

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Elisa Cristina Loures Hermisdorff**

**Layandra Vitória de Assis**

**Luan Rodrigo Martins Reis**

**Mércia Alexandra Amorim Silveira**

**SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EM PACIENTE  
PORTADORA DE DOENÇA FALCIFORME ASSOCIADO À  
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: revisão de literatura  
com relato de caso**

**IPATINGA**

**2020**



**Elisa Cristina Loures Hermisdorff  
Layandra Vitória de Assis  
Luan Rodrigo Martins Reis  
Mércia Alexandra Amorim Silveira**

**SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EM PACIENTE  
PORTADORA DE DOENÇA FALCIFORME ASSOCIADO À  
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: revisão de literatura  
com relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto  
Metropolitano de Ensino Superior como requisito parcial à  
graduação no curso de Medicina

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Ana Carolina Vales Campos Lisbôa,  
PhD**

**~~Co~~orientadora: Andréia Moreira de Moura Moraes, médica.**

**IPATINGA**

**2020**

## SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EM PACIENTE PORTADORA DE DOENÇA FALCIFORME ASSOCIADO À TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: revisão de literatura com relato de caso

Elisa Cristina Loures **Hermisdorff**<sup>1</sup>; Layandra Vitória de **Assis**<sup>1</sup>; Luan Rodrigo Martins **Reis**<sup>1</sup>; Mércia Alexandra Amorim **Silveira**<sup>1</sup>; Andréia Moreira de Moura **Moraes**<sup>2</sup> & Ana Carolina Vales Campos **Lisboa**<sup>3</sup>

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Médica hematologista do Hospital Metropolitano Unimed Vale do Aço, Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. Co-orientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

### Resumo

**Introdução:** indivíduos com Doença Falciforme (DF) precisam realizar imunizações adicionais em função da asplenia funcional que se desenvolve cedo na infância. Contudo mesmo sendo um evento raro alguns indivíduos desenvolvem a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) após a vacinação. Esta é caracterizada por uma paralisia com arreflexia aguda. A mudança na forma dos eritrócitos, a inflamação desencadeada pela DF, a estase sanguínea e as alterações cardiovasculares da SGB, são variações que formam a Tríade de Virchow, predispondo à Trombose Venosa Profunda (TVP). **Objetivos:** relatar um caso de associação entre DF, SGB e TVP, e por meio de uma revisão de literatura, correlacionar essas patologias e discutir o caso. **Relato do caso:** Paciente, sexo feminino, 47 anos, portadora de DF (HbSC), vacinada para difteria, tétano, gripe e meningococo, compareceu 25 dias depois ao serviço médico com queixa de cefaleia frontal leve, compatível com quadro de sinusite, iniciado três dias antes. O quadro evoluiu com mialgia intensa, seguida de parestesia e hipoestesia em botas-luvas e faixa abdominal, com pé caído bilateralmente. Realizada punção lombar, a paciente foi diagnosticada com síndrome de Guillain-Barré, para a qual foi tratada com imunoglobulina humana durante 5 dias. Recebeu alta hospitalar, nove dias depois. Após trinta dias da alta procurou assistência médica relatando dor intensa em membro inferior direito (MID) piorando à digitopressão. A paciente foi internada novamente sendo diagnosticada com TVP em MID nas veias tibiais posteriores e fibulares de aspecto recente e ausência de sinais de TVP no membro inferior esquerdo. Foi iniciado o tratamento com Enoxaparina sódica e Varfarina sódica. Dois dias depois o Ecocardiograma bidimensional com Doppler pulsado demonstrou ausência de trombos intracavitários. Paciente evoluiu com melhora progressiva recebendo alta após quatro dias, sendo indicada a continuidade do tratamento com Varfarina e fisioterapia de reabilitação. **Conclusão:** A DF é considerada um estado hipercoagulável, e os pacientes possuem risco aumentado de tromboembolismo venoso, especialmente adultos em situação de imobilidade como no caso da SGB. O uso de tromboprolifaxia prolongada nesse caso poderia ter sido considerada de forma a evitar o TVP.

**Palavras-chave:** Síndrome de Guillain-Barré. Anemia Falciforme. Trombose Venosa Profunda.

## Introdução

A Doença Falciforme (DF) engloba a Anemia Falciforme (AF), homozigose de hemoglobina S, e hemoglobinopatias em que o gene S está associado a outras variações, como o gene C (RODRIGUES et al., 2016). As mutações existentes na DF provocam alterações na forma característica do eritrócito, permitindo a falcização (tornar em forma de foice), comprometendo o carreamento do oxigênio e causando vaso-oclusão, bem como processo inflamatório associado (ROBERTI, 2010; FREITAS, 2018).

O diagnóstico de DF é atualmente feito por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), com as técnicas de eletroforese de hemoglobina e cromatografia líquida. Além desses, ainda são utilizados exames de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e sequenciamento do DNA (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Não existe um tratamento específico, mas é necessário acompanhamento longitudinal e intervenção mediante agravos, que são frequentes nesses pacientes (BRAGA, 2007). A DF também cursa com auto-esplenectomia, o que predispõe a processos infecciosos e que, também, demanda alterações no esquema vacinal para prevenir complicações (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) está entre as possíveis ameaças aos pacientes que necessitam de ampliação do calendário vacinal. É uma neuropatologia autoimune e inflamatória, que compromete a tonicidade e os reflexos musculares de maneira ascendente e simétrica, levando a uma paralisia flácida que, geralmente, é precedida por alguma infecção, vacinação ou trauma (FERRARINI et al., 2011; FOKKE et al., 2014; BERG et al., 2014; WINER, 2014; NOBREGA et al., 2018).

A clínica é variável e podem ocorrer complicações cardiovasculares, como: anormalidades rítmicas, variabilidade da pressão sanguínea, comprometimento miocárdico, síndrome coronariana aguda e alterações eletrocardiográficas (MUKERJI et al., 2009; BERG et al., 2014). O diagnóstico é clínico e pode ser complementado com exames laboratoriais, como eletroneuromiografia, estudos de condução nervosa e análise de líquido cefalorraquidiano (FOKKE et al., 2014; DASH et al., 2015; NOBREGA et al., 2018). Em relação ao tratamento, a SGB demanda

uma assistência multiprofissional, com cuidados intensivos, imunoterapia e técnicas de plasmaferese (BERG et al., 2014; WINER, 2014).

Tanto as modificações nos eritrócitos e inflamação causadas pela DF, quanto às alterações cardiovasculares e imobilização provocadas pela SGB podem desencadear elementos da Tríade de Virchow. Esta é composta pelo estado de hipercoagulabilidade, lesão na parede vascular e estase circulatória, cada um desses fatores está diretamente relacionado à Trombose Venosa Profunda (TVP) (SBACV, 2015).

A TVP é caracterizada pela formação de trombos com obstrução de veias profundas da perna e progride pelas veias proximais aumentando o risco embólico. As principais complicações decorrentes dessa doença são: insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica e embolia pulmonar (EP) (OKUHARA et al., 2014; OHKI; BELLEN, 2017).

Os sinais e sintomas são inespecíficos e a frequência e gravidade são variáveis e, apesar dos aprimoramentos, a trombose venosa profunda continua sendo uma das mais significativas causas de morte evitável em ambiente hospitalar (PINHEIRO, 2015; DOUKETIS, 2018). O diagnóstico inclui, além das queixas, exame clínico Ecodoppler, Teste D-dímero e Ecografia (PINHEIRO, 2015). O tratamento visa evitar complicações, sendo majoritariamente ambulatorial com uso de anticoagulantes (ALVES; TOSCANO; ONOFRE, 2015).

O número reduzido de estudos e relatos dessa associação e a raridade da ocorrência do quadro exposto faz necessária a investigação da relação entre as patologias por meio de levantamento bibliográfico e da narrativa dessa experiência, buscando a correlação entre as patologias e descrição das etiologias, dados epidemiológicos, manifestações clínicas, complicações, diagnósticos e tratamentos, além de avaliar a propedêutica adotada bem como as relações com a complicação do relato. Desta forma, neste trabalho, apresentamos um caso de síndrome de guillain-barré em paciente portadora de doença falciforme associado à trombose venosa profunda com revisão da literatura.

## **Métodos**

Esse estudo trata-se de uma pesquisa exploratória do tipo relato de caso com abordagem qualitativa e revisão de literatura. O paciente, residente em Belo

Horizonte (MG), foi convidado a participar do estudo em agosto de 2020 por meio de uma conversa em sua residência com uma das pesquisadoras, que é parente da paciente. A paciente do estudo foi informada sobre os seguintes tópicos: objetivo do estudo, justificativa, procedimento, contribuição, garantia do anonimato, fidedignidade da análise dos dados e o direito de participar ou não da pesquisa, além de poder desistir de sua participação no estudo em qualquer instante, sem acarretar nenhum prejuízo para a sua pessoa de qualquer natureza. Após essa explicação e dos tópicos presentes no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), a paciente aceitou e assinou o termo.

A coleta de dados foi executada logo após a assinatura do TCLE por meio de um questionário elaborado com o objetivo de levantar informações pessoais e clínicas da paciente (Apêndice B). Também foram coletados dados clínicos presentes nos resultados de exames que estavam em sua posse sendo eles: exames bioquímicos, imunológicos e de imagem (Apêndice C). Para o levantamento de informações mais técnicas e detalhadas do caso foi solicitado à paciente que retirasse no hospital em que foi realizado o atendimento, uma cópia do seu prontuário.

Esse trabalho será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos tão logo seja concluída a sua defesa junto à banca avaliadora. Desta forma, pretende-se aproveitar todas as contribuições dos professores avaliadores para uma maior qualidade do trabalho final. Entretanto assegura-se que essa pesquisa obedeceu e cumpriu as diretrizes éticas presentes na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Esta norma têm como característica regulamentar as pesquisas no Brasil que envolvem os seres humanos, especialmente quando se trata da autorização espontânea e esclarecida dos participantes, assim como o anonimato das suas informações e o sigilo dos seus dados.

O levantamento de dados para a revisão de literatura foi feito a partir de bancos relacionados à área de saúde, como: SciELO, Medline, e Lilacs. Sites médicos de sociedades de especialidades e da Organização Mundial da Saúde, também foram consultados. Foram incluídos artigos em língua portuguesa e inglesa publicados entre os períodos de 2013 a 2020, que relatam pelo menos uma das doenças relacionadas com o caso relatado, sendo elas: a Doença Falciforme, a Síndrome de Guillain-Barré e a Trombose Venosa Profunda. Serão excluídos os estudos em outros aspectos que não irão acrescentar à discussão deste trabalho.

Todos as revistas científicas e suas respectivas classificações de acordo com a Plataforma Sucupira \_ Qualis periódicos estão dispostas no quadro apresentado ao final deste trabalho (Apêndice D).

Foram utilizados como descritores, mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), os seguintes termos: “Síndrome de Guillain-Barré”; “Anemia falciforme” e “Trombose venosa profunda”.

### **Relato de caso**

Paciente, sexo feminino, 47 anos, portadora de Doença falciforme (HbSC) foi vacinada no dia 17/05/2017 para difteria, tétano, gripe e meningococo. No dia 11/06/2017 comparece ao serviço médico com queixa de cefaleia frontal leve, compatível com quadro de sinusite, iniciado na noite de 08/06/2017, que evoluiu com mialgia intensa, seguida de parestesia e hipoestesia em botas-luvas e faixa abdominal, com pé caído bilateralmente. O quadro se manteve estável até a data da internação, dia 11/06/2017.

Ao exame físico, paciente alerta, orientada, eufásica, pupilas isofotorreativas, pares cranianos preservados. Força grau 5/5 em membros superiores e inferiores, à exceção de dorsiflexão dos pés com força grau 2/5. Disestesia em pernas, arreflexia em membros inferiores e Babinski bilateralmente ausente. Sem sinais meníngeos. Sensibilidade em coxas e genitália preservada. Devido ao pé caído e ao quadro de parestesias, foram realizados exames de imagem, sendo eles ressonância magnética de crânio, coluna cervical e torácica, todos sem alterações. Realizada punção lombar, com presença de líquido inflamatório, hemácias e hiperproteínoorraquia. Com isso, a paciente foi então diagnosticada com síndrome de Guillain-Barré, para a qual recebeu tratamento com Imunoglobulina humana, via endovenosa, durante 5 dias. Evoluiu com melhora discreta do déficit apresentado inicialmente, sem intercorrências. Recebeu alta hospitalar no dia 20/06/2017.

