



## **Anemia falciforme e infecções**

### *Sickle cell disease and infection*

**Dayana V. P. Di Nuzzo<sup>1</sup>, Silvana F. Fonseca<sup>2</sup>**

#### **Resumo**

**Objetivo:** A alta prevalência de anemia falciforme em nosso meio e a elevada morbimortalidade por infecções associada a esta condição estimularam a realização deste artigo de revisão.

**Fonte de dados:** Realizamos uma revisão bibliográfica no banco de dados MEDLINE no período de 1986 até 2003. Foram encontradas cerca de 600 referências sobre o tema, sendo selecionados 35 artigos, os quais, aliados a capítulos de dois livros-textos, compuseram esta revisão.

**Síntese dos dados:** Neste artigo, além de informações gerais a respeito da doença falciforme, são abordados alguns tópicos sobre as infecções mais frequentemente observadas no paciente com anemia falciforme, assim como a profilaxia medicamentosa e imunizações disponíveis.

**Conclusões:** Esta é uma revisão que visa fornecer à comunidade pediátrica informações sobre o binômio anemia falciforme e infecções, a fim de minimizar suas complicações nesta comunidade específica.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(5):347-54: Anemia falciforme, infecção, penicilina, imunização.*

#### **Abstract**

**Objective:** To discuss the high prevalence of sickle cell disease in our environment and the increased morbidity and mortality as a result of infection associated with this condition.

**Sources of data:** Review of MEDLINE from 1986 to 2003. We found around 600 references about the subject. Thirty-five journal articles were reviewed, in addition to chapters in two text books.

**Summary of the findings:** We discuss general information concerning sickle cell disease as well as a few topics about the most frequently observed infections in these patients. Drug prophylaxis and immunizations are also covered.

**Conclusions:** This review hopes to provide the pediatric community with information concerning the association between sickle cell disease and infections, so as to minimize the occurrence of complications.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(5):347-54: Sickle cell disease, infection, penicillin, immunization.*

#### **A doença falciforme**

Doença de caráter genético, descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick<sup>1,2</sup>, freqüente, mas não exclusiva, em indivíduos de origem africana, é originada por uma mutação no cromossomo 11<sup>2</sup> que resulta na substituição de um ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia  $\beta$  da globina, dando origem à hemoglobina S. Os eritrócitos cujo conteúdo predominante é a hemoglobina S assumem, em condições de hipóxia, forma semelhante à de uma foice – daí o nome falciforme –, decorrente da polimerização da hemoglobina S<sup>3,4</sup>.

Os glóbulos vermelhos em forma de foice não circulam adequadamente na microcirculação, resultando tanto em obstrução do fluxo sanguíneo capilar como em sua própria destruição precoce. Este mecanismo fisiopatológico acarreta graves manifestações clínicas, com maior freqüência após os 3 meses de idade (Tabela 1)<sup>3</sup>. Durante os 6 primeiros meses de vida, esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido aos altos níveis de hemoglobina F<sup>1</sup>.

O gene da hemoglobina S é um gene de alta freqüência em toda a América, e no Brasil é mais freqüente nas regiões sudeste e nordeste<sup>5</sup>. Na África Equatorial, 40% da população é portadora, e a doença falciforme atinge uma prevalência de 2 a 3% da população<sup>1</sup>. As hemoglobinopatias constituem uma das principais e mais freqüentes doenças genéticas que acometem seres humanos; e, dentre elas, a anemia falciforme é a doença hereditária mais prevalente no Brasil<sup>5,6</sup>, chegando a acometer 0,1 a 0,3% da população negra, com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população, devido ao alto grau de miscigenação em nosso país<sup>5</sup>. De fato, estudos populacionais têm demonstrado a crescente presença de hemoglobina S em indivíduos caucasóides<sup>6</sup>.

1. Pediatra. Professora substituta da disciplina de Medicina da Adolescência, Departamento de Pediatria, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

2. Hematologista infantil. Professora adjunta, UFBA, Salvador, BA.

Este artigo é dedicado a Maria de Lourdes Santos Pardo - *in memoriam*.

Artigo submetido em 16.01.04, aceito em 31.03.04.

**Como citar este artigo:** Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:347-54.

**Tabela 1** - Manifestações clínicas da doença falciforme

---

Vaso-oclusão
Necrose avascular da medula óssea (crises algicas/síndrome mão-pé/necrose da cabeça do fêmur)
Filtração esplênica alterada (aumento do risco de infecções por germes encapsulados)
Fibrose esplênica progressiva
Osteomielite
Síndrome torácica aguda
Vasculopatia cutânea (úlceras crônicas)
Priapismo
Retinopatias proliferativas
Acidente vascular encefálico
Acometimento renal (tubulopatia/insuficiência renal crônica)
Seqüestro de glóbulos vermelhos (agudo ou crônico)
Crescimento e desenvolvimento puberal atrasados
Hemólise
Anemia (Hb entre 6 e 9 g/100 ml)
Hiperbilirrubinemia, icterícia e pigmento biliar
Expansão da medula óssea
Crise de aplasia induzida pelo parvovírus humano B19

---

Adaptada<sup>1,2,4</sup>

A porcentagem de mortalidade entre crianças menores de 5 anos com anemia falciforme é de cerca de 25 a 30%, e a maioria das mortes neste grupo é secundária a infecções fatais, seqüestro esplênico ou crises aplásticas<sup>2</sup>.

