

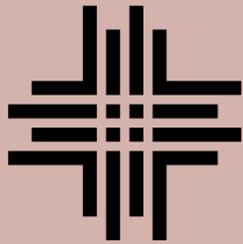
MEDGRUPO - CICLO 1:  
MEDCURSO  
2019

EXTRA  
TENDENCIAS



VOLUME 2

ANEMIAS PARTE 2



MEDGRUPO CICLO 1:

# MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 2

## HEMATOLOGIA

2019

ANEMIAS - PARTE 2

### Cap. 1 – ANEMIAS HEMOLÍTICAS

#### INTRODUÇÃO ÀS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

- 1- Definição de Hemólise
  - 2- Hemólises Extravascular e Intravascular
  - 3- Consequências da Hemólise
  - 4- Contagem de Reticulócitos (Índices Corrigidos)
- CRISES ANÊMICAS
- ETIOLOGIA
- LABORATÓRIO DA HEMÓLISE
- 1- Desidrogenase Láctica (LDH)
  - 2- Haptoglobina
  - 3- Indicadores de Hemólise Intravascular
  - 4- Índices Hematimétricos e Hematoscopia

#### ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITÁRIAS

- ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITÁRIAS-I
- Alterações do Citoesqueleto e Membrana Eritrocítica -
- 1- Esferocitose Hereditária
  - 2- Eliptocitose Hereditária
  - 3- Piropoiquilocitose Hereditária
  - 4- Estomatocitose Hereditária
- ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITÁRIAS-II
- Defeitos Enzimáticos -
- 1- Deficiência de G6PD (Shunt da Hexose-Monofosfato)
  - 2- Deficiência de Piruvato Quinase (Via de Embden-Meyerhof)

#### ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

- ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS-I
- Hemólise Extravascular -
- 1- Hiperesplenismo

- 2- Anemia Hemolítica com Acantócitos
  - 3- Anemia Hemolítica Autoimune (AHA)
- ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS-II
- Hemólise Intravascular -
- 1- Hemoglobinúria Paroxística Noturna
  - 2- Hemólise Mecânica com Frag. de Hemácias

### Cap. 2 – HEMOGLOBINOPATIAS

#### ANEMIA FALCIFORME

- Introdução
- Fisiopatologia
- Diagnóstico
- Manifestações Clínicas e Tratamento
- TRAÇO FALCÊMICO

#### AS TALASSEMIAS

- BETATALASSEMIAS
- Prevalência e Distribuição Geográfica
- Mecanismos Genéticos
- Fisiopatologia
- Quadro Clínico e Laboratório
- Diagnóstico e Tratamento
- ALFATALASSEMIAS
- Prevalência e Distribuição Geográfica
- Mecanismos Genéticos
- Fisiopatologia e Clínica
- Diagnóstico e Tratamento

#### Área de Treinamento MEDCURSO

- Questões de Concursos
- Comentários

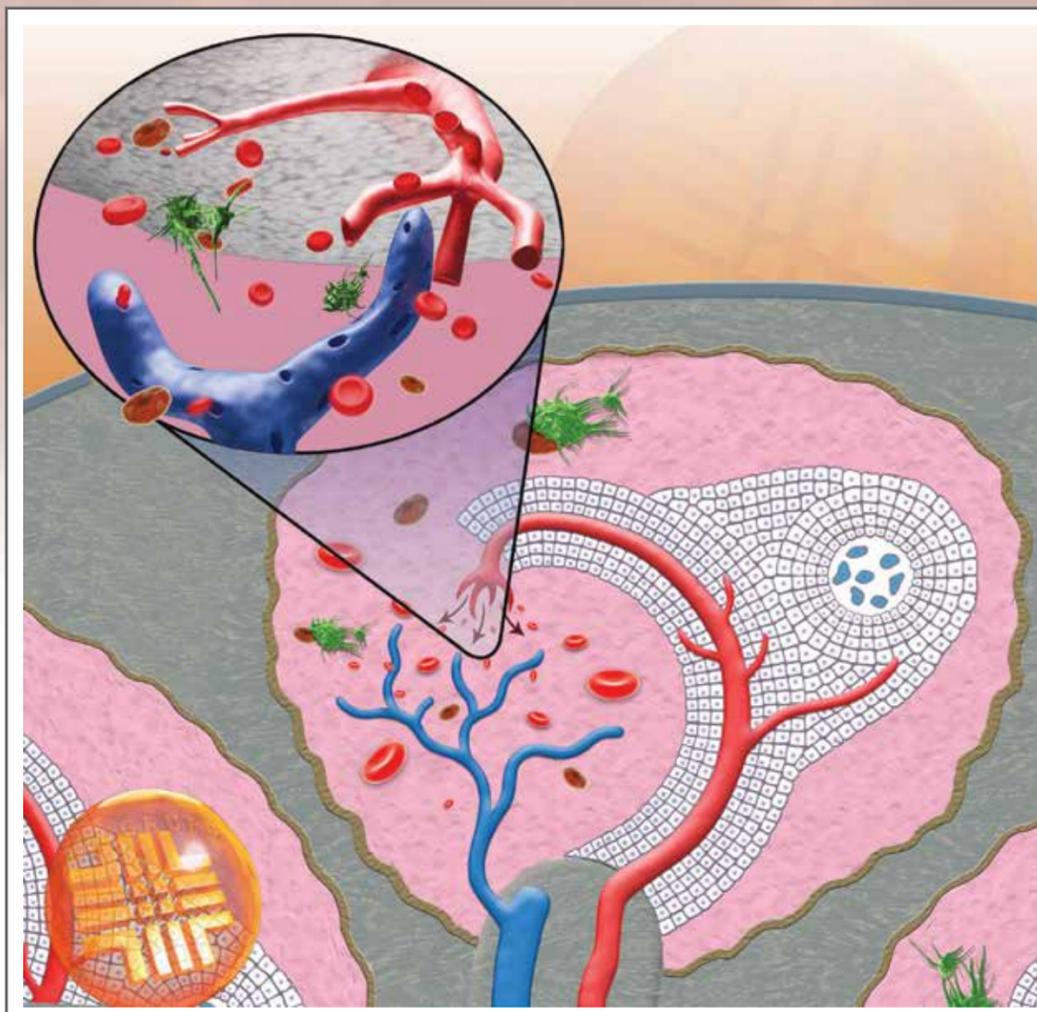
Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica 

# Cap. 1

ANEMIAS HEMOLÍTICAS



# INTRODUÇÃO ÀS ANEMIAS HEMOLÍTICAS



**Fig. 1:** O papel do baço no condicionamento das hemácias: observe que o sangue da artéria central (cercado pela polpa branca, rica em linfócitos B e T) ganha os cordões esplênicos (espaços intersticiais, que constituem a polpa vermelha), onde existem macrófagos e células reticulares. Para voltar à circulação, as hemácias precisam passar pelas fendas dos sinusoides “em dedo de luva”, para então penetrar no sistema venular.

**E**m indivíduos normais, somente os eritrócitos “envelhecidos” ou *senescentes* são removidos pelo sistema reticuloendotelial do fígado e baço. No geral, após sua liberação da medula óssea para o sangue periférico como reticulócito, a vida média de uma hemácia gira em torno de **120 dias**.

## Como é a passagem das hemácias pelo baço?

Observe a **FIGURA 1**. O sangue penetra no parênquima esplênico pelas arteríolas centrais, quando entra em contato com a chamada “polpa branca” – uma verdadeira bainha de tecido linfoide, contendo linfócitos B e T. Os ramos da arteríola central desaguam diretamente no interstício (cordões esplênicos de Bilot), na chamada “polpa vermelha”. **Para retornar à circulação, as células hematológicas precisam passar através de “fendas” endoteliais nos sinusoides esplênicos.** Os sinusoides então convergem para o sistema venoso do órgão. As fendas sinusoidais têm um diâmetro de apenas 2-3 micra, enquanto as hemácias possuem diâmetro médio de 8 micra. Ou seja, só poderão passar pela fenda as hemácias capazes de se deformar. Para isso, precisam manter suas propriedades viscoelásticas e o formato bicôncavo, o que garante uma área de superfície proporcionalmente maior do que o seu volume.

Durante a passagem pelos cordões esplênicos, as hemácias encontram um ambiente “hostil”, marcado pela hipóxia, acidez e grande quantidade de macrófagos capazes de reconhecer qualquer anormalidade na membrana eritrócítica. Os macrófagos esplênicos podem fagocitar “pedacinhos” de hemácia, retirando resíduos nucleares (corpúsculos de Howell-Jolly), hemoglobina desnaturada (corpúscu-

los de Heinz) e pigmentos férricos (corpúsculos de Peppenheimer). Ou então, fagocitam a hemácia “inteira”, removendo-a da circulação. São removidas apenas as hemácias senescentes (com 120 dias) e patológicas. Essa função seletiva que o baço exerce durante a passagem de células hematológicas pelo seu interior é denominada *hemocaterese*.

## 1- Definição de Hemólise

Definimos hemólise como a destruição prematura das hemácias na periferia, seja no espaço intravascular, seja no interior dos órgãos do sistema reticuloendotelial. Isso provoca uma queda importante de sua meia-vida.

Se a eritropoiese medular estiver normal, com estoques de ferro, ácido fólico e B12 preservados, a meia-vida das hemácias pode se reduzir para até 20-25 dias, sem que se desenvolva anemia. Isso pode ser explicado pela grande capacidade da medula em aumentar a produção de hemácias (em até 8 vezes). Quando a meia-vida eritrócítica chega a um valor inferior a **20 dias**, instala-se a anemia. Quando a meia-vida está reduzida, mas não a ponto de causar anemia, dizemos que há “hemólise compensada”. Perceba que um estado de hemólise compensada pode evoluir rapidamente para anemia hemolítica se houver qualquer problema que afete a eritropoiese, tal como a redução dos estoques de ferro, ácido fólico ou B12, ou uma infecção dos eritroblastos pelo parvovírus B19 (ver adiante).

## 2- Hemólises Extravascular e Intravascular

Na **hemólise extravascular** (o tipo mais comum), as hemácias são destruídas no tecido reticuloendotelial, especialmente no baço, pelos macrófagos dos cordões esplênicos de Bilot.

Diversos são os mecanismos... Alterações hereditárias ou adquiridas que afetam o citoesqueleto, a membrana ou a forma dos eritrócitos dificultam sua passagem pelas fendas sinusoidais e, portanto, aumentam o contato das hemácias com os macrófagos. O revestimento da membrana eritrocítica por anticorpos IgG ou componentes do complemento (C3b) permite o pronto reconhecimento pelos receptores macrófagos, determinando uma destruição precoce.

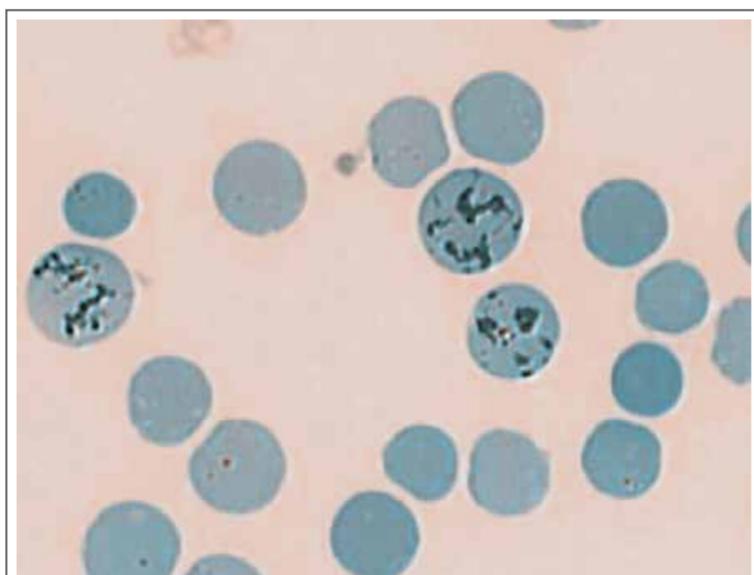
Na **hemólise intravascular**, as hemácias são destruídas na própria circulação e seu conteúdo é liberado no plasma. Na maioria das vezes, esta forma de hemólise resulta de anormalidades adquiridas, podendo ser induzida por trauma mecânico, destruição imunológica pelo sistema complemento ou exposição a fatores tóxicos.

### 3- Consequências da Hemólise

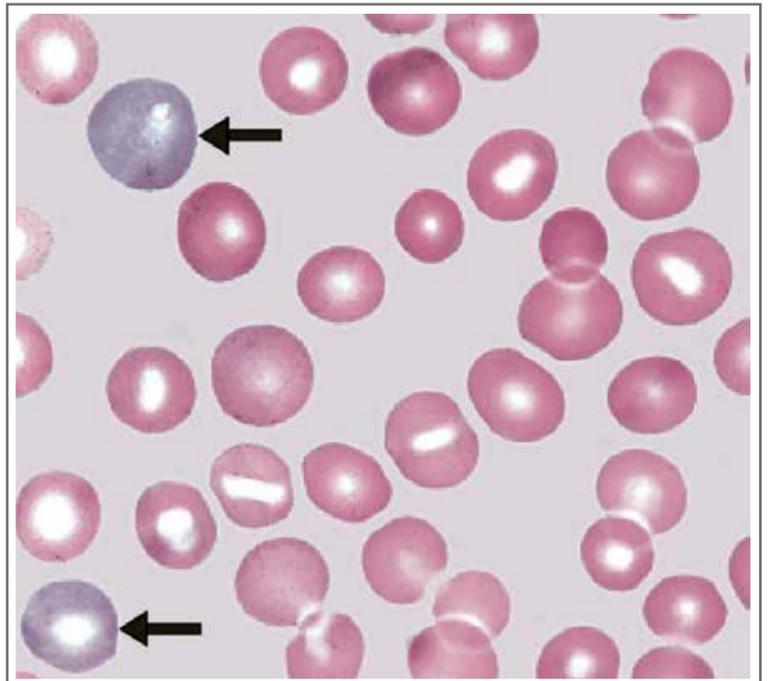
#### 3.1- Resposta Medular

A destruição de hemácias (hemólise), ao provocar uma tendência à anemia, estimula a liberação de eritropoietina pelo parênquima renal. Esse hormônio atua na medula óssea, estimulando a maturação dos eritroblastos, que passam a lançar novas células vermelhas no sangue. *Quem são essas células?* São os reticulócitos ou “hemácias jovens”. As anemias que cursam com maior produção medular de reticulócitos são as **anemias hiperproliferativas**.

O reticulócito é uma célula um pouco maior que a hemácia madura, apresentando um volume corpuscular em torno de 108 fL, contendo no citoplasma fragmentos de RNA ribossomal, que dá o aspecto característico encontrado no sangue periférico pelo corante supravital azul de metileno novo (**FIGURA 2**) ou azul brilhante de cresil. Os reticulócitos, após serem lançados na circulação, normalmente se tornam hemácias maduras após **um dia**; esse é o tempo normal de maturação reticulocitária. Contudo, sob um forte estímulo de maturação, a medula lança no sangue reticulócitos mais imaturos, denominados “*shift cells*”, que se caracterizam por ser ainda maiores (> 108 fL) e por ter um tempo de maturação maior (1,5-2,5 dias). As “*shift cells*” podem ser identificadas no esfregaço do sangue periférico como grandes hemácias azuladas (**FIGURA 3**). A presença dessas células confere o aspecto chamado *policromatofilia* ou *policromasia*.



**Fig. 2:** Reticulócitos (coloração pelo azul de metileno novo).



**Fig. 3:** “Shift Cells” (setas), coloração convencional (wright).

A resposta medular também pode ser observada no mielograma: há intensa **hiperplasia eritroide**, característica das anemias hemolíticas.

Qualquer anemia estimula a produção de eritropoietina pelo rim, portanto, mesmo em anemias como a ferropriva e a megaloblástica há um estímulo à hiperplasia eritroide medular... A produção medular de reticulócitos, porém, NÃO aumenta nesses dois tipos clássicos de anemia, pois há um “bloqueio” na maturação da série vermelha. Na verdade, ocorre sim hiperplasia eritroide medular, mas a eritropoiese é “ineficaz”, levando à formação de eritroblastos e reticulócitos anômalos, que acabam sendo destruídos no interior da própria medula óssea (macrófagos locais realizam um “controle de qualidade” da produção medular, impedindo a liberação de células anômalas para o sangue periférico)!

#### 3.2- Produção de Bilirrubina Indireta

Assim que é destruída, a hemácia libera o seu conteúdo, rico em hemoglobina. Os macrófagos do sistema reticuloendotelial metabolizam essa hemoglobina... Pela ação da *heme-oxigenase*, os componentes do heme – ferro e protoporfirina – são separados. A protoporfirina é transformada em biliverdina que, por sua vez, é convertida em **bilirrubina indireta**. Esta é lançada no plasma e transportada ao fígado, ligada à albumina. O ferro é transportado pela transferrina de volta à medula óssea para ser incorporado a um novo eritoblasto (ciclo do ferro).

#### 3.3- Formação de Cálculos Biliares

Toda hemólise crônica predispõe à formação de cálculos biliares. Os principais exemplos são as anemias hemolíticas hereditárias (esferocitose hereditária, anemia falciforme, talassemias). O aumento da produção de bilirrubina pela hemólise é o fator predisponente. Com maior concentração de bilirrubina na bile, podem se formar, na vesícula biliar, os cálculos de **bilirrubinato de cálcio**. Por conterem cálcio, a maioria dos cálculos de bilirrubina são radiopacos (aparecem na radiografia simples de abdome), ao contrário dos cálculos de colesterol. A litíase biliar pode acar-

retar complicações, como colecistite aguda e colangite, manifestando-se com icterícia acentuada, à custa de bilirrubina direta (colestase). Diante de uma criança com episódio de crise biliar, principalmente na presença de cálculos radiopacos, até prova em contrário, o diagnóstico é de anemia hemolítica hereditária!

#### 4- Contagem de Reticulócitos

(Índices Corrigidos)

Em pessoas normais, os reticulócitos constituem menos de 2,5% do total de eritrócitos, o que corresponde a um valor absoluto menor do que 100.000 células/mm<sup>3</sup>. O termo “reticulocitose” não indica simplesmente um aumento no percentual de reticulócitos na periferia, nem mesmo, unicamente, o seu número absoluto por mm<sup>3</sup>. Na verdade, “reticulocitose” refere-se a um **aumento na produção medular de reticulócitos!**

Para que a contagem reticulocitária (em percentual) possa refletir fielmente a produção medular de reticulócitos, precisa ser corrigida para dois fatores: (1) grau de anemia; e (2) tempo de maturação reticulocitária.

A **primeira correção** espelha o número absoluto de reticulócitos, determinando-se o chamado de *Índice de Reticulócitos Corrigido* (IRC). Veja o cálculo...

Pelo hematócrito: **IRC = % retic. x Ht/40**  
Pela hemoglobina: **IRC = % retic. x Hb/15**

Os números 40 e 15 são os valores médios normais para hematócrito e hemoglobina, respectivamente.

*Para entender o IRC, vamos dar um exemplo: um paciente anêmico possui Hb = 7,5 g/dl, hematimetria = 2 milhões/mm<sup>3</sup> e reticulócitos = 4%. A primeira impressão é que ele tem reticulocitose... Mas isso não é verdade, pois o número absoluto de reticulócitos encontra-se normal: 4% de 2 milhões = 80.000/mm<sup>3</sup>, um número inferior ao limite de 100.000/mm<sup>3</sup>. Utilizando-se o IRC, o percentual de reticulócitos será corrigido de 4% para 2% (4% x 7,5/15), ou seja, na faixa normal!*

A **segunda correção** é necessária porque, na anemia, a eritropoietina estimula a medula a lançar no sangue as “*shift cells*”: reticulócitos ainda mais imaturos cujo tempo de maturação no sangue é de mais ou menos dois dias, o dobro do normal... Perceba então que os reticulócitos produzidos durante um dia correspondem à metade do número absoluto de reticulócitos presente no sangue. Logo, para estimar a produção medular reticulocitária, temos que dividir a contagem de reticulócitos (ou o IRC) por 2.

Surge assim um novo índice, no qual estão embutidas as duas correções (o IRC e a correção para o tempo de maturação dos reticulócitos). É o chamado **Índice de Produção Reticulocitária (IPR)**. Veja o cálculo...

Pelo hematócrito: **IPR = % retic. x Ht/40: 2**  
Pela hemoglobina: **IPR = % retic. x Hb/15: 2**

Dizemos que há reticulocitose propriamente dita quando o IPR está acima de 2 (algumas fontes citam > 2,5). Isto significa que a produção reticulocitária está mais do que duas vezes aumentada.

**Reticulocitose = IPR > 2**

**Só as anemias hemolíticas cursam com reticulocitose?** Não. A reticulocitose também acontece em outra forma de anemia: **anemia pós-hemorragia aguda...** A perda de hemácias para o meio externo é seguida de uma resposta medular de hiperprodução reticulocitária! Outra situação em que se espera a ocorrência de reticulocitose é no **tratamento das anemias carenciais**. Quando repomos ferro, folato ou vitamina B12 em pacientes que tinham deficiência desses fatores, a medula responde aumentando a produção de reticulócitos até que a anemia seja corrigida.