No dia 16/07/17, aproximadamente um mês após a alta hospitalar, procurou assistência médica relatando dor intensa em MID piorando à digitopressão. Negou febre e presença de outros sintomas associados. Há duas semanas a paciente tinha procurado o mesmo serviço de atendimento suspeitando de TVP. Relatou, ainda, parestesia em MIE, apresentando, ao exame físico, panturrilhas livres e murmúrio vesicular fisiológico em AP. Devido ao quadro, a paciente foi internada novamente

sendo realizado Duplex Scan venoso de MMII no dia 17/07/17, que detectou TVP em MID nas veias tibiais posteriores e fibulares de aspecto recente e ausência de sinais de TVP no MIE. Foram solicitados US abdominal e exames hematológicos, apresentando os seguintes resultados: US abdominal: baço não identificado (auto esplenectomia), cisto renal simples medindo 1,4 cm à direita, colecistectomia, ausência de líquido livre na cavidade abdominal. Exames hematológicos: TP: 61,6%; PCR: 1,1; RNI: 1,4; Dímero D: 1316; Plaquetas: 237.000; Leucócitos: 11790; Hemoglobina: 14,6; Cálcio: 5,25. No dia 19/07/17 foi realizado Ecocardiograma bidimensional com Doppler pulsado, com a paciente em decúbito dorsal e lateral esquerdo, que teve como resultado a ausência de trombos intracavitários, câmaras cardíacas de dimensões normais, função sistólica biventricular normal em repouso, relaxamento diastólico normal ao VE e discretas regurgitações em região mitral e tricúspide.

Foi iniciado o tratamento com Enoxaparina sódica e Varfarina sódica. Paciente evoluiu com melhora progressiva recebendo alta após quatro dias, sendo indicada a continuidade do tratamento com Varfarina e fisioterapia de reabilitação e foi agendada consulta de retorno após 2 meses da alta. Após 18 meses em reabilitação, a paciente apresenta discreta parestesia em pés, mas já recuperou toda a movimentação dos MMII, tendo retornado às atividades diárias. Atualmente, mantém acompanhamento clínico hematológico.

## **Revisão de literatura**

### **DOENÇA FALCIFORME**

A Doença Falciforme (DF) é originária do continente africano e chegou à América por meio das primeiras migrações forçadas dos africanos para o trabalho escravo e, agora, está presente por todos os continentes (BRASIL, 2001 apud PEREIRA, 2013).

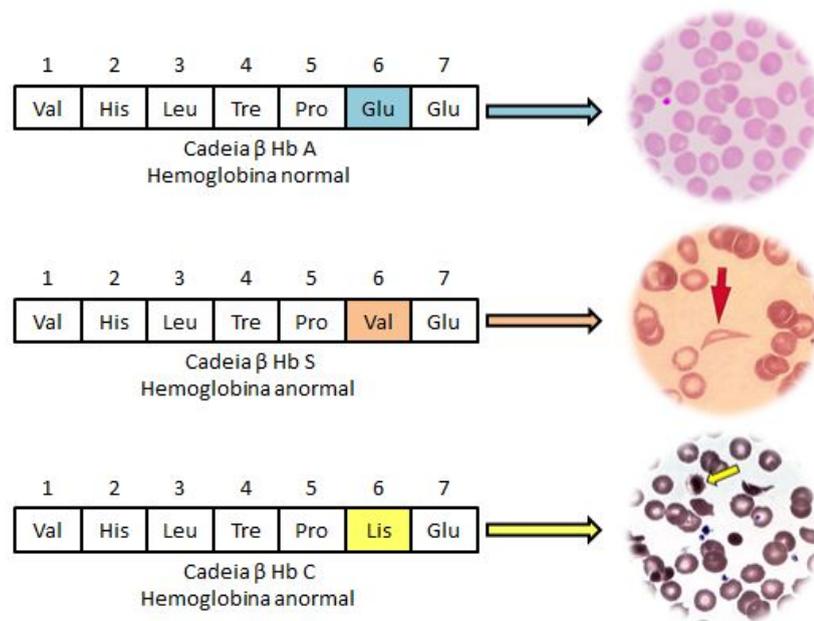
É uma patologia caracterizada por um grupo de desordens genéticas hereditárias em que há a presença de um tipo de hemoglobina (Hb) denominada HbS, que se origina de uma mutação pontual, devido à substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia  $\beta$ -globina, como demonstrado na Imagem 1. O termo Doença Falciforme (DF) inclui a Anemia Falciforme (AF) e

associações do gene da hemoglobina S com demais hemoglobinopatias hereditárias, tais como SC, S/beta<sup>0</sup> e S/beta<sup>+</sup> talassemia (S/b) e SD Punjab, entre outras, possuindo quadro clínico variado (ROBERTI, 2010; RODRIGUES et al., 2016; FREITAS, 2018).

Essas mutações permitem que ocorram alterações na estrutura da HbS que, em condições onde há uma redução na concentração de oxigênio no sangue, sofre polimerização, gerando perda da forma característica do eritrócito, levando, assim, à formação de uma célula em formato de foice (falcização) (ROBERTI, 2010; FREITAS, 2018).

As formas mais frequentes desse grupo são: a AF, forma homozigota e mais grave (HbSS); e a hemoglobinopatia SC – HbS em associação com outra Hb variante (HbC) uma mutação do gene da globina beta no códon 6 (GAG-AAG), resultando na substituição do sexto aminoácido da cadeia beta da Hb, o ácido glutâmico, pelo aminoácido lisina (ANGULO; PICADO, 2009; FREITAS, 2018).

Figura 1 - Alterações nos aminoácidos da cadeia β da hemoglobina e sua relação com a forma da hemácia em microscopias



Fonte: Os autores (2020) **ESSA IMAGEM É DE VOCÊS?  
NÃO ME PARECE**

Os eritrócitos falcizados provocam uma vaso-oclusão, gerando um processo inflamatório e lesão tecidual e, como consequência, há uma rápida destruição dessas células, culminando nas complicações apresentadas no Quadro 1 que

afetam a qualidade de vida dos portadores (DI NUZZO; FONSECA, 2004; ROBERTI, 2010; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; RODRIGUES et al., 2016; FREITAS, 2018).

A fisiopatologia da DF é centrada em três processos principais, a polimerização da HbS, a vaso-oclusão e a anemia hemolítica, que favorecem uma série de eventos patológicos que causam uma ampla gama de alterações como disfunção endotelial vascular, deficiência funcional de óxido nítrico, inflamação, estresse oxidativo e lesão de reperfusão, hipercoagulabilidade, aumento da adesividade de neutrófilos e ativação plaquetária (PIEL; STEINBERG; REES, 2017; SPARKENBAUGH; PAWLINSKI, 2017).

Os pacientes com DF passam por um chamado “estado estacionário”, uma condição clínica parcialmente estável e não totalmente assintomática que é intercalado por fases de intensa falcização das hemácias que acentuam processos de hemólise e de vaso-oclusão. Tais eventos, quando recorrentes, desencadeiam crises relacionadas a episódios mais dolorosos, que muitas vezes necessitam de internações. Este ciclo crônico causa consequências em múltiplos órgãos, como síndrome torácica aguda, nefropatia falciforme, acidente vascular cerebral isquêmico, hipertensão pulmonar, osteonecrose, disfunção cardíaca além de outras citadas no Quadro 1, provando que a DF não é somente um distúrbio de hemácias (NOVELLI; GLADWIN, 2016; SPARKENBAUGH; PAWLINSKI, 2017).

A compreensão do papel de fatores genéticos e não genéticos na explicação da diversidade fenotípica da DF ainda é limitada. Os estudos abrangem com maior detalhamento as variantes genéticas relacionadas às mutações da Hb, deixando os fatores ambientais em segundo plano. No entanto, tais fatores podem explicar grande parte da variabilidade clínica da DF. Pesquisas recentes sugerem associações complexas dos fatores não genéticos com a clínica dos pacientes, incluindo, altitude, temperatura, condições climáticas e qualidade do ar. Além disso, variáveis socioeconômicas, como o acesso a cuidados médicos, transfusões de sangue seguras e tratamento de infecções, também exercem influência na patologia da DF (WEATHERALL et al., 2005; PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

QUADRO 1: Principais manifestações por sistema/órgão corporal em pacientes portadores de doença falciforme

<b>Sistema/órgão</b>	<b>Manifestações</b>
<b>Sistema linfo-hematopoético</b>	Anemia Asplenia Esplenomegalia crônica (rara) Sequestro esplênico agudo
<b>Sistema nervoso central</b>	Acidente isquêmico transitório Acidente vascular encefálico Hemorragia intraparenquimatosa Hemorragia subaracnóidea
<b>Osteoarticular</b>	Síndrome mão-pé Dores osteoarticulares Necrose asséptica da cabeça do fêmur e úmero Osteoporose Compressão vertebral Gnatopatia
<b>Cardiopulmonar</b>	Cardiomegalia Insuficiência cardíaca Hipertensão pulmonar Infarto pulmonar Pneumonia
<b>Pele</b>	Palidez Icterícia Úlceras de perna
<b>Urogenital</b>	Priapismo Hipostenúria, proteinúria Insuficiência renal crônica
<b>Gastrointestinal e abdominal</b>	Crises de dor abdominal Cálculos biliares Icterícia obstrutiva Hepatopatia crônica Coletase intra-hepática
<b>Olhos</b>	Retinopatia progressiva Glaucoma Hemorragia retiniana ou vítrea
<b>Geral</b>	Hipodesenvolvimento somático Retardo da maturação sexual Maior susceptibilidade a infecções

Fonte: Adaptado de ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013, p. 213

A mortalidade entre crianças menores de 5 anos com DF é de 3 em cada 10 crianças, e a maioria das mortes neste grupo é secundária a infecções fatais, sequestro esplênico ou crises aplásticas (DI NUZZO; FONSECA, 2004). Em países desenvolvidos, a expectativa de vida de pacientes com DF melhorou significativamente nos últimos 40 anos, com a mortalidade infantil próxima à da população em geral e uma sobrevida média de mais de 60 anos. Tal efeito tem sido desencadeado por intervenções como triagem neonatal, profilaxia com penicilina e tratamento com hidroxiureia (GARDNER et al., 2016; PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

Em países subdesenvolvidos como os do continente africano, onde há falta de triagem neonatal e vacinações infantis de rotina, a desnutrição e a pobreza continuam a ser desafios importantes, fazendo com que a mortalidade entre crianças com DF menores de 5 anos de idade chegue a 90%. Embora alguns programas de triagem em grande escala tenham sido implantados recentemente, a carência de infraestrutura básica de saúde em muitas regiões torna a prevenção e o manejo dessa doença extremamente difíceis (GARDNER et al., 2016; PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

### Diagnóstico

Conforme informações do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde, nascem no Brasil, por ano, cerca de 3.500 crianças com DF e 200.000 com o traço falciforme (HbAS), totalizando aproximadamente 7.200.000 portadores do traço. No estado de Minas Gerais, a ocorrência da DF é estimada em 1:1.400 dos recém-nascidos vivos e o traço falciforme é estimado 1:23 (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010; PEREIRA et al., 2013).

Segundo Tapper (1994 apud ROBERTI, 2010), os primeiros casos diagnosticados da doença, no início do século XX, ressaltavam as estreitas relações entre raça e doença, assumindo o caráter de "*blackrelated disease*" ou doença relacionada à raça negra. E, apesar das atuais políticas raciais compensatórias e das mudanças nas relações sociais, frequentemente a DF é vista pelo doente como um estigma.