Embora as maiores taxas de mortalidade ocorram nos 2 primeiros anos de vida, a inclusão obrigatória da pesquisa de hemoglobinopatias no exame de triagem neonatal (teste do pezinho) vem demonstrando ser um passo importante para a diminuição dessas taxas, pois permite a identificação precoce desses indivíduos e a conseqüente introdução de profilaxia adequada e seguimento ambulatorial regular<sup>2,4,6</sup>.

A atual expectativa de vida para a população americana com anemia falciforme é de 42 anos para homens e 48 anos para mulheres<sup>7,8</sup>. Embora muito superior aos 14,3 anos de 3 décadas atrás, esta ainda se encontra muito aquém da expectativa de vida para a população geral, o que evidencia a necessidade de maiores investimentos e progressos no tratamento desses pacientes<sup>7</sup>.

O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme é feito através de eletroforese de hemoglobina, focalização iso-elétrica ou cromatografia líquida de alta performance (HPLC). As cadeias  $\beta$  globínicas são detectáveis em fase precoce da vida fetal, a partir da 10<sup>a</sup> a 12<sup>a</sup> semana de gravidez, o que possibilitaria o diagnóstico pré-natal da anemia falciforme<sup>3</sup>.

A doença falciforme manifesta-se em indivíduos homocigóticos para a hemoglobina S e em combinação com outras hemoglobinas anormais, o que pode resultar em doença falciforme com diversos graus de gravidade: coherança com um gene da hemoglobina C (SC), um gene da  $\beta^+$  talassemia (SAF), ou um gene da  $\beta^0$  talassemia (SF), em ordem decrescente de frequência<sup>3</sup>.

## Doença falciforme e infecção

As infecções são as complicações mais freqüentes nos indivíduos com anemia falciforme<sup>1</sup>.

Observa-se, na primeira infância, uma esplenomegalia decorrente da congestão na polpa vermelha pelo seqüestro de eritrócitos falcizados nos cordões esplênicos e sinusóides, que evolui com a formação de trombose e infartos, culminando com a atrofia e fibrose do órgão. Este fenômeno, denominado de auto-esplenectomia, ocorre geralmente até os 5 anos de idade<sup>7,8</sup>. Entretanto, mesmo antes da auto-esplenectomia, a capacidade fagocítica mediada por opsoninas e a produção de anticorpos são afetadas em conseqüência da persistente agressão esplênica<sup>9</sup>, levando à asplenia funcional, que se torna permanente em torno do sexto ao oitavo ano de vida<sup>10</sup>.

Como conseqüência da asplenia, haverá uma maior susceptibilidade a infecções por organismos encapsulados, notadamente o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e o pneumococo<sup>10,11</sup>. O risco de infecção por este último em crianças com anemia falciforme menores de 5 anos é aproximadamente 30 a 100 vezes maior que em crianças saudáveis<sup>10</sup>. Essas infecções, acompanhadas de acidose, hipóxia e desidratação, podem desencadear e/ou intensificar as crises de falcização, já que favorecem a produção de citocinas inflamatórias, aumentando, assim, a expressão das moléculas de adesão endoteliais e a adesão das células falciformes e dos polimorfonucleares no endotélio vascular. Nessas condições, forma-se um círculo vicioso perigoso para o paciente, que pode ser letal se não tratado adequadamente. Este fato justifica a busca por profilaxia e abordagem eficazes.

Foi observado, ainda, nos pacientes com anemia falciforme, um risco 25 vezes maior de desenvolver infecções por salmonelas, especialmente em crianças maiores e adultos<sup>12</sup>. Abaixo de 3 anos de idade, ainda predominam as infecções causadas pelo pneumococo e pelo Hib<sup>12,13</sup>.

## Infecção viral e aplasia medular

Alguns tipos de vírus estão associados à crise aplástica transitória em pacientes com anemia falciforme – com especial ênfase, o parvovírus B19<sup>14</sup>. Seu principal alvo é a célula eritróide imatura.

Uma vez que os pacientes portadores de anemias hemolíticas crônicas têm uma acentuada hiperplasia compensatória da série eritróide, a infecção pelo parvovírus B19, além de outros vírus, promove uma destruição das células eritróides imaturas, com conseqüente parada da produção de glóbulos vermelhos, levando a uma acentuação da anemia já existente. Leucócitos e plaquetas geralmente não são afetados, mas ocasionalmente pode-se notar leucopenia e/ou trombocitopenia, com possível presença de linfócitos atípicos e eosinofilia<sup>15</sup>.

A transmissão se dá através das vias aéreas superiores, hemoderivados e transmissão vertical durante a gestação. O período de incubação varia de 9 a 17 dias<sup>14</sup>.

Os pródromos possíveis são: febre, mal-estar, dores e sintomas gastrointestinais e respiratórios leves. Exan-

tema pode ocorrer em 23% dos pacientes, sendo de difícil visualização nos pacientes melanodermas e, portanto, na maioria dos indivíduos com anemia falciforme. O período prodromico é seguido por importante queda do hematócrito e grave reticulocitopenia<sup>14</sup>.

A crise aplástica persiste por cerca de 10 a 12 dias<sup>15</sup> e ocorre mais comumente no inverno e na primavera, com picos de incidência a cada 2 a 3 anos<sup>14</sup>. Sua prevalência aumenta com a idade, variando de 2 a 10% em crianças menores de 5 anos e de 40 a 60% em adultos maiores de 20 anos<sup>16</sup>.

