com HbSS, baixa concentração de hemoglobina fetal, leucocitose importante, história prévia de STA, necrose avascular óssea e alto nível de hemoglobina total.<sup>7,15</sup>

### 4.3 Etiologia da STA

Embora existam múltiplas causas de STA, e frequentemente a etiologia seja multifatorial, em elevado número de casos não é possível definir a etiologia.<sup>4</sup>

As causas podem ser infecciosas ou não infecciosas. As causas infecciosas e embolia gordurosa são as etiologias mais prevalentes, sendo a infecção mais comum em crianças e embolia gordurosa em adultos.<sup>9</sup>

Apesar de poder ter uma causa não infecciosa todos os casos de STA devem ser tratados para infecção, a não ser que possa ser claramente descartados.<sup>15</sup> Lembrando que pacientes com DF tem risco aumentado para infecção, dentre outros fatores devido a alterações no sistema complemento e asplenia funcional.<sup>7</sup>

Dentro das causas infecciosas *Clamidia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* são os agentes mais prevalentes.<sup>14</sup> Outros agentes incluem *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, vírus sincicial respiratório, adenovírus, vírus influenza, salmonella, parvovírus B19, vírus parainfluenza.<sup>6,9</sup>

A *Clamidia pneumoniae* é o agente infeccioso mais prevalente nas infecções por único patógeno em pacientes com STA. Em geral, pacientes infectados por esse germe são mais velhos que os infectados por *Mycoplasma pneumoniae* e tem a característica de apresentar mais sintomas de dor torácica.<sup>17</sup>

O segundo agente mais comum é o *Mycoplasma pneumoniae*, que tem maior incidência em pacientes mais jovens e está mais envolvido nas infecções por múltiplos agentes. Existe uma relação entre infecção por *M. pneumoniae* e hiperreatividade brônquica, tanto na exacerbação das crises em pacientes previamente asmáticos como na precipitação do quadro de sibilância em não asmáticos.<sup>18</sup>

Já as terapias preventivas para doenças pneumocócicas parecem ter diminuído a incidência de infecção por este microorganismo.<sup>9</sup>

Entre as causas não infecciosas destacam-se: a embolia gordurosa,

tromboembolismo/trombose pulmonar, infarto ósseo e causas iatrogenicas (hipoventilação e edema pulmonar).<sup>7,9</sup>

A embolia gordurosa ocorre principalmente em crianças maiores e adultos, com alta taxa de mortalidade e, particularmente, é precedida de crise dolorosa.<sup>6</sup> Esta se origina da medula óssea infartada durante uma crise vaso-oclusiva, onde o fluxo sanguíneo reduzido leva a isquemia e necrose da medula óssea, podendo ocasionar embolia de pedaços necróticos.<sup>9</sup> Observa-se importante redução da hemoglobina e das plaquetas, e aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e fosfolipase A2, em pacientes com STA devido a embolia gordurosa.<sup>6,7</sup>

A fosfolipase A2 cliva fosfolipídeos em ácidos graxos livres e outros substratos, como ácido aracdônico, e este serve de substrato para diversos mediadores pró-inflamatórios (tromboxano e leucotrienos) envolvidos na resposta inflamatória que ocorre na fisiopatologia da STA. Como essa enzima apresenta altos níveis plasmáticos em crianças com STA, sua dosagem poderia servir como triagem na identificação precoce dessa afecção.<sup>19</sup>

É possível que terapias alternativas que bloqueiem especificamente a expressão dessa enzima pró-inflamatória (fosfolipase A2) possam abortar a progressão da STA em pacientes de alto risco.<sup>19</sup>

O infarto ósseo torácico, em geral, decorre de embolia gordurosa ou trombose local. O infarto de segmentos das costelas está associado a processo inflamatório dos tecidos locais, incluindo pleurite, podendo resultar em hipóxia e dor torácica, que levam a atelectasia e infiltrado pulmonar. Essas alterações prejudicam a ventilação alveolar e provocam *shunt* pulmonar, o que aumenta a hipóxia local e contribui para o processo de falcização e vaso-oclusão, tendo como característica clínica uma rápida deteriorização do quadro, dor torácica e hipóxia importantes.<sup>15</sup>

