



F U N D A Ç Ã O
Hemocentro
D E B R A S Í L I A

Condutas em complicações agudas da doença falciforme



www.hemocentro.df.gov.br/falciforme

© 2021 Fundação Hemocentro de Brasília.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Governador: Ibaneis Rocha Barros Junior

Secretário de Saúde: Osnei Okumoto

Presidente da Fundação Hemocentro de Brasília: Bárbara de Jesus Simões

Elaboração: Divisão Técnica e Câmara Técnica de Hematologia e Hemoterapia.

Editoração: Assessoria de Comunicação Social.

1ª edição – junho de 2021.

Fundação Hemocentro de Brasília

Setor Médico Hospitalar Norte, conjunto A, bloco 3.

CEP 70.710-908. Brasília-DF (Asa Norte)

www.hemocentro.df.gov.br

SUMÁRIO

Crise álgica	4
Escala visual analógica (EVA) para avaliação da dor	4
Fluxo de conduta na crise álgica	6
Medicamentos mais usados na crise álgica	7
Síndrome torácica aguda	8
Fluxo de conduta – síndrome torácica aguda	9
Antibióticos recomendados na síndrome torácica aguda	10
Acidente vascular encefálico (AVE)	11
Fluxo de conduta no AVE	12
Priapismo	13
Fluxo de conduta no priapismo	14
Sequestro esplênico	15
Fluxo de conduta no sequestro esplênico	16
Informações complementares	17
Hidratação dos pacientes na urgência	17
Transfusão de hemácias na doença falciforme	17
Transferência para centro de referência	18
Classificação de risco de medicações na gestação - FDA	19
Referências bibliográficas	20

CRISE ÁLGICA

A crise dolorosa aguda é a principal causa das admissões hospitalares. Sua natureza é imprevisível, mas pode ser precipitada por frio, exercício, infecção, desidratação e estresse psicológico.

As crises podem ser leves, moderadas e graves. Deve-se fazer rápida triagem e classificação da intensidade da dor, conforme orientações do Manual de Acolhimento e Classificação de Risco da Secretaria de Estado de Saúde do DF:

Escala visual analógica (EVA) para avaliação da dor

Avaliação da severidade da dor										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ausência de dor, atividades normais, leve desconforto.	Dor leve, não atrapalha as atividades normais. Pouca limitação.			Dor moderada, causa dificuldades. Não realiza algumas atividades.			Dor forte ou incapacitante, não realiza atividades habituais, causa descontrole.			

Escala visual da dor										
Azul	Verde			Amarelo			Laranja			
										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor	Dor leve			Dor moderada			Dor intensa			

Crise de dor leve: Os pacientes com crises leves podem ser tratados no domicílio com utilização de analgésicos orais comuns, anti-inflamatórios não esteroidais (exceto se gestantes ou com alguma contraindicação específica) e opioides leves, além de aumento de ingestão de líquidos.

Crise de dor moderada e intensa: Os pacientes com crises moderadas e graves devem ser encaminhados para unidade de urgência pediátrica, de clínica médica ou de obstetrícia de alto risco no caso das gestantes. **A avaliação diagnóstica deve ocorrer concomitantemente ao tratamento da dor.**

Determine características, sintomas associados, localização e intensidade da dor baseadas no relato do próprio paciente e na observação clínica. Se os sinais e sintomas são atípicos, considerar outras etiologias para a dor (por exemplo, síndrome coronariana aguda, tromboembolismo venoso, reação hemolítica tardia pós-transfusional, etc.)

São sinais e sintomas de alerta relacionados à crise de dor: febre acima de

38°C, desidratação, palidez e/ou icterícia, vômitos recorrentes, urina escura, transfusão recente, dor abdominal, sinais e sintomas neurológicos, dor refratária aos analgésicos comuns.

Inicie a analgesia em até 30 minutos da triagem ou 60 minutos do atendimento na recepção.

Para a escolha terapêutica, considere escala de intensidade de dor, sintomas associados, uso pré-hospitalar de analgésicos pelo paciente e antecedentes de reações adversas. Sempre que possível, use o protocolo analgésico específico do paciente desenhado pelo seu hematologista assistente.

Em pacientes que apresentem **dor moderada a intensa (EVA 4 a 10) e que já receberam analgésicos antes da chegada na emergência, inicie prontamente analgesia com opioides intravenosos** (ou subcutâneos, se houver dificuldade de acesso, conforme a bula).

- Estabeleça hidratação endovenosa (mais informações em "Hidratação dos pacientes na urgência", na página 17).
- Calcule a dose do opioide baseada na dose total usada pelo paciente em domicílio.
- Reavalie o paciente e os sintomas a cada 30-60 minutos até a dor estar sob controle.
- Considere aumento de 25% da dose até que a dor esteja controlada.
- Após atingir o controle algico, mantenha a dose em esquema "de horário".
- Avalie possíveis efeitos adversos e estado de hipersedação.
- Considere redução de dose do opioide apenas após atingir o controle algico, e faça-a gradativamente.