Recentemente, tem sido observada a ocorrência de síndrome nefrótica durante a infecção pelo parvovírus B19 ou dentro de 6 semanas após a mesma. Há também relatos de complicações cérebro-vasculares, tais como acidente vascular encefálico concomitante ao episódio de anemia aguda, meningite, encefalite e vasculite<sup>17</sup>.

O diagnóstico etiológico específico é realizado através de testes sorológicos e/ou isolamento do vírus em tecidos ou sangue. Os testes utilizados são: pesquisa de IgG e IgM por métodos imunoenzimáticos, radioimunoensaio e imunofluorescência, detecção do vírus por hibridização *in situ*, reação em cadeia de polimerase (PCR) ou microscopia eletrônica<sup>14</sup>.

O tratamento básico consiste em transfusão de hemácias. A utilização de imunoglobulinas, uma boa fonte de anticorpos neutralizantes, pode ser recomendada para pacientes imunossuprimidos graves<sup>16</sup>. A recuperação da medula ocorre em 7 a 10 dias, e crises recorrentes não têm sido descritas<sup>3,14,17</sup>.

### Infecções bacterianas mais comuns

Os principais agentes etiológicos associados a episódios de infecção bacteriana invasiva nos indivíduos com anemia falciforme, em ordem decrescente de frequência, são: *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp*, Hib, *Escherichia coli* e *Klebsiella spp*<sup>18</sup>.

O pneumococo e o Hib incidem predominantemente em crianças até os 5 anos de idade, sendo incomuns após esta faixa etária. Este último agente acomete mais crianças do sexo masculino<sup>18</sup>.

A salmonela não tem qualquer predileção por faixa etária, mas é notado um acréscimo na sua incidência linearmente com o aumento da idade<sup>18</sup>.

A *Klebsiella* e a *Escherichia coli* incidem predominantemente após os 10 anos de idade, principalmente após os 20 anos<sup>18</sup>.

É extremamente importante lembrar que qualquer infecção bacteriana no indivíduo com anemia falciforme tem grande potencial de evoluir para sepse, muitas vezes com êxito letal, se não for identificada e tratada precocemente.

### Vias aéreas

Otite média aguda pode ser comumente observada, tendo como principal etiologia o pneumococo<sup>19,20</sup>.

Pneumonias por pneumococos, Hib e salmonelas são freqüentes. Os dois primeiros agentes citados são especialmente mais prevalentes e graves em crianças menores de 5 anos, principalmente lactentes<sup>20</sup>. Uma causa infecciosa incluindo bactérias atípicas pode ocorrer em qualquer idade<sup>21</sup>.

Pode ocorrer infecção secundária de áreas enfartadas no parênquima pulmonar na síndrome torácica aguda<sup>22</sup>, que apresenta manifestações clínicas semelhantes às da pneumonia, como febre, tosse, dispnéia e dor pleural. A síndrome torácica aguda é a segunda causa mais comum de internamentos hospitalares em todos os grupos etários de indivíduos com anemia falciforme<sup>21</sup>. Na síndrome torácica aguda, a utilização de antibióticos geralmente não desencadeia uma melhora rápida, e a evolução é freqüentemente desfavorável<sup>3</sup>.

### Sistema ósteo-articular

A necrose da medula óssea, secundária ao infarto ósseo, predispõe o paciente com anemia falciforme a complicações como osteomielites e artrites sépticas<sup>12,23</sup>. Essas complicações são mais comuns no sexo masculino (2:1), sendo rara sua ocorrência abaixo de 1 ano de idade<sup>24</sup>.

Os achados clínicos mais comuns são dor, edema, calor, rubor, sensibilidade local aumentada e febre (temperatura acima de 38,2 °C). Exames laboratoriais podem mostrar leucocitose (acima de 15.000/mm<sup>3</sup>) e velocidade de hemossedimentação aumentada<sup>24</sup>. Muitas vezes o diagnóstico diferencial entre osteomielite e infarto ósseo é difícil<sup>21</sup>, pois seus sinais clínicos são semelhantes. Febre alta com calafrios e aspecto toxemiado aumentam a suspeita de osteomielite, devendo-se manter vigilância nesses casos. Radiografias simples são de valor relativamente limitado no diagnóstico diferencial entre infecção ósteo-articular e infarto ósseo<sup>24</sup>, exceto quando se observa elevação periosteal na área dolorosa, o que favorece o diagnóstico de osteomielite. Exames de imagem mais sofisticados, como cintilografia óssea ou ressonância magnética, têm uma maior sensibilidade no diagnóstico precoce de osteomielite. A realização de culturas é recomendada (sangue, aspirado ósteo-articular), e, eventualmente, indica-se biópsia óssea da área acometida.

O agente etiológico mais freqüentemente isolado nos casos de osteomielite na maioria das séries é a salmonela (57%), ocorrendo também casos por *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *β-streptococcus/Klebsiella* e *Escherichia coli/Enterococcus*<sup>25</sup>.

Observa-se uma maior predisposição à osteomielite por salmonela em pacientes com anemia falciforme do que na população geral. Na osteomielite causada pela salmonela, foi documentado o freqüente envolvimento de múltiplos locais no osso, em contraste com outras etiologias<sup>12</sup>.

Nos casos de artrite séptica, não há indícios de maior predisposição a determinado patógeno, embora o estreptococo pareça ser mais prevalente<sup>24</sup>.