Como causas consideradas iatrogênicas temos o uso excessivo de opióides e a hiperhidratação.<sup>7,9</sup>

O uso de doses muito altas de opióides pode levar a depressão respiratória, que ao diminuir o *drive* respiratório leva à hipoventilação, resultando em hipóxia global e aumento do processo de falcização. Porém, uma analgesia adequada é essencial, pois a dor também leva a diminuição do *drive* respiratório.<sup>7,20</sup>

A hidratação excessiva pode provocar edema pulmonar, porém sua fisiopatologia ainda não está bem estabelecida.<sup>7</sup>

#### **4.4 Quadro clínico**

Os sintomas mais comuns ao diagnóstico em todas as faixas etárias são: febre, tosse e dor torácica. Porém em crianças menores (2 a 4 anos) ocorrem mais comumente febre e tosse e em crianças maiores e adultos dor torácica e dispnéia. Os outros sintomas podem ser: dor em membros, sibilância e taquipnéia.<sup>7,9</sup> Quadro de bacteremia é mais comum em crianças menores de 5 anos.<sup>15</sup>

Ao exame físico podem se encontrar alterações na ausculta pulmonar, como crepitações e diminuição do murmúrio vesicular, porém pode ser normal em até 35% dos casos.<sup>4</sup>

Em relação a evolução clínica, radiológica e gravidade, em geral, é pior no grupo de maior idade, com maior duração da dificuldade respiratória e da febre, comprometimento pulmonar bilateral e derrame, predominantemente nos lobos inferiores. É provável que a presença de hemoglobina fetal em crianças menores atue como fator protetor, impedindo a polimerização da hemoglobina.<sup>21</sup>

#### **4.5 Testes diagnósticos**

##### **4.5.1 Raio X de tórax**

A radiografia torácica é essencial para o diagnóstico, já que novo infiltrado pulmonar faz parte da definição. Quando positiva, revela infiltrado, frequentemente envolvendo os lobos inferiores, mas qualquer lobo pode ser afetado, inclusive comprometimento multilobar, principalmente em crianças maiores e adultos. O derrame pleural pode ocorrer em 3% das crianças menores e até 21% em crianças maiores.<sup>9,15</sup>

Vale a pena ressaltar que parte relevante dos pacientes podem ter raio X de tórax normal à admissão e evoluir com infiltrado posteriormente.<sup>9</sup> Por isso radiografias de tórax podem ser realizadas de forma seriada até definição do caso, e qualquer paciente pediátrico com doença falciforme que der entrada no Pronto Socorro pode se beneficiar de uma.<sup>6,9</sup>

##### **4.5.2 Exames laboratoriais**

Em relação ao hemograma, piora da anemia é comum, e sua monitorização é necessária. A leucocitose pode aumentar até 69% em relação a contagem basal.<sup>9</sup> Baixos níveis de

hemoglobina, altos níveis de leucócitos e plaquetopenia abaixo de 199.000 estão relacionados a pior prognóstico.<sup>5,9</sup>

Por tratar-se de doença multissistêmica, painel metabólico basal com função hepática, renal e eletrólitos nos casos mais graves é importante para acompanhamento de disfunção de múltiplos órgãos.<sup>6</sup> Avaliação da desidrogenase láctica, bilirrubinas e reticulócitos é importante para acompanhar o desenvolvimento da hemólise.<sup>9</sup>

A hemocultura pode ser positiva em cerca de 2% dos pacientes com STA, porém a positividade pode ser de até 14% em menores de 2 anos.<sup>9</sup> Aumento da fosfolipase A2 sérica pode ocorrer antes mesmo da manifestação clínica ou radiológica<sup>9,19</sup> e a gasometria arterial, de preferência com co-oxímetro, é recomendada para avaliar a oxigenação.<sup>9</sup>

## **4.6 Tratamento**

Observar os critérios diagnósticos, lembrando que todo paciente com DF admitido com crise algica deve ser considerado na fase prodômica da síndrome torácica aguda.<sup>7</sup>