### CRISES ANÊMICAS

As “crises anêmicas” são as exacerbações agudas de uma anemia hemolítica crônica. As anemias hemolíticas hereditárias, tais como a esferocitose hereditária e a anemia falciforme, são as principais condições associadas às crises anêmicas.

**Crise Aplásica:** é a mais comum das “crises anêmicas”. Algumas desordens hemolíticas crônicas podem não cursar com anemia ou então apresentam-se apenas com uma anemia de leve intensidade. Entretanto, qualquer fator que iniba diretamente a eritropoiese pode precipitar uma anemia grave e sintomática, uma vez que o mecanismo compensatório passa a ser prejudicado... Dizemos então que ocorreu uma *crise aplásica!* A principal etiologia da crise aplásica é a infecção pelo **parvovírus B19**, o vírus do eritema infeccioso, uma virose comum da infância (denominada 5<sup>a</sup> doença), que também pode infectar adultos. A infecção por esse vírus pode ocorrer sem febre ou *rash* cutâneo! O vírus tem tropismo pelo pró-eritroblasto, que ao ser infectado perde a capacidade de se tornar reticulócito!!! A consequência imediata é uma anemia com **reticulocitopenia** (diagnóstico diferencial com anemia hipoproliferativa). O tratamento consiste em hemotransfusão. Felizmente, nos indivíduos imunocompetentes a infecção pelo parvovírus B19 é autolimitada, com duração de 3-7 dias.

**Crise Megaloblástica:** o *turnover* aumentado de hemácias, presente nas desordens hemolíticas, exige produção aumentada de hemácias pela medula óssea e, portanto, maior utilização de nutrientes como o ferro, o ácido fólico e a vitamina B<sub>12</sub>. Desses três, aquele que tende a se esgotar primeiro é o **ácido fólico**. Na ausência de reposição rotineira desse elemento (1 mg/dia), é possível que indivíduos com hemólise crônica evoluam progressivamente com anemia megaloblástica por carência de folato! Esse fenômeno é mais comum nas

gestantes, nos etilistas e nos indivíduos que apresentam dietas deficientes desta vitamina.

**Crise Hiper-hemolítica:** na maioria das desordens hemolíticas o baço possui um papel central na destruição periférica de hemácias. Infecções virais que ativam o sistema reticuloendotelial podem aumentar a atividade dos macrófagos dos cordões esplênicos, promovendo uma exacerbação do processo de hemólise. O paciente evolui com piora súbita da anemia, associada a um aumento da reticulocitose e da esplenomegalia. Esta parece ser a crise anêmica menos comum...

**Sequestro Esplênico:** é uma crise característica da anemia falciforme em crianças < 5 anos. Será descrita no Capítulo 2.

## ETIOLOGIA

Diversas entidades compõem o grupo das anemias hemolíticas. De uma forma geral, são divididas em: (1) anemias hemolíticas hereditárias; e (2) anemias hemolíticas adquiridas. Outra divisão utilizada define: (a) anemias hemolíticas extravasculares; e (b) anemias hemolíticas intravasculares. Tais classificações são exploradas na **Tabela 1**.

## LABORATÓRIO DA HEMÓLISE

Diante de um quadro de anemia, tanto aguda quanto crônica, é importante sabermos quando pensar em anemia hemolítica. Os sinais e sintomas da síndrome anêmica são os mesmos de qualquer anemia, mas na hemólise é comum encontrarmos um ou mais dos achados a seguir:

- 1- Leve icterícia (associada à palidez)
- 2- Esplenomegalia
- 3- História familiar positiva de anemia
- 4- Uso de medicamentos
- 5- Urina avermelhada ou marrom (hemoglobinúria)

A icterícia costuma ser leve, pois a hiperbilirrubinemia indireta nunca ultrapassa a faixa dos 5 mg/dl, a não ser em recém-natos, que podem até evoluir para a “síndrome do kernicterus” (encefalopatia por intoxicação bilirrubínica). Outro aspecto importante: a hiperbilirrubinemia indireta é comum, mas não obrigatória na hemólise. Estudos revelaram níveis normais de bilirrubina indireta em 25% dos pacientes com esferocitose hereditária e em 45% dos pacientes com anemia imuno-hemolítica.

Em pacientes anêmicos, a presença de esplenomegalia indica uma neoplasia hematológica ou uma anemia hemolítica crônica. As talassemias são as anemias hemolíticas que mais aumentam o baço. A esplenomegalia é raramente encontrada nas anemias carenciais, como a ferropriva, e não faz parte da síndrome de anemia aplásica.

História familiar de anemia crônica sugere anemia hereditária: esferocitose hereditária, anemia falciforme, talassemia etc. O uso prévio de medicamentos pode mostrar algum fármaco

capaz de causar hemólise autoimune (ex.: al-fametildopa) ou não imune (ex.: dapsona).

**Tab. 1: Causas de Anemia Hemolítica**

*ExtraV = hemólise extravascular*

*IntraV = hemólise intravascular*

HEREDITÁRIAS
<p><b>1- Hemoglobinopatias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia falciforme e variantes (ExtraV)</li> <li>- Talassemias (ExtraV)</li> </ul> <p><b>2- Defeitos do citoesqueleto</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esferocitose hereditária (ExtraV)</li> <li>- Eliptocitose hereditária (ExtraV)</li> <li>- Piropoiquilocitose hereditária (ExtraV, IntraV)</li> </ul> <p><b>3- Defeitos enzimáticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiência de G6PD (IntraV)</li> <li>- Deficiência de piruvato quinase (ExtraV)</li> </ul> <p><b>4- Outras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abetalipoproteinemia (acantócitos) (ExtraV)</li> <li>- Estomatocitose hereditária (ExtraV)</li> <li>- Xerocitose hereditária (ExtraV)</li> </ul>
ADQUIRIDAS
<p><b>1- Anemia Imuno-hemolítica (ExtraV)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemólise autoimune</li> <li>- Hemólise autoimune por medicamentos</li> <li>- Hemólise aloimune (reação transfusional)</li> </ul> <p><b>2- Hiperesplenismo (ExtraV)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esplenomegalia congestiva</li> </ul> <p><b>3- Insuficiência hepática grave</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia com acantócitos (ExtraV)</li> </ul> <p><b>4- Hemoglobinúria paroxística noturna (IntraV)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Com aplasia de medula</li> <li>- Sem aplasia de medula</li> </ul> <p><b>5- Anemia hemolítica microangiopática (IntraV)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome Hemolítico Urêmica (SHU)</li> <li>- Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)</li> <li>- Síndrome HELLP (gestação)</li> <li>- Hipertensão maligna</li> <li>- Crise renal da esclerodermia</li> <li>- CIVD</li> </ul> <p><b>6- Outras anemias hemolíticas intravasculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prótese valvar cardíaca</li> <li>- Lesão térmica (queimadura etc.)</li> <li>- Lesão osmótica (água destilada IV etc.)</li> <li>- Hemólise do corredor</li> <li>- Malária, babesiose, bartonelose</li> <li>- Sepses por <i>Clostridium sp.</i></li> <li>- Drogas (ex.: dapsona)</li> <li>- Envenenamentos (cobras, aranhas)</li> </ul>

Uma anemia aguda que se manifesta com urina avermelhada ou marrom sugere hemoglobinúria: o EAS (urina tipo I) irá revelar hemoglobina +++++, na ausência de hemácias. Hemoglobinúria confirma o diagnóstico de hemólise intravascular! Uma crise hemolítica aguda intravascular frequentemente se manifesta com *febre, lombalgia, palidez, icterícia* e “*urina escura*”, como no caso da deficiência de G6PD.

Independente se a hemólise é extra ou intravascular, alguns parâmetros laboratoriais encon-

tram-se alterados. Reticulocitose e hiperbilirrubinemia indireta são comuns, sendo muito utilizados na investigação diagnóstica de uma anemia.

## 1- Desidrogenase Láctica (LDH)

A LDH está quase sempre elevada na hemólise, devido à liberação dessa enzima do interior das hemácias. Os níveis plasmáticos de LDH não ficam tão elevados como na anemia megaloblástica, alcançando uma média em torno de **580 U/ml**, variando entre 285-1.160 U/ml (normal: até 240 U/ml). Na anemia megaloblástica, o valor da enzima atinge um valor médio de 3.800 U/ml. A isoforma elevada na hemólise é a LDH-2, em vez da LDH-1, elevada na megaloblastose. A LDH-1 é uma enzima que também se eleva em diversas condições não hematológicas (ex.: IAM e TEP – pela necrose de células miocárdicas e do parênquima pulmonar, respectivamente).

*A anemia megaloblástica ainda pode cursar com outros parâmetros sugestivos de hemólise (além do aumento do LDH) como a hiperbilirrubinemia indireta (com leve icterícia) e a redução da haptoglobina (ver adiante). Nesse tipo de anemia, há uma intensa destruição intramedular de precursores eritroides hemoglobinizados (eritropoiese ineficaz). A diferenciação é feita pelo índice de reticulócitos: normal ou baixo na megaloblastose.*

## 2- Haptoglobina

A haptoglobina, uma alfa globulina sintetizada pelo fígado, é capaz de se ligar à fração globina da hemoglobina. Na presença de hemólise (intravascular ou extravascular), as cadeias de globina liberadas unem-se à haptoglobina; este complexo é rapidamente “clareado” pelos hepatócitos. Os níveis séricos de haptoglobina diminuem ou tornam-se indetectáveis na presença de hemólise.

Um estudo mostrou que um nível < 25 mg/dl tem uma especificidade de 96% e sensibilidade de 83% para o diagnóstico de hemólise. A síntese de haptoglobina pode aumentar em estados inflamatórios crônicos (como “reagente de fase aguda”) e diminuir na presença de hepatopatias, devendo levar estes dados em conta para uma correta interpretação do exame.

## 3- Indicadores de Hemólise Intravascular

Abaixo identificaremos os parâmetros capazes de indicar, com uma certa precisão, se a hemólise é intravascular. Todos eles são decorrentes da liberação da hemoglobina diretamente no plasma.

### 3.1- Hemoglobinemia

Quando a coleta de sangue é realizada sem lesão traumática das hemácias (ou seja, sem hemólise artefactual), esperamos encontrar níveis baixíssimos de hemoglobina no plasma (< 1 mg/dl). Na hemólise intravascular, encontramos hemoglobinemia real. Com um valor acima de 50 mg/dl, o plasma torna-se **avermelhado**.

### 3.2- Hemossiderinúria

Na presença de hemólise intravascular, muitas vezes a capacidade de ligação da haptoglobina é excedida, fazendo com que a hemoglobina seja filtrada pelos rins e reabsorvida pelo túbulo proximal. Nas células tubulares, a hemoglobina é catabolizada e o ferro do heme é armazenado nas proteínas de depósito: *hemossiderina* e *ferritina*. As células epiteliais tubulares normalmente descamam, e a hemossiderina é identificada na urina quando empregamos o corante azul da Prússia.

### 3.3- Hemoglobinúria

Quando a destruição das hemácias no interior dos vasos é ainda mais intensa, ocorre uma saturação da hemossiderina presente nos túbulos. Nesta situação, a hemoglobina filtrada não é reabsorvida e surge na urina a hemoglobinúria. Uma quantidade expressiva de hemoglobina livre na urina provoca uma espécie de “colúria”: urina vermelho-acastanhada.

*Obs.: É importante lembrarmos que a hemossiderinúria e hemoglobinúria, quando mantidas, podem levar à depleção das reservas de ferro no organismo, acrescentando ao quadro um componente de **anemia ferropriva**.*



### 3.4- Hemopexina e Metemalbumina

A hemoglobina liberada no plasma, que não pôde se ligar à haptoglobina, sofre logo oxidação, transformando-se em metemoglobina. O heme é prontamente desligado desse composto, ligando-se em parte a uma proteína chamada **hemopexina** e, em parte, à albumina, formando **metemalbumina**. Veja o resultado final: (1) redução dos níveis de hemopexina livre; (2) aumento dos níveis do complexo hemopexina-heme; (3) aumento dos níveis de metemalbumina. Esses achados são altamente sugestivos de hemólise intravascular.

## 4- Índices Hematimétricos e Hematoscopia

### 4.1- Índices Hematimétricos

Quando observamos o hemograma de um paciente com hemólise, geralmente encontramos uma anemia **normocítica** e **normocrômica** (apresentação mais comum). Em casos de hemólise grave e aguda, os índices hematimétricos podem nos revelar um VCM elevado (**macrocitose**), que se deve à acentuada reticulocitose e liberação excessiva das “*shift cells*” no sangue periférico... Essas células são reticulócitos de maior tamanho (> 108 fL). Nas hemólises graves, o VCM pode chegar eventualmente até 120 fL.

### 4.2- Hematoscopia

As hemólises agudas graves frequentemente cursam com intensa **policromatofilia** no sangue periférico (presença das “*shift cells*”). Anisocito-

se e poiquilocitose são achados comuns. Diversos pecilócitos correlacionam-se a certas etiologias (ver **Apostila 1**). Vamos lembrar as principais:

- **Microesferócitos:**

Esferocitose hereditária;  
Anemia imuno-hemolítica.

- **Eliptócitos:**

Eliptocitose hereditária.

- **Células afoçadas (Drepanócitos):**

Anemia falciforme;  
Variantes falcêmicas.

- **Hemácias em alvo (Leptócitos):**

Hemoglobinopatia SC;  
Talassemias;  
Hepatopatia.

- **Esquizócitos** (fragmentos de hemácia):

Microangiopática;  
Prótese valvar;  
Queimadura.

- **Acantócitos:**

Insuficiência hepática grave;  
Abetalipoproteinemia.

## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Liesveld, JL, Rowe, JM, Lichtman, MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: Analysis of 109 cases. *Blood* 1987; 69:820.
8. Erslev, AJ. Reticulocyte enumeration. In: *Williams' Hematology*, 5<sup>th</sup> ed, Beutler, E, Lichtman, MA, Coller, BS, et al (Eds), McGraw-Hill, New York, 1995, p. L28.
9. Babior, BM, Stossel, TP (Eds). Red blood cell diseases: Red cell production, red cell indices, and the reticulocyte count. In: *Hematology. A Pathophysiological Approach*, Churchill Livingstone, New York, 1984, p. 13.
10. Jacobasch, G, Rapoport, SM. Hemolytic anemias due to erythrocyte enzyme deficiencies. *Mol Aspects Med* 1996; 17:143.



# ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITÁRIAS

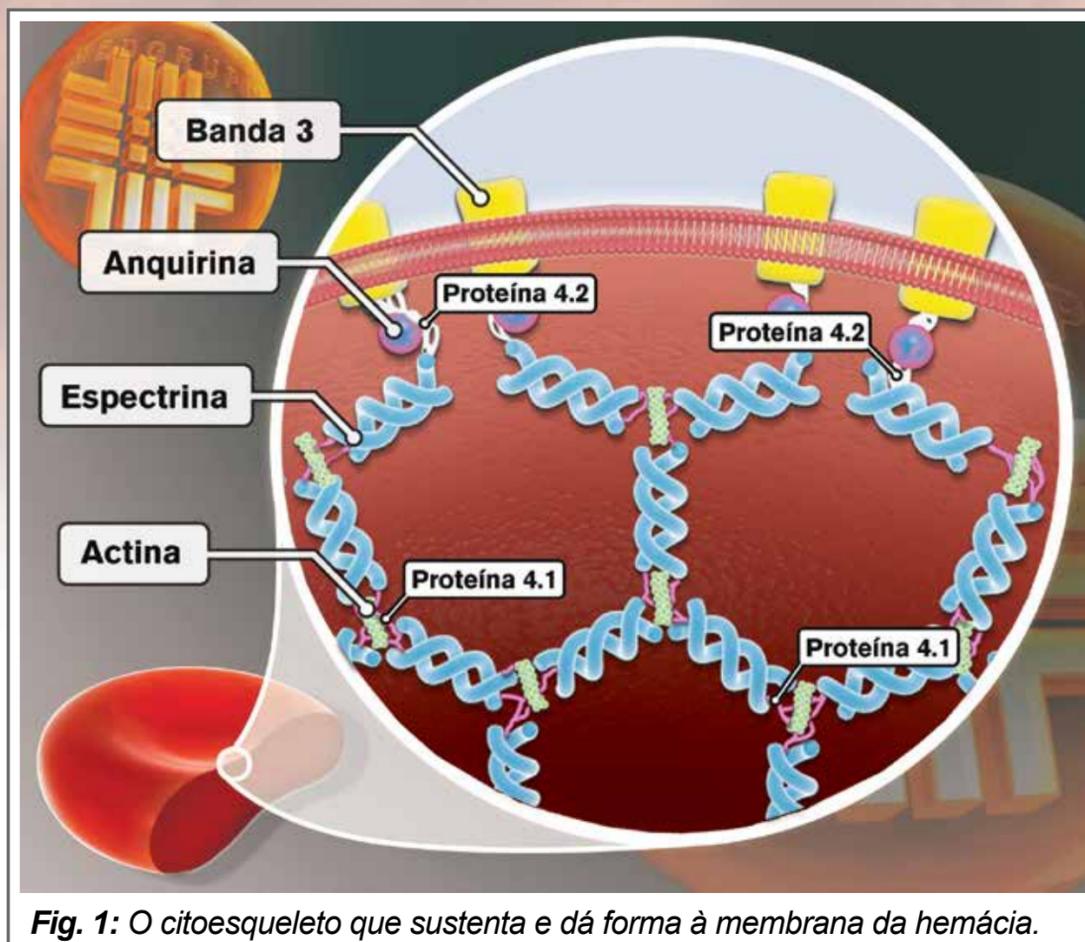


Fig. 1: O citoesqueleto que sustenta e dá forma à membrana da hemácia.

## ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITÁRIAS-I

### – ALTERAÇÕES DO CITOESQUELETO E MEMBRANA ERITROCÍTICA –

#### O Citoesqueleto da Membrana Eritrocitária

A membrana do eritrócito é sustentada por uma rede de proteínas que formam um citoesqueleto, como mostra a **FIGURA 1**. A espectrina, uma proteína fibrilar em forma de hélice (cadeias alfa e beta), é o principal constituinte do sistema. A interação espectrina-actina é fundamental para a manutenção da rede (“forças horizontais”), sendo reforçada pela proteína 4.1. O ancoramento das fibras de espectrina na membrana eritrocítica (“forças verticais”) é feito pela anquirina, que serve como ponte entre a espectrina e a proteína banda 3 (glicoforina). A interação anquirina-espectrina é reforçada pela proteína 4.2 (palidina).

De uma forma geral, defeitos genéticos das “forças verticais” (espectrina, anquirina, banda 3, proteína 4.2) levam à **esferocitose** hereditária, enquanto que defeitos genéticos das “forças horizontais” (espectrina, actina, proteína 4.1) levam à **eliptocitose** hereditária e suas variantes.

O citoesqueleto da membrana eritrocitária, além de dar sustentação à membrana e garantir a forma bicôncava, confere a propriedade de maleabilidade ou deformabilidade característica dos eritrócitos, **tão necessária para a passagem dessas células através das fendas sinusoidais do leito esplênico.**

#### 1- ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

##### Patogênese

A esferocitose hereditária é uma desordem autossômica *dominante*, em 80% dos casos, e autossômica *recessiva* nos 20% restantes. É

caracterizada por deficiências em graus variados de uma das seguintes proteínas do citoesqueleto: espectrina, anquirina, banda 3, proteína 4.2. A deficiência de anquirina acarreta uma deficiência secundária de espectrina, pois a primeira é necessária para a incorporação da última à membrana do eritrócito... Recentemente, observou-se que, de todos os casos de esferocitose hereditária, a deficiência mais comum é a da *anquirina* (40-50% dos casos), seguida pela deficiência da banda 3 (20% dos casos) e das cadeias alfa ou beta da espectrina (10% dos casos).

##### Fisiopatologia

A deficiência do ancoramento da espectrina no citoesqueleto eritrocitário (“forças verticais”) leva à perda de fragmentos da camada lipídica da membrana. A célula, portanto, perde superfície em relação ao volume, acabando com seu formato bicôncavo e transformando-se em um *esferócito*. Os esferócitos, ao passarem pelos cordões esplênicos, não conseguem se deformar o suficiente para penetrar nas fendas sinusoidais, ficando mais tempo em contato com os macrófagos. A primeira consequência é a perda de pequenos “pedaços” de membrana, transformando-os em **microesferócitos** (**FIGURA 2**).

São essas células que se encontram presentes no sangue periférico do paciente. Na passagem pelo baço, alguns esferócitos e microesferócitos são fagocitados e destruídos, gerando hemólise crônica. A forma inversa ao esferócito ou microesferócito é a hemácia em alvo (leptócito), presente nas talassemias, anemia ferropriva e doença hepática (pelo aumento de certos lipídios na membrana eritrocitária). O esferócito e o microesferócito são células com pouca superfície de membrana em relação ao volume, enquanto a hemácia em alvo é uma célula com muita superfície de membrana em relação ao volume.