O tratamento consiste em irrigação e desbridamento cirúrgico em casos selecionados, aliado a antibioticoterapia

apropriada por um mínimo de 21 dias nos casos de artrite séptica e de 40 dias nos casos de osteomielite. A identificação precoce de sinais clínicos, diagnóstico e instituição de tratamento agressivo são os fatores prognósticos mais importantes para uma evolução satisfatória<sup>24</sup>.

### **Sistema nervoso**

A meningite nos indivíduos com anemia falciforme apresenta alta taxa de mortalidade, além de atuar como um dos fatores precipitantes de um acidente vascular encefálico, principalmente o isquêmico<sup>26</sup>.

Em estudo de meta-análise em países em desenvolvimento, observou-se que a meningite bacteriana por pneumococo causou mais mortes e seqüelas neurológicas que o Hib ou o meningococo<sup>19</sup>.

A meningite causada pelo Hib tem distribuição universal, sendo geralmente endêmica, com predomínio nos climas temperados e no inverno. Sua transmissão ocorre através de gotículas e secreções nasofaríngeas, cessando 24 a 48 horas após o início da antibioticoterapia. O período de incubação é desconhecido, possivelmente variando de 2 a 4 dias. Seu curso clínico é semelhante ao de outras meningites, tornando difícil sua distinção da meningite pneumocócica ou meningocócica. A mortalidade é maior na faixa etária de 0 a 4 anos (em especial nos menores de 1 ano), decaindo a partir daí<sup>27</sup>. É importante ressaltar que a transmissibilidade pode se estabelecer durante todo o tempo em que o microorganismo estiver presente, podendo ser duradoura, inclusive na ausência de secreções nasais, e os portadores do Hib predominam na mesma faixa etária da sua incidência, o que torna os aglomerados (creches, escolas, instituições, etc.) focos de vigilância e atenção à saúde<sup>27</sup>.

### **Sistema gastrointestinal**

Na gastroenterite aguda causada pela salmonela, os sintomas se iniciam algumas horas após a ingestão de comida contaminada e se manifestam através de náuseas, vômitos e diarreia, evoluindo com dor abdominal, febre e calafrios<sup>12</sup>.

A doença invasiva depende do status imune do hospedeiro<sup>12</sup>. Sepses ou osteomielites por salmonela podem advir com certa frequência do transporte gastrointestinal por episódios isquêmicos vaso-oclusivos que rompem a barreira mucosa<sup>23</sup>.

Não é incomum também a gastroenterite de etiologia pneumocócica<sup>13</sup>.

Dor abdominal no portador de doença falciforme normalmente é atribuída a episódios de vaso-oclusão, sendo a apendicite um evento raro nesses indivíduos, com uma incidência mais baixa do que na população em geral<sup>28</sup>. As bases biológicas para este achado permanecem desconhecidas.

Desde 1950, artigos têm sido publicados demonstrando que hepatite é uma das causas de doença hepática em indivíduos com anemia falciforme, e o vírus C foi destacado

como o principal agente etiológico de hepatite pós-transfusional. Esses indivíduos apresentam o risco de adquirir infecção pelo vírus da hepatite C através das hemotransfusões às quais são submetidos<sup>1,29</sup>, especialmente aqueles que receberam hemotransfusões antes do *screening* sorológico para anticorpos anti-HCV nos bancos de sangue. Estudo realizado em Pernambuco também demonstrou uma prevalência maior de infecção pelo HCV entre os indivíduos que receberam mais de 10 unidades de componentes sanguíneos<sup>29</sup>. A prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C varia de 2 a 30% nos indivíduos com anemia falciforme, quando na população geral é estimada em 3%<sup>29</sup>.

### **Sistema genito-urinário**

Indivíduos com anemia falciforme são susceptíveis a infecção do trato urinário. Há predomínio em mulheres, e os principais agentes etiológicos são os germes gram-negativos, especialmente a *Escherichia coli*, que incide predominantemente após os 20 anos de idade, possivelmente refletindo a atividade sexual, com maior probabilidade de infecções do trato urinário com dano isquêmico renal<sup>18</sup>.

Há também maior incidência de infecção do trato urinário em gestantes: aproximadamente duas vezes maior que na população normal<sup>30</sup>, com possibilidade de evoluir para septicemia.

### **Septicemia**

É um risco permanente devido à redução ou ausência de função esplênica<sup>31</sup>, principalmente nos 6 primeiros anos de vida<sup>32</sup>, sendo a principal causa de morte entre lactentes com anemia falciforme<sup>18</sup>.

Devemos lembrar que a sepse pode ser o evento inicial na apresentação da anemia falciforme ainda não diagnosticada<sup>13,33</sup>, uma vez que a maioria dos eventos ocorre antes dos 3 anos de idade.

Os principais agentes etiológicos, por ordem decrescente de frequência, são: pneumococo, Hib, *Salmonella sp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp* e *Acinetobacter sp*. Em um estudo jamaicano, os microrganismos gram-negativos foram isolados em 50% das hemoculturas positivas<sup>34</sup>.

A incidência de sepse por Hib tem diminuído, diferentemente do que se verifica com o comportamento do pneumococo<sup>35</sup>.

A etiologia pneumocócica representa um maior risco nos primeiros 3 anos de vida, com pico de incidência entre 1 e 2 anos, sendo incomum antes dos 6 meses e reduzindo-se após os 5 anos. Deve ser suspeitada em qualquer quadro séptico severo em crianças com anemia falciforme apresentando febre elevada. A apresentação clínica inicial se dá através de febre, vômitos e toxemia, ocorrendo com menor frequência achados torácicos anormais, meningismo, petéquias, choque e coagulação intravascular disseminada<sup>33</sup>. A confirmação se faz através de hemocultura.