O tratamento da síndrome torácica aguda começa com medidas de suporte, sendo importante a monitorização contínua nas primeiras 48h e atenção especial para sinais de insuficiência respiratória.<sup>9</sup>

### **4.6.1 Oxigenoterapia**

Oxigênio suplementar deve ser reservado para pacientes com hipóxia, devendo manter a saturação maior que 90% ou PO<sub>2</sub> maior que 80 mmHg.<sup>16</sup>

A medida da saturação com oxímetro de pulso pode está subestimada, superestimada ou correta, pois calcula o valor da saturação baseado em dados de pacientes não falcêmicos.<sup>22</sup>

A gasometria arterial com co-oxímetro tem maior acurácia que o oxímetro de pulso, pois pode determinar os valores da hemoglobina oxigenada, desoxigenada, metahemoglobina e carboxihemoglobina, sendo que o oxímetro de pulso mede somente a oxihemoglobina e desoxihemoglobina. Nas anemias hemolíticas existe aumento da carboxihemoglobina, que tem absorção similar à oxihemoglobina, levando o oxímetro de pulso a superestimar a saturação de oxigênio.<sup>22</sup>

Como a curva de dissociação da oxihemoglobina está desviada para direita na doença falciforme, mesmo uma saturação de oxigênio abaixo de 90% pode representar uma pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) acima de 80mmHg, visto que a PaO<sub>2</sub> em que a hemoglobina está saturada em 50% é de 42-56mmHg nesses pacientes e na população em geral é em média de 26 mmHg.<sup>22,23</sup>

Por isso a medida da PaO<sub>2</sub> é mais precisa para avaliar a oxigenação arterial na doença falciforme, sendo um melhor indicador de risco para crises vaso-oclusivas, já que a polimerização da HbS aumenta com PaO<sub>2</sub> abaixo de 75mmHg.<sup>22</sup>

A medida da saturação de oxigênio não tem relação com a frequência de eventos dolorosos ou síndrome torácica aguda, por isso a saturação basal de oxigênio não deve ser usada como preditor de crise dolorosa ou episódios de STA.<sup>23,24</sup>

Contudo esses achados não diminuem a importância da monitorização não invasiva da saturação de oxigênio, principalmente para acompanhar hipóxia durante episódios agudos.<sup>23</sup>

#### **4.6.2 Fluidoterapia**

Deve se evitar tanto desidratação como hiperhidratação. Uma vez que a desidratação das células vermelhas leva ao aumento da concentração de HbS, aumentando a falcização, por outro lado, a administração excessiva de fluidos pode provocar congestão pulmonar, piorando o quadro de STA.<sup>6</sup>

#### **4.6.3 Controle da dor**

Controle adequado da dor é importante para promover conforto e prevenir a hipoventilação em pacientes com dor pleurítica, que poderia piorar o quadro devido a hipóxia e formação de atelectasias. Portanto deverá ser realizada uma analgesia gradual, iniciando com anti-inflamatórios não esteroides até uso de opióides.<sup>6</sup>

Ao considerar analgesia com opióide lembrar que este pode causar depressão respiratória ao diminuir o *drive* respiratório, levando à hipoventilação, o que poderia causar hipoxemia global e precipitar novo evento de STA.<sup>20</sup>

Portanto, para melhorar o potencial respiratório, estabelecendo uma boa relação ventilação/ perfusão e reduzindo atelectasias é importante a realização de exercícios de

espirometria incentivada.<sup>25</sup>

Não há diferença entre o uso de espirometria incentivada ou expiração com pressão positiva, em relação a aceitação do paciente ou redução da progressão da STA, pois ambos trazem benefícios semelhantes.<sup>25</sup>

Enquanto a espirometria incentivada deve ser adequada para idade do paciente, uma analgesia eficaz é essencial para que o paciente consiga realizar inspirações profundas.<sup>15</sup>