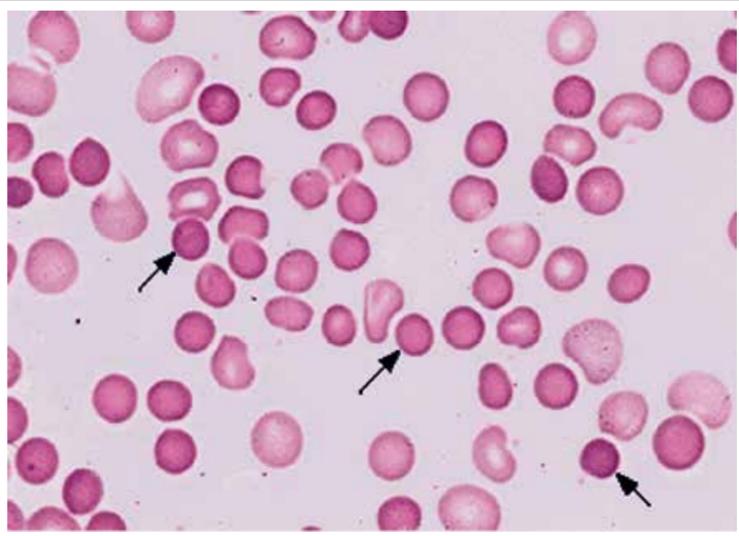


Fig. 2: Microesferócitos no sangue periférico.

## Clínica

O grau de anemia geralmente é moderado, mas pode ser leve, grave ou mesmo não haver anemia (apenas hemólise compensada). **O cenário diagnóstico típico é o de uma criança submetida à investigação de esplenomegalia.**

A presença de anemia leve a moderada, icterícia discreta e esplenomegalia, numa criança ou adulto jovem, sugere o diagnóstico. Eventualmente, a manifestação clínica predominante é a litíase biliar por cálculo de bilirrubinato de cálcio (**crise biliar**). Talvez o quadro mais preocupante seja o da **crise aplásica** (anemia aguda grave sintomática, com reticulocitopenia, após infecção pelo parvovírus B19). Outras crises anêmicas da hemólise crônica podem ocorrer, como a **crise hemolítica** (hiperfunção esplênica durante infecções) e a **crise megaloblástica** (deficiência relativa de folato).

Uma manifestação eventualmente encontrada é a icterícia neonatal (nos primeiros dois dias do nascimento), que às vezes é grave o suficiente para causar *kernicterus*. O diagnóstico costuma ser difícil neste momento, pois a esferocitose periférica é um achado inespecífico desta faixa etária.

## Laboratório

Anemia leve a moderada (raramente grave), **micro ou normocítica**, com hemácias tipicamente **HIPERCrômicas** (aumento do CHCM), além de reticulócitos e microesferócitos no esfregaço de sangue periférico. *Perceba que a esferocitose hereditária é a causa clássica de anemia hipercrômica...* Outras etiologias de microesferocitose são: anemia imuno-hemolítica e algumas variantes da eliptocitose hereditária.

## Diagnóstico

O diagnóstico de esferocitose hereditária é dado pelo encontro de anemia hemolítica crônica (laboratorialmente confirmada), na presença de reticulócitos e microesferócitos no sangue periférico e na ausência de um teste de Coombs direto positivo (afastando anemia imuno-hemolítica, outra causa de microesferocitose). Às vezes, cumpre ressaltar, os esferócitos e microesferócitos não são bem visualizados na hematoscopia...

Na dúvida quanto à presença de microesferócitos, o **Teste de Fragilidade Osmótica** é classicamente indicado! Sua positividade indica microesferocitose em grande número de hemácias. Os microesferócitos, por terem uma área de superfície pequena em relação ao volume eritrocítico, são exageradamente sensíveis à hipo-osmolaridade (isto é, ao reduzirmos artificialmente a osmolaridade do meio de suspensão, as hemácias não toleram a entrada de água no citoplasma e se rompem)... Embora muito útil para o diagnóstico presuntivo, o teste da fragilidade osmótica possui acurácia subótima para a doença. Além de resultados falso-positivos em outras anemias (ex.: imuno-hemolítica), apresenta resultado falso-negativo em 10-20% dos pacientes com esferocitose hereditária. Condições responsáveis pelos falso-negativos: anemia ferropriva, icterícia colestática, reticulocitose presente na recuperação de uma crise aplásica (o reticulócito tem maior resistência osmótica) e desidratação dos microesferócitos ou esferócitos.

### SAIBA MAIS...

Um novo método laboratorial que vem sendo empregado no lugar do teste de fragilidade osmótica para diagnóstico dos defeitos da membrana eritrocitária é a **Ektacitometria**. Um aparelho chamado *viscômetro de difração por laser* permite uma análise quantitativa e precisa da deformabilidade das hemácias em função da variação na osmolaridade do meio de suspensão. As hemácias dos portadores de esferocitose e eliptocitose hereditária fornecem curvas de ektacitometria bastante características, bem diferentes daquelas observadas nas hemácias cuja membrana é normal...

Atualmente existem também testes genéticos que pesquisam a existência de mutações associadas à esferocitose hereditária. Todavia, são testes disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa, desnecessários para a confirmação diagnóstica na maioria dos casos...

## Tratamento

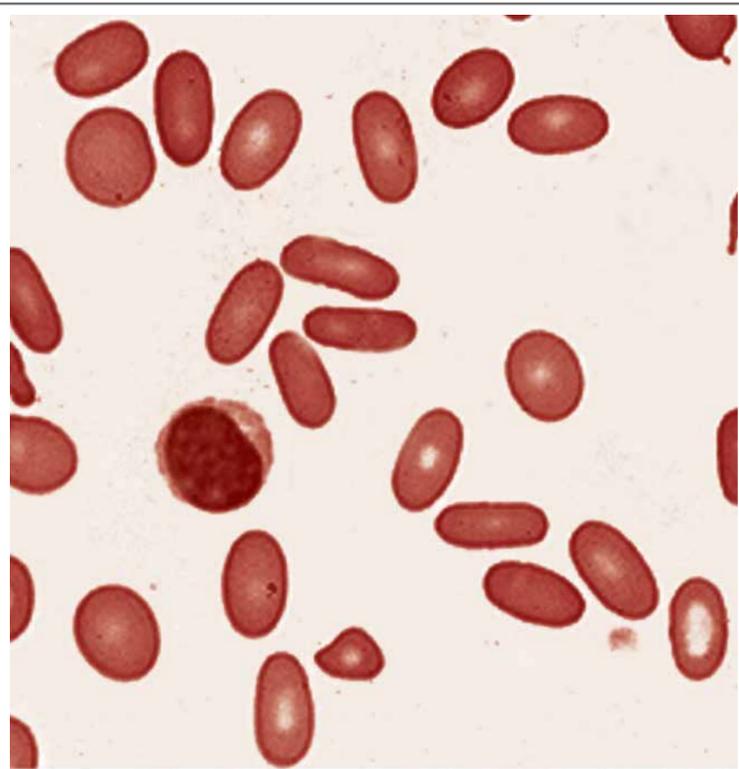
O tratamento recomendado é a **esplenectomia**, exceto para os pacientes com anemia leve ou com hemólise compensada. A esplenectomia (ao remover o principal sítio de hemólise) previne a anemia e as demais complicações da doença, embora não elimine os esferócitos do sangue periférico. Em crianças, ela deve ser evitada **antes dos quatro anos de idade**, período de maior risco de sepse fulminante por germes encapsulados (ex.: pneumococo e hemófilo). A vacina antipneumocócica deve ser administrada a todos os indivíduos antes do procedimento, e o uso de penicilina profilática após a cirurgia é controverso. De qualquer forma, é necessária uma suplementação constante com **ácido fólico** (1 mg/dia), a fim de evitar a crise megaloblástica. A crise aplásica deve ser prontamente tratada com hemotransfusão.

## 2- ELIPTOCITOSE HEREDITÁRIA

A eliptocitose hereditária é uma desordem autossômica *dominante*, caracterizada por um distúrbio na síntese da espectrina ou da proteína 4.1, afetando as “forças horizontais” do citoesqueleto da membrana eritrocítica. A maioria dos indivíduos é *assintomática*, apresentando hemólise leve, não acompanhada de anemia ou esplenomegalia. O sangue periférico revela ovalócitos e eliptócitos, (**FIGURA 3**) os quais não possuem correlação com o grau de hemólise. A *ektacitometria* (ver anteriormente) demonstra a existência de um defeito na deformabilidade dessas hemácias em função de variações na osmolaridade do meio. Nos eventuais casos que evoluem com episódios hemolíticos frequentes e graves, devemos indicar a esplenectomia, que corrige a hemólise, mas não a anormalidade apresentada pela hemácia.

## 3- PIROPOIQUILOCITOSE HEREDITÁRIA

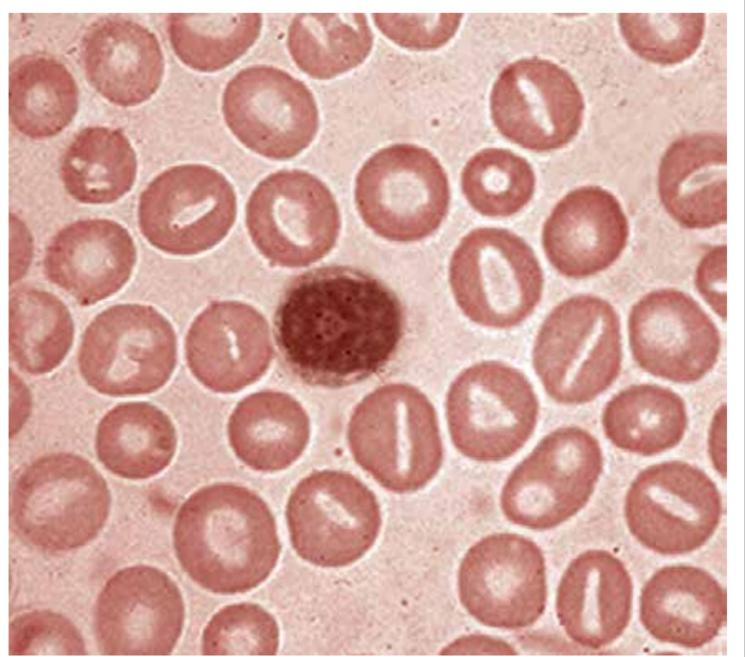
A piropoiquilocitose é um distúrbio autossômico *recessivo* muito raro. Tem como manifestação clínica uma anemia hemolítica grave (necessitando de esplenectomia) e presença de poiquilócitos bizarros, além de hemácias fragmentadas no sangue periférico. A anemia é **microcítica**. A anormalidade estrutural também consiste em um defeito na síntese de espectrina. Em laboratório, essas hemácias fragmentam-se quando aquecidas a 45°C em vez de 49°C, como é o normal (daí o nome **piropoiquilocitose**; piro = calor).



**Fig. 3:** Os eliptócitos no sangue periférico.

## 4- ESTOMATOCITOSE HEREDITÁRIA

Trata-se de uma doença de caráter autossômico *dominante*. O defeito de membrana permite que haja grande influxo de sódio e água para o interior da hemácia. Esta torna-se edemaciada com uma redução de sua hemoglobina corpuscular média. A hemácia super-hidratada é vista no sangue periférico com uma área de palidez central semelhante a uma boca, sendo denominada de *estomatócito* (**FIGURA 4**).



**Fig. 4:** Os estomatócitos no sangue periférico: caracterizados pelo centro pálido em forma de boca.

A maioria dos pacientes possui esplenomegalia e anemia hemolítica. A *esplenectomia* deve ser evitada, pois se associa à ocorrência de eventos tromboembólicos graves (possivelmente devido à *trombocitose secundária*, que se desenvolve após a retirada do baço). Devemos memorizar que o estomatócito pode estar presente em afecções adquiridas e não relacionadas à hemólise, como o *alcoolismo* e *doença hepática*.

## ANEMIAS HEMOLÍTIAS HEREDITÁRIAS-II – DEFEITOS ENZIMÁTICOS –

A hemácia é uma célula com metabolismo muito simples... Sua energia (o ATP intracelular) é empregada em dois processos básicos: (1) manter a Na-K ATPase funcionando; e (2) regenerar lipídios da membrana. Existem duas vias metabólicas principais: (1) via glicolítica (*Emb-dein-Meyerhof*), responsável pelo fornecimento energético (síntese de ATP); e (2) via do NADPH (*shunt da hexose-monofosfato*), que depende diretamente da via glicolítica e tem como objetivo transformar o NADP (forma oxidada) em NADPH (forma reduzida). O NADPH regenera o **glutation** intracitoplasmático (fornecendo elétrons para ele, isto é, “reduzindo” o glutatión oxidado). O glutatión é o pivô do principal sistema “tampão”, que protege a célula contra o estresse oxidativo (sua forma reduzida sequestra e reage com radicais livres de oxigênio, impedindo que eles causem danos às estruturas celulares).

Ambas as vias do metabolismo podem, em maior ou menor grau, apresentar defeitos em suas enzimas, o que pode levar à destruição acelerada de hemácias (anemia hemolítica)... Discutiremos cada uma em separado.

### 1- DEFICIÊNCIA DE G6PD (SHUNT DA HEXOSE-MONOFOSFATO)

A deficiência enzimática mais comum desta via é representada pela Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD). Esta desordem heredi-

tária é extremamente comum em todo o mundo, afetando cerca de 200 milhões de pessoas. Por ter uma herança recessiva ligada ao X, é mais frequente (porém não exclusiva) no sexo masculino. O *shunt* da hexose-monofosfato tem por função regenerar o *glutation* reduzido, elemento que protege a hemoglobina e a membrana da hemácia de radicais livres derivados do oxigênio. Estes últimos são formados apenas durante processos infecciosos, exposição a drogas, toxinas etc.

## Genética e Patogenia

Existem dois tipos de enzima G6PD consideradas normais (“tipo A” e “tipo B”), diferenciadas apenas pela sua mobilidade eletroforética. A enzima “tipo B”, representada como Gd<sup>B</sup>, é a mais comum, sendo encontrada em 99% dos brancos e 70% dos negros. A enzima “tipo A”, representada como Gd<sup>A+</sup>, praticamente não existe na raça branca, sendo exclusividade dos negros, pardos e mestiços. Cerca de 20% dos negros possui esta variante.

A deficiência de G6PD, na verdade, é definida pela presença de um mutante enzimático, com atividade reduzida e/ou meia-vida curta. Já foram descritos cerca de 150 mutantes diferentes... Os dois principais mutantes responsáveis pela doença são: (1) Gd<sup>A-</sup> (variação patológica da enzima Gd<sup>A+</sup>), encontrado em 8-10% dos negros; e (2) Gd<sup>Med</sup> ou *mediterrâneo* (variação patológica da enzima Gd<sup>B</sup>), encontrado na população de ascendência italiana, bem como em gregos, árabes e judeus sefarditas. O primeiro tipo (Gd<sup>A</sup>) está associado a um quadro mais brando de deficiência de G6PD, enquanto que o segundo tipo (Gd<sup>Med</sup>) confere uma evolução clínica bem mais grave...

### O que acontece na deficiência de G6PD?

A meia-vida da G6PD normal é de 60 dias, portanto, até o final da vida de uma hemácia (120 dias) ainda existe alguma atividade enzimática presente. O mutante Gd<sup>A-</sup> (dos negros e pardos) apresenta uma meia-vida reduzida, em torno de **13 dias**. Neste caso, as hemácias jovens estão protegidas contra a oxidação! Somente as hemácias mais velhas sofrerão destruição, em caso de estresse oxidativo. Já o mutante Gd<sup>Med</sup> (dos brancos) tem uma atividade reduzida desde o início da vida eritrocitária. Logo, tanto as hemácias jovens quanto as velhas estão suscetíveis à hemólise! Por isso, esta forma é a mais grave...

### Como ocorre a hemólise na deficiência de G6PD?

O paciente se apresenta com “**crises hemolíticas**”, sempre precipitadas por algum estresse oxidativo. O mais comum é a INFECCÃO, por ativar neutrófilos que produzem radicais livres de oxigênio. Diversas DROGAS ou substâncias com potencial oxidante também costumam desencadear as crises:

Sete drogas comprovadamente iniciam hemólise nos portadores de deficiência de G6PD: **dapsona, fenazopiridina (Pyridium), primaquina, nitrofurantoína, azul de metileno, azul de toluideno e rasburicase**. Logo, qualquer uma delas está terminantemente proibida nesses indivíduos... Outras têm associação mais ou menos controversa, devendo-se, de um modo geral, evitá-las: sulfonamidas, ácido nalidíxico e naftaleno (“bolinhas de naftalina”). No caso do AAS, vitamina C e vitamina K, embora haja relatos de precipitação de crises hemolíticas, elas só acontecem numa forma bastante grave e rara da síndrome...

Diversas moléculas são oxidadas: proteínas, lipídios da membrana e a própria hemoglobina. O ferro oxidado forma metemoglobina, incapaz de se ligar ao oxigênio. A desnaturação oxidativa da cadeia de globina produz precipitados intracelulares de hemoglobina desnaturada, os **corpúsculos de Heinz (FIGURA 5)**. Tais corpúsculos se ligam à banda 3 da membrana eritrocítica, formando agregados dessa proteína. Esses agregados tornam-se “neoantígenos”, promovendo a ligação de autoanticorpos IgG na superfície das hemácias. Ao passar pelos cordões esplênicos, os macrófagos retiram os corpúsculos de Heinz, deixando uma série de hemácias “com um pedaço arrancado”, as famosas “células mordidas” (FIGURA 5) e “células bolhosas”. Além da hemólise esplênica (extravasular), destaca-se também a hemólise INTRAVASCULAR, decorrente da rotura da membrana, resultado da peroxidação de seus lipídios.

## Clínica, Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico

Clinicamente, o paciente se apresenta com hemólise intravascular aguda, associada a febre, lombalgia, palidez e icterícia, precipitada por uma **infecção** (ex.: *Escherichia coli*, estreptococo beta-hemolítico, hepatite viral) ou pela administração de uma das **drogas** listadas acima... O quadro clínico se instala geralmente 2-4 dias após o fator precipitante.

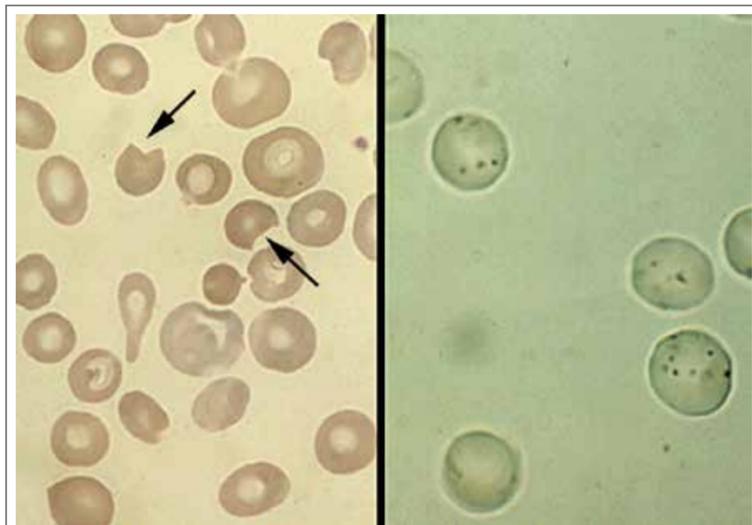
A intensa hemoglobinúria pode lesar os túbulos renais, levando à **necrose tubular aguda**, com insuficiência renal aguda oligúrica, que pode ser grave e necessitar de suporte dialítico. Em casos mais agressivos, o colapso vascular pode sobrevir, decorrente de uma anemia aguda muito grave.

Nos negros (mutante Gd<sup>A-</sup>), o processo é mais brando (anemia leve a moderada) e sempre **autolimitado**, a despeito do estímulo contínuo, pois as hemácias mais jovens possuem uma quantidade maior de G6PD funcionante. Um pico de reticulócitos é observado entre 7-10 dias após o início da anemia; o hematócrito começa a subir após **uma semana** da instalação do quadro... Nos pacientes de origem mediterrânea (mutante Gd<sup>Med</sup>), a crise hemolítica é mais grave e pode não ser autolimitada, pois até mesmo os reticulócitos neoformados apresentam a enzima deficiente.

O laboratório está alterado durante a crise, revelando hemoglobinemia, **hemoglobinúria**, metalbuminemia, além dos demais achados clássicos de qualquer anemia hemolítica. O sangue periférico apresenta “células mordidas” e “células bolhosas”. Numa coloração supravital, observam-se os clássicos (e já mencionados) **corpúsculos de Heinz** (**FIGURA 5**).

Para o diagnóstico, é só dosar a **atividade da G6PD** no sangue do paciente. No caso do mutante Gd<sup>A</sup>, o diagnóstico só poderá ser feito com o sangue colhido após **6-8 semanas** da crise, quando as hemácias já se tornaram mais velhas...

Não há tratamento específico, apenas a hemotransfusão e o suporte clínico nos casos graves. O principal é a profilaxia das crises, evitando o uso das substâncias potencialmente oxidativas e tratando de forma adequada e precoce as infecções.



**Fig. 5:** À esquerda: hemácias “mordidas” ou “irregularmente contraídas”. À direita: corpúsculos de Heinz na coloração supravital.