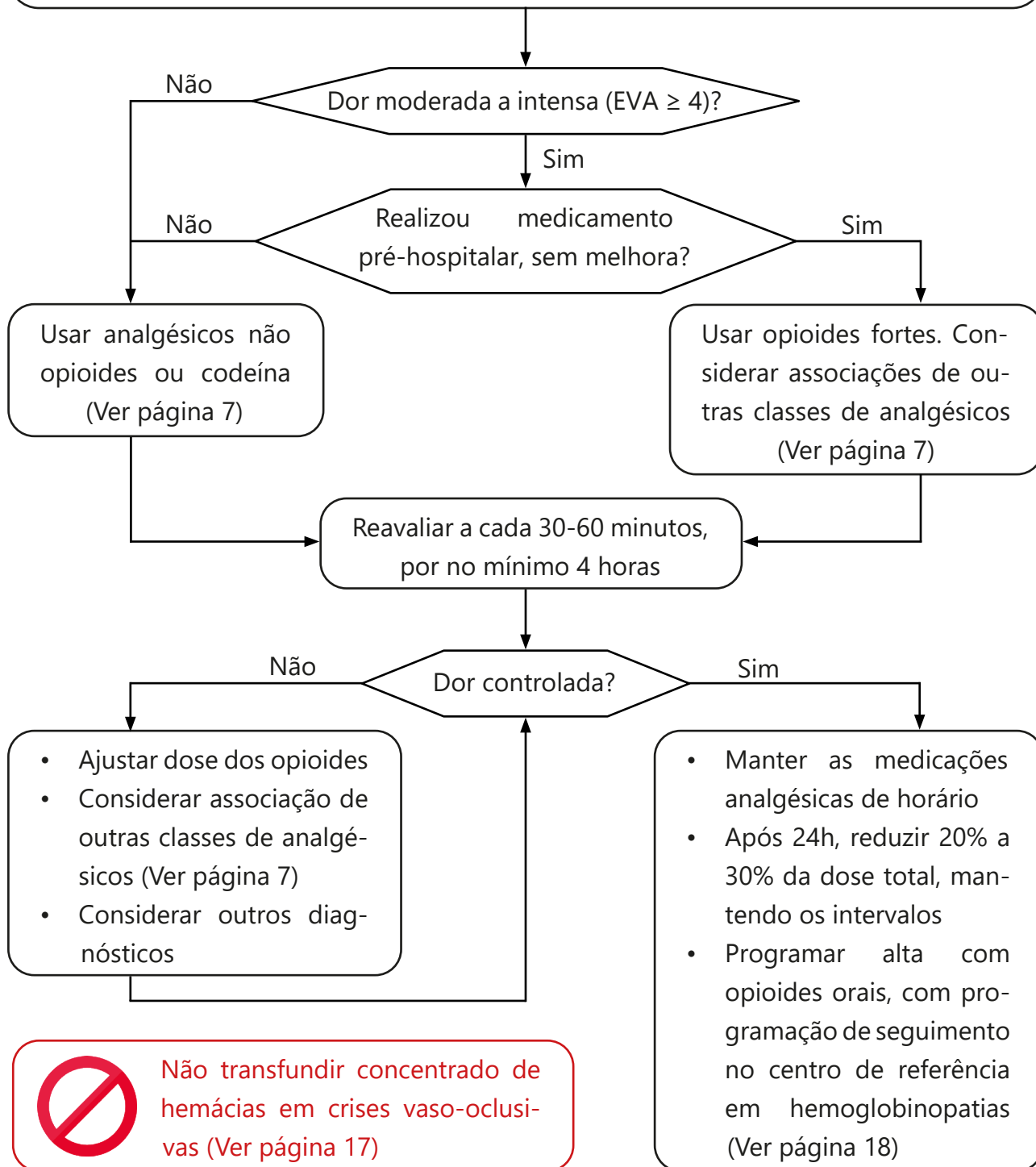
Não transfundir concentrado de hemácias em crises vaso-oclusivas não complicadas (mais informações em "Transfusão de hemácias na doença falciforme", na página 17).

Em pacientes com $SpO_2 < 95\%$ em ar ambiente, administre oxigênio.

Sempre que possível, utilize terapias não farmacológicas adjuvantes (por exemplo, calor local).

Fluxo de conduta na crise álgica

- Aferir sinais vitais e suplementar O₂ se saturação $\leq 95\%$;
- Iniciar analgesia em, no máximo, 30 minutos da admissão. Considerar a experiência prévia dos pacientes e familiares;
- Investigar possíveis fatores desencadeantes, incluindo infecções;
- Realizar hidratação venosa (Ver página 17)
- Classificar o episódio segundo a escala visual analógica (EVA, ver página 4).