Os procedimentos laboratoriais para o diagnóstico em amostras de recém-nascidos devem separar a Hb fetal das demais hemoglobinas e podem ser

realizados a partir do sangue do cordão umbilical ou de amostras de sangue venoso coletado em papel de filtro, tal com a técnica de coleta de amostras para outros testes neonatais, como o teste do pezinho (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Para o diagnóstico da DF, as técnicas mais utilizadas incluem a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose com pH 8,4 ou em gel de ágar com pH 6,2, teste de solubilidade da hemoglobina em tampão fosfato concentrado, Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) ou Eletroforese com Focalização Isoelétrica (FIE). Além disso, a alteração molecular pode também ser facilmente identificada pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguida de sequenciamento do DNA ou digestão com uma enzima de restrição apropriada, sendo este o método mais utilizado no diagnóstico pré-natal das doenças falciformes, ou em casos de difícil diagnóstico pela eletroforese de hemoglobinas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Vale ressaltar que o estudo de todos os familiares disponíveis é quase sempre indispensável para o diagnóstico correto das síndromes falciformes. Todos os recém-nascidos pertencentes a grupos populacionais onde é perceptível uma elevada frequência de mutação para HbS devem ser submetidos à triagem neonatal para detecção de DF. Atualmente, os benefícios do diagnóstico precoce, da introdução de antibioticoterapia profilática e do programa adequado de vacinação são bem conhecidos, contribuindo para reduzir a mortalidade nos cinco primeiros anos de vida de 25% para aproximadamente 3% (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

### Tratamento

Não existe um tratamento específico para a DF; assim, a melhora da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes se baseia, principalmente, em medidas gerais e preventivas. Desde os dois primeiros meses de vida, a rotina de cuidado da saúde do paciente com DF deve ser iniciada, sendo esta a forma mais eficaz para a redução da morbimortalidade. O diagnóstico precoce permite, também, a utilização de cuidados preventivos e orientação dos familiares, proporcionando assim melhora na qualidade e sobrevida desses pacientes, citado no Quadro 2 (BRAGA, 2007).

## QUADRO 2: Medidas gerais na doença falciforme

Educação dos familiares e do paciente sobre os principais aspectos da doença; Orientação sobre nutrição, hidratação, uso de roupas adequadas à temperatura, exercícios; Orientação sobre a importância do acompanhamento regular; Imunização adequada; Orientação para manutenção da profilaxia e realização do esquema vacinal; Ensinar a palpar o baço e medir a temperatura; Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento; Suplementação com ácido fólico; Realização de exames periódicos para detectar precocemente alterações; Aconselhamento genético e detecção de outros portadores na família (oferecido).
--

Fonte: Adaptado de BRAGA, 2007, p. 234.

Além dos cuidados gerais, o tratamento à longo prazo consiste na suplementação com ácido fólico (5 mg/dia); uso de medicamentos que aumentem a hemoglobina fetal, como a Hidroxiureia; profilaxia e tratamento de infecções; tratamento das crises dolorosas vaso-oclusivas e tratamento de demais crises agudas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A Hidroxiureia (HU) ou Hidroxicarbamida é o medicamento considerado, até então, como opção terapêutica de maior sucesso para a DF. Seu uso foi aprovado em 1998 pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de pacientes sintomáticos portadores de DF e pode ser aplicado também em crianças a partir de três anos (BRASIL, 2014; MEIER, 2018).

O mecanismo de ação deste fármaco está relacionado a alteração da cinética da eritropoiese a partir da inibição da ribonucleico redutase, uma enzima que evita que as células deixem a fase G1/S do ciclo celular. Dessa forma, a HU é capaz de aumentar os níveis de HbF, diminuindo a concentração de HbS no eritrócito e evitando sua polimerização que, por consequência, leva a redução da falcização eritrocitária e subsequente hemólise, aumentando a expectativa de vida dos eritrócitos (BRASIL, 2014; MEIER, 2018).

Ademais, esta droga é capaz de reduzir a expressão de moléculas de adesão, permitindo menor interação entre endotélio vascular e elementos celulares sanguíneos, corrigindo a deficiência de óxido nítrico provocado pela hemólise decorrente da DF e diminuindo a adesão vascular que contribui, desse modo, para a redução das crises vaso-oclusivas. Indivíduos que tratam com HU enfrentam um número menor de crises falcêmicas, o que colabora para redução do número de

internações e transfusões sanguíneas e melhora da qualidade de vida (BRASIL, 2014; MEIER, 2018).

A avaliação inicial para uso da HU deve incluir anamnese completa, exame físico bem detalhado e exames laboratoriais que contenham: hemograma completo, quantificação de HbF, teste de função renal e hepática e teste de gravidez, se necessário. Devido ao efeito direto do HU na medula óssea, a mielossupressão é o efeito colateral mais comum e pode afetar as linhagens celulares dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. Logo, é necessário um monitoramento laboratorial rigoroso do paciente após o início e durante o tratamento (BRASIL, 2014; MEIER, 2018).

Embora não tenha demonstrado ser cancerígeno, estudos mostram que este medicamento possui efeito mutagênico e teratogênico. Outros efeitos colaterais do seu uso incluem: hiperpigmentação cutânea, escurecimento das unhas, queda capilar, náuseas e cefaleia. A ausência da formulação líquida dificulta a administração em crianças (BRASIL, 2014; MEIER, 2018).

Outra técnica importante para o tratamento da DF são as transfusões eritrocitárias obtidas por meio de transfusão simples, administradas de forma aguda para benefícios imediatos, aumentando tanto a capacidade de transporte de oxigênio e quanto o fluxo sanguíneo. As transfusões crônicas ajudam a prevenir complicações de longo prazo, substituindo eritrócitos falciformes rígidos por células normais deformáveis e suprimindo a formação de eritrócitos falciformes. Para isso, deve-se usar transfusões mensais simples ou de troca. As indicações clínicas para este procedimento incluem anemia grave, lesão aguda de órgãos e profilaxia pré-operatória (WARE et al., 2017).

O transplante de células-tronco é o único tratamento curativo para pacientes com DF. O procedimento usa a medula ou células tronco do cordão umbilical de irmãos compatíveis, e possui uma sobrevida geral de aproximadamente 90%. Apesar de seu sucesso, o transplante tem uma aplicação restrita, porque apenas 10–20% dos pacientes têm irmãos doadores compatíveis não afetados (WARE et al., 2017; MEIER, 2018).

Portanto, por ser doença crônica e cursar com ampla variabilidade clínica, a DF pode provocar diversas limitações na vida do seu portador. A dor, as múltiplas internações, a condição econômica, os fatores pessoais e o apoio familiar são os principais responsáveis pelo estado físico e emocional do sujeito. Diante disso, um

acompanhamento médico longitudinal aliado a boas condições psicológicas possibilitam uma melhor qualidade de vida para o paciente falcêmico (ROBERTI, 2010).

## SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB), descrita em 1916 pelos neurologistas franceses Guillain, Barré e Strohl, consiste em uma polirradiculoneuropatia inflamatória aguda de caráter autoimune e de apresentação clínica variável. Geralmente cursa com paralisia flácida de rápida evolução, ascendente e simétrica, com fraqueza dos membros, hiporreflexia ou arreflexia atingindo o máximo dos sintomas em quatro semanas (FERRARINI et al., 2011; FOKKE et al., 2014; BERG et al., 2014; WINER, 2014; NOBREGA et al., 2018).

A incidência da SGB é incerta e pode variar de 0,4 a 4 casos/100 mil habitantes em diferentes regiões do mundo e é a segunda maior causa de paralisia flácida, atrás apenas da poliomielite (NOBREGA et al., 2018). Embora a maioria dos artigos sugira um modo bimodal de distribuição da incidência da SGB, Rocha et al. (2004) determinou a faixa etária entre 15 e 40 anos como de maior incidência em estudo realizado na cidade de São Paulo. Esta mesma pesquisa confirmou a maior incidência em homens em comparação com as mulheres na proporção de 1,4/1,0. Os fatores desencadeadores mais prevalentes foram a infecção respiratória prévia (46% dos pacientes) e infecções gastrointestinais (12%).

Segundo Berg et al. (2014), esta patologia geralmente ocorre após uma doença infecciosa, vacinação ou trauma, produzindo autoanticorpos com reação cruzada com os epítomos dos nervos e raízes nervosas, causando dano ou bloqueio funcional da condução nervosa.

Esta síndrome apresenta múltiplas variantes de manifestações clínicas. Nos Estados Unidos e na Europa, a inflamação aguda desmielinizante é a forma mais comum, entre 80% a 90% dos casos. Outra importante variante clínica é a Síndrome de Miller Fisher (SMF), caracterizada por ataxia, arreflexia e oftalmoplegia, que ocorre em 5% dos casos nos Estados Unidos e 25% dos casos no Japão. Além destas, outras variantes já foram relatadas, incluindo sintomas agudos como diarreia, vômitos, tontura, dor abdominal, hipotensão ortostática, retenção urinária, sudorese, frequência cardíaca altamente variante e pandisautonomia. Os reflexos

são diminuídos ou ausentes e a capacidade sensorial pode estar comprometida (MUKERJI et al., 2009).

Para Mukerji et al. (2009), as anormalidades cardiovasculares acontecem devido aos danos causados pela neuropatia desmielinizante e são relatadas em aproximadamente 2/3 dos pacientes afetados pela SGB. Entretanto, um número considerável de pacientes que vão à morte devido a estas complicações não apresentam mudanças significativas na investigação por meio da necropsia. Sendo assim, é sugestivo que isso ocorra em virtude de diferentes níveis de comprometimento do Sistema Nervoso Autônomo, em especial lesões nas fibras eferentes do Nervo Vago (X par craniano), que inervam as vísceras torácicas. Alterações cardiovasculares frequentes são bem descritas, como a variabilidade da Pressão Arterial Sistêmica (PA), Variabilidade da Frequência Cardíaca (FC) e mudanças eletrocardiográficas como observado no Quadro 3 (MUKERJI et al., 2009).

QUADRO 3: Complicações vasculares mais comuns da SGB por tipo de acometimento e ordem de incidência

<b>Complicações Cardiovasculares</b>	<b>Ordem de incidência</b>
Anormalidades rítmicas	1° Bradiarritmia 2° Taquicardia Sinusal Sustentada 3° Arritmia atrial e ventricular
Variabilidade da Pressão Sanguínea	1° Hipotensão 2° Hipertensão
Comprometimento Miocárdico	1° Miocardite 2° Miocárdio Atordoado Neurogênico 3° Insuficiência Cardíaca
Síndrome Coronariana Aguda	1° IAM com supradesnivelamento de ST
Alterações Eletrocardiográficas	1° Onda T gigante 2° Alargamento de QT 3° Alterações do segmento ST 4° Presença de onda U 5° Bloqueio AV 6° Bradicardia e Taquicardia

Fonte: Adaptado de MUKERJI, S. et al., 2009, p. 1453.

Dentre as anormalidades rítmicas, a taquicardia sinusal sustentada é a mais frequente e normalmente não requer tratamento devido à sua natureza transitória.

Segundo Pfeiffer (1999, apud MUKERJI et al., 2009) cerca de 25% dos pacientes acometidos terão FC superior à 125 batimentos por minuto o que acredita-se acontecer em razão de uma hiperestimulação por estímulos simpáticos. Além disso, é sugerido o uso de anti-hipertensivos e beta-bloqueadores em consequência dos possíveis agravos, como bradicardia e hipotensão. O tratamento imediato é sempre indicado para pacientes idosos com doenças coronarianas. Outras taquiarritmias podem acontecer, como arritmias ventriculares e atriais. Nesses casos o tratamento é temporário e só é recomendado em situações de risco de morte (MUKERJI et al., 2009).

Segundo Mukerji et al. (2009) as variações da PA normalmente são atribuídas a distúrbios na via de controle arterial realizada pelos barorreceptores e mudanças dos níveis de catecolaminas. Esta desregulação é tida como responsável pelas alterações da Resistência Vascular Periférica (RVP) e dos distúrbios de vasodilatação e vasoconstrição, causando hipotensão arterial transitória ou persistente. As flutuações pressóricas nos pacientes acometidos pela SGB são achados clínicos importantes para a diferenciação inicial de outras neuropatias e quando ocorrem simultaneamente às altas variações da FC diurna é considerada fator de risco para arritmias.