### SAIBA MAIS...

Assim como acontece em diversas hemoglobinopatias, como a anemia falciforme e as talassemias (ver adiante), a deficiência de G6PD *protege seus portadores contra formas graves de malária!* Isso explica porque esta condição é tão frequente em negros e outras etnias originárias de locais com alta endemicidade daquela infecção... Assim que o *Plasmodium* invade a hemácia, ele produz radicais livres de oxigênio. Logo, as hemácias deficientes em G6PD acabam sendo rapidamente destruídas, o que impede o surgimento de altos níveis de parasitemia! Curiosamente, existem evidências de que portadores de deficiência de G6PD também têm menos doença coronariana, além de uma menor incidência de neoplasias. A explicação para estes dois últimos achados não foi totalmente elucidada, mas possivelmente justifica uma maior expectativa de vida para esses indivíduos.

em disfunção da membrana, pois seus lipídios não serão renovados. Esse evento se traduz por rigidez da célula e destruição precoce no baço. Cerca de 95% dos defeitos observados se devem à deficiência (de caráter autossômico *recessivo*) da **piruvato quinase**.

O grau de hemólise é variável. Os indivíduos gravemente afetados apresentam a desordem desde a infância, acompanhada de icterícia e esplenomegalia. Gravidez e infecções intercorrentes podem precipitar uma crise hemolítica. A análise do sangue periférico pode demonstrar eritrócitos bizarros e múltiplos **equinócitos** (hemácias crenadas), porém não se observa esferocitose. Cuidado: hemácias crenadas ou equinócitos são frequentemente encontrados em esfregaços tecnicamente mal preparados! O teste da fragilidade osmótica das hemácias é negativo. A maioria dos pacientes não necessita de tratamento, a não ser a prescrição de ácido fólico para os casos moderados a graves. A esplenectomia é recomendada em casos graves.

### SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Manganelli G et al. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: disadvantages and possible benefits*. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2013 Mar 1;13(1):73–82.
4. Bolton-Maggs PH et al.; *General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis—2011 update*. *Br J Haematol*. 2012 Jan;156(1):37–49.
5. Casale M et al. *Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not at all?* *Expert Rev Hematol*. 2011 Dec;4(6):627–35.
6. Iolascon A et al. *Hereditary spherocytosis*. *Transfus Clin Biol*. 2010 Sep;17(3):138–42.
7. Youngster I et al. *Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. An evidence-based review*. *Drug Saf*. 2010 Sep 1;33(9):713–26.
8. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
9. Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2016.
10. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Roca, 2016.
11. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
12. Miraglia del Giudice, E, Lombardi, C, Francese, M, et al. *Frequent de novo monoallelic expression of beta-spectrin gene (SPTB) in children with hereditary spherocytosis and isolated spectrin deficiency*. *Br J Haematol* 1998; 101:251.
13. Eber, SW, Armbrust, R, Schroter, W. *Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: Relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis*. *J Pediatr* 1990; 117:409.

## 2- DEFICIÊNCIA DE PIRUVATO QUINASE (VIA DE EMBDEN-MEYERHOF)

Como vimos, um defeito nesta via do metabolismo ocasionará uma queda na produção de energia das hemácias (ATP), o que resultará

14. Lux, SE, Palek, J. Disorders of the red cell membrane. In: *Blood. Principles and Practice of Hematology*, Handin, RI, Lux, SE, Stossel, TP, (Eds), Lippincott, Philadelphia 1995. p.1701.
  15. Glader, BE. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and related disorders of hexose monophosphate shunt and glutathione metabolism. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10<sup>th</sup> ed, Lee, GR, Foerster, J, Lukens, J, et al (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 1176-90.
  16. Carson, PE, et al. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. *Science* 1956; 124:484.
  17. Hsia, YE, Miyakawa, F, Baltazar, J, et al. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Chinese, Filipinos, and Laotians from Hawaii. *Hum Genet* 1993; 92:470.
  18. Beutler, E. The molecular biology of enzymes of erythrocyte metabolism. In: *The Molecular Basis of Blood Disease*, Stamatoyannopoulos, G, Nienhus, AW, Majerus, PW, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1993.
  19. Brewer, GJ, et al. The hemolytic effect of primaquine. XII. Shortened erythrocyte life span in primaquine-sensitive male negroes in the absence of drug administration. *J Lab Clin Med* 1961; 58:217.
  20. Corash, L, Spielberg, S, Bartsocas, C, et al. Reduced chronic hemolysis during high-dose vitamin E administration in Mediterranean-type glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1980; 303:416.
  21. Dern, RJ, Beutler, E, Alving, AS. The hemolytic effect of primaquine. II. The natural course of the hemolytic anemia and the mechanism of its self-limited character. *J Lab Clin Med* 1954; 44:171.
  22. Guarnone, R, Centenara, E, Zappa, M, et al. Erythropoietin production and erythropoiesis in compensated and anaemic states of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 1996; 92:150.
  23. Whitfield, CF, Follweiler, JB, Lopresti-Morrow, L, et al. Deficiency of alpha-spectrin in burst-forming units-erythroid in lethal hereditary spherocytosis. *Blood* 1991; 78:3043.
  24. Schroter, W, Kahsnitz, E. Diagnosis of hereditary spherocytosis in newborn infants. *J Pediatr* 1983; 103:460.
  25. Delhommeau, F, Cynober, T, Schischmanoff, PO, et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood* 2000; 95:393.
  26. MacKinney, AA Jr. Hereditary spherocytosis. *Arch Intern Med* 1965; 116:257.
  27. Bates, GC, Brown, CH. Incidence of gallbladder disease in chronic hemolytic anemia (spherocytosis). *Gastroenterology* 1952; 21:104.
  28. Cooper, RA, Jandl, JH. The role of membrane lipids in the survival of red cells in hereditary spherocytosis. *J Clin Invest* 1969; 48:736.
  29. del Giudice, EM, Perrotta, S, Nobili, B, et al. Coinheritance of gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis [In Process Citation]. *Blood* 1999; 94:2259.
  30. Bastion, Y, Coiffier, B, Feiman, P, et al. Massive mediastinal extramedullary hematopoiesis in hereditary spherocytosis: A case report. *Am J Hematol* 1990; 35:263.
  31. Cynober, T, Mohandas, N, Tchernia, G. Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: Relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. *J Lab Clin Med* 1996; 128:259.
  32. Michaels, LA, Cohen, AR, Zhao, H, et al. Screening for hereditary spherocytosis by use of automated erythrocyte indexes. *J Pediatr* 1997; 130:957.
  33. Tizianello, A, Pannacciulli, I, Ajmar, F, Salvidio, E. Sites of destruction of red cells in G-6-PD deficient Caucasians and in phenylhydrazine treated patients. *Scand J Haematol* 1968; 5:116.
  34. Piomelli, S, Corash, LM, Davenport, DD, et al. In vivo lability of glucose-6-phosphate dehydrogenase in Gd A- and Gd Mediterranean deficiency. *J Clin Invest* 1968; 47:940.
-

# ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

## ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS-I – HEMÓLISE EXTRAVASCULAR –

### 1- HIPERESPLENISMO

Como vimos no início deste capítulo, o baço é um órgão encarregado de diversas funções... Uma delas é denominada *hemocaterese*, que significa a destruição de hemácias senescentes ou defeituosas. Reveja a **FIGURA 1** do primeiro capítulo. Além disso, o baço também funciona como uma espécie de “armazenador” de plaquetas e, em menor grau, de leucócitos.

Apesar do diagnóstico de hiperesplenismo exigir o achado de esplenomegalia, suas manifestações não são diretamente proporcionais ao tamanho do baço, e nem toda esplenomegalia causa hiperesplenismo... De uma forma geral, as esplenomegalias congestivas são as principais condições associadas ao hiperesplenismo na prática médica. Duas causas assumem grande importância: (1) **Cirrose Hepática**; e (2) **Esquistossomose Hepatoesplênica**. Nessas entidades, a instalação da hipertensão portal determina uma esplenomegalia congestiva.

O baço destes pacientes aumenta o seu poder de hemocaterese, pois o sangue passa com maior morosidade pelos cordões esplênicos congestos. O resultado é a hemólise extravascular. Este tipo de anemia hemolítica **tende a ser leve**, pois o poder de destruição do baço congesto geralmente é contrabalançado pelo aumento na produção de hemácias pela medula óssea. A presença de reticulocitose marca a existência do processo hemolítico.

Mais importante do que a própria anemia hemolítica é a **trombocitopenia** do hiperesplenismo. Um baço normal “armazena” ou “sequestra” cerca de um terço das plaquetas circulantes. Um baço congesto é capaz de “sequestrar” um percentual bem maior, causando plaquetopenia. Nos casos de hipertensão portal grave, o hiperesplenismo cursa com plaquetopenia na faixa de 30.000-60.000/mm<sup>3</sup>. Uma plaquetopenia menor do que esses valores deve levar à suspeita de outras patologias associadas. A **neutropenia** por “sequestro esplênico” pode acompanhar a plaquetopenia em alguns casos. Geralmente é uma neutropenia leve a moderada. Nos poucos casos de citopenia grave sintomática, pode ser indicada a esplenectomia.

Devemos identificar quatro critérios para o diagnóstico de hiperesplenismo:

1- Citopenia de uma ou mais linhagens hematológicas (plaquetas, hemácias e leucócitos).

- 2- Hiperplasia reativa compensatória da medula óssea.
- 3- Esplenomegalia.
- 4- Correção das anormalidades após esplenectomia (este critério nem sempre é necessário).

O hiperesplenismo pode ser identificado e quantificado quando demonstramos uma diminuição da meia-vida de eritrócitos marcados com Cr<sup>51</sup>, associada a uma captação excessiva pelo baço (sequestro).

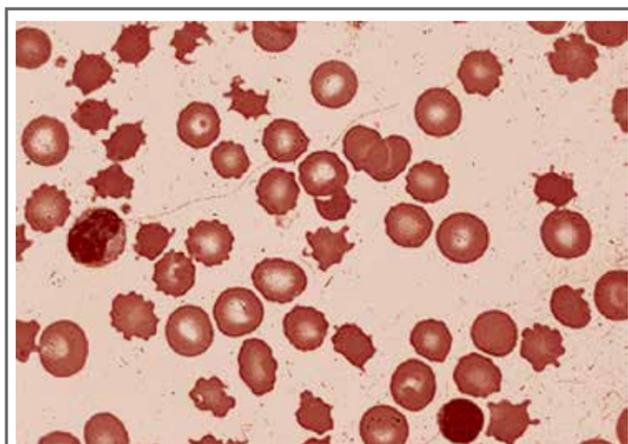
### 2- ANEMIA HEMOLÍTICA COM ACANTÓCITOS

Esta anemia se desenvolve em 5% dos pacientes com cirrose hepática avançada, especialmente a cirrose alcoólica. São pacientes que já possuem um prognóstico reservado pela sua doença de base (mortalidade de 90% em um ano).

A hepatopatia avançada aumenta o teor de colesterol e lecitina na membrana eritrocítica, gerando as “famosas” **hemácias em alvo** (leptócitos), como vimos no Vol. I (“anemia da hepatopatia crônica”). Quando o teor de colesterol supera o de lecitina, surge um tipo morfológico de hemácia chamado **acantócito** (*spur cell*), visto na **FIGURA 1**. Estas células parecem ter “espinhos”.

A hemólise se dá no tecido esplênico, uma vez que os acantócitos têm a membrana rígida, reduzindo a deformabilidade eritrocítica, o que dificulta a passagem pelas fendas sinusoidais (permitindo a fagocitose pelos macrófagos). Os pacientes manifestam um quadro de anemia com hematócrito entre 15-25%, com reticulocitose e esplenomegalia. A meia-vida das hemácias é tão pequena quanto seis dias. O tratamento seria a esplenectomia, mas o procedimento só está indicado nos poucos casos em que o paciente apresenta um risco cirúrgico aceitável.

Há outras causas (raras) de anemia hemolítica com acantocitose: uma doença hereditária autossômica recessiva chamada **abetalipoproteinemia**, também conhecida por *síndrome de Bassen-Kornswig*, além de outra desordem genética, chamada “coreia com acantocitose”.



**Fig. 1:** Acantócitos na insuficiência hepática grave (excesso de colesterol na membrana plasmática).

### 3- ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE (AHAI)

*Esta é a mais importante anemia hemolítica adquirida, tanto pela sua frequência quanto pelo seu potencial de gravidade.*

A hemólise imune pode ser induzida pela ligação de anticorpos e/ou componentes do complemento à membrana da hemácia. Geralmente, ela é ocasionada por **autoanticorpos** que reagem com determinados antígenos de membrana que constituem os grupos sanguíneos, como o sistema Rh. Eventualmente, os aloanticorpos, adquiridos por transfusões prévias e gravidez, podem desencadear reação hemolítica transfusional. A hemólise aloimune (transfusional) será descrita no Vol. IV (hemostasia e hemotransfusão). O prefixo “alo” significa “de outro indivíduo da mesma espécie”.

O mecanismo de hemólise na AHAI depende basicamente de um fenômeno denominado “opsonização”. Ao revestirem a membrana eritrocítica, os anticorpos IgG se ligam a receptores específicos (FcγRI) dos macrófagos esplênicos, permitindo a fagocitose das hemácias (hemólise extravascular). Ou seja, é como se as moléculas de IgG “temperassem” as hemácias para serem “deglutidas” pelos macrófagos. Daí o termo “opsonização” (do grego *opson* = tempero). Apenas os anticorpos da classe IgG possuem receptores nos macrófagos.

O componente C3b do sistema complemento também é capaz de “opsonizar” hemácias. Os macrófagos esplênicos e hepáticos (células de Kupffer) possuem receptores para C3b em sua membrana e, portanto, podem fagocitar as células revestidas por complemento.

A AHAI é composta de duas síndromes bastante distintas:

- 1- AHAI por “anticorpos quentes” (IgG)
- 2- AHAI por “anticorpos frios” (IgM)

**Na primeira**, os autoanticorpos são do **tipo IgG**. Eles se ligam à superfície do eritrócito na temperatura corpórea (em torno de 37°C) e por isso são chamados anticorpos “quentes”. Os anticorpos IgG são fracos ativadores do sistema complemento: a ativação só é possível quando duas moléculas de IgG estão bem próximas entre si na superfície da hemácia. Veja o resultado: quando há um pequeno número de anticorpos IgG revestindo a hemácia, a opsonização depende exclusivamente da interação macrófago-anticorpo; mas se houver um grande número de anticorpos na membrana eritrocítica, o complemento é ativado e então a hemácia passa a ser revestida tanto por IgG quanto por C3b – isso aumenta a intensidade da opsonização e a gravidade da hemólise no sistema reticuloendotelial.

**Na segunda**, os autoanticorpos são do **tipo IgM** e reagem com as hemácias em baixas temperaturas (0 a 10°C), daí a denominação de

anticorpos “frios” (**crioaglutininas**). Apesar de não servirem como agentes “opsonizantes” diretos, os anticorpos IgM são potentes ativadores do sistema complemento. Uma única IgM já pode desencadear a formação de C3b. Na prática, algumas poucas moléculas de IgM se ligam à membrana eritrocítica, ativando o complemento, o que resulta na ligação de uma grande quantidade de moléculas de C3b à superfície das hemácias. A hemólise extravascular é mediada pela “opsonização” dependente do complemento. Os macrófagos hepáticos (células de Kupffer) são os grandes responsáveis pela destruição das hemácias revestidas por C3b. Raramente, um número grande de anticorpos IgM se liga à membrana das hemácias. Nesse caso, a ativação do complemento é tão intensa, que pode-se formar o chamado “complexo de ataque à membrana” (C5b-C9), provocando hemólise intravascular. Isso acontece pouco na prática, pois os anticorpos “frios” têm pouca atividade na temperatura corporal.

#### 3.1-AHAI por IgG (Anticorpos “Quentes”)

Esta é a variedade de hemólise imunológica mais encontrada na prática clínica. Os autoanticorpos IgG são habitualmente dirigidos contra antígenos do sistema Rh (D, C, E, c, e). O principal local de hemólise é no **baço**, já que os macrófagos esplênicos são ricos em receptores para IgG de alta afinidade (FcγRI).

#### Etiologia

Cerca de 50% dos casos de AHAI por IgG não têm causa aparente: **AHAI por IgG idiopática**. O restante está relacionado com alguma causa específica.

Diversas são as condições que podem levar a uma desregulação do sistema de autotolerância, provocando hemólise imunomediada. Entre elas, podemos citar: drogas (ex.: alfametildopa, fludarabina), lúpus eritematoso sistêmico, outras colagenoses (esclerodermia), artrite reumatoide, retocolite ulcerativa, LLC (Leucemia Linfocítica Crônica), linfoma não Hodgkin, outras neoplasias (mieloma múltiplo, timoma, cisto dermoide de ovário, sarcoma de Kaposi, carcinomas), infecções do tipo tuberculose, CMV e a doença agamaglobulinemia hereditária.

*Leia novamente as causas e memorize as principais: **alfametildopa, LES, leucemia linfocítica crônica e linfomas não Hodgkin.***

A anemia imuno-hemolítica induzida por drogas será comentada com detalhes adiante neste capítulo, pois possui mecanismos peculiares...

#### Clínica e Laboratório

A forma idiopática da doença é mais comum em mulheres e predomina na faixa etária entre **50-60 anos**. Em mulheres jovens, a doença pode se acentuar na gestação, por efeito estrogênico. As manifestações clínicas variam des-

de formas assintomáticas e sem anemia (hemólise compensada) até episódios hemolíticos agudos gravíssimos (fulminantes), com anemia profunda, insuficiência cardíaca congestiva e colapso vascular. Grande parte dos pacientes encontra-se em uma situação intermediária, com anemia leve a moderada e oligossintomática. No exame físico, podemos notar uma leve icterícia (sugerindo hemólise). **Esplenomegalia** discreta pode ser detectada nos casos mais graves, pela hiperplasia do tecido reticuloendotelial. Uma *esplenomegalia* moderada ou de grande monta aponta para um distúrbio linfoproliferativo de base (LLC, linfoma). Na criança, os episódios geralmente seguem quadros virais respiratórios, com início da doença sendo repentino e severo. A letalidade oscila entre 10-30%. Existe, nesses casos, uma discreta predominância do sexo masculino.

A reação autoimune pode não ser restrita às hemácias... As plaquetas e, eventualmente, os granulócitos (neutrófilos) também podem ser “atacados” por autoanticorpos! A associação AHAI por IgG com a PTI (Púrpura Trombocitopênica Autoimune) é conhecida como **síndrome de Evans**. Quando a plaquetopenia é grave ( $< 20.000/\text{mm}^3$ ), o paciente pode se apresentar com petéquias e hemorragia de mucosas (ex.: gengival). Nos casos de plaquetopenia muito grave ( $< 5.000/\text{mm}^3$ ), há risco importante de hemorragia digestiva e AVE hemorrágico. A granulocitopenia autoimune pode compor o quadro, que então é nomeado **Pancitopenia Autoimune**.

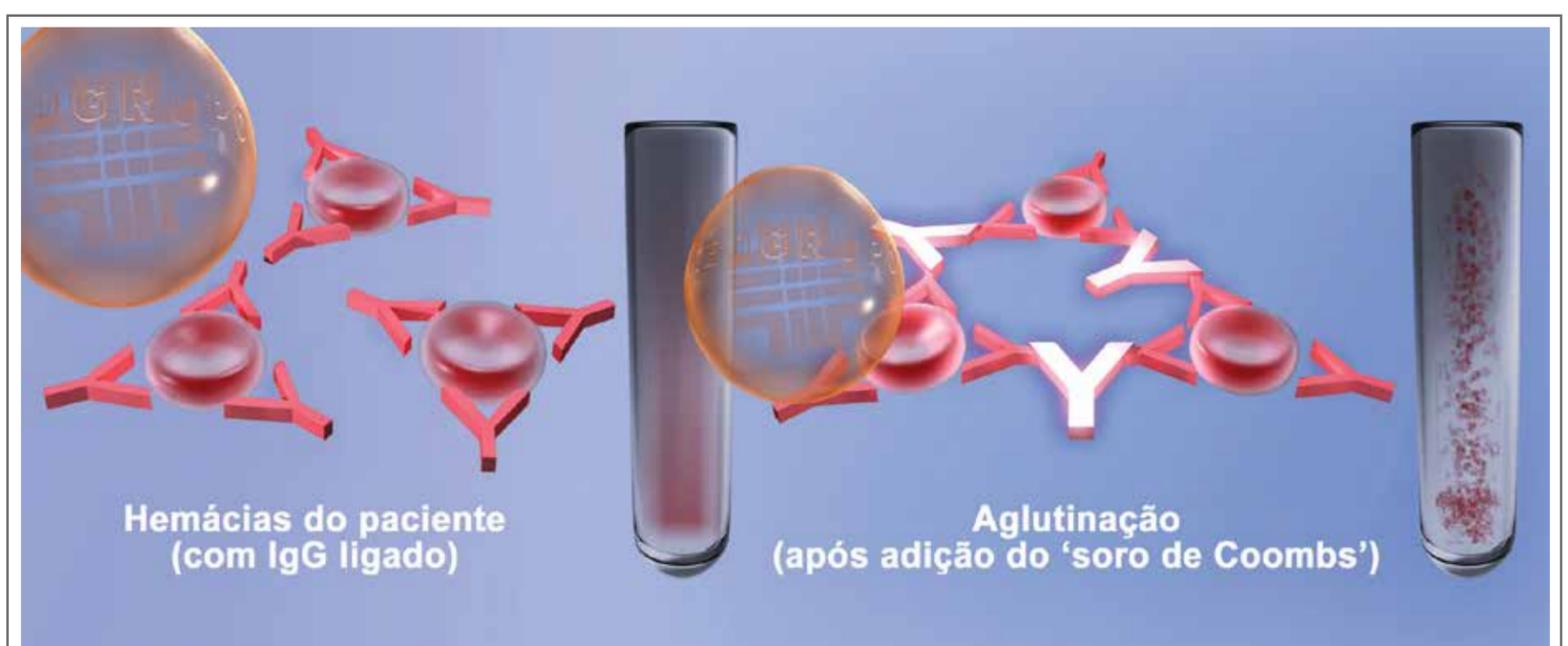
Os achados laboratoriais incluem anemia de variada intensidade, reticulocitose (10-30%) e um VCM que pode ser normal (**normocítica**) ou aumentado (**macrocítica**). Este último caso é justificado pela reticulocitose acentuada (média de 28%) e pela presença das “*shift cells*” na periferia. Como vimos, pode haver bicitopenia, ou mesmo pancitopenia. O esfregaço do sangue periférico pode ser idêntico ao da esferocitose hereditária, com presença de **microesferócitos** (cap. 1) e reticulócitos. A formação dos microesferócitos pode ser explicada pela fagocitose parcial no baço, retirando “pedaços” de membrana eritrocitária.