Medicamentos mais usados na crise álgica

Medicamento	Dose	Via	Intervalo
Dipirona	- Lactante (>3 meses ou 5kg): 10mg/kg/dose ou 40mg/kg/dia - Pré-escolar: 15-20mg/kg/dia (máx. 1g) - Escolar: 25mg/kg/dose ou 100mg/kg/dose (máx. 2g) - Adulto: 500-1000mg/dose - Gestante: risco B (Ver classificação de risco na página 19)	oral, IV (apenas em >11 meses ou 9kg)	a cada 4-6h
Paracetamol	- Criança: 10mg/kg/dose - Adulto: 500-1000mg/dose - Gravidez: risco B (Ver classificação de risco na página 19)	oral	a cada 4-6h
Diclofenaco de sódio	- Criança: 1mg/kg/dose - Adulto: 50mg/dose - Gravidez: 1º e 2º trimestre: risco C (Ver classificação de risco na página 19), 3º trimestre: evitar	oral	a cada 8-12h
Ibuprofeno	- Criança: 10mg/kg/dose (máx. 40mg/kg/dia) - Adulto: 600mg/dose - Gravidez: 1º e 2º trimestre: risco C; 3º trimestre: contraindicado (Ver classificação de risco na página 19)	oral	a cada 6-8h
Naproxeno	- Criança: 5-10mg/kg/dose - Adulto: 500mg/dose - Gravidez: 1º e 2º trimestre: risco C (Ver classificação de risco na página 19); 3º trimestre: evitar	oral	a cada 12h
Codeína	- Criança: 1,0-1,5mg/kg/dose - Adulto: 30mg/dose - Gravidez: risco B (Ver classificação de risco na página 19)	oral	a cada 4-6h
Morfina	- Criança: 0,05-0,7mg/kg/dose - Adulto: 10-30mg/dose - Gravidez: risco B (Ver classificação de risco na página 19)	oral, EV, SC	a cada 1-4h

SÍNDROME TORÁCICA AGUDA

Doença pulmonar aguda em paciente com doença falciforme de etiologia multifatorial e com alto potencial de gravidade. Sua fisiopatologia compreende infecção bacteriana, sendo comum as bactérias atípicas, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, vírus, infartos, atelectasias, falcização intrapulmonar e embolia gordurosa pulmonar.

Considere o diagnóstico de síndrome torácica aguda em paciente com doença falciforme que apresente agudamente febre, dor torácica, hipoxemia, sibilância, tosse ou dispneia, geralmente associadas a novo infiltrado pulmonar.

Solicite avaliação radiológica do tórax (radiografia simples já é suficiente) e monitore oximetria de pulso. Na criança, achados radiológicos anormais não são obrigatórios para confirmação do diagnóstico. Achados laboratoriais, como queda nos níveis de hemoglobina, plaquetas e queda na saturação de O₂ são comuns.

O paciente com síndrome torácica aguda tem indicação formal de internação hospitalar, dado o risco de rápido desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda e falência de múltiplos órgãos.

Trate o paciente com combinação antibiótica de cefalosporina de 3ª geração venosa e macrolídeo oral ou endovenoso, além de oxigenoterapia suplementar com objetivo de manter SpO₂ >95%.

Solicite a coleta de hemoculturas prontamente e preferencialmente antes do início do tratamento antibiótico, e o adeque conforme o resultado do exame.

Administre concentrado de hemácias aos pacientes com síndrome torácica aguda e queda de hemoglobina >1g/dL em relação ao valor basal e/ou hipoxemia. Nos casos de hematócrito superior a 25%, considere a realização de exsanguineo-transfusão.

Considere a também a realização de exsanguineo-transfusão precoce nos pacientes que apresentam sinais de gravidade, como: piora do quadro a despeito da transfusão simples, envolvimento multilobar na avaliação radiológica do pulmão, complicações neurológicas, ocorrência de hipoxemia, de taquipneia ou de queda progressiva de hemoglobina.

Utilize terapêutica com broncodilatadores se há sinais clínicos de broncoespasmo ou histórico de asma.

Realize a trombopprofilaxia medicamentosa, dado o alto risco de eventos tromboembólicos nesta população. Considere o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar em pacientes com dor pleurítica atípica (ex. unilateral e ventilatório-dependente) e/ou que não melhoram com as medidas iniciais. Solicite angiotomografia de tórax para descartar o diagnóstico. A realização de exame de d-dímero não tem valor diagnóstico, visto que pacientes com doença falciforme normalmente já apresentam valores elevados secundários à doença de base.

A hidratação venosa é parte importante do tratamento. Entretanto, deve-se evitar a hiper-hidratação e o balanço hídrico positivo, a fim de prevenir congestão pulmonar e agravamento do quadro.

É importante a realização de analgesia efetiva, a fim de se prevenir a hipóxia e hipercapnia relacionadas à restrição ventilatória pela dor.

O tratamento adjuvante com fisioterapia ventilatória deve ser instituído assim que possível.