Segundo Pfeiffer (1999, apud MUKERJI et al., 2009), as flutuações da pressão são observadas especialmente em pacientes com suporte ventilatório avançado. Em seus estudos também foi observado redução significativa da PA em 75% dos indivíduos hospitalizados. Em caso de hipotensão arterial, o tratamento indicado consiste em hidratação e posterior uso de vasopressores em baixas doses. Quando se trata de pacientes em estado de hipertensão arterial, utiliza-se terapia anti-hipertensiva e vasodilatadores. É indicado o tratamento quando a PA é superior a 125 mmHg, por meio da administração de Cloridrato de Esmolol, Labetalol ou Nitroprusside, todos por via intravenosa (MUKERJI et al., 2009).

### Diagnóstico

O diagnóstico da SGB é feito de acordo com a apresentação clínica e investigações laboratoriais auxiliares, como resultados de eletroneuromiografia e características do líquido cefalorraquidiano. É de grande importância o diagnóstico precoce da SGB, visto que é possível reduzir sua duração e gravidade, como por

exemplo, a necessidade de ventilação mecânica. Além disso, o diagnóstico é importante para produção de dados e estudos epidemiológicos, terapêuticos e sobre segurança das vacinas (FOKKE et al., 2014; DASH et al., 2015; NOBREGA et al., 2018).

Exames como o Estudo da Condução Nervosa (ECN) e a Eletromiografia (EMG) são utilizados no diagnóstico e podem excluir outras patologias. O ECN é utilizado para diferenciar os subtipos de SGB, baseando-se nas anormalidades dos nervos motores para caracterizar a desmielinização. Nesse exame, para se obter resultados mais precisos, recomenda-se a análise de três neurônios sensitivos e quatro motores (DASH et al., 2015).

Exames que analisam a condutividade elétrica podem ser utilizados para compor o diagnóstico, classificar o paciente quanto à gravidade e ainda estimar o prognóstico. Já a avaliação da concentração proteica do líquido cefalorraquidiano, embora presente em 75% dos pacientes, não é específica da SGB, e nos momentos iniciais tende a permanecer inalterada (DASH et al., 2015).

### Associação da SGB com vacinas

Partindo da premissa que a SGB é um processo inflamatório agudo de caráter autoimune, surgiu a hipótese de que a doença poderia ser desencadeada como efeito adverso à estimulação do sistema imune com a vacinação (CHEN; ZHANG; MA, 2020).

O questionamento da associação entre SGB e a vacina para Influenza A (H1N1) teve início em 1976, nos Estados Unidos, na ocasião de uma campanha vacinal. Na época, o aumento de aproximadamente oito vezes do risco de desenvolvimento de SGB associado à baixa transmissão do vírus naquele momento, culminou com a interrupção da vacinação (LANGMUIR et al., 1984; FERRARINI et al., 2011; BERG et al., 2014). Anteriormente a este período, a SGB era associada especificamente a quadros infecciosos, visto que aproximadamente 60% dos casos acontecem depois de doenças infecciosas, sendo o *Campylobacter jejuni* e o Citomegalovírus os agentes infecciosos mais comuns (BABAZADEH et al., 2019; CHANG et al., 2019).

Nos anos seguintes, outros estudos foram realizados com o objetivo de elucidar melhor os achados de Langmuir et al. (1984), concluindo que a vacinação

contra o Influenza poderia cursar com um caso adicional de SGB a cada 100.000 doses aplicadas, com o surgimento dos sintomas acontecendo, majoritariamente, nas primeiras 6 semanas após a vacinação e se estendendo até a décima semana (PRINCIPI; ESPOSITO, 2019).

Posteriormente, uma série de estudos analisaram os dados de maneira retrospectiva e chegaram a conclusões conflitantes sobre o real risco de desenvolvimento de SGB, destes, a maioria demonstrou que o aumento na incidência entre o grupo vacinado e o grupo de controle não era estatisticamente relevante (PRINCIPI; ESPOSITO, 2019).

Devido aos dados conflitantes ao longo dos anos, o Institute of Medicine, considerou todos os dados coletados entre 1976 e 2008 nos EUA e determinou que o nível de evidência era inadequado para justificar tal correlação, argumentando que as diferentes formulações vacinas, de acordo com a cepa do Influenza predominante em cada campanha vacinal, influenciaria diretamente no risco para desenvolvimento de SGB (PRINCIPI; ESPOSITO, 2019).

Em 2009, outra campanha contra o mesmo vírus foi feita e a associação foi novamente sugerida. Nos EUA, onde foram usadas apenas vacinas sem coadjuvantes, uma meta-análise utilizou dados de 23 milhões de indivíduos e chegou à conclusão que a vacinação causou de 1 a 3 casos adicionais de SGB por milhão de pessoas vacinadas (SALMON et al., 2013). Nesse mesmo período, um risco semelhante foi encontrado em estudos na Europa e Canadá, onde vacinas com coadjuvantes foram utilizadas (DIELEMAN et al., 2011; DE WALS et al., 2012).

No entanto, estudos de diversos países concluíram que a vacinação está relacionada a um pequeno risco de aquisição de SGB e, se comparada com a gripe, reduz a possibilidade de o indivíduo desenvolver a síndrome em até sete vezes (BERG et al., 2014; IQBAL et al., 2015; PRINCIPI; ESPOSITO, 2019; CHEN et al., 2020). De acordo com Babazadeh et al. (2019), o risco estimado de SGB foi de 17,2 casos por milhão de pacientes hospitalizados devido ao Influenza, número muito superior aos 1-3 casos de SGB por milhão de pessoas imunizadas contra o Influenza.

## Tratamento

O tratamento mais indicado para SGB consiste em combinar assistência médica multiprofissional com métodos modernos de cuidado em UTI, imunoterapia -utilizando o manejo de imunoglobulina intravenosa (IVIg)- e técnicas de plasmaferese (BERG, et al., 2014; WINER, 2014). Infecções secundárias, embolia e instabilidade do Sistema Nervoso Autônomo são as maiores causas de morte nestes pacientes (WINER, 2014;).

A IVIg é geralmente eficaz para pacientes que não conseguem andar 10 minutos sem auxílio, classificados com pontuação  $\geq 3$  na Escala de Incapacidade da SGB (Quadro 4) e quando iniciada em até 2 semanas após o início da fraqueza muscular. Ensaios clínicos randomizados mostraram que a IVIg na dose de 0,4 g / kg diariamente por cinco dias consecutivos (ou 1 g / kg por dia durante 2 dias) foi tão eficaz quanto um curso completo de cinco sessões de troca de plasma aplicadas durante duas semanas (FOKKE, et al., 2014; BERG, 2014;).

QUADRO 4: Escala de incapacidade da SGB

<b>Clínica</b>	<b>Pontuação</b>
O paciente está saudável	0
O paciente tem sinais ou sintomas menores e é capaz de correr	1
O paciente é capaz de andar 10 metros ou mais sem assistência mas é incapaz de correr	2
O paciente é capaz de andar 10 metros através de um espaço aberto com ajuda	3
O paciente está acamado ou confinado a cadeira de rodas	4
O paciente necessita de ventilação assistida pelo menos em parte do dia	5
Morte	6

Fonte: Adaptado de FOKKE, C. et al., 2014, p. 36.

Segundo Berg et al. (2014) o manejo de imunoglobulina intravenosa pode inibir a ativação de células imunes e a ligação entre os anticorpos anti-gangliosídeos com seus alvos neurais ou na ativação da resposta autoimune local. Níveis séricos de glicolisação de IgG em pacientes com SGB parecem estar associados à gravidade da doença e podem influenciar nos efeitos imunomodulatórios.

A plasmaferese tem como objetivo fazer a retirada dos anticorpos autorreativos, fatores de complemento e outros mediadores de resposta inflamatória humoral (SCHRÖDER; LINKER; GOLD, 2009; BERG et al., 2014). As vantagens desse tratamento para SGB foram comprovadas ainda em 1985 em um estudo que envolvia 245 pacientes (SCHRÖDER; LINKER; GOLD, 2009).

Este procedimento é especialmente benéfico quando realizado nas primeiras quatro semanas após o surgimento dos sintomas em pacientes que estão incapazes de andar ( $\geq 3$  na Pontuação na Escala de Incapacidade da SGB - Quadro 4) e em pacientes com falência respiratória mas felizmente, a maior parte é realizada nas primeiras duas semanas. O regime atual de plasmaferese consiste em cinco sessões durante duas semanas, envolvendo até cinco vezes o total de volume de plasma do indivíduo. Em pacientes com comprometimento médio, que ainda são capazes de andar, é mantido o mesmo esquema de tratamento, mas com apenas duas sessões de plasmaferese, para acelerar o processo de recuperação muscular (SCHRÖDER; LINKER; GOLD, 2009; FOKKE, et al., 2014; BERG et al., 2014).

A escolha do tratamento deve considerar fatores individuais, socioeconômicos e de infraestrutura, como por exemplo, a necessidade de equipamentos específicos que não estão disponíveis em todos os hospitais. Além disso, a plasmaferese é um procedimento danoso à saúde de pacientes ainda na primeira infância e em pacientes com distúrbios cardiovasculares, devido ao intenso manejo de volume sanguíneo que é retirado (BERG et al., 2014).

Outro ponto relevante segundo Berg et al. (2014), é que a condução do tratamento por meio da plasmaferese concomitantemente à IVIg não demonstrou níveis estatísticos relevantes para ser a escolha em detrimento aos procedimentos realizados de maneira isolada, mas comparativamente, a IVIg é a mais indicada que a plasmaferese, pois é amplamente disponível, não requer equipamento especial e geralmente não possui efeitos colaterais graves.

No que tange o atendimento multiprofissional, pacientes que estão em fases progressivas da SGB necessitam de internação e acompanhamento hospitalar para diminuir as possíveis complicações da doença, incluindo paralisia flácida e fraqueza muscular generalizada. Ademais, esta atenção é fundamental uma vez que estes pacientes podem apresentar episódios de piora aguda com quadros graves de insuficiência respiratória, disfunção do sistema nervoso autônomo e dor, nos quais a transferência para a UTI é a melhor opção (WINER, 2014).

Ainda segundo Winer (2014), melhores tratamentos para SGB são necessários para diminuir, significativamente, a quantidade de pacientes que ficam desabilitados e em leito hospitalar. Testes feitos com inibidores do sistema de complemento, como o Eculizumab, demonstraram ser eficazes em modelos animais para a Síndrome de Miller Fisher e aparentam serem seguros em humanos, todavia são necessários mais estudos controlados. Visto que o dano tecidual nos nervos ocorre no início do curso da SGB, medicamentos neuroprotetores, poderiam auxiliar na diminuição do dano tecidual e na sua regeneração. A partir de estudos que abordem outras terapêuticas, demais patologias que cursam com degeneração axonal, além da SGB seriam beneficiadas (WINER, 2014).

### Reabilitação

Devido às características de dano neural da SGB, esta patologia costuma estar relacionada a déficits residuais e, de acordo com alguns estudos realizados, a fisioterapia contribui para a recuperação dos pacientes (PRADA, 2019).

Um estudo de caso realizado por Athanasopoulos et al. (2019) relatou a abordagem de um paciente de 39 anos, do sexo masculino, que recebeu o diagnóstico de SGB. Após quatro semanas do início da apresentação clínica, o paciente ainda não estava andando e, por isso, além do tratamento com plasmaferese e imunoglobulina intravenosa, foi iniciado um programa de reabilitação de forma agressiva, envolvendo alimentação adequada, apoio psicológico, hidroterapia e fisioterapia.