## Diagnóstico

É confirmado pelo teste de Coombs direto (representado na **FIGURA 2**). Este é um dos principais exames da hematologia que devem ser bem compreendidos pelo clínico... Alguns autores preferem chamá-lo de *Teste da Antiglobulina Direta*. **Este teste identifica a presença de anticorpos ou complemento ligados à superfície das hemácias do paciente.** O exame é muito simples e é realizado em qualquer Banco de Sangue: é só adicionar o “soro de Coombs” a uma gota de sangue do paciente, incubando-se a  $37^\circ\text{C}$ . Se for detectada aglutinação macroscópica, o teste é considerado positivo. O “soro de Coombs” é formado por anticorpos anti-imunoglobulina humana (derivados de coelho ou de cabra)... Perceba: se as hemácias do paciente estiverem *revestidas de anticorpos*, o “soro de Coombs” promoverá aglutinação, como mostra a **FIGURA 2**.

O teste de Coombs direto é positivo em **98%** dos casos de AHAI por IgG. Vale ressaltar que o Coombs direto será positivo na presença de qualquer IgG ligado às hemácias. Por exemplo, se após uma hemotransfusão o receptor produzir anticorpos contra antígenos das hemácias doadas (reação aloimune), o teste de Coombs poderá ser positivo (falso-positivo para AHAI). O **teste de Coombs indireto** não é importante no diagnóstico da AHAI e será revisto apenas no Vol. IV (Hemostasia e Hemotransfusão). Este último serve para avaliar a presença de anticorpos anti-hemácia no *soro* do paciente (não ligados às hemácias).

O teste de Coombs direto pode ser repetido de uma forma mais específica. O “soro de Coombs” completo pode reagir contra qualquer classe de anticorpo e pode reagir também com o C3b (complemento). Então, pode-se repetir o teste utilizando-se anticorpos anti-IgG humano (**Coombs anti-IgG**) ou anticorpos anti-C3b humano (**Coombs anti-C3**). Na anemia imuno-hemolítica por “anticorpos quentes”, ambos os testes específicos serão positivos.



**Fig. 2:** Teste de Coombs direto.

## Tratamento Específico

A hemólise clinicamente significativa deve ser tratada com glicocorticoides. A preferência deve ser para a **prednisona**, na dose de 1-2 mg/kg/dia ou 40 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal. Com esse esquema terapêutico, observaremos uma elevação da hemoglobina dentro da primeira semana. Quando os níveis atingem 10 g/dl, devemos reduzir a dose do esteroide em quatro a seis semanas para 20 mg/m<sup>2</sup>. A partir de então, a redução deve ser mais gradual e realizada em três a quatro meses. Mesmo assim, alguns pacientes necessitarão de doses baixas (5-10 mg em dias alternados) por um período mais prolongado. Com essa abordagem, **60-80%** dos pacientes responderão satisfatoriamente.

Os corticoides apresentam três efeitos: (1) reduzem a afinidade dos receptores FcγRI dos macrófagos esplênicos – sendo este o responsável pelo início da resposta nos primeiros quatro dias; (2) reduzem a afinidade dos anticorpos IgG pelos antígenos da membrana eritrocítica; (3) diminuem a produção de anticorpos IgG (este é o efeito responsável pela resposta mais tardia, porém, mais duradoura).

Cerca de **20-40%** dos indivíduos mostram-se refratários à corticoterapia, ou necessitam de altas doses de prednisona para manter a doença em remissão. Tais doses, como sabemos, provocam uma série de efeitos adversos em longo prazo... Para os pacientes que não respondem ou não toleram a terapia com corticoide, atualmente se recomenda o emprego de **rituximab** (anticorpo monoclonal anti-CD20, que depleta linfócitos B com taxa de resposta de **80%** na AHAI) ou a **esplenectomia**. Este último procedimento reduz a fagocitose esplênica das hemácias opsonizadas e diminui a produção de anticorpos, já que o baço contém tecido linfóide. Aqueles que continuam com anemia hemolítica após a esplenectomia, o fazem pela destruição das hemácias opsonizadas pelas células de Kupffer hepáticas.

Nos pacientes que não respondem a nenhuma das medidas citadas, podemos lançar mão de esquemas de terceira linha como *ciclofosfamida*, *azatioprina* ou *imunoglobulina intravenosa*. O *transplante de células-tronco hematopoiéticas* pode ser considerado em casos extremos.

## Tratamento de Suporte

Não podemos esquecer de prescrever **ácido fólico** para todos os pacientes que apresentam hemólise crônica.

Em relação à **hemotransfusão**, temos um problema... Imagine a situação: um paciente com anemia grave (Hg = 3 g/dl), bastante sintomático, necessitando de transfusão. O técnico do Banco de Sangue liga para a enfermaria e diz: “Não estamos encontrando nenhum sangue compatível com este paciente! A ‘prova cruzada’ sempre aglutina!”. Esta é a regra na AHAI... O soro do paciente tem anticorpos contra um antígeno básico do grupo Rh que

está presente nas hemácias de quase todos os indivíduos (independente do Rh do doador ser “positivo” ou “negativo”). Na “prova cruzada”, uma amostra de soro do paciente é misturada com uma amostra do sangue selecionado para a doação: se houver aglutinação, a tipagem sanguínea deve ser repetida e, a princípio, a bolsa de sangue não é liberada. *O que fazer neste caso?* O médico deve informar ao Banco de Sangue a hipótese diagnóstica, confirmando-a pelo teste de Coombs direto. Se for comprovada, a transfusão de sangue ABO e Rh compatível é permitida, **mesmo com a “prova cruzada” mostrando aglutinação.**

## 3.2- AHAI por IgM (Anticorpos “Frios”)

Os autoanticorpos IgM geralmente são dirigidos contra o **antígeno I** (ou i) da membrana eritrocitária. Esse antígeno pertence ao grupo sanguíneo (I, i) e está presente em quase todas as pessoas. Como esses anticorpos são mais ativos em baixas temperaturas (0 a 10°C), costumam ser chamados de **crioaglutininas**. O mecanismo de hemólise é bem diferente em relação à AHAI por IgG – a destruição das hemácias ocorre no **fígado**, por ação de seus macrófagos (células de Kupffer).

## Etiologia

A etiologia também é variada, porém, a forma predominante é a **AHAI por IgM idiopática**, sinônimo de “**Doença da Crioaglutinina**”. Trata-se de uma expansão clonal de linfócitos B, levando à produção excessiva de uma IgM monoclonal (produzida por apenas um clone linfocitário) com atividade de crioaglutinina. Essa entidade é mais comum em adultos velhos e idosos (entre 50-70 anos). A aglutinação transitória de hemácias nos vasos da derme ou dos dedos pode provocar *livedo reticularis* e *acrocianose* por exposição ao frio. Pode se relacionar com doenças linfoproliferativas, como os linfomas não Hodgkin e a macroglobulinemia de Waldenström. O LES pode também raramente se associar à doença das crioaglutininas.

**Quando uma causa específica é identificada, a mais comum é a infecção por *Mycoplasma pneumoniae*.** O paciente apresenta um quadro de pneumonia atípica, evoluindo com discreta anemia e icterícia após a primeira semana da doença. Outros agentes infecciosos relacionados são: vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa), caxumba, CMV. Quando associada a infecções, a crioaglutinina é policlonal (produzida por diversos clones linfocitários).



ATENÇÃO

## Clínica e Laboratório

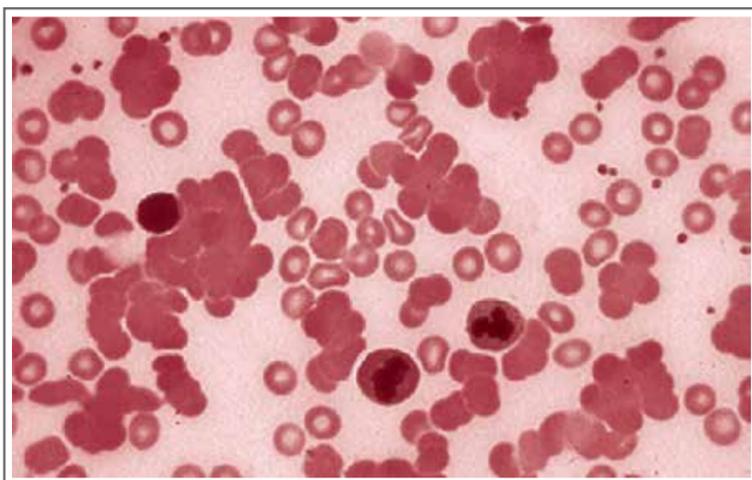
O quadro clínico costuma ser mais brando e indolente, quando comparado com a AHAI por IgG (anticorpos “quentes”). Os casos relacionados à infecção são autolimitados, mas a doença das crioaglutininas (forma idiopática) e a forma secundária a neoplasia linfoproliferativa não melhoram espontaneamente, além de não apresentarem uma boa resposta à terapêutica.

O laboratório é típico... Um simples exame à beira do leito pode revelar o diagnóstico: colhe-mos o sangue do paciente em um tubo contendo anticoagulante (para hemograma); em seguida, colocamos o tubo na geladeira (temperatura de 4°C); na presença de crioaglutininas em títulos satisfatórios, formar-se-ão diversos grumos na parede do tubo, que logo se desfazem após o aquecimento à temperatura corpórea (na mão). Os grumos representam, na verdade, a aglutinação macroscópica de hemácias.

Como o exame à beira do leito pode falhar (falso-negativo), devemos buscar o diagnóstico através do já descrito **Teste de Coombs Direto** e pela pesquisa dos **Títulos Séricos de Crioaglutinina**. O Coombs específico só é positivo quando é usado o anticorpo anti-C3 humano (em vez do anti-IgG humano), pois as hemácias só apresentam C3 em sua superfície. No organismo, as hemácias opsonizadas, ao passarem pelo fígado, perdem o IgM, enquanto o fragmento C3b é convertido na partícula inerte **C3dg**. Na verdade, este último é o antígeno reconhecido pelo teste de Coombs anti-C3 humano.

O teste da crioaglutinina é obtido observando-se a diluição (título) máxima do soro do paciente capaz de aglutinar, na temperatura de 0°C, hemácias ABO compatíveis e fator I positivo. Na infecção por micoplasma, os títulos superam 1:32, enquanto que na forma idiopática monoclonal, os títulos excedem 1:1.000.

O sangue periférico geralmente é pobre em microsferócitos, mas pode apresentar aglutinação espontânea, mesmo à temperatura ambiente (**FIGURA 3**). É importante saber que um esfregaço mal preparado ou feito com sangue colhido com EDTA (tubo de hemograma) pode mostrar aglutinação de hemácias artefactual.



**Fig. 3:** Hemácias aglutinadas no sangue periférico.

## Tratamento

Atualmente, a droga de escolha para tratar a doença da crioaglutinina é o **rituximab** (taxa de resposta = 60%). Nos demais casos, pode-se tentar imunossuppressores ou agentes alquilantes como o **clorambucil**. Se o paciente possuir um linfoma, este deverá ser tratado de forma específica. Lembre-se que, como as hemácias são destruídas no fígado, não há resposta aos corticosteroides e muito menos à esplenectomia... A exposição ao frio deve ser evitada!

## 3.3- Anticorpo de Donath-Landsteiner

Este anticorpo é colocado como um subitem à parte, por apresentar características especiais e estar relacionado a uma síndrome diferente das que já foram descritas. Apesar de ser um autoanticorpo da classe IgG, possui características de um anticorpo “frio”, apresentando atividade máxima em temperaturas entre 0 a 10°C. Sua especificidade é contra o **antígeno P** da membrana eritrocitária. Foi descrito inicialmente associado à *sífilis terciária*.

O anticorpo de Donath-Landsteiner é uma potente hemolisina, na verdade uma “**crioemolisina**”. Sua notável capacidade de ativar o sistema complemento (apesar de ser da classe IgG), permite a formação do “complexo de ataque à membrana” (C5-C9), provocando hemólise no espaço INTRAVASCULAR (pela súbita entrada de água na célula).

Essa rara entidade é mais comum em crianças, após infecções virais, manifestando-se com um quadro hemolítico leve a moderado (às vezes, grave), associado à **hemoglobinúria** (daí chama-se essa síndrome de “**crioemoglobinúria paroxística**”). O anticorpo se liga à membrana do eritrócito quando ele passa pela circulação periférica (baixas temperaturas) e depois ativa o complemento, promovendo hemólise intravascular. O curso costuma ser autolimitado.

## 3.4- Anemia Imuno-Hemolítica Farmacoinduzida

Diversos fármacos têm sido incriminados em casos de anemia imuno-hemolítica. Os mais importantes são o alfametildopa (principal), o levodopa, a penicilina e a quinidina. Observe a **Tabela** na página seguinte.

A hemólise imunoinduzida por drogas pode ser classificada com base em dois mecanismos de ação:

(1) *Tipo Autoimune*: tem como protótipo o uso de **alfametildopa** (mais comum) e levodopa. A droga altera a estrutura do complexo antigênico Rh, tornando-o um autoantígeno. Autoanticorpos da classe IgG (anticorpos “quentes”) se ligam à superfície das hemácias, situação idêntica à encontrada na AHAI por IgG idiopática. É interessante notarmos que 10-25% dos pacientes que utilizam alfametildopa por mais de 3-6 meses tornam-se positivos no teste de Coombs direto, enquanto que anemia hemolítica é vista em 0,8% dos casos.

(2) *Tipo Hapteno*: quando uma molécula não proteica, ao se combinar com uma proteína do organismo, forma um complexo antigênico, passa a ser denominada hapteno. Existem dois subtipos de hemólise do tipo hapteno: (1) “tipo penicilina”; e (2) “tipo quinidina”. O primeiro é descrito após a administração de altas doses de **penicilina G cristalina** (10-20 milhões de uni-

dades por dia). Forma-se um complexo antigênico penicilina-proteína na membrana do eritrócito, provocando a ligação de anticorpos da classe IgG. Esse fenômeno pode também ocorrer com a *cefalotina*. No segundo tipo, a **quinidina** se liga fracamente à glicoproteína da membrana, tempo suficiente para que se liguem anticorpos IgM e

ocorra a ativação do complemento. Depois que o processo foi desencadeado, a quinidina se desloca da membrana, atuando como um “espectador inocente”, enquanto o sistema complemento se encarrega de promover hemólise intravascular (geralmente grave). Esse fenômeno também é descrito com as *sulfas* e a *clorpromazina*.

### Drogas Causadoras de Hemólise Autoimune

Alfametildopa\*

Levodopa\*

Antimicrobianos

Penicilina G (altas doses)\*

Outras penicilinas\*

Cefalosporinas\*

Sulfonamidas\*

Eritromicina

Tetraciclina

Ácido nalidíxico

Isoniazida, Rifampicina

Anfotericina B

Quinidina/quinino\*

Estibofeno\*

Sulfonilureias\*

Clorpromazina\*

Paracetamol

Dipirona

Diclofenaco, ibuprofeno, fenoprofeno

Diuréticos tiazídicos

Hidralazina

Procainamida

Ranitidina

Omeprazol

**\*Drogas mais importantes.** Obs.: embora seja uma droga obsoleta, o estibofeno é um agente antiesquistossoma de importância histórica na hemólise imune induzida por medicamentos.

## ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS-II – HEMÓLISE INTRAVASCULAR –

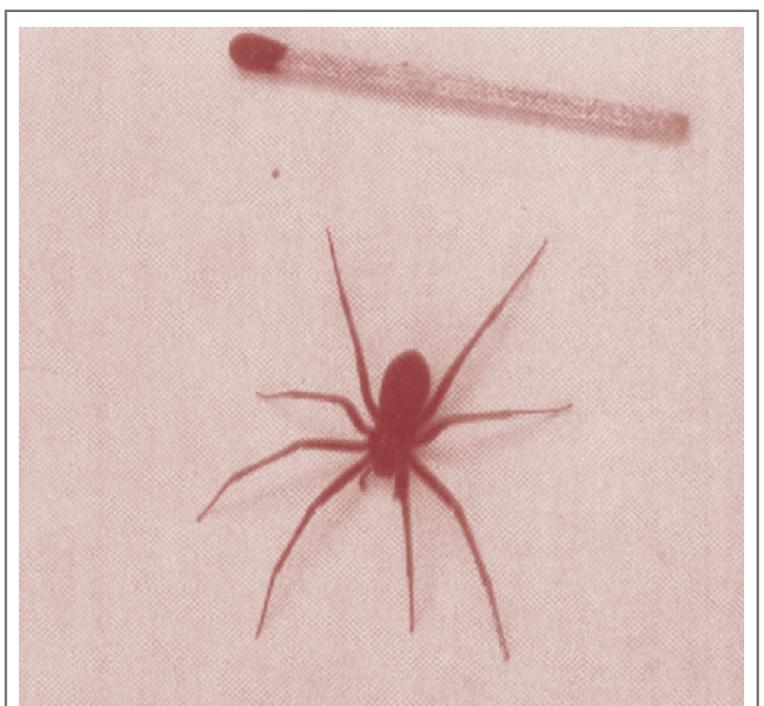
O grande marco da hemólise intravascular é a presença de **hemoglobinúria** e **hemossiderinúria**. Nos casos crônicos, a consequente perda de ferro urinária pode levar à anemia ferropriva. Nas formas agudas e fulminantes de hemólise intravascular, a hemoglobinúria pode intoxicar o sistema tubular renal, provocando **necrose tubular aguda** e insuficiência renal oligúrica.

Para que a destruição eritrocitária se proceda na própria circulação sanguínea (hemólise intravascular), são necessários estímulos mais potentes, tais como: (1) uma potente hemolisina; (2) um defeito que a deixe suscetível ao complemento; ou (3) a estresses oxidativos; ou (4) a ocorrência de estresse mecânico, físico ou químico significativo.

As hemolisinas são substâncias (anticorpos ou peçonhas) capazes de ativar o sistema complemento até a formação do “complexo de ataque à membrana” (C5b-C9), de modo a induzir rotura da membrana do eritrócito pela súbita entrada de água na célula. Existem duas hemolisinas extremamente potentes: (1) os anticorpos do sistema ABO; e (2) o veneno da aranha marrom (*Loxosceles* sp.).

Como será revisto no Vol. IV (Hemostasia e hemotransfusão), a incompatibilidade ABO é a mais grave das reações hemolíticas transfusionais. Os anticorpos desse sistema são da classe IgM, sendo potentes ativadores do sistema complemento.

Em nosso meio, a picada da *Loxosceles* sp. ou aranha marrom (**FIGURA 4**) é uma importante causa de hemólise intravascular grave. O veneno loxoscélico é a *esfingomielinase-D*, com atividade sobre os constituintes das membranas das hemácias e do endotélio vascular. Por ativar o sistema complemento (e talvez por efeito direto), o veneno provoca intensa hemólise intravascular. O envenenamento manifesta-se com necrose no local da picada, seguida por um quadro de anemia hemolítica aguda, icterícia, urina vermelho-acastanhada (hemoglobinúria) e insuficiência renal aguda oligúrica. O quadro pode ser fatal. O soro antiaracnídeo deve ser administrado prontamente na dose de dez ampolas, associado à prednisona 1 mg/kg/dia.



**Fig. 4:** Aranha marrom (*Loxosceles* sp.). Esta aranha mede 1 cm (corpo) e 3 cm (patas). Em nosso meio, pode ser encontrada sob cascas de troncos de árvore ou sob telhas, tijolos, madeiras ou até no interior de domicílios (atrás de móveis e cantos escuros).

Outras hemolisinas conhecidas são o anticorpo de Donath-Landsteiner e as crioaglutininas, já estudados. Estas últimas raramente provocam hemólise intravascular, por sua baixa atividade na temperatura corpórea.

Aproveitando o ensejo das doenças tropicais, em nosso meio existe uma parasitose que se comporta como uma clássica causa de hemólise intravascular: a **malária**. A rotura dos eritrócitos é mecânica, pela divisão e proliferação celular da fase esquizogônica. A forma mais grave de malária é a por *Plasmodium falciparum*. Outras causas infectoparasitárias de hemólise intravascular são: babesiose, bartoneloze, infecção grave pelo *Clostridium perfringens* (ação de uma toxina).