Fluxo de conduta – síndrome torácica aguda

- Sempre internar
- Monitorar sinais vitais, oximetria de pulso e suplementar O_2 para manter saturação $O_2 > 95\%$
- Realizar exame de imagem do tórax
- Colher exames, incluindo amostras para a agência transfusional
- Solicitar hemoculturas e iniciar antibioticoterapia contendo cefalosporina de 3ª geração EV + macrolídeo VO/EV (Ver página 10)
- Usar broncodilatadores inalatórios em doses habituais se broncoespasmo
- Realizar analgesia, se dor (Ver manejo da crise álgica na página 6)
- Instituir trombo-profilaxia medicamentosa
- Iniciar acompanhamento de fisioterapia respiratória

Realizar hidratação venosa (Ver página 17)



Está contraindicada a hiper-hidratação, devido ao risco de congestão pulmonar

- Realizar transfusão de concentrado de hemácias filtrada e, se possível, fenotipada se $Ht < 25\%$. Na criança 10ml/kg, até o limite de 300ml por transfusão. No adulto, iniciar com 1 CH e reavaliar após a transfusão.
- Exsanguíneo-transfusão parcial se níveis de $Ht > 25\%$ (para evitar hiperviscosidade), se quadro grave (saturação $O_2 < 90\%$) ou se piora clínica a despeito da transfusão simples (Ver página 17)
- Considerar transferência para centro de referência em hemoglobinopatias (Ver página 18)

Antibióticos recomendados na síndrome torácica aguda

CLASSE	MEDICAMENTO	DOSE
Cefalosporina de 3ª geração	Ceftriaxona	• Crianças: 75mg/kg/dia (máx. 4g) a cada 12h • Adultos: 1 a 2g a cada 12h • Gestantes: risco B (Ver classificação de risco na página 19)
	Cefotaxima	• Crianças: 150-200mg/kg/dia, divididos a cada 6-8h • Adultos: 2g a cada 6-8h • Gestantes: risco B (Ver classificação de risco na página 19)
+		
Macrolídeos	Eritromicina	• Crianças: 30-50mg/kg/dia (máx. 2g) VO divididos a cada 6h • Adultos: 500mg VO a cada 6h • Gestantes: contraindicada – risco D (Ver classificação de risco na página 19)
	Claritromicina	• Crianças: 15/kg/dia EV divididos a cada 12h • Adultos: 500mg EV a cada 12h • Gestantes: risco B (Ver classificação de risco na página 19)
	Azitromicina	• Crianças: 30mg/kg/dia EV/VO 1x/dia • Adultos: 1000mg EV/VO 1x/dia • Gestantes: risco B (Ver classificação de risco na página 19)
Observações	1. A cefalosporina pode ser substituída por clindamicina em caso de alergia. 2. Em pacientes graves, considerar associação de vancomicina.	

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)

É uma das mais graves complicações da doença falciforme, podendo ocorrer em até um quinto dos pacientes. O AVE pode se apresentar como ataque isquêmico transitório, infarto silencioso, acidente vascular isquêmico ou hemorrágico. A patogênese da vasculopatia cerebral da doença falciforme é multifatorial e relacionada a injúria endotelial pelo fluxo sanguíneo alto e turbulento, aderência aumentada das hemácias, hipóxia e depleção de óxido nítrico causado pela hemoglobina livre liberada na hemólise intravascular.

O AVE isquêmico é o mais comum e ocorre nas áreas irrigadas pelas artérias cerebrais do polígono de Willis.

O AVE hemorrágico, mais frequente na idade adulta, tem como causa mais comum ruptura de aneurismas que normalmente são formados quando há hiperplasia íntima com diminuição do lúmen, estenose e oclusão de grandes artérias. As hemorragias podem ocorrer também devido a formação de massa de pequenos vasos friáveis em resposta a estenose ou oclusão de vasos maiores (vasculopatia Moyamoya).

Para pacientes com doença falciforme apresentando cefaleia intensa ou persistente, alterações do nível de consciência, distúrbios agudos da fala ou motricidade ou crise convulsiva, deve-se solicitar avaliação emergencial da neurologia e tomografia computadorizada de crânio sem contraste.