#### **4.6.4 Antibioticoterapia**

Todos pacientes com STA devem receber antibióticos de amplo espectro à admissão, como: Cefalosporina de terceira geração (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, e *K. pneumoniae*) e macrolídeo para germes atípicos (*M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*).<sup>6,9</sup> Deve-se avaliar fatores de risco para microrganismos mais virulentos e resultado das culturas para guiar terapia posterior.<sup>6</sup>

Durante período com maior incidência de infecção por influenza e em pacientes com sintomas há menos de 48 horas, pode se associar Oseltamivir.<sup>6</sup>

#### **4.6.5 Broncodilatador**

Enquanto asma e hiperreatividade brônquica são comuns em pacientes com doença falciforme, asma atópica está associada a síndrome torácica aguda recorrente.<sup>26</sup>

Crianças com asma tem risco aumentado de desenvolver STA quando admitida com crise alérgica.<sup>11</sup>

Asma e hiperreatividade brônquica são bastante prevalentes em adultos e crianças com DF. Cerca de 37% possuem isoladamente alterações obstrutivas da função pulmonar, 20% alterações restritivas e obstrutivas e 20% somente alterações restritivas. Aproximadamente 60% dos pacientes com DF apresentam hiperreatividade brônquica e 78% com resposta positiva ao uso de broncodilatador.<sup>12</sup>

Todo paciente com sintomas de hiperreatividade brônquica deve receber broncodilatador. Alguns autores sugerem esse tratamento para todos admitidos com STA, e manutenção caso apresente resposta adequada.<sup>6,7</sup>

Acredita-se que tratamento precoce e efetivo da crise asmática possa reduzir a morbidade pulmonar associada a STA.<sup>26</sup>

#### **4.6.6 Transfusão sanguínea**

A transfusão sanguínea é um ponto importante no tratamento da STA, sendo seus principais benefícios: aumentar a capacidade de oxigenação do sangue, diminuir a porcentagem de hemoglobina S e aumentar a capacidade de difusão do óxido nítrico, que atua como vasodilatador periférico.<sup>15</sup> Além disso, pode diminuir o tempo de internação.<sup>21</sup>

Até o momento não existem estudos que evidenciem qual método de transfusão é melhor: transfusão simples ou exsanguíneotransfusão.<sup>6</sup> A transfusão simples é mais indicada para pacientes com menor risco, pois aumenta rapidamente a oxigenação e deve ser considerada precocemente no manejo da STA, sendo suas principais indicações: hipoxemia responsiva à oxigenoterapia, dificuldade respiratória e anemia grave.<sup>6,7</sup>

Contudo a transfusão simples está contra-indicada nos casos em que a hemoglobina esta acima de 9 mg/dl ou quando se considera excesso de fluidos.<sup>6</sup>

Em geral, a exsanguíneotransfusão é recomendada em pacientes mais graves ou quando a transfusão simples está contra-indicada. As principais indicações para sua realização são: insuficiência respiratória, envolvimento multilobar, hipoxemia refratária, acidente vascular encefálico concomitante e deterioração clínica rápida e progressiva.<sup>6,27</sup>

Com essas medidas recomenda-se alcançar uma porcentagem de HgS inferior a 30% , devendo- se evitar hemoglobina maior que 10g/dl devido aumento da viscosidade sanguínea.<sup>21</sup>

#### **4.6.7 Broncoscopia**

Broncopia pode ser considerada tanto para diagnóstico como tratamento, particularmente em pacientes com STA não responsiva ao tratamento ou nos casos mais graves.<sup>6</sup>

Além disso, podem ser realizadas culturas e pesquisa de macrófagos com corpúsculos de gordura, o que evidencia embolia gordurosa.<sup>6</sup>

### **4.7 Novas terapias**

#### **4.7.1 Óxido nítrico**

Embora o óxido nítrico (ON) seja um potente vasodilatador, a hemólise intravascular



resulta em diminuição dos seus níveis e a um estado de resistência à sua atividade.<sup>28</sup>

Os benefícios do ON inalatório são relatados em pacientes com doença falciforme com STA que evoluem com falência respiratória, hipóxia e hipertensão pulmonar que não responderam ao tratamento inicial.<sup>28</sup> Ele atuaria reduzindo as pressões pulmonares, aumentando a oxigenação, diminuindo a expressão de moléculas de adesão e aumentando a saturação da hemoglobina.<sup>9</sup>