Já vimos uma doença hereditária que leva a crises de hemólise intravascular desencadeadas por estresse oxidativo (deficiência de G6PD).

Agora veremos uma doença adquirida que deixa as hemácias suscetíveis à lise por complemento e em seguida comentaremos sobre a hemólise por fragmentação de hemácias, por estresse físico ou químico. A rotura mecânica dos eritrócitos na microvasculatura define a síndrome das anemias hemolíticas microangiopáticas, representadas pela síndrome hemolítico-urêmica, Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), síndrome HELLP da gestação, entre outros.

## 1- HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma desordem adquirida da célula-tronco (*stem cell*) que tem como principal característica a produção de subpopulações de granulócitos, plaquetas e hemácias hipersensíveis ao sistema complemento.

### Patogênese

O clone mutante da *stem cell* produz progenitores “defeituosos” que originam hemácias, plaquetas e granulócitos alterados – as chamadas **células HPN**. Estas células, especialmente as hemácias, possuem *extrema sensibilidade à lise pelo complemento*, o que explica uma desordem hemolítica intravascular crônica.

As células HPN apresentam mutações no gene *PIG-A* que controla a formação de *glicosilfosfatidilinositol*, uma espécie de “âncora” que prende diversas proteínas na membrana celular. **Em português claro: algumas proteínas começam a se “soltar” da membrana das células hematopoiéticas...** Entre elas, dois importantes reguladores do sistema complemento, o CD55 e o CD59. Sem esses fatores, o sistema complemento pode agir descontroladamente sobre a membrana das células sanguíneas, provocando hemólise intravascular ou mesmo pancitopenia.

É conhecida a associação entre **anemia aplásica e HPN**. Cerca de **15-30%** dos pacientes

com anemia aplásica desenvolvem células HPN e, eventualmente, a doença clinicamente manifesta. A anemia aplásica pode abrir o quadro clínico de cerca de **30%** dos casos de HPN. Ambas são condições ocasionadas por lesões adquiridas no genoma das células-tronco hematopoiéticas, daí a frequente associação... Relata-se ainda um aumento na incidência de mielodisplasia e Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em portadores de HPN.

*Trombogênese na HPN*: as plaquetas “se defendem” do “complexo de ataque à membrana” (C5b-C9) removendo-o em pequenas vesículas de membrana. A superfície dessas vesículas atrai o fator V e o fator Xa, promovendo a formação da trombina. A trombina é, por sua vez, um potente ativador plaquetário. Como as plaquetas dos pacientes com HPN estão mais propensas ao ataque pelo sistema complemento, a “vesiculação” acentua-se, resultando num estado de hipercoagulabilidade e ativação plaquetária (trombogênese), capaz de explicar a grande propensão destes pacientes aos eventos trombóticos.

*Outros comemorativos da HPN*: além de citopenias e trombose, portadores de HPN apresentam ainda uma maior incidência de **espasmo esofágico** e **disfunção erétil**. A base fisiopatológica desses achados parece ser a **deficiência de óxido nítrico**: sabemos que na hemólise intravascular a hemoglobina liberada “consome” o óxido nítrico circulante... O óxido nítrico é um importante regulador da motricidade do esôfago e dos vasos penianos! Outra complicação descrita na HPN é a maior propensão à **injúria renal aguda**, tanto pela hemoglobinúria (efeito nefrotóxico deste pigmento) quanto pela deficiência de óxido nítrico (disfunção microvascular).

### Clínica e Laboratório

A HPN é uma doença de adultos jovens, embora possa ocorrer em qualquer idade. A anemia pode ser leve, moderada ou grave, tomando um curso *crônico*, mas com períodos de exacerbação. Estes podem vir acompanhados de cefaleia, dor subesternal e abdominal, lombalgia, febre e astenia.

A predisposição a eventos tromboembólicos pode dominar o quadro. Eventos veno-oclusivos ocorrem em 30-40% dos pacientes e são a principal causa de óbito na HPN.

A **síndrome de Budd-Chiari** é o evento mais clássico. Trata-se da trombose das veias supra-hepáticas, evoluindo com hepatomegalia congestiva, ascite e hipertensão portal. A trombose de veia porta e/ou esplênica pode levar à esplenomegalia e ao hiperesplenismo. Tromboses em outros leitos venosos abdominais (ex.: veias mesentéricas) também são descritas, podendo provocar infarto intestinal. O acometimento de pequenas vênulas cutâneas justifica o surgimento de nódulos subcutâneos dolorosos. O evento mais temido (por ser frequentemente fatal) é a trombose venosa cerebral.

A hemoglobinúria, um sinal clássico da síndrome, é referida como queixa inicial em somente 25% dos casos. O paciente relata urina de tonalidade escura pela manhã, pois os episódios de hemólise ocorrem mais frequentemente à noite, durante o sono. Acredita-se que a explicação para este fenômeno seja a seguinte: *durante o sono, o pH sanguíneo tende a cair discretamente (isto é, ocorre uma tendência à acidose). Pequenas diminuições do pH já são capazes de acelerar a ativação do complemento e a lise de hemácias...* Outras causas, que nestes indivíduos propiciam uma destruição acelerada das hemácias, incluem infecções e exercício físico extenuante.

O laboratório apresenta anemia com parâmetros de hemólise intravascular: hemoglobinúria, hemossiderinúria. Plaquetopenia e granulocitopenia são comuns. Vale ressaltar que a perda crônica e continuada de hemoglobina e hemossiderina pela urina pode levar à **anemia ferropriva**.

## Diagnóstico

Durante anos o diagnóstico foi feito pelo **teste de Ham** (adiciona-se às hemácias soro acidificado, o que promove ativação da via alternativa do complemento e consequente lise dos eritrócitos anormais) ou pelo **teste da sacarose a 5%** (na HPN, ocorre hemólise do sangue nesse meio). Atualmente, no entanto, estes testes são inferiores à **citometria de fluxo**, que identifica subpopulações de células sanguíneas deficientes em CD59 e/ou CD55.

## Tratamento

Uma parte dos pacientes apresenta um quadro brando que não requer tratamento. Quando necessário, medidas de suporte como a **hemotransfusão** devem ser indicadas. Sabemos que as hemácias transfundidas têm boa sobrevivência nos pacientes com HPN, e a correção dos valores de hemoglobina inibe a liberação de formas jovens e defeituosas de eritrócitos pela medula... Os **corticosteroides** reduzem a taxa de hemólise por um mecanismo pouco compreendido, porém, NÃO são indicados de rotina. A **reposição de ferro** deve ser empreendida em todo doente com depleção dos estoques corporais deste elemento. O **ácido fólico** também deve ser suplementado na vigência de hemólise crônica.

Um novo medicamento foi aprovado para o tratamento da HPN: o anticorpo monoclonal anti-C5, chamado **eculizumab** (**Soliris®**). Ao inibir a cascata do complemento a partir de C5 (evitando a formação do “complexo de ataque à membrana”), o eculizumab reduz a taxa de hemólise intravascular, diminuindo a necessidade de hemotransfusões! Esta droga também reduz a ocorrência de trombozes, por evitar a vesiculação das plaquetas. Seu principal efeito colateral é o aumento no risco de infecção por *Neisseria meningitidis* (meningococo). Pacientes com indicação de eculizumab (isto é, hemólise grave e/ou trombose) devem receber vacina antimeningocócica antes de iniciar o tratamento.

Os episódios trombóticos graves (ex.: Budd-Chiari) podem ser manejados com trombolíticos, instituindo-se posteriormente anticoagulação plena para o resto da vida. O **transplante alogênico de medula óssea** deve ser considerado em pacientes jovens com anemia aplásica ou mielodisplasia associada.

## 2- HEMÓLISE MECÂNICA COM FRAGMENTAÇÃO DE HEMÁCIAS

Quando os eritrócitos estão sujeitos a trauma físico excessivo no sistema cardiovascular, eles se fragmentam prematuramente e dão origem aos “fragmentos de hemácia” ou **esquizócitos** (**FIGURA 5**). Estes corpúsculos circulam por um período muito breve, sendo logo reconhecidos e removidos pelos macrófagos esplênicos. Os esquizócitos podem assumir a forma de capacete, crescente, triângulo ou microesferócitos. Esta morfologia característica diferencia as síndromes de fragmentação de outras variedades de anemias hemolíticas intravasculares.

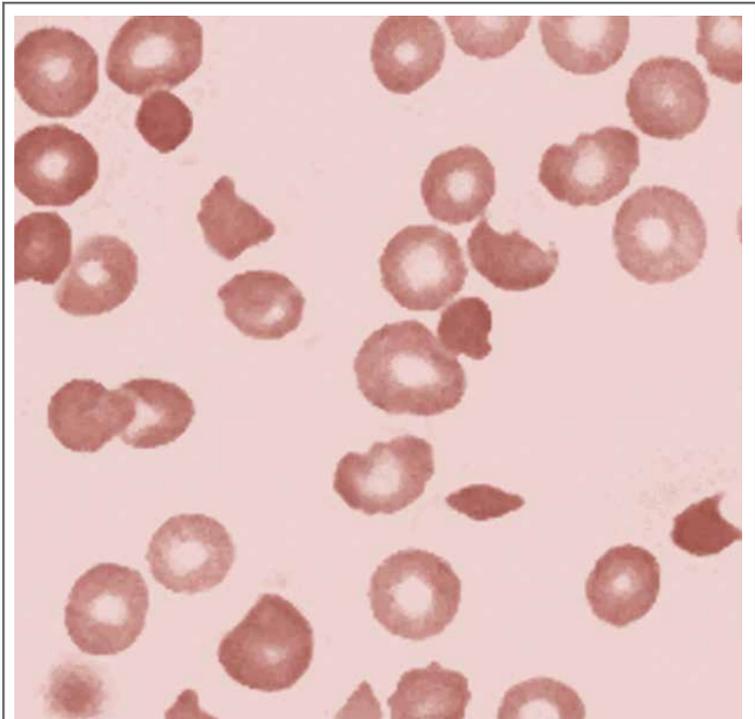


Fig. 5: Os esquizócitos.

### 2.1- Fragmentação em Prótese Valvar

A hemólise pode acompanhar qualquer lesão ou modificação na estrutura cardíaca que altere a hemodinâmica. As válvulas cardíacas protéticas representam a maior parte dos casos. As válvulas do tipo “bola e cesta”, próteses em disco, folhetos de Teflon e válvulas sintéticas feitas de Dacron impregnadas com borracha, são variedades possivelmente associadas a este distúrbio. As próteses mais frequentemente envolvidas com esta condição são as de *localização aórtica*. As manifestações clínicas não são características. Algumas vezes notamos os episódios hemolíticos coincidentes à deterioração cardíaca, seja por uma ruptura de cúspide ou uma frouxidão na fixação da prótese. Quando a hemólise é clinicamente significativa, encontramos icterícia. A hemoglobinúria geralmente não é observada a olho nu.

Os achados laboratoriais dependem da intensidade do processo de destruição de células vermelhas. Quando intenso e prolongado, a hemoglobinúria e a hemossiderinúria podem levar à depleção de ferro. Neste caso, notamos

o surgimento de hipocromia em uma anemia que anteriormente era normocítica e normocrômica. Um grau exagerado de anemia e uma elevação marcante da LDH (isoenzima 1) nos indica a necessidade de **troca valvar cirúrgica**. Indicamos também o repouso durante as exacerbações de hemólise, associado à reposição de ácido fólico e sulfato ferroso. A eritropoetina tem sido utilizada com sucesso no lugar das transfusões.

## 2.2- Hemólise do Corredor

Nos corredores de maratona e triatletas, ocorre destruição de eritrócitos em consequência da lesão dos pequenos vasos dos pés, induzida pelo repetido impacto do calcanhar com o solo duro. A chamada “hemoglobinúria da marcha” é descrita em soldados que calçam botas pesadas sem acolchoamento para os pés. Na maioria das vezes, não há anemia hemolítica, e sim um estado de hemólise compensada.

## 2.3- Anemia Hemolítica Microangiopática

A Anemia Hemolítica Microangiopática (AHM) é um termo empregado para designar qualquer processo hemolítico, relacionado à fragmentação de hemácias que ocorra em associação com doença em pequenos vasos, marcada por uma *patologia das células endoteliais*.

O termo “**microangiopatia trombótica**” foi recentemente empregado para descrever síndromes associadas à anemia hemolítica por fragmentação de eritrócitos, trombocitopenia e lesões trombóticas em pequenos vasos, como os glomérulos. O processo que geralmente desencadeia a fragmentação eritrocitária é a deposição de fibrina decorrente de lesão endotelial. A malha de fibrina na microcirculação faz com que as hemácias passem com mais dificuldade e, muitas delas, pela força da corrente sanguínea, acabam por se fragmentar. O consumo plaquetário na formação dos microtrombos acarreta trombocitopenia.

As principais condições relacionadas a AHM são:

- (1) Síndrome hemolítico-urêmica.
- (2) Púrpura trombocitopênica trombótica.
- (3) CIVD, ou coagulação intravascular disseminada.
- (4) Gestações complicadas (eclâmpsia, síndrome HELLP).
- (5) Hipertensão arterial maligna.
- (6) Crise renal da esclerodermia.

- (7) Carcinomatose disseminada.
- (8) Presença de hemangiomas gigantes (síndrome de *Kasabach-Merrit*).

Muitas dessas entidades já foram descritas em outros blocos do Medcurso (como a síndrome hemolítico-urêmica e a crise renal da esclerodermia). Outras serão descritas adiante, no Vol. IV de Hemato, como a Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) e a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD).

## 2.4- Hemólise causada por Efeitos Tóxicos Diretos à Hemácia

Vários agentes físicos e químicos podem causar hemólise por dano tóxico direto às hemácias. As causas mais importantes que devemos memorizar são as seguintes:

- (1) Queimaduras extensas.
- (2) Exposição a altas temperaturas (> 49°C).
- (3) Lise osmótica (infusão de água destilada).
- (4) Agentes químicos (**dapsona**, fenazopiridina, nitrato de amila, nitrato de isobutila, nitrato de potássio, fenacetina).
- (5) **Doença de Wilson** (intoxicação pelo cobre).
- (6) Ingestão de sulfato de cobre.

---

## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Kamesaki T et al. *Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases. Am J Hematol.* 2013 Feb;88(2):93–6.
2. Jaime-Pérez JC et al. *Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013 Oct;61(5):385–95.
3. Swiecicki PL et al. *Cold agglutinin disease. Blood.* 2013 Aug 15;122(7):1114–21.
4. Berentsen S et al. *Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Rev.* 2012 May;26(3):107–15.
5. Radhi M et al. *Thrombotic microangiopathies. ISRN Hematol.* 2012;2012:310596.
6. George JN et al. *Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:604–9.
7. Zeerleder S. *Autoimmune haemolytic anaemia—a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. Neth J Med.* 2011 Apr;69(4):177–84.

# Cap. 2

HEMOGLOBINOPATIAS



# ANEMIA FALCIFORME

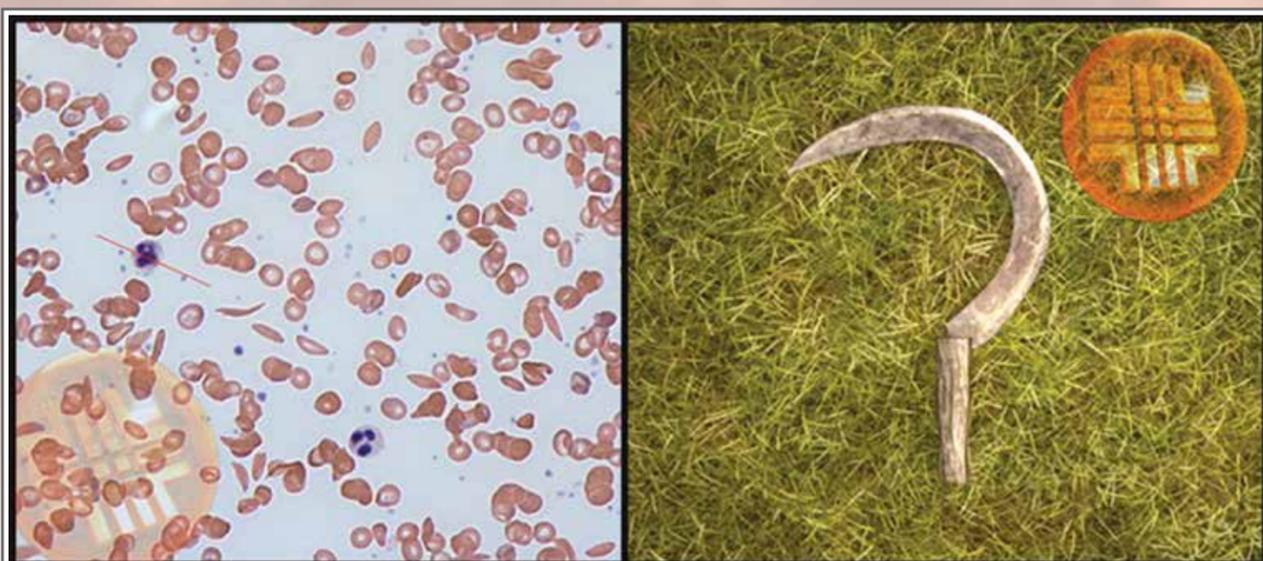


Fig. 1: Observe a presença de hemácias em forma de foice no sangue periférico.

## INTRODUÇÃO

### 1 - História

Em 1910, *Herrick* descreveu pela primeira vez a síndrome clínica que caracteriza a anemia falciforme: um jovem negro, oriundo da ilha de Granada (no Caribe), com história de episódios recorrentes de dor, anemia crônica e hemácias “afoiçadas” no esfregaço de sangue periférico (**FIGURA 1**). Em 1940, *Ham* e *Castle* perceberam que as hemácias desses indivíduos possuem um limiar de pO<sub>2</sub> abaixo do qual o afoiçamento se exacerba, gerando hiperviscosidade sanguínea (reversível com a reoxigenação), e em 1949 *Neel* demonstrou que se trata de uma condição hereditária de transmissão autossômica recessiva. Foi somente em 1957 que *Ingram* elucidou a causa básica do problema: a substituição do ácido glutâmico pela valina, na posição 6 da cadeia de  $\beta$ -globina, cria uma molécula de hemoglobina com comportamento totalmente anômalo: a hemoglobina S (“s” de *sickle*, ou *foice* em inglês).

Nos dias de hoje, muito mais já foi descoberto acerca da complexa fisiopatologia dessa doença... Sabemos, por exemplo, que não se trata

apenas do afoiçamento de hemácias levando à **hemólise** e à **oclusão microvascular!** Ocorre também **inflamação sistêmica**, com **disfunção endotelial crônica** afetando vasos de TODOS OS CALIBRES, além de **hipercoagulabilidade** (justificando a *vasculopatia macroscópica* subjacente a certas complicações da AF, até pouco tempo atrás consideradas de origem “misteriosa”, como o AVE e a hipertensão pulmonar). Os parágrafos a seguir resumem a literatura atual...

### 2 - Genética

Como já dito, a mutação pontual GAG  $\rightarrow$  GTG (6-Glu  $\rightarrow$  Val) cria o gene  $\beta^S$ . Todo ser humano possui duas cópias (alelos) do gene da  $\beta$ -globina. Somente aqueles que são *homozigotos* para o gene  $\beta^S$  (isto é, os dois alelos são do tipo  $\beta^S$ ) desenvolvem a “doença” anemia falciforme. Indivíduos que herdam apenas uma cópia do  $\beta^S$  em associação a outro alelo qualquer possuem o que se chama de “variante falcêmica” (heterozigotos para o gene  $\beta^S$ ). Existem diversas variantes falcêmicas possíveis, na dependência do segundo alelo presente. As mais comuns são descritas na **Tabela 1**... Essa codominância entre diferentes alelos do gene  $\beta$  faz surgirem fenótipos clínicos distintos, de gravidade e prognóstico variáveis.

Tab. 1 "Doenças Falciformes"		
<b>Anemia Falciforme (HbSS)</b>	Homozigose para o gene $\beta^S$	Doença mais grave, pior prognóstico
<b>Traço Falcêmico (HbAS)</b>	Heterozigose com o gene $\beta^A$ , que representa a cadeia $\beta$ normal	Manifestações sutis, bom prognóstico
<b>Hemoglobinopatia SC</b>	Heterozigose com o gene $\beta^C$ (hemoglobina C)	Gravidade intermediária entre a anemia falciforme e o traço falcêmico
<b>HbS/<math>\beta</math>-talassemia</b>	Heterozigose com alguma forma de $\beta$ -talassemia ( $\beta^0$ ou $\beta^+$ )	Gravidade intermediária entre a anemia falciforme e o traço falcêmico
<b>HbS/HPFH</b>	Heterozigose com o gene da HPFH	Indivíduo assintomático

\*HPFH = *Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal*.

O gene  $\beta^S$  ainda pode ser classificado em função de seus **haplótipos**. Haplótipos são alelos com pequenas diferenças em certos pontos na sequência de DNA (polimorfismos) que não mudam o resultado final (fenótipo). Seu reconhecimento serve apenas para determinar as regiões etnogeográficas onde o  $\beta^S$  surgiu de maneira independente. Temos cinco grandes haplótipos do  $\beta^S$ : *Senegal*, *Benin*, *Bantu*, *Camarões* e *Indo-Arábico*.