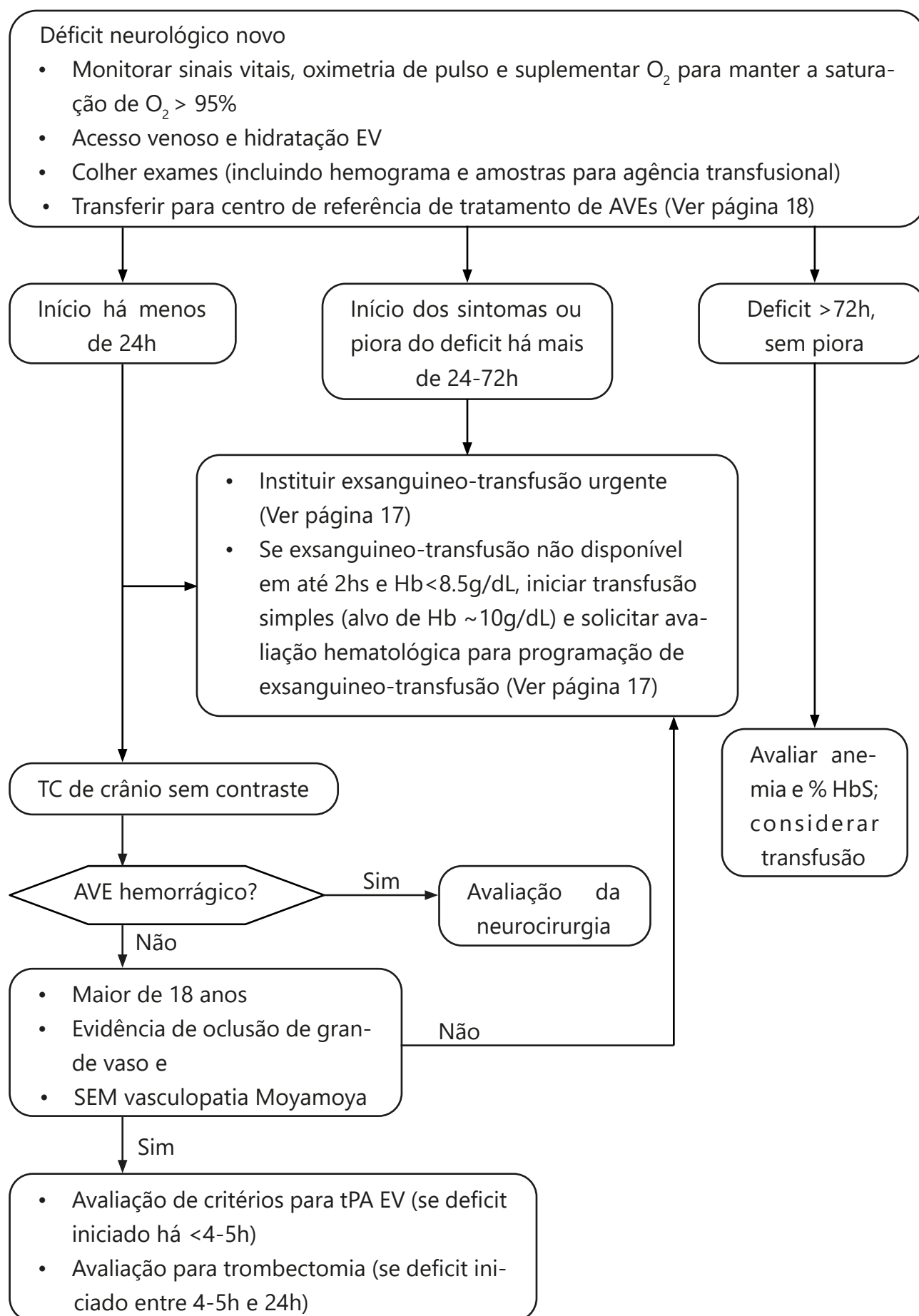
Pacientes adultos (>18 anos) com sinais de oclusão de grandes vasos e sem vasculopatia Moyamoya devem ser avaliados pela neurologia quanto aos critérios de indicação de trombólise com tPA ou de trombectomia. A realização desses procedimentos não devem atrasar a instituição da terapia transfusional.

Com o auxílio de hematologista ou hemoterapeuta, **solicite exsanguineo-transfusão manual ou por aférese nos casos confirmados e nos de alta suspeição de acidente vascular encefálico isquêmico (incluindo acidentes isquêmicos transitórios)**. Caso a exsanguineo-transfusão não possa ser iniciada em até duas horas, deve-se instituir transfusão simples (se $Hb < 8,5g/dL$), com alvo de $Hb \sim 10g/dL$.

Em pacientes com achados radiológicos de acidente vascular encefálico hemorrágico, solicite avaliação neurocirúrgica imediata.

Quando houver condições de alta hospitalar, encaminhar o paciente para o centro de referência em hemoglobinopatias para entrada em programa de transfusões crônicas como profilaxia secundária.

Fluxo de conduta no AVE



PRIAPISMO

O priapismo é a ereção persistente e dolorosa do pênis. Pode ocorrer na doença falciforme em todas as faixas etárias, sendo mais frequente após os 10 anos de idade.

Em mais de 95% dos casos, ocorre por baixo fluxo (conhecido como isquêmico ou veno-oclusivo). Episódios recorrentes com duração menor de 3h são preditivos de eventos de maior risco. Uma minoria dos casos (<5%) ocorre por alto fluxo; nesses casos, a ereção costuma ser não completa e não dolorosa. A distinção pode também ser feita por gasometria do sangue aspirado do corpo cavernoso ou doppler.