#### 4.7.2 Corticoesteróides

O uso de corticóides está estabelecido para pacientes com asma ou história de sibilância, porém atualmente vem sendo utilizado com maior frequência em pacientes com DF não asmáticos com STA, nos casos mais graves.<sup>9,29</sup>

O corticóide parece reduzir tempo de internação e duração da febre, necessidade de oxigênio e de analgesia com opióide ou transfusão sanguínea em pacientes com STA de moderada a grave.<sup>9,30</sup> Porém foi observado maior taxa de readmissão nos primeiros 14 dias após o término do tratamento, principalmente por crise dolorosa, em pacientes que receberam corticóide.<sup>28,29,30</sup>

Ainda por falta de estudos, evidências contra ou a favor ao uso de corticóides na STA não estão claras e sua utilização é mais dependente do médico assistente e da instituição.<sup>31</sup>

#### 4.8 Prognóstico

A duração média de internação em caso de crianças com STA é de 5 a 10 dias e aproximadamente 10% desses pacientes irão necessitar de ventilação mecânica, por tempo médio de 4,5 dias. São fatores predisponentes independentes para necessidade de ventilação mecânica: doença cardíaca, envolvimento multilobar e plaquetas abaixo de 199.000, que é um fator independente para complicação neurológica.<sup>9</sup>

Internação prolongada, falência respiratória e óbito são mais comuns em pacientes com eventos neurológicos complicando a síndrome torácica aguda.<sup>9</sup>

A principal causa de óbito nos pacientes hospitalizados com STA é falência respiratória, sendo que 80% dos pacientes em ventilação mecânica sobrevivem. Já outras causas são: *cor pulmonale*, choque hipovolêmico por sequestro esplênico, sepse e hemorragia intracraniana.<sup>9</sup>

#### 4.9 Medidas preventivas

Cada episódio de STA aumenta o risco de mortalidade e desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica, que pode levar a hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, o que diminui a expectativa de vida desses pacientes.<sup>9</sup>

Vale a pena lembrar que pacientes admitidos com crise dolorosa devem ser monitorizados continuamente, pois podem estar na fase prodrômica da STA.<sup>9</sup>

Transfusão crônica é considerada uma estratégia preventiva para muitas complicações da doença falciforme, incluindo STA. Apesar da eficácia preventiva sua utilização é limitada pelos riscos de reação transfusional, infecção, aloimunização e depósito de ferro.<sup>9</sup>

Já hidroxiuréia é um tratamento relativamente novo disponível para pacientes com DF, pois aumenta a produção de hemoglobina fetal, com isso diminui a polimerização da HbS. Tem mostrado eficácia em diminuir a frequência de hospitalização, crises dolorosas, STA e transfusão sanguínea.<sup>8,29</sup>

Uso profilático de penicilina até os 5 anos de idade e vacinação contra pneumococo, hemófilo, meningococo e influenza são recomendados para pacientes com doença falciforme.<sup>9</sup>

## **5 PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO E CONDUTA DE SÍNDROME TORÁCICA AGUDA**

Quando um paciente portador de doença falciforme for admitido deve-se fazer investigação para síndrome torácica aguda.

Caso o paciente tenha história clínica sugestiva, deve-se observar a presença de pelo menos um sinal ou sintoma como: febre, dor torácica, tosse, sibilância, taquipnéia ou dispnéia. Complementar com raio X de tórax e observar presença de novo infiltrado pulmonar. Lembrar que o paciente pode apresentar um exame normal à admissão e evoluir posteriormente.

Solicitar outros exames complementares, incluindo hemograma completo, função hepática e renal, eletrólitos, desidrogenase láctica, bilirrubinas total e frações e reticulócitos.

Ficar atento para queda do hematócrito e plaquetas, além do aumento dos leucócitos, pois são fatores de pior prognóstico.

Observar sinais de hemólise persistente e disfunção de múltiplos órgãos, além de colher hemocultura e gasometria arterial.