- Qual é a origem do gene  $\beta^S$ ?

A elevada prevalência do  $\beta^S$  em certas populações é explicada pelo processo de seleção natural: quando em heterozigose com o gene  $\beta$  normal (traço falcêmico), ele confere uma vantagem biológica ao proteger o indivíduo contra as formas graves de malária! *Vamos entender?* Quando o *Plasmodium* invade a hemácia portadora do traço falcêmico, a HbS presente nessa célula se desnatura de forma extremamente rápida. Tal fenômeno se acompanha de uma modificação antigênica na membrana plasmática: **agregação da proteína banda 3**. Autoanticorpos anti-banda 3, fisiologicamente presentes na circulação, opsonizam a superfície externa das hemácias parasitadas, aumentando a taxa de *eritrofagocitose* (remoção de hemácias pelo baço). O rápido *clearance* dessas células impede o surgimento de altos níveis de parasitemia, dando tempo ao sistema imune para se adaptar e atingir o controle espontâneo da infecção!

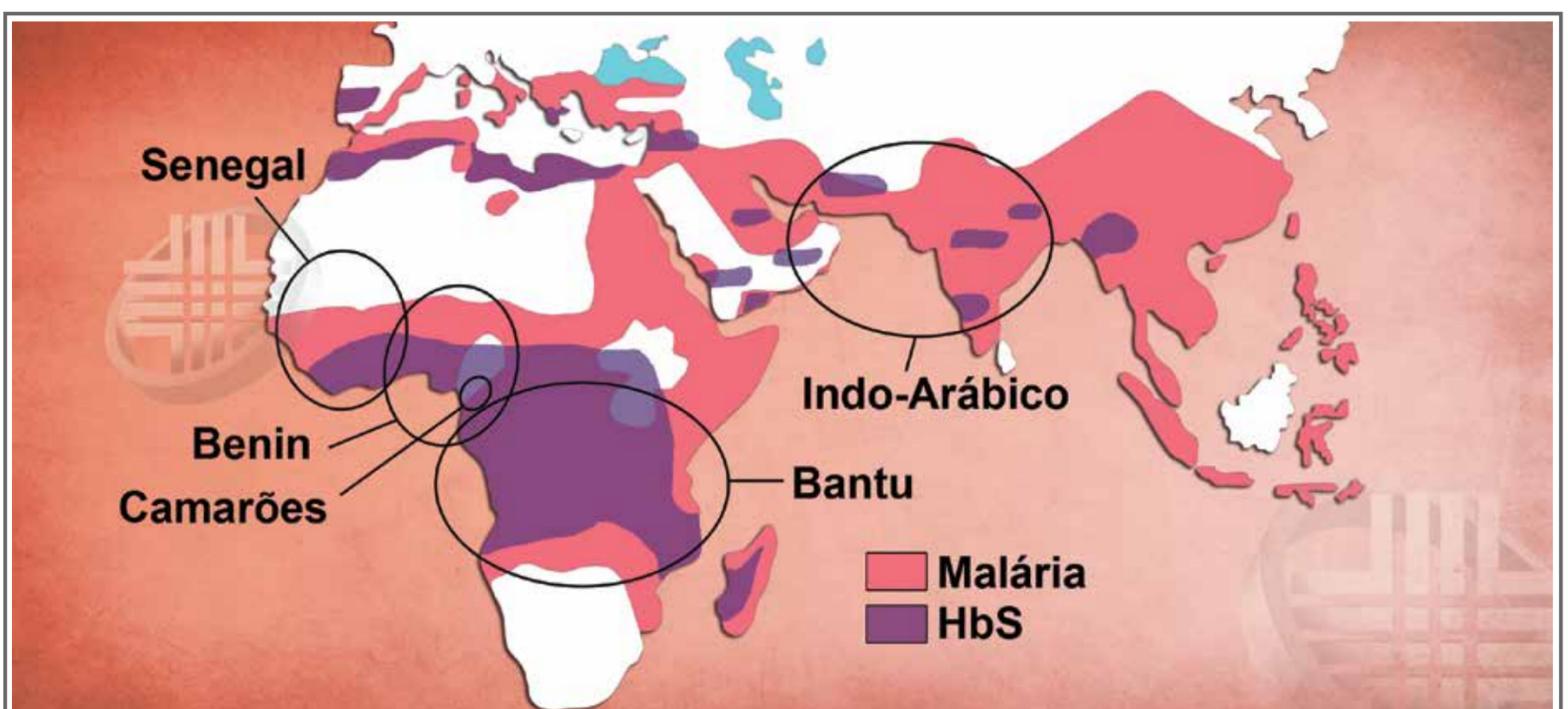
Vale dizer que os portadores de HbSS (anemia falciforme), em oposição ao “traço falcêmico”, têm maior chance de morrer quando infectados pelo *Plasmodium*... A explicação é: ainda que a mesma modificação antigênica na membrana também ocorra nesses indivíduos (agregação da banda 3), a presença de **ASPLENIA** (perda da função do baço – maiores detalhes adiante) inviabiliza o aumento no *clearance* das células parasitadas! Assim, portadores de HbSS

exacerbam sua taxa básica de hemólise quando acometidos por malária, o que agrava tanto a anemia crônica quanto a malária aguda... De fato, a malária é a principal causa de óbito em crianças falcêmicas nas áreas endêmicas!

Acredita-se que o gene  $\beta^S$  tenha se fixado e se expandido na região conhecida como *cinturão da malária* há cerca de 4.000 anos (**FIGURA 2**), quando o homem entrou na “idade do ferro” e passou a utilizar instrumentos que permitiram o desenvolvimento da agricultura, deixando de ter um comportamento nômade. O consequente aumento na densidade populacional favoreceu a proliferação do mosquito *Anopheles*, vetor da malária, gerando hiperendemias da infecção. Desse modo, ao longo dos séculos, o  $\beta^S$  foi naturalmente selecionado numa espécie de “solução biológica para um problema cultural”. A disseminação do  $\beta^S$  para o resto do mundo se deu posteriormente, devido às migrações e ao tráfico de escravos...

### 3 - Aspectos Epidemiológicos

Estima-se que entre 8-10% dos negros norte-americanos possuam pelo menos uma cópia do gene  $\beta^S$ ; 3% têm pelo menos uma cópia do gene  $\beta^C$ ; 1,5% são heterozigotos para alguma forma de  $\beta$ -talassemia; e 0,1% têm o gene da HPFH... De acordo com tais estatísticas, 1 a cada 600 nascimentos na população negra naquele país apresenta homozigose HbSS (“anemia falciforme”), enquanto 1 a cada 400 possui alguma “variante falcêmica”. No Brasil, os dados são menos precisos, e variam conforme a região (fato explicado pelas diferentes participações do negro africano na formação da sociedade de cada local): a anemia falciforme incide em 1 a cada 500 nascimentos na Bahia, 1 a cada 1.200 no Rio de Janeiro e 1 a cada 8.000 no Rio Grande do Sul.



**Fig. 2:** O “Cinturão da Malária” e a Origem dos Haplótipos do  $\beta^S$ .

## FISIOPATOLOGIA

### 1 - Comportamento Anômalo da Hemoglobina S

Veremos agora, de forma bastante resumida, as características físico-químicas da hemoglobina S, que justificam a complexa cadeia de eventos fisiopatológicos da anemia falciforme.

#### CARACTERÍSTICA Nº 1: BAIXA SOLUBILIDADE

A troca do ácido glutâmico pela valina resulta em **perda de eletronegatividade e ganho de hidrofobicidade**. A menor carga elétrica negativa da cadeia  $\beta^S$ , aliada à sua maior “repulsão pela água”, gera uma tendência à autoagregação, que pode culminar na súbita formação de polímeros de hemoglobina S no interior do citoplasma (perda de solubilidade), polímeros esses que, por constituírem *fibras alongadas e rígidas*, alteram o formato da célula (afoiçamento), prejudicando sua deformabilidade. Os polímeros de HbS não carregam oxigênio.

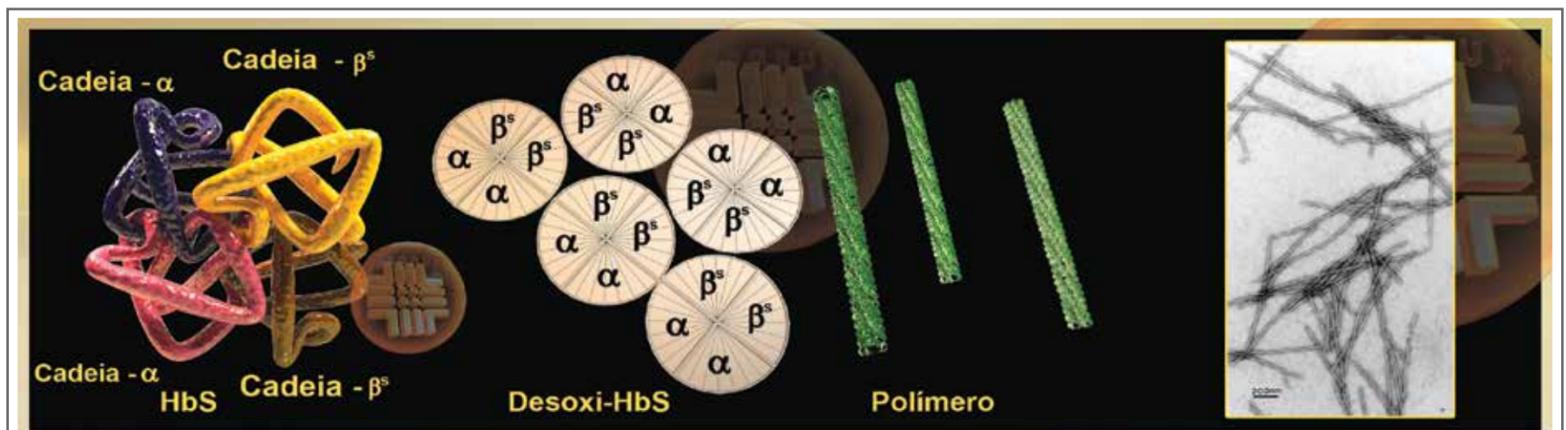
No portador de anemia falciforme, o afoiçamento de hemácias acontece de forma espon-

tânea em graus variáveis, mas sabemos que ele se torna extremamente exacerbado na vigência de um ou mais dos seguintes fatores: (1) hipóxia; (2) acidose; (3) desidratação celular.

- A *hipóxia* transforma a oxi-HbS em desoxi-HbS. O “limiar de solubilidade” da desoxi-HbS (16 g/dl) está muito abaixo da CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média, que na anemia falciforme varia entre 23-50 g/dl). Assim, mesmo numa hipóxia leve – onde apenas parte da hemoglobina da hemácia se torna desoxigenada – a concentração corpuscular de desoxi-HbS já pode ultrapassar seu limiar de solubilidade, desencadeando a polimerização. Observe a **FIGURA 3**.

- A *acidose* desloca a curva de saturação da hemoglobina “para a direita”, isto é, reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio (efeito Bohr). Logo, na vigência de acidose, há mais desoxi-HbS para um mesmo nível de  $pO_2$ ... Novamente, quanto mais desoxi-HbS dentro da célula, maior a taxa de polimerização.

- A *desidratação celular* favorece a polimerização por aumentar a CHCM. Com isso, a concentração de desoxi-HbS também aumenta, ultrapassando seu limiar de solubilidade.



**Fig. 3:** A HbS apresenta baixa solubilidade na forma desoxigenada, tendendo à autoagregação. A junção entre cadeias  $\beta^S$  de moléculas adjacentes forma um longo e rígido polímero, que produz o afoiçamento da hemácia e reduz sua deformabilidade. À direita, o aspecto real dos polímeros de HbS vistos pela microscopia eletrônica.

É importante ressaltar que, uma vez resolvidos tais fatores, os polímeros de HbS se desfazem e as hemácias *podem* retomar seu formato original (mas às vezes isso não acontece, gerando as chamadas *Irreversibly Sickled Cells*, ou ISC – ver adiante).

#### SAIBA MAIS...

##### O efeito da HbF sobre a polimerização da HbS

A mistura com HbF (hemoglobina fetal) bloqueia a polimerização da HbS pelo seguinte motivo: a HbF possui alta afinidade pelo oxigênio; logo, quanto mais HbF dentro da hemácia, maior a quantidade de oxigênio... Na presença de altos níveis intracelulares de HbF (ex.: primeiros 6 meses de vida, heterozigose HbS/HPFH, uso de hidroxiureia), a formação de polímeros de HbS e o afoiçamento de hemácias se reduzem (pois há menos desoxi-HbS), o que ameniza ou mesmo previne as manifestações clínicas da anemia falciforme.

A mistura intracelular com outras hemoglobinas também interfere na polimerização da HbS: a mera redução na proporção de HbS já dificulta a formação de polímeros, diminuindo, portanto, o afoiçamento. Como dissemos, a hemoglobina mais eficiente no bloqueio à formação dos polímeros de HbS é a HbF. As demais hemoglobinas (ex.: HbA1, HbA2, HbC etc.) exercem efeitos variáveis, mas sempre de redução da polimerização da HbS... É por isso, inclusive, que a forma mais grave de doença falciforme é a homozigose HbSS (anemia falciforme), onde > 90% da hemoglobina é HbS. Nas variantes falcêmicas, a gravidade clínica depende tanto da proporção de HbS dentro da célula quanto da influência exercida pelas outras hemoglobinas presentes!

#### CARACTERÍSTICA Nº 2: “INSTABILIDADE MOLECULAR”

A HbS é uma molécula “instável”, no sentido de que ela tende a sofrer oxidação com mais

facilidade do que a hemoglobina normal. A HbS possui uma taxa de auto-oxidação espontânea moderadamente alta (cerca de 40%). No entanto, o que chama a atenção é sua absurda instabilidade perante o contato com os fosfolípidos da membrana celular: a oxidação aumenta em **340%**, levando à formação de macromoléculas “desnaturadas” compostas por fragmentos de globina, ferro (separado dos grupamentos heme, que são destruídos) e fosfolípidos! Na hemácia do portador de anemia falciforme tais produtos são gerados incessantemente, e permanecem “ancorados” na face interna da membrana (o que acarreta uma série de prejuízos, conforme será explicado a seguir).

## 2 - Consequências para a Hemácia

As duas características físico-químicas da HbS que acabamos de descrever (tendência à polimerização e instabilidade molecular) respondem pela cascata de eventos fisiopatológicos no interior da hemácia. Além da alteração morfológica patognomônica (isto é, o afoiçamento decorrente da polimerização da HbS), ocorre um curioso fenômeno secundário à instabilidade dessa hemoglobina mutante: o aumento no *estresse oxidativo intracelular*.

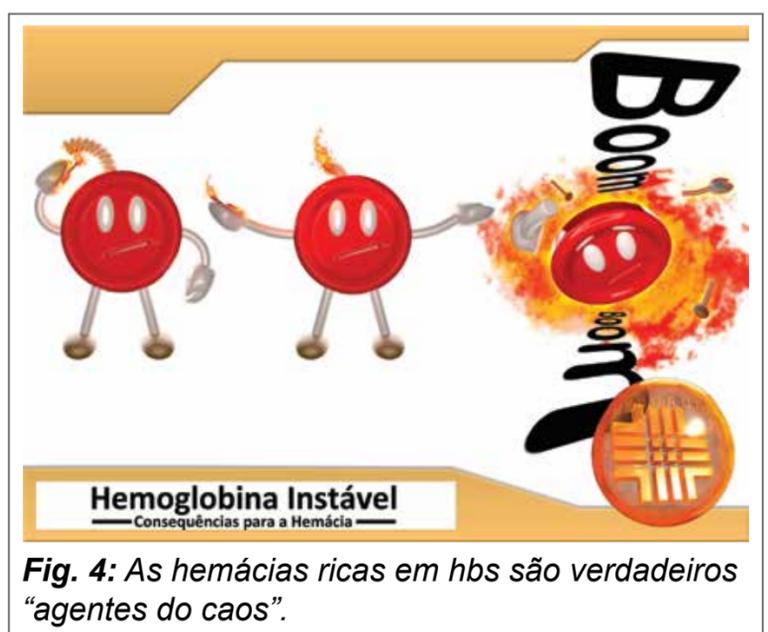
Uma vez que o mero contato com os fosfolípidos da membrana plasmática exacerba a “instabilidade” da HbS, pode-se deduzir que um excesso de reações oxidativas acontece o tempo todo dentro das hemácias do falcêmico, independentemente da polimerização da HbS, ou seja, acomete até as hemácias bem oxigenadas e não afoiçadas!!! As macromoléculas “desnaturadas” criadas durante este processo possuem ferro não heme em sua composição. Uma das consequências da presença de ferro não heme é a catalização da síntese de *espécies reativas de oxigênio*, os principais “radicais livres” que agredem as células. Logo, **a noção que devemos ter é que TODAS as células vermelhas no sangue de um falcêmico apresentam níveis aumentados de estresse oxidativo, mesmo quando não afoiçadas.**

*Quais são os principais efeitos patológicos do estresse oxidativo intracelular?*

- Em primeiro lugar, a membrana plasmática sofre dano cumulativo. Ocorre peroxidação de lipídeos e oxidação de múltiplas proteínas estruturais, o que rompe as interações com o citoesqueleto, levando à formação de **microvesículas** na superfície, as quais se destacam para a corrente circulatória. A *fluidez* da membrana também é comprometida, o que faz com que muitas hemácias não consigam sair do estado afoiçado mesmo quando os polímeros de HbS se desfazem, gerando as chamadas **ISC** (*Irreversibly Sickled Cells*). Num espaço de tempo curtíssimo (entre **7-30 dias**), a célula pode se tornar tão frágil que ocorre **lise osmótica ou mecânica** no próprio compartimento intravascular, contribuindo para a anemia hemolítica (componente de hemólise intravascular).

- O transporte iônico é afetado. A peroxidação de lipídeos aumenta a permeabilidade da membrana aos cátions, em particular na vigência de afoiçamento (uma característica denominada *mecanossensibilidade*). O resultado final é a **desidratação celular**, veja: a entrada de cálcio no citoplasma ativa um canal transmembrana denominado “*canal gardos*”, que induz a perda de  $K^+$  e água para o extracelular... Lembre-se que hemácias desidratadas se afoiçam com mais facilidade, além de serem mais viscosas mesmo quando não afoiçadas. Desse modo, cria-se um ciclo vicioso de afoiçamento e desidratação celular progressiva.

- Por fim, surgem modificações antigênicas na membrana, como a já citada agregação da proteína banda 3 (que estimula autoanticorpos anti-banda 3, naturalmente presentes na circulação a opsonizar a superfície da hemácia, aumentando a eritrofagocitose no sistema reticuloendotelial – componente de hemólise extravascular). Outra modificação antigênica de interesse é a **Exposição da Fosfatidilserina (FS)**, uma molécula com propriedades diretamente adesiogênicas e pró-inflamatórias. A FS presente na membrana pode ser “virada” para dentro ou para fora da célula, de acordo com a atividade da enzima *translocase*. O estresse oxidativo desregula a translocase, fazendo com que mais FS seja externalizada... Isso acontece, inclusive, nas vesículas que se despreendem das hemácias falcêmicas, o que explica a sua participação nos processos de *lesão endotelial difusa e estímulo à resposta inflamatória*, conforme veremos adiante.



**Fig. 4:** As hemácias ricas em hbs são verdadeiros “agentes do caos”.

## 3 - Consequências para o Organismo

As hemácias ricas em HbS são verdadeiros “agentes do caos” dentro do corpo do paciente!

Por motivos didáticos, a primeira repercussão orgânica que vamos explicar é a ANEMIA HEMOLÍTICA. Entenda que os dois mecanismos básicos de hemólise acontecem ao mesmo tempo na anemia falciforme (**Tabela 2**).

Apesar de representar a menor parcela da taxa hemolítica total, a hemólise intravascular é a chave para compreendermos aquele que atualmente é considerado um dos pontos

centrais na fisiopatologia da doença: a **disfunção endotelial**.

- *Qual é a relação entre hemólise intravascular e disfunção do endotélio?*

Quando as hemácias falcêmicas são destruídas no interior da corrente circulatória, ocorre liberação de seus conteúdos para o sangue. A hemoglobina S (instável e com tendência a provocar reações oxidativas), bem como as moléculas “desnaturadas” existentes nessas células (que são ricas em ferro não heme altamente catalítico), exercem uma série de efeitos negativos sobre a camada interna da parede vascular, isto é, o endotélio. Uma das principais consequências observadas é a **depleção do óxido nítrico**, uma substância com propriedades vasodilatadoras, antitrombóticas e anti-inflamatórias. Não se esqueça que, mesmo antes da destruição definitiva da hemácia, as microvesículas ricas em fosfatidilserina que se desprenderam da membrana já deram início ao processo de lesão endotelial...