A incidência de sepse por salmonela é muito grande na Jamaica, sendo o organismo mais comumente isolado depois dos 6 anos de idade. Em um estudo publicado, septicemia

mia por salmonela não foi observada em crianças menores de 3 anos, mas representou 30% dos casos em crianças entre 6 e 9 anos de idade, na sua grande maioria (77%) associados com osteomielite<sup>12</sup>.

Septicemia por salmonela tem sido associada a altas taxas de mortalidade. Os sintomas mais comuns são: dor óssea, síndrome torácica aguda, icterícia intensa, dor abdominal, inapetência, vômitos e cefaléia<sup>36</sup>.

Na sepse causada pelo Hib ou pela salmonela, o paciente apresenta-se seriamente doente, com febre alta e icterícia acentuada. A confirmação diagnóstica se dá através da hemocultura. Tratamento precoce deve ser instituído com ceftriaxona (100 mg/kg/d, 12/12h, endovenoso) ou, na falta desta, penicilina cristalina (100.000 a 200.000U/kg/d em dose única diária) associada a cloranfenicol (50 a 100 mg/kg/d, 6/6h, endovenoso)<sup>3</sup>.

O paciente com história prévia de bacteremia tem uma maior susceptibilidade a reincidência<sup>37</sup>, devendo ser submetido a investigação diagnóstica da forma mais precoce e agressiva possível. Essa susceptibilidade está diretamente interligada à perda mais precoce da função esplênica. O desenvolvimento de esplenomegalia clínica nos primeiros 6 meses de vida tem se mostrado significativamente associado a um maior risco de subsequente sepse pelo pneumococo. A possível importância desta perda precoce da função esplênica é embasada por dados da Arábia Saudita, onde a concentração de hemoglobina fetal está associada com função esplênica mantida e uma menor incidência de sepse<sup>18</sup>.

## Profilaxia

A profilaxia de complicações da própria doença é indispensável para uma evolução o menos desfavorável possível nesses indivíduos. Quatro são os passos fundamentais:

- diagnóstico neonatal seguido de orientação e programa de educação familiar através de regular acompanhamento ambulatorial;
- profilaxia medicamentosa com penicilina;
- vacinação contra pneumococos e Hib nas idades apropriadas;
- identificação precoce e manejo apropriado dos episódios febris, considerando-os como potenciais eventos sépticos.

O diagnóstico precoce da anemia falciforme possibilita o acompanhamento da criança antes do surgimento da sintomatologia e suas complicações e permite iniciar a profilaxia antibiótica desde os 3 meses de vida, conjuntamente à vacinação contra germes encapsulados<sup>1,2,5</sup>. Isso reduz de maneira significativa as mortes associadas a esta enfermidade, principalmente por problemas infecciosos (de 30 para 1%)<sup>1</sup>, além de proporcionar a chance de melhor qualidade de vida<sup>5</sup>. Em países onde o *screening* neonatal para hemoglobinopatias foi instituído, tem se demonstrado que o acompanhamento dessas crianças em centros especializados pode reduzir a mortalidade por infecções pneumocócicas de 40 para 10% e a mortalidade geral de 8 para 1,8%<sup>6</sup>.

A proposta de diagnóstico neonatal das síndromes falciformes já é bastante conhecida e teve impulso na década de 70 nos EUA e na Jamaica, entre outros locais<sup>5</sup>. O diagnóstico neonatal, associado a uma abordagem agressiva dos episódios febris em lactentes, foi efetivo na prevenção de mortes por septicemia antes da era da profilaxia com penicilina<sup>32</sup>.

Um ponto muito importante e fundamental para o adequado manejo do paciente com anemia falciforme é um rigoroso acompanhamento ambulatorial, o qual deve ser sempre priorizado nos serviços de saúde.

## Profilaxia medicamentosa

### Antipneumocócica

Tornou-se rotina desde 1986<sup>37</sup>. Quando iniciada precocemente, tem reduzido significativamente a incidência de bacteremia pelo pneumococo<sup>31,21</sup>. Alguns estudos relatam 84% de redução de sepses pelo pneumococo em crianças que faziam correta profilaxia com penicilina<sup>39</sup>.

Orienta-se o seu início aos 4 meses de idade ou tão logo se faça o diagnóstico da anemia falciforme, com manutenção até os 4 anos<sup>3,13,34</sup> (alguns autores sugerem sua continuidade até os 5 anos<sup>37,40</sup>). Após esta idade, não tem sido evidenciada uma relação custo-benefício que justifique a continuidade da profilaxia<sup>32,41</sup>. Em alguns centros de atendimento, a última dose de penicilina é dada concomitantemente à última dose de vacina antipneumocócica, diferentemente de outros centros, que sugerem firmemente a manutenção deste tipo de profilaxia, principalmente naquelas crianças com episódios recorrentes de sepse por pneumococo. O Hospital de Buffalo, em Nova Iorque, por exemplo, recomenda esta continuidade, mantendo um esquema posológico de penicilina administrada por via oral e um acompanhamento ambulatorial rigoroso: bimestral até os 6 meses de idade, trimestral dos 6 meses até os 2 anos e, a partir daí, semestralmente<sup>40</sup>.