Este programa incluía exercícios de fortalecimento, treinamento de marcha, posicionamento adequado dos membros, postura, prevenção de contratura e utilização de órteses. Durante os nove meses subsequentes ao início do projeto de assistência, estudos eletrocondutivos foram realizados e observou-se evidências de regeneração muscular em extremidade inferior esquerda. Apesar da pouca melhora demonstrada aos 14 meses após o tratamento, uma recuperação admirável foi notada quanto à força motora em membros superiores e inferiores, bem como à flexão plantar e dorsiflexão dos pés, validando, portanto, a importância da abordagem multiprofissional.

Uma análise retrospectiva realizada pelo Departamento de Neurologia de La Spezia, na Itália, entre os anos de 2003 e 2017, avaliou o resultado final da terapia

de reabilitação executada em 40 pacientes com SGB após hospitalização. A conclusão foi que a fisioterapia, quando associada à terapia medicamentosa, pode melhorar o desfecho da doença se for realizada por um tempo superior a seis meses (PRADA, 2019).

Ademais, sabe-se que a SBG possui algumas variantes. De forma incomum, a SMF e a SGB se sobrepõem, gerando um quadro complexo. Nesses casos, a fisioterapia aquática e terrestre demonstrou melhora nos resultados funcionais, sendo benéfica a reabilitação contínua para além de seis meses (MAYER; MCNAMARA; MAYER, 2020).

À vista disto, pode-se perceber que a abordagem fisioterapêutica tem se demonstrado relevante em diversas situações, inclusive no manejo de casos mais complicados. Em suma, apesar da necessidade de mais análises para verificar o impacto da fisioterapia em pacientes com diagnóstico de SGB, Rougé et al. (2016) concluiu que o seguimento fisioterapêutico em longo prazo e os programas específicos de reabilitação parecem essenciais na recuperação e na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

## TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

A Trombose Venosa Profunda (TVP) é a maior causa de mortes dentro do ambiente hospitalar no mundo e, em contrapartida, a mais evitável. Segundo Buesing, Mullapudi e Flowers (2015), a TVP afeta até 25% dos pacientes internados, sendo que 50% deles são assintomáticos, ocorrendo complicações em até 30% dos casos como o tromboembolismo pulmonar (TEP), que cursa com 34% de mortalidade quando uma ou mais artérias pulmonares são obstruídas.

A incidência anual de tromboembolismo venoso, incluindo TVP e TEP, é cerca de 0,75 a 2,7/1000 indivíduos no mundo ocidental, sendo definida como a terceira doença cardiovascular mais frequente, perdendo apenas para o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Acidente Vascular Encefálico (AVE) (BOON et al., 2018). É caracterizada pela formação de trombos com oclusão total ou parcial de veias profundas da perna e com progressão pelas veias proximais (poplítea, femoral, ilíaca, veia cava inferior) aumentando o risco embólico (trombose ascendente). As principais complicações decorrentes dessa doença são: insuficiência venosa

crônica, síndrome pós-trombótica e tromboembolismo pulmonar (TEP) (OKUHARA et al., 2014; OHKI; BELLEN, 2017).

Nos Estados Unidos, em 2010, foram estimados 900.000 casos anuais de tromboembolismo e 1/3 deles evoluiu para óbito. Dos sobreviventes, 4% desenvolveram hipertensão pulmonar. Há estimativa de que 25- 50% dos pacientes com TVP desenvolveram síndrome pós-trombótica, com redução da qualidade de vida. A rápida adoção de estratégias diagnósticas e terapêuticas é crucial para evitar essas complicações. Contudo, apesar de os roteiros de profilaxia de TVP existirem há mais de 15 anos, infelizmente continuam sendo cumpridos em menos de 55% dos casos (OKUHARA et al., 2014; OHKI; BELLEN, 2017).

Em relação à fisiopatologia, existe um importante mecanismo pelo qual a fluidez sanguínea se mantém com a ajuda de fatores coagulantes inibidos por anticoagulantes e fibrinolíticos que destroem os coágulos que eventualmente se formam. A possibilidade de o sangue circulante coagular inadequadamente relaciona-se com os seguintes fatores: a diminuição da velocidade circulatória, a lesão da parede vascular e o estado de hipercoagulabilidade que formam a Tríade de Virchow, proposta por Rudolf Ludwig Karl Virchow, em meados do século XIX (SBACV, 2015).

A descrição da cascata de coagulação, feita por Macfarlane e Davie & Ratnoff em 1964, apesar de suas limitações em explicar de modo razoável todos os processos de hemostasia *in vivo*, foi aceita por cerca de cinquenta anos e explicava todos os fenômenos com base na divisão da cascata em via extrínseca (com elementos que são encontrados no espaço extravascular), em via intrínseca (com elementos presentes no espaço intravascular) e uma via comum, envolvendo diversos fatores até chegar na formação da trombina, que decompõe o fibrinogênio em fibrina, promovendo a hemostasia. Devido à existência das limitações já relatadas, um novo modelo, baseado em superfícies celulares, foi criado, considerando uma inter-relação de processos físicos e bioquímicos divididos em quatro etapas: iniciação, amplificação, propagação e término (FERREIRA et al., 2010).

A fase de iniciação ocorre quando, em condições patológicas, os mediadores humorais, como o sistema complemento e cininas de contato, perturbam a função homeostática das células endoteliais, que possuem enzimas, prostaciclina, óxido nítrico e outros mecanismos que mantêm a saúde vascular. A expressão de fator

tecidual (FT), uma proteína transmembrânica, e o aumento dos níveis do inibidor de ativação de plasminogênio 1, bloqueando a fibrinólise, resultam em uma superfície endotelial pró-coagulante (JACKSON; DARBOUSSET; SCHOENWAEELDER, 2019).

Sabe-se também que o FT age como receptor e cofator para o fator VII presente no sangue e, assim, quando há a ligação entre eles, ocorre a ativação de pequenas quantidades dos fatores IX e X. O fator Xa, associado ao seu cofator Va, forma um complexo chamado protrombinase, que transforma pequenas quantidades de protrombina (fator II) em trombina, que será essencial para a próxima fase: a amplificação. É importante ressaltar que pequenas quantidades de trombina são produzidas constantemente no espaço extravascular, mesmo que na ausência de lesões e, por isso, o processo de coagulação segue para a fase de amplificação somente se houver dano tecidual (FERREIRA et al., 2010).

A fase de amplificação inicia-se quando a trombina formada permite que plaquetas e fator VIII, ligado ao fator de Von Willebrand (FvW), entrem em contato com o tecido extravascular, aderindo às células que expressam o FT. Devido à presença da lesão vascular, as plaquetas escapam de dentro dos vasos, se ligam ao colágeno e a outros componentes da matriz extracelular, ativando-os parcialmente, levando à formação de um tampão plaquetário e viabilizando a hemostasia primária (FERREIRA et al., 2010).

Nesse momento, algumas trombinas produzidas interagem com as plaquetas e o complexo FVIII/FvW, culminando na criação de fibrina estável, consolidando o tampão formado inicialmente e promovendo a hemostasia secundária. As principais funções desempenhadas pela trombina, formada na primeira fase, é a ativação máxima de plaquetas, que alteram a permeabilidade de suas membranas e permitem a entrada de íons cálcio e saída de substâncias que atraem os fatores de coagulação para a sua superfície e a ativação de cofatores V e VIII na membrana das plaquetas. Para finalizar essa segunda fase, o complexo FVIII/FvW se dissocia, permitindo que o FvW facilite a adesão e agregação das plaquetas no sítio da lesão. Ademais, pequenas quantidades de trombina ativam os fatores XI e XIa na superfície da plaqueta, juntamente com todos os outros já mencionados, iniciando a fase de propagação (FERREIRA et al., 2010).

A fase de propagação se caracteriza pelo recrutamento de uma grande quantidade de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase, formado quando o fator IXa, ativado na fase de iniciação, se liga ao fator

VIIIa na superfície da plaqueta, e protrombinase, formado a partir da ligação do fator Xa ao fator Va ligado à plaqueta durante a fase da amplificação, convertendo grande quantidade de protrombina em trombina, que cliva o fibrinogênio em fibrina, consolidando o tampão plaquetário inicial (FERREIRA et al., 2010).

A última fase, a finalização, objetiva controlar o aumento da ativação da coagulação, de modo que todo o processo descrito se limite apenas ao sítio da lesão, evitando oclusões trombóticas do vaso. Para que isso ocorra, quatro anticoagulantes naturais entram em ação, sendo eles: o inibidor da via do fator tecidual (TFPI); a proteína C (PC) e a proteína S (PS), ambas dependentes de vitamina K, que inativam os co-fatores pró-coagulantes Va e VIIIa; e, por último, a antitrombina (AT), que inibe a atividade da trombina e outros fatores, como IXa, Xa, XIa e XIIa. Além disso, sabe-se que as células endoteliais produzem diversos glicosaminoglicanos que funcionam como sítios de ligação de alta afinidade para a AT, que são cruciais para a rápida inativação da trombina (FERREIRA et al., 2010).

Devido a condições extrínsecas (ex.: traumatismo, cirurgia) e/ou intrínsecas (ex.: citocinas e outros mediadores inflamatórios) ocorre uma lesão endotelial e, em resposta a esta injúria, há um desequilíbrio trombo-hemorrágico, favorecendo a produção de trombina e a formação do trombo (SBACV, 2015). Essas condições, associadas ao comportamento falcêmico das hemácias alteradas pela DF, que culmina em vaso-occlusões e o processo inflamatório, criam um ambiente pró-coagulante.

Ademais, quando há uma imobilidade dos membros inferiores, devido a uma paralisia e fraqueza muscular, como ocorre nos pacientes acometidos pela SGB, há uma maior tendência para a formação do trombo, uma vez que um dos componentes da Tríade de Virchow foi evidenciado: a estase sanguínea. A TVP resulta em inflamação dolorosa nas veias afetadas e nos tecidos circundantes, que já são estímulos pró-trombóticos (SBACV, 2015).

Em relação aos sinais e sintomas, quando presentes, são inespecíficos e a frequência e gravidade são variáveis, sendo semelhante em braços e pernas. O paciente pode apresentar dor vaga, sensibilidade ao longo da distribuição das veias, edema, febre de origem desconhecida, principalmente em pacientes em pós-operatório. Além disso, as veias superficiais colaterais dilatadas podem se tornar visíveis ou palpáveis (DOUKETIS, 2018).

## Diagnóstico

Apesar de todos os avanços que têm surgido em relação ao diagnóstico e tratamento, a TVP continua sendo uma das mais significativas causas de morte evitável em ambiente hospitalar. Por isso, o diagnóstico precoce relaciona-se, principalmente, ao estabelecimento de terapêutica apropriada (PINHEIRO, 2015). Caso haja uma demora no diagnóstico, as chances de complicações importantes a longo prazo aumentam, favorecendo a ocorrência, por exemplo, da síndrome pós-trombótica, com sintomas venosos crônicos, e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, limitando a qualidade de vida do paciente (BOON et al., 2018).

O diagnóstico de TVP inclui os sinais e sintomas, exame físico, bem como laboratoriais e de imagem, especialmente quando a clínica não é conclusiva (PINHEIRO, 2015). É importante lembrar que o Escore de Wells, Quadro 5, é recomendado para a estratificação dos pacientes com suspeita de TVP, pois determina pontuações de acordo com a apresentação clínica. O teste D-Dímero avalia os níveis de produtos de degradação da fibrina, sendo indicado para pacientes com baixa ou, até, improvável probabilidade clínica de TVP, isso devido à sua alta sensibilidade e baixa especificidade. Já o Ecodoppler é considerado o método de imagem de primeira linha para o diagnóstico de TVP, pois é um exame simples, não invasivo, preciso e de ampla disponibilidade (BOON et al., 2018).

## Tratamento

O tratamento da TVP almeja controlar a progressão do trombo, diminuindo suas complicações. Exceto em casos de TVP extensa e severa, serão usados anticoagulantes como: Heparinas Não Fracionadas (HNF), Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM), anti-vitamina K (AVK), Novos Anticoagulantes Orais (New Oral Anticoagulants/NOACs) e meias de compressão elástica, sendo que as HBPM e AVK têm constituído, até agora, o tratamento padrão das TVP (ALVES; TOSCANO; ONOFRE, 2015).