Episódios com duração maior que 4h são de especial preocupação pelo aumento do risco de lesão tecidual e devem ser abordados pela urologia.

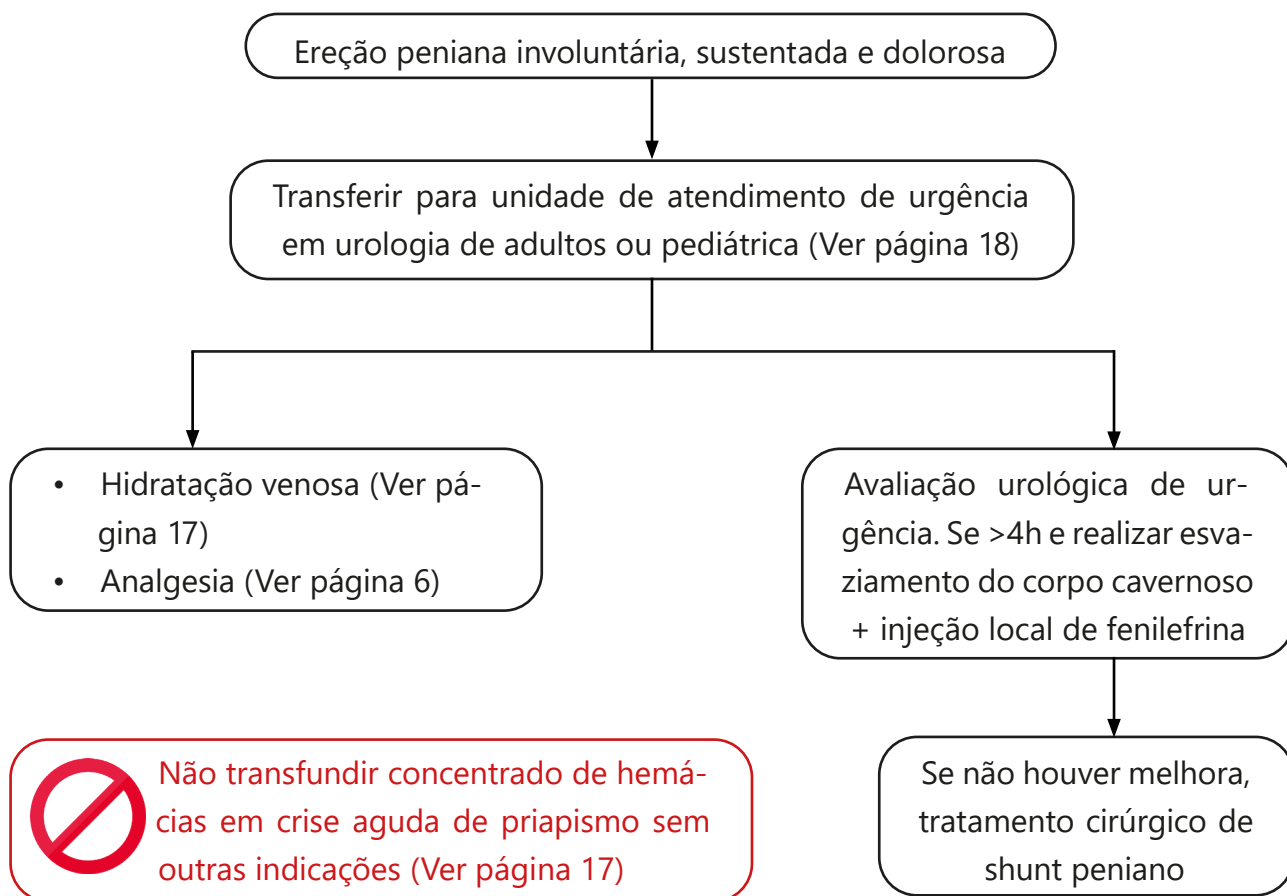
Em pacientes com priapismo, inicie hidratação oral vigorosa ou hidratação venosa, analgesia adequada e solicite avaliação imediata da urologia.

Não use terapia transfusional para o tratamento inicial do priapismo, exceto em situações de necessidade de transfusão simples por anemia sintomática concomitante.

Não há benefício evidente para a terapia de exsanguineo-transfusão nesses casos, existindo inclusive relatos de ocorrência da síndrome ASPEN (Association of Sick Cell Disease, Priapism, Exchange transfusion, and whole or partial Neurological events), isto é, de eventos neurológicos relacionados à ocorrência de priapismo e tratamento com transfusão de troca em pacientes com doença falciforme.

Solicite avaliação da hematologia ou hemoterapia para possível manejo transfusional nos casos de refratariedade das abordagens farmacológica e cirúrgica.

Fluxo de conduta no priapismo



SEQUESTRO ESPLÊNICO

É a segunda causa mais comum de óbito em crianças com doença falciforme e menores de 5 anos de idade. A etiologia é desconhecida; contudo, infecções virais parecem preceder a maioria dos episódios.