É importante ressaltar que este tipo de profilaxia, embora necessária, pode não ser suficiente para evitar a ocorrência de infecções graves conseqüentes à falta de adesão ao tratamento, surgimento de resistência pneumocócica à penicilina, ou pela possibilidade de infecções por outros organismos encapsulados.

A resistência do pneumococo à penicilina é um problema crescente em todo o mundo. As taxas de resistência total ou intermediária à penicilina vêm aumentando, conforme mostram alguns estudos realizados em países da Europa<sup>13,19</sup>.

Os primeiros relatos de cepas de pneumococo penicilino-resistentes foram publicados em 1967. Em 1974, a primeira infecção nos EUA por uma dessas cepas se deu em um paciente com anemia falciforme. Desde então, houve uma progressão nos casos de infecções invasivas por essas cepas, embora sua incidência varie amplamente conforme a localização geográfica<sup>18</sup>.

Em estudo realizado utilizando-se placebo *versus* penicilina, a incidência de sepse por pneumococo foi 84% menor, e não ocorreram mortes por esta causa no grupo que utilizou a penicilina<sup>41</sup>. Esse estudo foi continuado com crianças maiores, mostrando uma baixa incidência de sep-

se, mas sem apresentar benefícios estatisticamente significantes na continuidade deste tipo de profilaxia após os 5 anos de idade. Encontraram-se 4% dos pacientes colonizados por pneumococos penicilino-resistentes, mas a profilaxia com penicilina não foi associada a alta taxa desta colonização<sup>41</sup>. Um total de 33% das cepas isoladas era resistente à penicilina, com 64% destas apresentando resistência intermediária<sup>35</sup>. Na Jamaica, organismos resistentes à penicilina são infreqüentes<sup>13</sup>.

A profilaxia com penicilina não parece aumentar a taxa de colonização por cepas de pneumococos resistentes<sup>35</sup>.

A dificuldade em obter adesão a este tipo de profilaxia pode estar na dificuldade do paciente em compreender a necessidade do uso contínuo da medicação mesmo estando assintomático, sendo que, para muitos deles, o fato desta prática prevenir restrito risco de infecção não é aceitável<sup>42</sup>.

Em estudo realizado para avaliar a adesão do paciente a este tipo de profilaxia, notou-se que a mesma era maior em pacientes com seguro-saúde privado do que naqueles dependentes do sistema público de saúde. As razões deste achado não foram esclarecidas<sup>40</sup>. Em muitos estudos, é relatada a baixa adesão a qualquer tipo de intervenção medicamentosa por parte de pacientes portadores de doenças crônicas. No caso da anemia falciforme, aliada a este motivo está a falta do imediatismo de resultados<sup>40</sup>.

O esquema aconselhado é:

- penicilina oral na dose de 125 mg em crianças menores de 2 anos e 250 mg em maiores de 2 anos, diariamente, de 12 em 12 horas; ou
- penicilina benzatina a cada 21 dias, na dose de 300.000 UI em crianças com peso inferior a 10 kg, 600.000 UI naquelas com peso entre 10 e 27 kg, e 1.200.000 UI naquelas acima de 27 kg.

Aos indivíduos alérgicos à penicilina, é orientado o uso de eritromicina na dose de 125 mg, duas vezes ao dia, diariamente, dos 4 meses aos 3 anos, e de 250 mg, na mesma forma de administração, dos 3 aos 4 anos de idade<sup>13</sup>.

Em recente congresso realizado na área de infectologia pediátrica, foi sugerida a orientação aos pais de administrarem amoxicilina na dose de 20 mg/kg/dia à criança com anemia falciforme que apresentasse episódio febril em casa, seguindo-se imediata procura por atendimento médico (XIII Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica, novembro de 2002, Salvador, Bahia).

O uso contínuo da penicilina não interfere na resposta imunológica à revacinação<sup>38</sup>.

## **Imunizações**

### *Vacina antipneumocócica*

A cápsula polissacarídica é o principal fator de virulência do pneumococo, e 90 sorotipos diferentes já foram descritos. Sua prevalência varia freqüentemente com a faixa etária e área geográfica<sup>43</sup>.

O preparo da vacina antipneumocócica é mais complexo que o da vacina anti-Hib. Há seis sorotipos de Hib causado-

res de infecção invasiva, em contraste com o pneumococo, onde há mais de 90 sorotipos já isolados. Além disso, as vacinas conjugadas só podem conter alguns sorotipos, devido a problemas de volume<sup>43</sup>.

Vacinas antipneumocócicas foram inicialmente licenciadas nos EUA em 1946, mas sumiram do mercado com o advento do uso de antibióticos, especialmente da penicilina. Mas, a despeito do uso dos antimicrobianos, as doenças causadas pelo pneumococo mantiveram sua virulência e altas taxas de mortalidade em todo o mundo, fazendo com que o interesse pelas vacinas antipneumocócicas ressurgissem em 1977. Em 1983, foi licenciada a vacina antipneumocócica 23-valente, indicada para crianças a partir de 2 anos de idade, principalmente as asplênicas<sup>40</sup>.

Apesar das alterações imunológicas observadas em indivíduos com anemia falciforme, estudos americanos demonstraram que eles respondem à vacina antipneumocócica<sup>10</sup>, diferentemente do estudo realizado por Bjornson, que relatou uma resposta pequena à vacinação entre pacientes com anemia falciforme<sup>20</sup>.

Recente estudo realizado na cidade de São Paulo avaliou a resposta à imunização com vacina antipneumocócica 23-valente e relatou uma produção adequada de anticorpos, embora a intensidade da resposta tenha sido maior em crianças acima de 6 anos. Sua eficácia em menores de 2 anos foi muito baixa<sup>10</sup>.