As HBPM são administradas por via subcutânea em uma dose única adaptada ao peso e sem necessidade de monitorização. Os AVK, sendo a Varfarina

a mais utilizada no tratamento da TVP, são, em regra, iniciados ao mesmo tempo em que as HBPM (ALVES; TOSCANO; ONOFRE, 2015).

QUADRO 5: Escore de Wells

Variável Clínica	Pontos
Neoplasia maligna tratada nos 06 meses anteriores ou sob tratamento paliativo	+1
Paralisia, paresia ou imobilização gessada recente das extremidades inferiores	+1
Acamado por 03 dias ou mais recentemente, ou cirurgia de grande porte nas 12 semanas anteriores que exigiu anestesia geral ou regional	+1
Desconforto localizado ao longo do trajeto do sistema venoso profundo	+1
Edema da perna até o joelho	+1
Diâmetro da perna edemaciada pelo menos 3cm maior do que na perna assintomática (medindo a 10cm abaixo da tuberosidade da tíbia)	+1
Edema depressível confinado à perna sintomática	+1
Veias superficiais colaterais (não varicosas)	+1
TVP prévia documentada	+1
Diagnóstico alternativo tão provável quanto a TVP	-2
<b>Probabilidade clínica em função do escore</b>	
TVP provável	≥2 pontos
TVP improvável	≤1 ponto

Fonte: Adaptado de WELLS et al., 1997, p. 1796..

Além disso, os NOACs representam grande avanço para o tratamento de TVP, uma vez que possibilitam o tratamento por via oral, monoterapêutico, independente do peso, seguro, sem necessidade de monitorização ou de restrições dietéticas e com poucas interações com outros fármacos (ALVES; TOSCANO; ONOFRE, 2015).

O uso de meias de compressão elástica deve ser considerado logo que o edema esteja praticamente resolvido e não houver contraindicações, como insuficiência arterial periférica. Ensaios clínicos têm mostrado que o seu uso contínuo, durante dois anos, diminuiu as chances de evolução para a síndrome pós-trombótica (ALVES; TOSCANO; ONOFRE, 2015).

## **Discussão**

Pacientes falcêmicos apresentam ainda na primeira infância (até os 6 anos) uma esplenomegalia decorrente da congestão na polpa vermelha por sequestro de eritrócitos falcizados nos cordões esplênicos e sinusóides, que cursa com trombose e infartos, e, posteriormente, atrofia e fibrose do órgão (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

A capacidade fagocítica mediada por opsoninas e a produção de anticorpos são afetadas pela persistente agressão esplênica, levando à asplenia funcional, que torna-se permanente em torno do sexto ao oitavo ano de vida. Como consequência da asplenia, haverá uma maior susceptibilidade a infecções e, por consequência, uma necessidade de esquema vacinal diferenciado, apresentado no Quadro 6 (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

A paciente do caso havia sido vacinada para difteria, tétano, gripe e meningococo, seguindo o calendário previsto. No entanto, 22 dias depois queixou cefaleia frontal leve, compatível com quadro de sinusite, que evoluiu com mialgia intensa, seguida de parestesia e hipoestesia em botas-luvas e faixa abdominal, com pé caído bilateralmente, sugerindo episódio de SGB.

Diversos estudos tentaram relacionar a SGB como uma complicação após quadros vacinais, mas quase não existe uma relação direta comprovada cientificamente. Ligações anteriormente sugeridas entre a SGB e a vacina oral para poliomielite e a vacina difteria/tétano/pertussis já foram excluídas da hipótese porque os dados epidemiológicos não mostraram risco elevado quando comparados ao grupo controle. No entanto, a vacina para Influenza, Papiloma Vírus Humano (HPV), Vacina Meningocócica Conjugada Quadrivalente (ACWY) e Tríplice Viral (MMR) permanecem no grupo de vacinas em estudo (PRINCIPI; ESPOSITO, 2019). Atualmente, também há registros de casos de SGB associados a infecções pelos

vírus da Dengue, Chikungunya e Zika (FERRARINI et al., 2011; NOBREGA et al., 2018).

QUADRO 6: Calendário para adolescentes e adultos e especial para Doença Falciforme

<b>Vacina</b>	<b>Passado Vacinal</b>	<b>Conduta</b>
<b>Hepatite B</b>	Não vacinado	3 doses
	Menos de 3 doses	Completar as 3 doses
	3 doses	Considerar vacinado
<b>Dupla Adulto (dT)</b>	3 ou mais de Penta, Tetra, DTP, DTPa ou dT	Reforço se dose há mais de 10 anos
	Menos de 3 doses	Completar as 3 doses
	Não vacinado ou ignorado	3 doses
<b>Tríplice Viral</b>	Nenhuma	2 doses
	1 dose	1 dose
	2 doses	Considerar vacinado
<b>Febre amarela</b>	1 dose	Considerar vacinado
<b>Vacina Influenza</b>	-	Anualmente (campanha vacinal)
<b>Vacina Hepatite A</b>	Não vacinado	2 doses
<b>Vacina Meningocócica C *</b>	Não vacinado	1 dose
<b>Vacina Pneumocócica 23 *</b>	Não vacinado	1 dose

Fonte: Adaptado de: CALENDÁRIO, 2016.

\*Vacina disponibilizada no Centro de referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE).

O diagnóstico da SGB vai além da clínica sugestiva contando a realização de exames laboratoriais, incluindo a análise do líquido cefalorraquidiano (75% dos pacientes apresentam hiperproteínoorraquia), bem como estudos da contração muscular. Exames de imagem geralmente não estão alterados nesses pacientes. Quanto mais precoce é descoberta a SGB, menor é a duração e a gravidade dos sintomas (FOKKE et al., 2014; DASH et al., 2015; NOBREGA et al., 2018).

Assim que diagnosticada, a paciente iniciou o tratamento com Imunoglobulina durante cinco dias, apresentando, ao final do processo, melhora discreta do quadro e recebendo alta hospitalar. Essa opção terapêutica levou em consideração as alterações cardiovasculares já desenvolvidas pela DF, sendo a plasmaferese uma alternativa potencialmente mais danosa neste caso (BERG et al., 2014).

Não foi prescrito na ocasião da alta hospitalar qualquer tipo de profilaxia anticoagulante e, aproximadamente um mês após ser liberada para casa, a paciente

foi readmitida com sinais e sintomas de TVP em MID, apresentando exames de imagem que confirmaram a suspeita.

A fraqueza muscular provocada pela SGB gera estase venosa e, quando associada ao tratamento com imunoglobulina e/ou a plasmaferese, o risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos aumenta (LILLEKER et al., 2015). Apesar dos poucos casos de SGB inviabilizarem grandes pesquisas para quantificar a incidência desses eventos, alguns autores recomendam a profilaxia anticoagulante nesses pacientes. No estudo realizado por Gaber et al. (2002), a duração da anticoagulação foi documentada em 34 pacientes, variando de 5 a 490 dias, tendo uma média de 72 dias. Em 28 pacientes que já conseguiam deambular sozinhos, os anticoagulantes foram suspensos e em 6 pacientes, foi interrompido após 218 dias de uso.

Segundo estudo de Gaber et al. (2002), o uso de heparina de baixo peso molecular subcutânea foi responsável por uma redução de 30% pra 6% na ocorrência desta complicação nos mais de 70 pacientes avaliados, mas os autores não informam as dosagens ou a incidência de efeitos adversos dessa profilaxia. Já no estudo de Lilleker et al. (2015), embora nenhum dos pacientes tenham apresentado trombose, eventos hemorrágicos foram registrados, principalmente nos pacientes submetidos a doses mais elevadas de heparina, ocorrendo também um óbito. A falta de correlação com outros fatores que poderiam interferir nos resultados, bem como o pequeno número de pacientes avaliados, todavia, limitaram as pesquisas (LILLEKER et al., 2015).

Durante esta internação foi iniciado o tratamento com Enoxaparina sódica e Varfarina sódica e a paciente apresentou melhora progressiva, recebendo alta com continuidade do tratamento e fisioterapia de reabilitação.

Episódios de TVP acometem frequentemente pacientes falcêmicos, tanto durante as complicações (crise vaso-oclusiva, acidente vascular encefálico e síndrome torácica aguda), quanto no “estado estacionário”. Essa predisposição à coagulação, além de complicações clínicas, se traduz em aumento de mortalidade (SHET; WUN, 2018).

Nos portadores de DF, em todos os momentos, sucede-se aumento da expressão de fatores teciduais em monócitos e células endoteliais, exposição de fosfatidilserina, aumento da fração livre do grupo heme, redução de arginina (substrato para produção de óxido nítrico), além de ativação plaquetária por meio da

expressão de P-selectina, gerando um estado constantemente pró-coagulante. Deve-se atentar para a dificuldade do diagnóstico de TVP, tendo em vista que os sintomas podem não ser detectados quando sobrepostos a outras complicações da DF, como insuficiência cardíaca, doenças renais e hepáticas ou pneumonias (SHET; WUN, 2018).

Não há estudos que determinem como deve ser feito o tratamento da TVP nesses casos, sendo recomendados os mesmos protocolos de indivíduos não falcêmicos. Entretanto, o risco de recorrência da TVP é aumentado em pacientes com DF, especialmente do sexo feminino, ou que tiveram mais de três hospitalizações por ano, com hiposplenismo funcional e que tem a presença de cateteres de demora (SHET; WUN, 2018).

A recuperação dos pacientes varia de acordo com inúmeros fatores, que compreendem: diagnóstico precoce, tratamento adequado em tempo hábil, acesso aos serviços médicos, condições socioeconômicas, apoio dos familiares, nutrição adequada e abordagem multiprofissional para reabilitação. Nesse sentido, para o restabelecimento mais rápido e melhora da qualidade de vida, a abordagem fisioterapêutica tem se demonstrado importante (ROUGÉ, et al., 2016). No caso da paciente relatada, o tempo de fisioterapia foi cerca de 1 ano e meio, sendo possível observar uma evolução significativa e melhora considerável, possibilitando o retorno para as práticas das atividades diárias, apesar do progresso arrastado em relação à sensibilidade dos pés.

## **Conclusão**

A DF ainda é uma patologia estigmatizada, de alta incidência, que necessita de medidas gerais e preventivas, como alterações no quadro vacinal, suplementação com ácido fólico e tratamento medicamentoso. A SGB permanece com etiologia incerta, porém vacinar é um fator protetor importante, que deve ser recomendado. Além disso, é de suma importância o papel da reabilitação motora que, por intermédio de estratégias multiprofissionais, é capaz de reduzir a morbimortalidade por complicações e sanar os possíveis déficits residuais. A TVP é uma das possíveis complicações da SGB e do estado pró-coagulante da DF. É uma patologia bem descrita na literatura e o tratamento busca diminuir o risco de

complicações, como a embolia pulmonar, o tromboembolismo venoso e sequelas pós-trombóticas.

Ao alcançarmos os objetivos iniciais deste trabalho, compreendemos melhor as peculiaridades da DF, da SGB e da TVP. A singularidade desta união de fatores foi o principal motivador deste estudo e deixamos registrado a necessidade de criação de protocolos específicos para guiar o tratamento e auxiliar a prestação de cuidado a estes pacientes. Este relato serve para fomentar novos estudos que guiarão esquemas profiláticos para os pacientes falcêmicos após quadros de SGB.

## Apêndice A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DESTINADO AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Título da pesquisa: **SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EM PACIENTE PORTADORA DE DOENÇA FALCIFORME COMPLICANDO PARA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: revisão de literatura com relato de caso**

Pesquisadora Responsável: Ana Carolina Vale Campos Lisboa, PhD.