Considere a possibilidade de sequestro esplênico nos pacientes, sobretudo pediátricos, que apresentam súbita esplenomegalia associada à queda de pelo menos dois pontos no valor de hemoglobina basal e plaquetopenia. O quadro clínico inicial já pode ter sinais de choque.

A hospitalização deve ser imediata. Inicie prontamente hidratação venosa com soro fisiológico 0,9%, tendo em vista a possibilidade de rápida progressão do quadro clínico para o choque hipovolêmico. Institua terapêutica urgente de transfusões de concentrado de hemácias (Ver "Transfusão de hemácias na doença falciforme", na página 17).

Como o sequestro esplênico agudo tem índice de recorrência de até 50%, a esplenectomia já está indicada após o primeiro evento.

Após melhora do quadro, encaminhar o paciente para acompanhamento hematológico. O programa de transfusão crônica pode reduzir risco de recorrência e pode ser estratégia utilizada em crianças que sofreram sequestro antes dos dois anos de idade, até a execução da esplenectomia.

Os responsáveis pela criança devem receber orientações de como palpar o baço e detectar seu aumento de volume, além de procurarem a unidade de emergência mais próxima imediatamente na suspeita clínica.

Fluxo de conduta no sequestro esplênico

Aumento do volume esplênico e anemia súbitos; pode estar acompanhado de instabilidade hemodinâmica



- Sempre internar
- Monitorar sinais vitais, oximetria de pulso e suplementar O_2 para manter saturação $O_2 > 95\%$
- Colher exames, incluindo reticulócitos e amostra para a agência transfusional
- Realizar expansão volumétrica com solução fisiológica
- Iniciar correção da volemia e da massa eritrocitária por meio de transfusão urgente (Ver página 17)



Sinais de alerta:

Rápido aumento do volume esplênico e queda da Hb para $< 6\text{g/dl}$ ou 2g abaixo do basal. Tais pacientes podem apresentar choque hipovolêmico e evoluir para óbito em poucas horas.

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

Hidratação dos pacientes na urgência

Em pacientes euvolêmicos incapazes de ingerir líquidos, mantenha hidratação venosa em 1,5 a 2 vezes a necessidade diária, evitando a hiper-hidratação. Lembrar que pacientes falciformes não concentram urina e estão em risco de desidratação quando não ingerem líquidos adequadamente. Nos adultos, verificar hipótese clínica de disfunção cardíaca.

Transfusão de hemácias na doença falciforme

A transfusão de hemácias no tratamento da doença falciforme tem dois objetivos:

- Melhorar o transporte de oxigênio aos tecidos, nos casos de queda importante dos níveis basais de hemoglobina;
- Aumentar o percentual de hemoglobina normal, reduzindo proporcionalmente a quantidade de hemoglobina S circulante (e, assim, aliviando eventos vaso-oclusivos).

Entretanto, a transfusão de sangue traz consigo efeitos deletérios que têm especial importância no contexto do tratamento da doença falciforme:

- Hemocromatose transfusional, resultado da sobrecarga de ferro relacionada às múltiplas transfusões necessárias ao longo da vida do paciente;
- Aloimunização contra antígenos eritrocitários, ou seja, a formação de anticorpos direcionados contra antígenos expressos na superfície das hemácias dos doadores de sangue;
- Autoimunização, isto é, formação de anticorpos direcionados contra antígenos eritrocitários do próprio paciente pela estimulação do sistema imune do receptor;
- Aumento da viscosidade sanguínea, sobretudo em pacientes com valor de hemoglobina superior a 10g/dL.

Portanto, o uso racional do sangue para estes pacientes é essencial.

As transfusões de hemácias nessa população devem ser, idealmente, filtradas, com o intuito de prevenir a ocorrência de reações febris não hemolíticas e a aloimunização para o HLA (importante nos casos dos pacientes candidatos a transplante alogênico de medula óssea), e fenotipadas no mínimo para os sistemas de antígenos eritrocitários Rh e Kell (os mais frequentemente envolvidos na aloimunização eritrocitária).

Vale lembrar que, nas situações de emergência em que a necessidade de transfusão é imperiosa, é aceitável a transfusão de hemácias sem esses cuidados, sobretudo se todos os testes pré-transfusionais são compatíveis.

As transfusões de concentrados de hemácias podem ser simples ou de troca (exsanguíneo-transfusão parcial). Nas situações de urgência, esta última é recomendada quando há necessidade de redução rápida da HbS para alívio das manifestações vaso-oclusivas graves (alvo de HbS entre 15-20%) ou quando há risco de hiperviscosidade (tipicamente com hematócrito basal >25%). Quando Ht<25% e indicação de transfusão simples, o alvo de Hb deve ser de ~10g/dL.