Antes dos 24 meses de idade, a vacina antipneumocócica 23-valente não apresenta boa resposta, com baixa produção de anticorpos, queda rápida dos níveis séricos e ausência de resposta imunológica<sup>20</sup>.

Atualmente, há no mercado quatro tipos de vacinas antipneumocócicas conjugadas, de acordo com os sorotipos contidos:

- 7-valente: sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, responsáveis por 69 a 79% dos casos de doença pneumocócica invasiva em crianças menores de 5 anos (dados epidemiológicos europeus);
- 9-valente: adiciona à anterior os sorotipos 1 e 5, cobrindo 77 a 87% dos casos;
- 11-valente: adiciona os sorotipos 3 e 7F, cobrindo 82 a 91%;
- 23-valente: sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F.

A resposta à vacina apresenta variações individuais, não se mostrando homogênea para todos os indivíduos. A vacinação confere bom grau de proteção, mas não completo. Desse modo, recomenda-se manter a profilaxia antibiótica com penicilina associada à imunização. A imunização antipneumocócica parece abrandar o curso clínico da doença invasiva, mas não altera sua taxa de mortalidade<sup>13</sup>.

Crianças vacinadas após os 2 anos de idade apresentam boa resposta à imunização, porém com queda rápida de anticorpos, necessitando revacinação 5 anos após a primeira dose<sup>20</sup>. A Organização Mundial de Saúde recomenda revacinação 10 anos após a primeira dose, mas crianças menores de 10 anos imunodeprimidas apresentam queda

mais precoce de anticorpos e devem ser revacinadas 3 a 5 anos após a primeira dose<sup>20</sup>.

A vacina 7-valente é liberada para uso dos 2 meses aos 2 anos (quatro doses).

É recomendada a vacina 23-valente aos 2 anos, com dose de reforço aos 5 anos.

Atualmente, é considerada uma prioridade o desenvolvimento de vacinas com boa proteção para uso em lactentes.

Sugere-se o seguinte esquema vacinal: vacina antipneumocócica conjugada 7-valente aos 2, 4 e 6 meses, com dose de reforço entre os 12-15 meses. Esta última dose pode ser realizada com a vacina antipneumocócica 23-valente, o que, segundo alguns estudos, permite títulos de anticorpos significativamente maiores. Nas crianças acima de 7 meses não vacinadas, sugere-se o seguinte esquema: entre 7 e 11 meses, realizar três doses (0-1 mês a 1 ano). Entre 12 e 23 meses, duas doses (0-2 meses). Entre 2 e 9 anos, uma única dose.

#### Vacina anti-Hib

As cepas encapsuladas do Hib são diferenciadas em seis sorotipos, com base na estrutura antigênica da cápsula polissacarídica<sup>43</sup>. A vacina conjugada foi desenvolvida em 1980 e provou ser segura, imunogênica e altamente efetiva quando usada em lactentes, fato que levou a uma extensa campanha para introduzir esta vacina no calendário obrigatório de imunização, principalmente nos países em desenvolvimento, onde são estimadas altas taxas de morbimortalidade pelo Hib em crianças abaixo de 5 anos. Isso levou ao desaparecimento virtual da doença invasiva em muitos países industrializados<sup>44</sup>.

A vacinação contra o Hib foi iniciada há cerca de 11 anos em quase todo o mundo e tem se tornado a principal medida preventiva contra a forma clínica mais invasiva deste microorganismo, especialmente a meningite<sup>27</sup>. A vacinação rotineira tem a capacidade de prevenir a colonização de portadores do Hib, diminuindo, deste modo, sua transmissão para a população susceptível. A eficácia da vacina é elevada, variando de 95 a 100%, mas a efetividade ainda não atingiu 100% da população-alvo, mantendo-se entre 87 e 88%. De acordo com as recomendações do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), as falhas desta vacina são eventos infrequentes<sup>27</sup>.

A incidência de doença invasiva pelo Hib tem sido drasticamente reduzida através da vacinação<sup>34</sup>.

Sugere-se o seguinte esquema vacinal: aos 2, 4, 6 e 15 meses. Nas crianças entre 12 e 18 meses não vacinadas, realizar duas doses com intervalo de 2 meses.