Telefone de contato: Ana Carolina Vale Campos Lisboa - (31) 99393-6446

E-mail: ana.lisboa@univaco.edu.br

Período total de duração da pesquisa: 01/06/2019 a 01/06/2021

- Eu, \_\_\_\_\_, estou sendo convidada a participar de uma pesquisa coordenada pela pesquisadora e bióloga, Dra. Ana Carolina Vale Campos Lisboa.
- O propósito da pesquisa é investigar a associação entre Síndrome de Guillain-Barré, Doença Falciforme e Trombose Venosa Profunda e relatar o meu caso em que esses três componentes foram encontrados. Não há disponível na literatura, nenhum relato parecido com o meu e as informações desta pesquisa poderão colaborar com o aprimoramento técnico e científico de muitos profissionais da saúde, sendo importante a minha participação nesse estudo.
- Minha participação envolverá participar de entrevista para descrever meus sintomas, e como foi a minha assistência desde o meu episódio de vacinação, o período desde a internação pela Síndrome de Guillain-Barré, o intervalo até a reinternação pela Trombose Venosa Profunda e o período até a suspensão do uso de antitrombóticos. Essa entrevista tem uma duração aproximada de uma hora. Também vou preencher um questionário com informações gerais a meu respeito como doenças pré-existentes, uso de medicamentos, tratamentos e meus hábitos de vida. Vou fornecer exames bioquímicos, imunológicos, de imagem e cartão de vacinação que serão importantes para apresentar o meu caso. Alguns desses exames terão que ser solicitados junto ao hospital em que fui atendida bem como irei solicitar

uma cópia do meu prontuário constando os dois períodos de internação. Esses documentos serão aos pesquisadores que me garantiram total sigilo e anonimização dos dados. Todos os dados serão arquivados em documentos eletrônicos como arquivos de textos que não constarão o meu nome. Disponibilizo-me a esclarecer as dúvidas que surgirem durante todo o período de duração dessa pesquisa.

- Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar do estudo, são a possibilidade de exposição da minha identidade e o incômodo psicológico de relatar uma experiência vivida. Esses riscos serão minimizados diante do compromisso dos profissionais de manterem sobre guarda sigilosa os meus documentos, e do compromisso firmado de não usar o meu nome nos documentos eletrônicos de registro desse projeto também no artigo final dessa pesquisa. O incômodo psicológico será minimizado pela condução séria e carinhosa por parte dos pesquisadores durante a coleta das minhas informações, que irão respeitar o meu momento e a minha disposição para responder a todos os questionamentos;
- Essa pesquisa não irá me conferir nenhum benefício direto. Os possíveis benefícios de minha participação são aumentar os conhecimentos sobre as minhas doenças para que outras pessoas ou eu mesma, no futuro, possa me beneficiar de um melhor tratamento;
- Minha participação na pesquisa não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
- Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas meu nome ou identificação não serão revelados;
- Não haverá remuneração pela minha participação. Em caso de deslocamento ou outras despesas relacionadas estritamente com a pesquisa, estas poderão ser ressarcidas pelos pesquisadores;
- Quaisquer dúvidas que eu tiver em relação à pesquisa ou à minha participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas pela pesquisadora Ana Carolina Vale Campos Lisboa;

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo

que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma cópia deste termo me foi dada.

Assinatura do participante \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Documento: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Documento: \_\_\_\_\_

## Apêndice B

Questionário elaborado para coleta de dados do paciente;

### Informações pessoais:

Sexo: Masculino ( ) Feminino ( x )                      Data de nascimento: 23/03/1970

Profissão: Professora

### Doenças de base:

É portador de Hipertensão? Não ( x ) Sim ( )

É portador de Diabetes Mellitus? Não ( x ) Sim ( )

É portador de alguma doença respiratória? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

É portador de alguma doença cardíaca? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

É portador de alguma doença renal? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

É portador de alguma doença neurológica? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

É portador de alguma doença hematológica? Não ( ) Sim ( x )

Se sim, qual? Doença Falciforme

### Medicações e tratamentos:

Está em tratamento de alguma doença? Não ( ) Sim ( x )

Se sim, qual(is)? Hipotireoidismo

Faz uso de medicações regularmente? Não ( ) Sim ( x )

Se sim, qual(is) (informar a dose)? Levotiroxina 50mcg, Duloxetina 30mg

Já ficou internado? Não ( ) Sim ( x )

Se sim, quando e por qual motivo? Pielonefrite (agosto/2019), crise álgica da doença falciforme (outubro e novembro/1996), Pneumonia (maio/2015), Guillain-Barre (junho/2017), Trombose Venosa Profunda (julho/2017).

Registros do cartão vacinal (quais vacinas recebeu e data):

VACINAS	DATAS
Influenza	31/05/2002; 30/05/2003; 25/05/2004; 04/05/2005; 02/05/2006; 29/05/2007; 29/05/2008; 30/03/2010; 19/05/2011; 21/05/2012; 14/05/2013; 16/05/2014; 27/05/2015; 06/05/2016; 17/05/2017; 15/05/2019; 30/04/2020
dT reforço	29/01/2007; 17/05/2017
Meningocócica	04/05/2005; 17/05/2017
Febre amarela	30/03/2010
Pneumo 23	29/01/2002; 19/05/2011
Hepatite B	24/01/2002; 25/02/2002; 24/08/2002
Dupla viral	26/08/2008
Haemophilus influenza	24/01/2002

### Hábitos de vida:

Fuma? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, há quanto tempo e qual a quantidade (maços/dia)? \_\_\_\_\_

Bebe? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, há quanto tempo e qual a quantidade (dose/dia)? \_\_\_\_\_

Faz uso de outras drogas? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, quais? \_\_\_\_\_

Pratica atividade física? Não ( ) Sim ( x )

Se sim, qual e com qual frequência? Pilates, três vezes por semana.

### Doença falciforme:

Diagnosticado com quantos anos? 17 anos

Apresenta crises de dor? Não ( ) Sim ( x )

Se sim, com qual frequência? Esporadicamente, não sendo possível definir a frequência.

Apresenta infecções frequentes? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, quais foram as últimas? \_\_\_\_\_

Sente dor nas articulações? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Sente fadiga? Não ( ) Sim ( x )

Se sim, há quanto tempo? Indefinido

Apresenta icterícia e/ ou palidez? Não ( x ) Sim ( )

Se sim, há quanto tempo? \_\_\_\_\_

## Apêndice C

### Exames do paciente

TIPO DE EXAME	DATA DO PEDIDO	DATA DO RESULTADO	RESULTADO
<b>VDRL</b>	12/06/2017	12/06/2017	Amostra não reativa
<b>Líquor</b>	12/06/2017	12/06/2017	Líquor sem alterações; Glicose: 48,8mg/dL; Proteínas: 80,7mg/dL; Hemácias: 180/mm <sup>3</sup> ; Células Nucleadas: 04/mm <sup>3</sup> ; Citologia sem alterações.
<b>Pesquisa de fungos, tinta de China</b>	12/06/2017	13/06/2017	Negativo.
<b>Bacterioscopia pelo gram</b>	12/06/2017	13/06/2017	Negativo.
<b>Cultura em geral</b>	12/06/2017	18/06/2017	Negativo para aeróbicos, anaeróbicos ou fungos.
<b>Ureia</b>	13/06/2017	14/06/2017	Normal (15,7 mg/Dl)
<b>Creatinina</b>	13/06/2017	14/06/2017	Normal (0,62 mg/Dl)
<b>Sódio</b>	13/06/2017	14/06/2017	Normal (137.00 mmol/L)
<b>Hemograma</b>	13/06/2017	14/06/2017	Normocromia, anisocitose, discreta microcitose, normodiluição
<b>Leucograma</b>	13/06/2017	14/06/2017	Leucocitose (14.790/mm <sup>3</sup> ) com linfocitose.
<b>Plaquetas</b>	13/06/2017	14/06/2017	Dentro do padrão de normalidade (396.000/mm <sup>3</sup> ).

<b>Reticulócitos</b>	13/06/2017	14/06/2017	Aumentados: Percentual de 1,9% e Quantitativo de 89.680/mm <sup>3</sup> .
<b>Potássio</b>	13/06/2017	14/06/2017	Normal (4,28 mmol/Dl)
<b>LDH</b>	13/06/2017	14/06/2017	Normal (201 U/L)
<b>TGO</b>	13/06/2017	14/06/2017	Elevado (34 U/L)
<b>TGP</b>	13/06/2017	14/06/2017	Elevado (51 U/L)
<b>Fosfatase alcalina</b>	13/06/2017	14/06/2017	Normal (91,0 U/L)
<b>Gama GT</b>	13/06/2017	14/06/2017	Elevado (51.0 U/L)
<b>Bilirrubina total e frações</b>	13/06/2017	14/06/2017	Total e Frações dentro da normalidade.
<b>Coombs direto</b>	13/06/2017	14/06/2017	Negativo.
<b>Eletroforese de albumina</b>	13/06/2017	20/06/2017	HbA: 0,0% HbA2: 3,1% HbF: 0,8% HbC: 48,8% HbS: 47,3%
<b>Tempo de Protrombina</b>	17/07/2017	17/07/2017	Paciente: 14,9 segundos Controle: 13,3 segundos Atividade normal (81,2%) RNI 1,14.
<b>Doppler colorido venoso de membro inferior esquerdo</b>	17/07/2017	17/07/2017	Ausência de sinais de TVP no membro inferior esquerdo.
<b>Doppler colorido venoso de membro inferior direito</b>	17/07/2017	17/07/2017	TVP no membro inferior direito
<b>Tempo de protrombina</b>	17/07/2017	18/07/2017	Paciente: 14,9 segundos Controle: 13,3 segundos Atividade normal. RNI 1,14.

<b>Dímero-D</b>	18/07/2017	19/07/2017	Elevado (1316,00 ng/mL)
<b>Cálcio iônico</b>	18/07/2017	19/07/2017	Elevado (5,25 mg/dL)
<b>Sódio</b>	18/07/2017	19/07/2017	Normal (139,00 mmol/L)
<b>Potássio</b>	18/07/2017	19/07/2017	Normal (4,31 mmol/L)
<b>Magnésio</b>	18/07/2017	19/07/2017	Normal (2,10 mg/DI)
<b>Creatitina</b>	18/07/2017	19/07/2017	Normal (0,76 mg/DI)
<b>Ureia</b>	18/07/2017	19/07/2017	Normal (20,6 mg/DI)
<b>Proteína c reativa</b>	18/07/2017	19/07/2017	Normal (1.1 mg/L)
<b>Hemograma</b>	18/07/2017	19/07/2017	Normodiluição, Normocromia, Discreta microcitose, Anisocitose.
<b>Plaquetas</b>	18/07/2017	19/07/2017	Normal (237000/mm <sup>3</sup> ).
<b>Leucograma</b>	18/07/2017	19/07/2017	Leucocitose (11790/mm <sup>3</sup> ).
<b>Tempo de protrombina</b>	18/07/2017	19/07/2017	Paciente: 17,6 segundos Controle: 13,3 segundos Atividade normal (61,6%) RNI 1,40.
<b>Glicose aleatória</b>	18/07/2017	19/07/2017	135 mg/dL
<b>Ecocardiograma bidimensional com doppler pulsado</b>	19/07/2017	19/07/2017	Câmaras cardíacas de dimensões normais. Função sistólica biventricular (global e segmentar) normal em repouso. Relaxamento diastólico normal no VE. Regurgitação mitral e tricúspide discretas.