Esses pacientes devem ser mantidos sob vigilância contínua, sendo reavaliados constantemente e acompanhados com exames laboratoriais seriados, pois podem evoluir rapidamente para insuficiência respiratória, choque séptico ou disfunção de múltiplos órgãos.

Baseado na literatura citada, conclui-se que o tratamento deve ser empírico e de suporte, visto que a etiologia nem sempre pode ser definida.

Oxigenoterapia caso a saturação esteja abaixo de 90% ou a pressão de oxigênio menor que 80 mmHg. Podendo ser necessário ventilação mecânica caso evolua para insuficiência respiratória.

Manter hidratação venosa, com cuidados para não ocorrer hiperhidratação ou desidratação.

Controle adequado da dor é essencial para melhor resposta terapêutica. Deve-se realizar a escala de dor, iniciando com antiinflamatórios não hormonais até uso de opióides. Geralmente esses pacientes necessitam de analgesia intensa.

Espirometria incentivada (fisioterapia respiratória) de forma adequada é importante para manter boa expansibilidade pulmonar e evitar hipóxia, que levaria a aumento da falcização e persistência do quadro de vaso-oclusão vascular, sendo para isso preciso uma analgesia adequada.

Uso de broncodilatador em pacientes previamente asmáticos ou com quadro de sibilância

deve ser realizado.

Como não há consenso sobre o uso de corticóides, sua utilização deve ser individualizada, avaliando seus benefícios.

Sempre realizar cobertura antibiótica de amplo espectro, como cefalosporina de terceira geração e não deixar de cobrir germes atípicos com macrolídeos.

Transfusão sanguínea constitui um importante ponto no tratamento da STA, devendo ser avaliada sua necessidade periodicamente. Seu objetivo é manter a porcentagem de hemoglobina S abaixo de 30%, contudo evitando hemoglobina maior que 10 mg/dl.

Transfusão simples é realizada em pacientes com menor risco e que responderam a terapia inicial. Todavia apresenta como contra-indicação hemoglobina maior que 9mg/dl e quando considera-se excesso de fluidos.

Já exsanguíneotransfusão é recomendada para pacientes mais graves ou quando a transfusão simples está contra-indicada.

## 6 CONCLUSÃO

- Síndrome torácica aguda é uma complicação comum em pacientes com doença falciforme, enfermidade com alta prevalência em nosso meio.
- É a principal causa de morte e a segunda causa de hospitalização nesses pacientes na faixa etária pediátrica.
- A apresentação clínica pode ser sutil e até mesmo se desenvolver após a admissão hospitalar. Por isso a importância em monitorar pacientes falcêmicos, principalmente os com crise algica, considerada fase prodômica de STA.
- Vigilância e tratamento rigorosos são as melhores maneiras para prevenir a mortalidade e reduzir o número de episódios de STA.
- Episódios recorrentes aumentam a morbidade ao predispor o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica, importante causa de redução da expectativa de vida.
- Proposta de protocolo baseado em evidências da literatura atual e factível.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SB. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010 ; 32(3): 203-208.
2. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007 ; 29(3): 203-206.
3. Silveira EL, Silla LM, Krug BC, et al. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença Falciforme. [Ministério da Saúde]. 2010 [acesso em: 2011 ago 2]: 233-252. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_doenca\\_falciforme\\_livro\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_doenca_falciforme_livro_2010.pdf)
4. Vieira AK, Campos MK, Araujo IA. Anemia falciforme e suas manifestações respiratórias. Ver Med Minas Gerais. 2010 ; 20(4 Supl 3): S5-S11.
5. Platt OS, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factor for early death. J of Med. 1994 ; 330(23): 1639-1644.
6. Connelly J. Acute Chest Syndrome Guidelines. University of Michigan Pediatrics Heme/Onc Program, 2010. [acesso em: 2011 ago 20]; Disponível em: <http://www.med.umich.edu/pediatrics/division/hemonc/files/acutesthestsyndrome.pdf>
7. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. Postgrad Med J 2003; 79(933): 384-390.
8. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Rafferty GF, Broughton S, Rees D, et al. Impact of acute chest syndrome on lung function of children with sickle cell disease. J Pediatr. 2006 ; 149(1): 17-22.
9. Bernard AW, Yasin Z, Venkat A. Acute Chest Syndrome of Sickle Cell Disease. Hospital Physician. 2007: 15-24.
10. Taylor C, Carter F, Poulouse J, Rolle S, Babu S, Crichlow S. Clinical presentation of acute chest syndrome in sickle cell disease. Postgrad Med. 2004 ; 89: 346-349.
11. Field JJ, DeBaun MR. Asthma and sickle cell disease: two distinct diseases or part of the same process?. University School of Medicine. 2009: 45-53.
12. Sylvester KP, Patey RA, Rafferty GF, et al. Airway hyperresponsiveness and acute chest