#### Referências

- Gómez-Chiari M, Puigbert JT, Aramburu JO. Drepanocitosis: experiência de um centro. *An Pediatr.* 2003;58:95-9.
- Iníguez ED, López MAC, Julian MEC, García PG. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr.* 2003;58:146-55.
- Serjeant GR. A doença da célula falciforme. *Anais Nestlé.* 1999;58:11-22.
- Costa FF. Anemia Falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia – Fundamentos e Prática.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p. 289-307.
- Bandeira FM, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. *J Pediatr. (Rio J).* 1999;75:167-71.
- Silla LMR. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. *J Pediatr. (Rio J).* 1999;75:145-6.
- Hokama NK, Hokama POM, Machado PEA, Matsubara LS. Interferência da malária na fisiologia e na fisiopatologia do eritrócito (Parte 2 - Fisiopatologia da malária, da anemia falciforme e suas inter-relações). *J Bras Med.* 2002;83:40-8.
- Lane PA. Sick cell disease. *Pediatr Clin North Am.* 1996;73:639-64.
- Falcão RP, Donadi EA. Infecções e imunidade na doença falciforme. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 1989;35:70-4.
- Loggetto SR, Pellegrini-Braga JA, Costa-Carvalho BT, Solé D. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 1999;22:77-82.
- Wilkins BS. The spleen. *Br J Haematol.* 2002;117:265-74.
- Ware RE. Salmonella infection in sickle cell disease: a clear and present danger. *J Pediatr.* 1997;130:350-1.
- Knight-Madden J, Serjeant GR. Invasive pneumococcal disease in homozygous sickle cell disease: Jamaican experience 1973-1997. *J Pediatr.* 2001;138:65-70.
- Borsato ML, Bruniera P, Cusato MP, Spewien KE, Durigon EL, Toporovski J. Crise aplásica da anemia falciforme condicionada pelo parvovírus B19. *J Pediatr. (Rio J).* 2000;76:458-60.
- Saarinem UM, Chorba TL, Tattersall P, Young NS, Anderson LJ, Palmer E, et al. Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood.* 1986;67:1411-17.
- Pinto MIM, Machado DM. Parvovirose. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHF, Succi RCM. *Infecologia Pediátrica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1998. p. 478-80.
- Wierenga KJJ, Serjeant BE, Serjeant GR. Cerebrovascular complications and parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr.* 2001;139:438-42.
- Magnus SA, Hambleton IR, Moosdeen F, Serjeant GR. Recurrent infections in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 1999;80:537-41.
- Choo S, Finn A. New pneumococcal vaccines for children. *Arch Dis Child.* 2001;84:289-94.
- Bricks LF. Vacina anti-pneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica – atualização. *J Pediatr. (Rio J).* 1994;70:75-81.
- Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ.* 2003;327:1151-55.
- Rosse WF, Narla M, Petz LD, Steinberg NH. New views of sickle cell disease pathophysiology and treatment. *Hematology.* 2001;42:2-17.
- Narchi HFRCP. Primary sternal osteomyelitis in children with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:940-2.
- Chambers JB, Forsythe DANW, Bertrand SL, Iwinski HJ, Steflik DE. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J Pediatr Orthop.* 2000;20:682-5.
- Robins E, Haile-Selassie T. Corynebacterium xerosis sepsis in a pediatric patient with sickle cell disease (a case report). *Clin Pediatr.* 2001;40:181-2.
- Mateos ME, López-Laso E, Simón R, Mateos F. Accidente cerebrovascular agudo asociado a drepanocitosis complicada con meningitis neumocócica en dos niños. *Rev Neurol.* 2000;30:1151-54.
- Kmetzsch CI, Schermann MT, Santana JC, Estima CL, Faraco FJ, Silva CM, et al. Meningites por *Haemophilus influenzae b* após a implantação da vacina específica. *J Pediatr. (Rio J).* 2003;79:530-6.
- Antal P, Gauderer M, Koshy M, Berman B. Is the incidence of appendicitis reduced in patients with sickle cell disease? *Pediatrics.* 1998;101:e7.
- Torres MCMR, Pereira LMMB, Ximenes RAA, Araújo AS, Secaf M, Rodrigues SS, et al. Hepatitis C virus infection in a Brazilian population with sickle-cell anemia. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36:323-9.

30. Bruno D, Wigfall DR, Zimmerman SA, Rosoff PM, Wiener JS. Genitourinary complications of sickle cell disease. *J Urol*. 2001;166:803-11.
31. Costa FF, Zago MA, Covas DT, Bottura C. Asplenia e infecção. *Rev Paul Med*. 1986;104:323-6.
32. Castro O. Management of sickle cell disease (colon) recent advances and controversies. *Brit J Haemat*. 1999;107:2-11.
33. Schutze GE, Mason EOJ, Barson WJ, Kim KS, Wald ER, Givner LB, et al. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:278-82.
34. Wierenga KJJ, Hambleton IR, Wilson RM, Alexander H, Serjeant BE, Serjeant GR. Significance of fever in Jamaican patients with homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2001;84:156-9.
35. Norris CF, Mahannah SR, Smith-Whitley K, Ohene-Frempong K, McGowan KL. Pneumococcal colonization in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1996;129:821-7.
36. Wright J, Thomas P, Serjeant GR. Septicemia caused by salmonella infection: an overlooked complication of sickle cell disease. *J Pediatr*. 1997;130:394-9.
37. Hogeng S, Wilimas JA, Harris S, Day SW, Wang WC. Recurrent *Streptococcus pneumoniae* sepsis in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1997;130:814-16.
38. Bjornson AB, Falletta JM, Verter JJ, Buchanan GR, Miller ST, Pegelow CH, et al. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. *J Pediatr*. 1996;129:828-35.
39. Steinberg MH. Drug therapy: management of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1021-30.
40. Stephen J, Lillis KA, Grossi M. Compliance with penicillin prophylaxis in patients with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:274-8.
41. Pearson HA. Prevention of pneumococcal disease in sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1996;129:788-9.
42. Keenan RD, Boswell T, Milligan DW. Do post-splenectomy patients take prophylactic penicillin? *Br J Haemat*. 1999;105:509-10.
43. Wald ER. Pneumovax. *Clin Pediatr*. 2001;40:601-2.
44. Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation of *Haemophilus influenzae* type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:S95-113.

## Correspondência:

Dayana V. P. Di Nuzzo  
Rua da Amoreira, 11, lote 32, Itapuã  
CEP 41620-250 - Salvador, BA  
Fone: (71) 8103.6376  
E-mail: bluemare@ig.com.br