---

<b>Ultrassonografia abdominal total</b>	19/07/2017	19/07/2017	Impressão: Colecistectomia, Cisto renal simples à direita, Baço não identificado (auto esplenectomia).
---	------------	------------	---

---

<b>Tempo de protrombina</b>	19/07/2017	19/07/2017	Paciente: 22,0 segundos Atividade normal (44.1%) RNI: 1,82
-----------------------------	------------	------------	--

**Apêndice D**

<b>Título da Revista</b>	<b>Classificação Qualis</b>
AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY	A1
ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA	B3
AUTOIMMUNE DISEASES	B1
BLOOD	A1
BRAIN: A JOURNAL OF NEUROLOGY	A1
BRITISH MEDICAL JOURNAL	A1
CHEST	A1
CLINICAL AND LABORATORY HAEMATOLOGY	B2
EUROPEAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY	A1
EXPERT REVIEW OF NEUROTHERAPEUTICS	B1
FRONTIERS IN NEUROLOGY	A2
INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROSCIENCE	B2
INTERNATIONAL JOURNAL OF PHYSICAL THERAPY	B4
INTERNATIONAL MEDICAL CASES REPORT JOURNAL	B3
JORNAL DE PEDIATRIA	B1
JORNAL VASCULAR BRASILEIRO	B4
JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL AND NEURONAL INTERACTIONS	B2
JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES	B1

JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	B4
JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS	A1
JOURNAL OF TRANSLATIONAL INTERNAL MEDICINE	A2
LANCET	A1
NATURE REVIEWS_NEUROLOGY	A1
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	A1
PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	B1
REVISTA BRASILEIRA DE ENFERMAGEM	B3
REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA	B3
REVISTA DE EPIDEMIOLOGIA E SERVIÇOS DE SAÚDE	B5
REVISTA DO COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIÕES	B3
REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA	B3
THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	A2
VACCINE	A2

## Agradecimentos

Agradecemos aos orientadores pela supervisão, paciência e auxílio durante a escrita do projeto.

Aos professores do curso que nos acompanharam nessa jornada e nos iluminaram com seus conhecimentos.

A todos que participaram deste estudo, por todo esforço, disposição e colaboração.

Aos familiares que nos incentivaram e sonharam conosco esse sonho que está prestes a se realizar.

Aos amigos que suportaram e compreenderam as ausências e o afastamento temporário que foi necessário.

## **GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME IN A PATIENT WITH SICKLE CELL DISEASE ASSOCIATED WITH DEEP VENOUS THROMBOSIS: literature review with case report**

### **Abstract**

**Introduction:** individuals with sickle cell disease (DF) need additional immunizations due to the functional asplenia that develops early in childhood. However, even though it is a rare event, some individuals develop Guillain-Barré Syndrome (GBS) after vaccination. GBS is characterized by paralysis with acute areflexia. The change in the shape of the erythrocytes, the inflammation triggered by the DF, the blood stasis and the cardiovascular alterations of the GBS, are variations that form the Virchow Triad, predisposing to the Deep Venous Thrombosis (DVT). **Objectives:** to report a case of association between DF, SGB and TVP, and through a literature review, correlate these pathologies and discuss the case. **Case report:** Female patient, 47 years old, with DF (HbSC), vaccinated for diphtheria, tetanus, flu and meningococcus, attended 25 days later with a complaint of mild frontal headache, compatible with sinusitis, started three days before. The condition evolved with severe myalgia, followed by paresthesia and hypoesthesia on the hands, feet and on an abdominal band, as well as a bilaterally dropped foot. A lumbar puncture was performed and the patient was diagnosed with Guillain-Barré syndrome and treated with human immunoglobulin for 5 days. She was discharged nine days later. Thirty days later, she sought medical assistance reporting severe pain in the right lower limb (RLL) worsening on digital pressure. The patient was admitted again and was diagnosed with DVT in the posterior tibial and fibular veins of RLL with recent appearance and had no signs of DVT in the left lower limb. Treatment with Enoxaparin sodium and Warfarin sodium was started. Two days later, the two-dimensional echocardiogram with pulsed Doppler demonstrated the absence of intracavitary thrombus. The patient evolved with progressive improvement and was discharged after four days, continuing treatment with warfarin and rehabilitation physiotherapy, which was also indicated. **Conclusion:** DF is considered a hypercoagulable state, and patients have an increased risk of venous thromboembolism, especially adults in immobility as in the case of GBS. The use of prolonged thromboprophylaxis in this case could have been considered in order to avoid DVT.

**Keywords:** Guillain-Barré syndrome. Sickle cell disease. Venous Thrombosis.

## Referências

- ALVES, C. P.; TOSCANO, F.; ONOFRE, E. M. Tratamento da Trombose Venosa Profunda (TVP). In: ALVES, C. P.; ALMEIDA, C. C.; BALHAU, A. P. Tromboembolismo Venoso diagnóstico e tratamento. **Sociedade Portuguesa de Cirurgia**, 2015, p. 55-89.
- ANGULO, I. L.; PICADO, S. B. R. Hemoglobina C em homozigose e interação com talassemia beta. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 6, p. 408-412, 2009.
- ✓ ATHANASOPOULOS, K. G. et al. A patient with Guillain-Barré syndrome and late recovery after 1 year. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, v.19, n. 2, p. 226-228, 2019.
- BABAZADEH, A. et al. Influenza vaccination and Guillain–Barré syndrome: Reality or fear. **Journal of Translational Internal Medicine**, v. 7, n. 4, p. 137-142, 2019.
- BERG, V. D. B. et al. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. **Nature reviews\_neurology**. v. 10, p. 469-482, 2014.
- BOON, G. et al. Management and treatment of deep vein thrombosis in special populations. **Expert Review Of Hematology**, v. 11, n. 9, p. 685-695, 2018.
- BRAGA, J. A. P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 233-238, 2007.
- BRASIL. Doença Falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso. **Ministério da Saúde**, Brasília, 2014.
- BUESING, K. L.; MULLAPUDI, B.; FLOWERS, K. A. Deep Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism Prophylaxis. **Surgical Clinics Of North America**, v. 95, n. 2, p. 285-300, 2015.
- CALENDÁRIO vacinal da doença falciforme ajuda a prevenir infecções secundárias. **Faculdade de medicina UFMG**, 2016. Disponível em: <https://site.medicina.ufmg.br/inicial/calendario-vacinal-da-doenca-falciforme-ajuda-a-prevenir-infecoes-secundarias/>. Acesso em: 02 maio 2019.
- CHANG, K-H. et al. Gullain-Barre Syndrome After Trivalent Influenza Vaccination in Adults. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 768, 2019.
- CHEN, Y. et al. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. **European Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 363–370, 2020.
- CHEN, Y.; ZHANG, J.; MA, F. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. **European Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 363-370, 2020.



DASH, S. et al. Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome – challenges and needs. **International Journal of Neuroscience**, v. 125, n. 4, p. 235-240, 2015.

DE WALS, P. et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following H1N1 Influenza Vaccination in Quebec. **Journal of the American Medical Association**, v. 308, n. 2, p. 175-181, 2012.

DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.

DIELEMAN, J. et al. Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. **British Medical Journal**, v. 343, n. 2, p. 3908, 2011.

DOUKETIS, J. D. Trombose venosa profunda (TVP). **Manual MDS**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-cardiovasculares/doen%C3%A7as-venosas-perif%C3%A9ricas-e-linf%C3%A1ticas/trombose-venosa-profunda-tpv>. Acesso em: 06 out. 2018.

FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.

FERRARINI, M. A. G. et al. Síndrome de Guillain-Barré em associação temporal com a vacina influenza. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 4, p. 685-688, 2011.

FERREIRA, C. N. et al. A cell-based model of coagulation and its implications. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n.5, p. 416-421, 2010.

FOKKE, C. et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. **Brain: A Journal of Neurology**, v.137, n. 1, p. 33-43, 2014.

FREITAS, S. L. F. et al. Qualidade de vida em adultos com doença falciforme: revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 1, p. 207-217, 2018.

GABER, T. A-Z. K. et al. Current practice of prophylactic anticoagulation in Guillain-Barré syndrome. **Clinical Rehabilitation**, v. 16, n. 2, p. 190-193, 2002.

GARDNER, K. et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. **Blood**, v. 128, n. 10, p. 1436-1438, 2016.

IQBAL, S. et al. Relationship between Guillain-Barré syndrome, influenza-related hospitalizations, and influenza vaccine coverage. **Vaccine**, v. 33, n. 17, p. 2045-2049, 2015.

JACKSON, S. P.; DARBOUSSET, R.; SCHOENWAEELDER, S. M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. **Blood**, v. 133, n. 9, p. 906-918, 2019.

LANGMUIR, A. D. et al. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré Syndrome reported in association with the administration of swine Influenza vaccines. **American Journal of Epidemiology**, v. 119, n. 6, p. 841-879, 1984.

LILLEKER, J. B. et al. Prophylactic anticoagulation in Guillain-Barré syndrome: too much of a good thing?. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 87, n. 7, p. 795-797, 2015.

MAYER, J. E.; MCNAMARA, C. A.; MAYER, J. Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: dual intervention rehabilitation of a complex patient case. **International Journal of Physical Therapy**, p. 1-10, mar. 2020.

MEIER, E. R. Treatment Options for Sickle Cell Disease. **Pediatric Clinics Of North America**, v. 65, n. 3, p. 427-443, 2018.

MUKERJI, S. et al. Cardiovascular Complications of the Guillain-Barré Syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v. 104, n. 10, p. 1452-1455, 2009.

NOBREGA, M. E. B. Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, **Revista de Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 2, p. 1-12, 2015.

NOVELLI, E. M.; GLADWIN, M.T. Crises in Sickle Cell Disease. **Chest**, v. 149, n. 4, p. 1082-1093, 2016.

OHKI, A. V.; BELLEN, B. A incidência regional do tromboembolismo venoso no Brasil. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 16, n. 3, p. 277-231, 2017.

OKUHARA, A. et al. Incidência de trombose venosa profunda e qualidade da profilaxia para tromboembolismo venoso. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 41, n. 1, p. 002- 006, 2014.

PEREIRA, S. A. S. et al. Sickle Cell Disease: quality of life in patients with hemoglobin SS and SC disorders. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, n. 5, p. 325-331, 2013.

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. **New England Journal Of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1561-1573, 2017

PINHEIRO L. F. Trombose venosa profunda – diagnóstico. In: ALVES, C. P.; ALMEIDA, C.C.; BALHAU, A. P. Tromboembolismo Venoso diagnóstico e tratamento. Lisboa: **Sociedade Portuguesa de Cirurgia**, p.35-42, 2015.

PRADA, V. et al. Importance of intensive and prolonged rehabilitative treatment on the Guillain-Barré syndrome long-term outcome: a retrospective study. **Neurological Sciences**, v. 41, p. 321–327, 2020.

PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. **Vaccine**, v. 37, n. 37, p. 5544–5550, 2019.

ROBERTI, M. R. F. et al. Avaliação da qualidade de vida em portadores de doença falciforme do Hospital das Clínicas de Goiás, Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 6, p. 449-454, 2010.

ROCHA, M. S. G. et al. Epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome in São Paulo, Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 62, n. 1, p. 33-37, 2004.

RODRIGUES, D. O. et al. Genetic determinants and stroke in children with sickle cell disease. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 6, p. 602-608, 2016.

ROUGÉ, A. et al. Long-term impact after fulminant guillain-barré syndrome, case report and literature review. **International Medical Cases Report Journal**, v. 9, p. 357-363, 2016.

SALMON, D. A. et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. **Lancet**, v. 381, p. 1461-1468, 2013.

SCHRÖDER, A.; LINKER, R. A.; GOLD, R. Plasmapheresis for neurological disorders. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 9, n. 9, p. 1331-1339, 2009.

SOCIEDADE Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular\_SBACV. Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento. **Projeto Diretrizes SBACV**, 2015.

Disponível em:

[http://www.sbacvpr.com.br/admin/images/downloads/socios/diretrizes\\_trombose\\_venosa\\_profunda.pdf](http://www.sbacvpr.com.br/admin/images/downloads/socios/diretrizes_trombose_venosa_profunda.pdf). Acesso em: 22 nov. 2018.

SPARKENBAUGH E.; PAWLINSKI R. Prothrombotic aspects of sickle cell disease. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v.15, p. 1307–16, 2017.

SHET, A. S.; WUN, T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease. **Blood**, v. 132, n. 17, p. 1761-1769, 2018.

WARE, R. et al. Sickle cell disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 311-323, 2017.

WEATHERALL, M. W. et al. Phenotype/genotype relationships in sickle cell disease: a pilot twin study. **Clinical And Laboratory Haematology**, v. 27, n. 6, p. 384-390, 2005.

WELLS, P. S. et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. **Lancet**, v. 350, n. 9094, p. 1795-1798, 1997.

WINER, J. B. An Update in Guillain-Barré Syndrome. **Autoimmune Diseases**. v. 2014, p. 6, 2014.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.