syndrome in children with sickle cell anemia. *Pediatr Pulmonol.* 2007 ; 42(3): 272-276.

13. Bender MA, Hobbs W. Sickle Cell Disease, University of Washington, Seattle, 2003 [acesso em: 2011 ago 20]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301551>

14. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2000 ; 342: 1855-1865.

15. Rucknagel DL. The role of rib infarcts in the acute chest syndrome of sickle cell diseases. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001 ; 20(2): 137-154.

16. Grahn LRM. The effect of SCD on the lung. *Clin Pulm Med.* 2004 ; 11(6): 369-378.

17. Dean D, Neumayr L, Kelly DM, et al. Chlamydia pneumoniae and acute chest syndrome in patients with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 ; 25(1): 46-55.

18. Neumayr L, Lennette E, Kelly D, Earles A, Embury S, Groncy P, et al. Mycoplasma disease and acute chest syndrome in sickle cell disease. *Pediatrics.* 2003 ; 112(1): 87-95.

19. Naprawa JT, Bonsu BK, Goodman DG, Ranalli MA. Serum biomarkers for identifying acute chest syndrome among patients who have sickle cell disease and present to the emergency department. *Pediatrics.* 2005 ; 116(3): e420-e425.

20. Buchanan ID, Woodward M, Reed GW. Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 45 (5):716-724.

21. Solís JA, Molina MO, Bravao AC, et al. Evaluación de veintitrés episodios de síndrome torácico agudo en pacientes con drepanocitosis. *An Pediatr (Barc).* 2005 ; 62(3): 221-228.

22. Moreira GA. Repercussões respiratórias da anemia falciforme. *J Bras Pneumol.* 2007 ; 33(3): xviii-xx.

23. Uong EC, Boyd JH, DeBaun MR. Daytime pulse oximeter measurements do not predict incidence of pain and acute chest syndrome episodes in sickle cell anemia. *J Pediatr.* 2006 ; 149(5): 707-709.

24. Araújo JGA, Melo CAA, Silva DE, et al. Acute chest syndrome pulse oximetry in patients with sickle cell disease. *Acta Paediatr.* 2007 ; 96: 216-217.

25. Hsu LL, Batts BK, Rau JL. Positive Expiratory Pressure Device Acceptance by Hospitalized Children With Sickle Cell Disease Is Comparable to Incentive Spirometry. *Respir Care*. 2005 ; 50(5): 624-627.
26. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax*. 2005 ; 60(3): 206-210.
27. Velasquez AP, Mariscalco MA, Goldstein SL, Airewele GE. Erythrocytapheresis in Children With Sickle Cell Disease and Acute Chest Syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 ; 53(6): 1060-1063.
28. Strouse JJ, Takemoto CM, Keefer JR, Kato GJ, Casella JF. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 ; 50(5): 1006-1012.
29. Ataga, KI. Novel therapies in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009 ; (1): 54-61.
30. Kumar R, Qureshi S, Mohanty P, et al. A Short Course of Prednisone in the Management of Acute Chest Syndrome of Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 ; 32(3): e91-e94.
31. Sobota A, Graham DA, Heeney M, Neufeld EJ. Corticosteroids for acute chest syndrome in children with sickle cell disease: Variation in use and association with length of stay and readmission. *Am J Hematol*. 2010 ; 85(1): 24-28.