Dose: o volume de hemácias nas transfusões simples é de 10 ml/kg, até o limite máximo de 300ml por transfusão. Sempre reavaliar clinicamente após cada transfusão.

Seguem abaixo algumas situações clínicas em que a transfusão de hemácias pode estar indicada, e situações em que ela normalmente não é utilizada:

INDICAÇÃO	MODALIDADE DE TRANSFUÇÃO
Crise álgica não complicada	Não
Priapismo	Não
Anemia assintomática	Não
Insuficiência renal aguda (exceto em falência múltipla de órgãos)	Não

INDICAÇÃO	MODALIDADE DE TRANSFUÇÃO
Anemia sintomática	Simple
Crise aplásica	Simple
Falência múltipla de órgãos	Simple ou de troca
Colestase intra-hepática	Simple ou de troca
Sequestro hepático	Simple ou de troca
Síndrome torácica aguda com queda de Hb > 1 ponto	Simple
Síndrome torácica aguda grave (SpO ₂ < 90%)	Transfusão de troca
Acidente vascular cerebral isquêmico	Transfusão de troca
Sequestro esplênico com anemia importante	Simple

Transferência para centro de referência

Avalie a necessidade de suporte hematológico especializado nos centros de referência da Secretaria de Saúde do DF, conforme definido pela [Portaria SES-DF 1.310/2018](#): HMIB, HRAN, HRT, HRC, HRG e HRS. Todos estes também são hospitais de referência para o atendimento de pacientes gestantes com anemia falciforme.

O Hospital de Base do Distrito Federal é responsável pelo atendimento dos casos de urgência/emergência com necessidade de avaliação e seguimento das especialidades médicas de urologia, neurologia, neurocirurgia, cardiologia, hemodinâmica, hepatologia, ortopedia e oftalmologia.

As internações de pacientes pediátricos ocorrem nas unidades de pediatria do HRAN, HRC, HRT, HMIB e HRS para crianças e adolescentes com até 17 anos, 11 meses e 29 dias.

Classificação de risco de medicações na gestação - FDA

CATEGORIA	DEFINIÇÃO
A	Estudos adequados feitos em mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto durante o primeiro trimestre da gravidez e não há indícios de risco nos trimestres subsequentes.
B	Estudos com animais demonstraram risco para o feto, mas não há estudos adequados realizados em mulheres grávidas ou estudos realizados com animais que enfatizem efeito adverso, mas pesquisas adequadas realizadas com mulheres grávidas não evidenciaram risco para o feto durante o primeiro trimestre e não há indícios de risco nos trimestres subsequentes.
C	Estudos com animais demonstraram efeito adverso para o feto, mas não há estudos adequados realizados em seres humanos; os benefícios do emprego da droga em mulheres grávidas podem ser aceitáveis, apesar dos riscos potenciais. Ou não há estudos de reprodução animal ou não há estudos adequados realizados em seres humanos.
D	Há indícios de risco para o feto humano, mas os benefícios potenciais do emprego da droga em mulheres grávidas podem ser aceitáveis, apesar dos riscos potenciais.
X	Estudos realizados com animais ou seres humanos demonstraram anomalias fetais ou os relatórios sobre reações adversas indicam sinais de risco para o feto. O risco do emprego da droga em mulheres grávidas é obviamente mais alto do que qualquer possível benefício.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams RJ et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood*. 2004; 103:3689–94.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Eventos Agudos em Doença Falciforme - Brasília: editora do Ministério da Saúde, 2009.

Chou ST. Transfusion Therapy for Sick Cell Disease: a Balancing Act. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;439-46

DeBaun et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Advances* 2020; 4(8):1554-1588.

Enniful-Eghan H et al. Transcranial Doppler Screening and Prophylactic Transfusion Program Is Effective in Preventing Overt Stroke in Children With Sickle Cell Disease. *J. Pediatr*. 2010; 157:479-84.

Fernandes AP et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr*. 2010; 86:279-84.

Fullerton HJ et al Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;104:336–9

Fundação Hemominas. Protocolo para Portadores de Síndromes Falciformes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Ministério da Saúde; 2002.

Heeney M et al. The acute chest syndrome in children and adolescents with sickle cell disease. www.uptodate.com <acesso em 08 de maio de 2021>

National Institutes of Health - Evidence-based Management of Sickle Cell Disease. 2014 Expert Panel Report. www.nhlbi.nih.gov/guidelines

Olujohungbe A et al. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Brit J Haematol* 2013; <https://doi.org/10.1111/bjh.12199>

Portaria SES/DF No. 1310. DODF de 04/12/2018

Portaria SES/DF No. 292. DODF de 31/10/2013.

Rezende PV et al. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2009; 85:163-9.

Secretaria da Saúde do Distrito Federal. Manual de Acolhimento e Classificação de Risco SES-DF - www.saude.df.gov.br

Uzoma A et al. How I Treat Priapism. *Blood* Junho de 2015, Vol 125, 23.