Além de todos esses efeitos tóxicos *diretos*, ocorre ainda um efeito *indireto*: os conteúdos das hemácias e as microvesículas ricas em FS também estimulam células da imunidade inata, como macrófagos e monócitos, a produzir e secretar citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e interleucinas. Assim, na anemia falciforme ocorre um estado de **inflamação sistêmica crônica**, que por sua vez potencializa a disfunção endotelial!!! Corroboram a noção de que existe inflamação sistêmica crônica nessa doença a presença de alterações persistentes nos exames de sangue, como leucocitose e elevação de marcadores de fase aguda (ex.: proteína C reativa) – *o falcêmico é um paciente constantemente “inflamado”!*

O resultado final é que o endotélio (considerado o maior órgão do corpo, por revestir internamente toda a rede micro e macrovascular) acaba sendo *difusamente comprometido*. Suas células adquirem um fenótipo “ativado”, com exposição de fatores adesiogênicos na superfície. Sobrevém um processo de hiperplasia e fibrose na parede dos vasos de maior calibre, com obstrução progressiva do lúmen, e a inflamação sistêmica crônica produz ainda hipercoagulabilidade, facilitando o surgimento de trombooses... O aumento episódico na exposição de fatores adesiogênicos pelas células endoteliais (aliado a um aumento no afoçamento de hemácias) explica o fenômeno da **vaso-oclusão capilar** que caracteriza as crises falcêmicas agudas (ex.: crises algicas). Já a lesão crônica da parede vascular, em associação à hipercoagulabilidade, explica a **vasculopatia macroscópica** subjacente a certas complicações, como o AVE isquêmico e a hipertensão pulmonar.

Tab. 2 Mecanismos de Hemólise na Anemia Falciforme	
<b>Hemólise EXTRAVASCULAR = 2/3 do total</b>	Opsonização por autoanticorpos anti-banda 3, externalização de fosfatidilserina e afoçamento celular estimulando a eritrofagocitose ( <i>remoção de hemácias por macrófagos do sistema reticuloendotelial</i> )
<b>Hemólise INTRAVASCULAR = 1/3 do total</b>	Ruptura das interações entre citoesqueleto e membrana (pelo estresse oxidativo) com fragilização celular progressiva e tendência à fragmentação (desprendimento de vesículas) e lise osmótica

## QUADRO DE CONCEITOS I

A anemia falciforme cursa com *disfunção endotelial crônica*, tanto na MICRO quanto na MACROcirculação. Os capilares tendem à vaso-oclusão em decorrência da maior adesividade entre o endotélio e as hemácias falcêmicas. Na parede dos vasos de maior calibre ocorre hiperplasia e fibrose, obstruindo progressivamente o lúmen e aumentando a chance de trombose *in situ*.

## VASO-OCCLUSÃO CAPILAR

Vejam agora como se desenrola o processo de vaso-oclusão da microcirculação capilar, o evento fisiopatológico mais clássico da anemia falciforme. Como já dissemos, a vaso-oclusão aguda justifica as crises algicas, mas sabe-se que ela também ocorre de forma crônica em baixa escala, levando à disfunção orgânica lentamente progressiva (pequenos infartos teciduais cumulativos)... Acredita-se que existam duas etapas sucessivas:

1. Adesão de hemácias ao endotélio das *vênulas pós-capilares* (em geral formas jovens

de hemácia, como os reticulócitos), lentificando o fluxo sanguíneo local.

2. Impactação e empilhamento de hemácias a montante, inicialmente as ISC (mais viscosas e menos deformáveis) e posteriormente hemácias não afoçadas (**FIGURA 5**). A estase sanguínea subsequente produz hipóxia e acidose, o que faz o afoçamento se generalizar criando a obstrução microvascular propriamente dita, que culmina em isquemia tecidual.

A adesão de hemácias ao endotélio pode ocorrer espontaneamente, mas sabemos que ela é modulada por fatores exógenos como infecções, desidratação, exposição ao frio e diversas outras formas de “estresse” (incluindo o estresse emocional)... Tais fatores não só aumentam a chance de polimerização da HbS como também estimulam diretamente a *resposta inflamatória*, sobrepondo-se ao estímulo inflamatório crônico promovido pela hemólise intravascular constante... A agudização do estado inflamatório crônico “ativa” ainda mais as células endoteliais, aumentando transitoria-

mente a exposição de moléculas adesogênicas em sua interface com o sangue – um verdadeiro “estopim” para que um grande número de hemácias fiquem presas na microcirculação!



**Fig. 5:** Representação esquemática do fenômeno de vaso-oclusão da microcirculação. Reticulócitos não afoçados geralmente são as primeiras células a se aderirem ao endotélio, especialmente quando o endotélio já se encontra previamente “ativado” pela resposta inflamatória sistêmica. As ISC’s se impactam a montante, bloqueando o fluxo sanguíneo.

- Quais são as consequências da vaso-oclusão capilar?

A isquemia tecidual evidentemente irá produzir focos de necrose nos órgãos envolvidos (p. ex.: medula óssea, medula renal, baço, pulmões, mucosa intestinal etc). A disfunção orgânica na anemia falciforme apresenta um curso crônico e progressivo, pois a vaso-oclusão capilar constante somam-se episódios intermitentes de agravamento... Curiosamente, a isquemia localizada também estimula a disfunção endotelial sistêmica: mediadores inflamatórios, liberados pelos tecidos infartados, exercem efeitos sistêmicos (à distância) que modificam a biologia vascular de todo o organismo! Assim, podemos afirmar que a vaso-oclusão repetitiva da microvasculatura é um fator adjuvante que, junto à hemólise intravascular ininterrupta, produz inflamação sistêmica e disfunção endotelial!

## QUADRO DE CONCEITOS II

A anemia falciforme cursa com *inflamação sistêmica crônica*, pois tanto os produtos da hemólise intravascular quanto os da isquemia tecidual estimulam diretamente a secreção de mediadores pró-inflamatórios pelas células do sistema imune. A inflamação sistêmica potencializa a disfunção endotelial, que por sua vez facilita a vaso-oclusão capilar e a lesão na parede dos vasos de maior calibre, gerando um ciclo vicioso.

## DIAGNÓSTICO

### 1 - Laboratório Básico

Por ser uma anemia hemolítica crônica, a anemia falciforme cursa com alterações laboratoriais estereotipadas condizentes com este grupo de

doenças, a saber: (1) queda leve a moderada da hemoglobina e do hematócrito; (2) reticulocitose (entre 3-15%); (3) hiperbilirrubinemia indireta; (4) aumento de LDH; (5) queda da haptoglobina. A reticulocitose provoca um aumento “artificial” do VCM (os reticulócitos possuem maior tamanho que as hemácias maduras), de tal sorte que quando um portador de anemia falciforme não apresenta VCM “normal alto” ou francamente alto, deve-se suspeitar da coexistência de ferropenia... As hemácias falcêmicas são normocrômicas, e a hipocromia também sugere ferropenia associada... Devido à resposta inflamatória sistêmica que acompanha a doença esperam-se contagens de leucócitos e plaquetas aumentadas, além de elevação dos “marcadores de fase aguda” (ex.: proteína C reativa).

### SAIBA MAIS...

A **Velocidade de Hemossedimentação (VHS)** não é útil na anemia falciforme! As hemácias falcêmicas não formam *rouleaux*, logo, a VHS é sempre baixa nesses doentes, mesmo quando existe inflamação sistêmica importante.

O panorama apresentado pelo esfregaço de sangue periférico é relativamente específico, sugerindo o diagnóstico no contexto apropriado. Observam-se neste exame: (1) hemácias irreversivelmente afoçadas – as ISC; (2) policromasia – indicativo de reticulocitose; (3) corpúsculos Howell-Jolly – sinal de asplenia; (4) hemácias “em alvo” – indício genérico de que existe uma hemoglobinopatia.

### 2 - Confirmação

Assim como acontece com outras hemoglobinopatias, o diagnóstico de AF geralmente é confirmado por meio da **eletroforese de hemoglobina**. Neste método, as diferentes hemoglobinas presentes nas hemácias são separadas num gel em função de seu peso molecular e carga elétrica (**FIGURA 7**). Na grande maioria das vezes, o “perfil de distribuição” das hemoglobinas encontradas permite o diagnóstico diferencial entre anemia falciforme e as principais variantes falcêmicas (**Tabela 3**). Outros exames capazes de confirmar o diagnóstico são a *cromatografia líquida de alta performance* (HPLC) e a *análise genética*. Os testes de *afoçamento* e de *solubilidade da hemoglobina* não diferenciam entre AF e as variantes falcêmicas (apenas detectam a presença de HbS), logo, não são capazes de confirmar o diagnóstico, ainda que possam ser usados como testes de rastreio.

Uma vez confirmado o diagnóstico de anemia falciforme, deve-se solicitar uma bateria de exames específicos visando o acompanhamento evolutivo da função dos múltiplos “órgãos-alvo” dessa doença (maiores detalhes adiante).

Tab. 3

Perfil de Distribuição de Hemoglobina na Anemia Falciforme e Principais Variantes Falcêmicas					
Genótipo	Diagnóstico	HbA1	HbA2	HbF	HbS
AA	Normal	97-99%	1-2%	< 1%	0%
AS	Traço Falcêmico	60%	1-2%	< 1%	40%
SS	Anemia Falciforme	0%	1-3%	5-15%	86-98%
Sβ <sup>0</sup>	Heterozigose S/β <sup>0</sup> -Talassemia	0%	3-5%	10-20%	70-80%
Sβ <sup>+</sup>	Heterozigose S/β <sup>+</sup> -Talassemia	10-20%	3-5%	10-20%	60-75%
AS, alfa-talassemia	Traço Falcêmico + Alfa-Talassemia	70-75%	1-2%	< 1%	25-30%
SS, alfa-talassemia	Anemia Falciforme + Alfa-Talassemia	0%	~ 3%	7-21%	80-90%

Guarde para a prova o seguinte MACETE: os níveis de HbA2 são praticamente normais na anemia falciforme e no traço falcêmico. Se um paciente que tem HbS na eletroforese de hemoglobina apresentar também níveis elevados de HbA2 (> 3%) isso indica a existência de heterozigose com alguma forma de β-talassemia! Para definir o tipo de β-talassemia, olhamos para a HbA1: se esta for detectável, a heterozigose só pode ser com β<sup>+</sup>-talassemia!!! Caso contrário (ausência de HbA1), a heterozigose só pode ser com β<sup>0</sup>-talassemia. Lembre-se: a HbA1 é composta por 2 cadeias α e 2 cadeias β. Na anemia falciforme não há cadeias β “normais”, logo, não há como formar HbA1. Na presença do gene β<sup>+</sup> ocorre alguma formação de cadeias β (e, conseqüentemente, de HbA1). Já o gene β<sup>0</sup> não determina a formação de cadeias β, logo, não há HbA1 se este gene estiver presente em homozigose (betatalassemia major) ou em heterozigose com o gene β<sup>S</sup>. As talassemias serão estudadas no próximo capítulo...

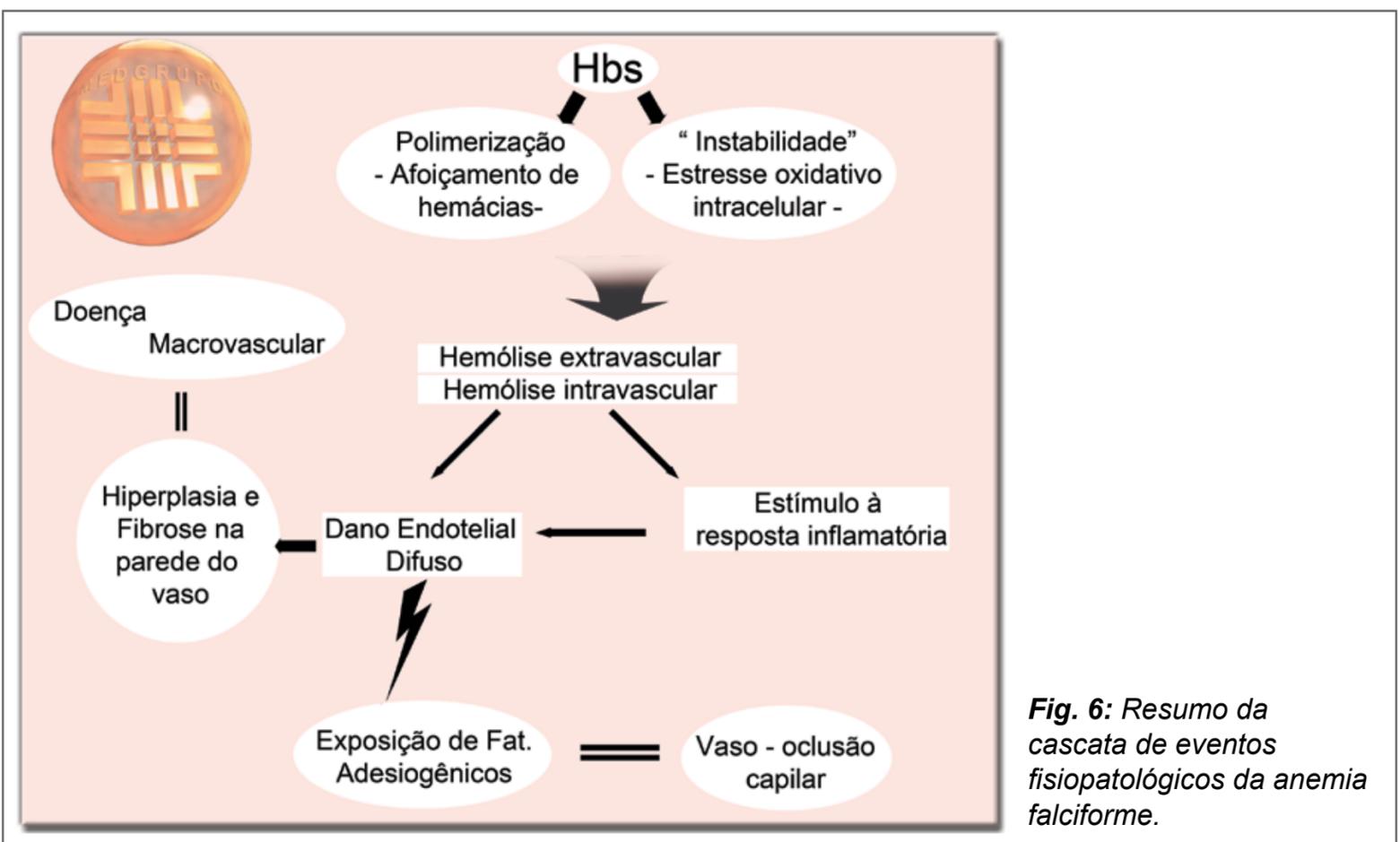


Fig. 6: Resumo da cascata de eventos fisiopatológicos da anemia falciforme.

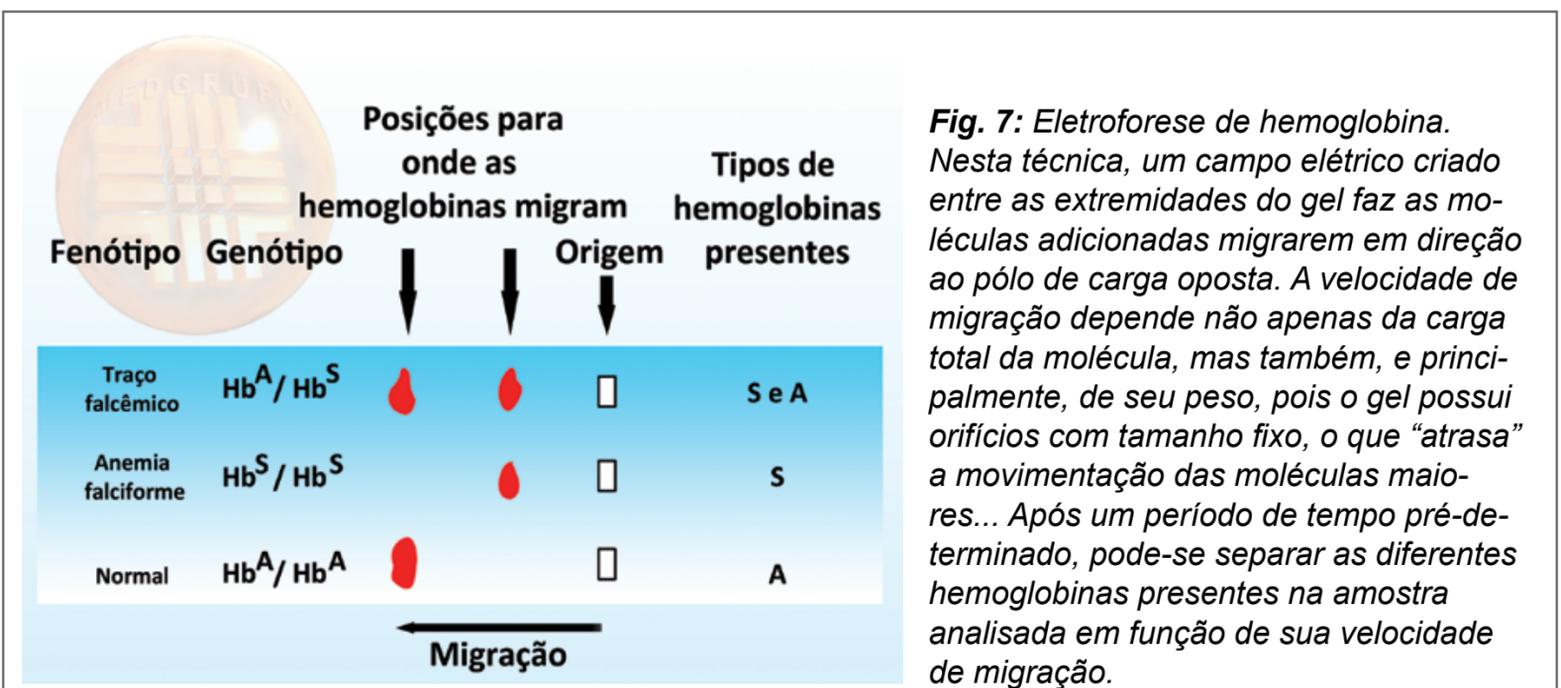


Fig. 7: Eletroforese de hemoglobina. Nesta técnica, um campo elétrico criado entre as extremidades do gel faz as moléculas adicionadas migrarem em direção ao pólo de carga oposta. A velocidade de migração depende não apenas da carga total da molécula, mas também, e principalmente, de seu peso, pois o gel possui orifícios com tamanho fixo, o que “atrasa” a movimentação das moléculas maiores... Após um período de tempo pré-determinado, pode-se separar as diferentes hemoglobinas presentes na amostra analisada em função de sua velocidade de migração.

### 3 - Rastreo

#### 3.1 - Pré-natal

Nas gestações onde existe risco de HbSS no

concepto (ex.: HbSS ou traço falcêmico em ambos os pais) pode-se realizar o diagnóstico pré-natal da doença por meio da *biópsia de vilo coriônico*, coletada entre 8-10 semanas de gestação e submetida à análise genética. Vale lem-

brar que, em nosso meio, o aborto de fetos HbSS (um tipo de “aborto eugênico”) é proibido.

### 3.2 - Neonatal

No Brasil, TODOS os recém-nascidos, por lei, devem realizar o *teste do pezinho* (entre 2-30 dias de vida), a fim de detectar uma série de doenças genéticas, incluindo a anemia falciforme. Tal conduta se justifica porque a adoção precoce de medidas preventivas (como o uso diário de penicilina V oral até a idade de 5 anos)

é capaz de mudar a história natural da doença, reduzindo sua morbimortalidade.

A partir do sangue obtido por punção do calcanhar determina-se o fenótipo de hemoglobina utilizando a seguinte nomenclatura: (1) cada hemoglobina encontrada é representada por uma letra; (2) a sequência de letras obedece à frequência das hemoglobinas em ordem *de-crescente*. Não se esqueça que nos primeiros 6 meses de vida existe um predomínio fisiológico da hemoglobina F... Ver **Tabela 4**.

**Tab. 4 Principais Fenótipos de Hemoglobina no Teste do Pezinho**

<b>FA</b>	Apenas HbF e HbA	Padrão Normal
<b>FS</b>	Apenas HbF e HbS	Anemia Falciforme HbS/ $\beta^0$ -talassemia* HbS/HPFH*
<b>FAS</b>	Presença de HbF, HbA e HbS, sendo que há mais HbA do que HbS	Traço Falcêmico
<b>FSA</b>	Presença de HbF, HbS e HbA, sendo que há mais HbS do que HbA	HbS/ $\beta^+$ -talassemia
<b>FC</b>	HbF e HbC	Hemoglobinopatia C
<b>FSC</b>	HbF, HbS e HbC	Hemoglobinopatia SC
<b>FAC</b>	HbF, HbA e HbC, sendo que há mais HbA do que HbC	Traço C
<b>FCA</b>	HbF, HbC e HbA, sendo que há mais HbC do que HbA	HbC/ $\beta^+$ -talassemia

\*Na heterozigose HbS/ $\beta^0$ -talassemia não há formação de hemoglobina A normal, pois não existem cadeias  $\beta^A$ . O diagnóstico dessa variante falcêmica deve ser cogitado quando um dos pais não for portador de anemia falciforme nem de traço falcêmico... Na HbS/HPFH níveis elevados de HbF persistem após os primeiros 6 meses de vida, fazendo com que o indivíduo não desenvolva sintomas de anemia falciforme. O diagnóstico definitivo, em ambos os casos, só pode ser dado pela análise genética.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTO

A anemia falciforme se manifesta essencialmente como um quadro de hemólise crônica associado a múltiplas disfunções orgânicas progressivas. A maioria dos pacientes apresenta uma evolução pontuada por crises algicas recorrentes (crises vaso-oclusivas), que se iniciam a partir do momento em que os níveis de HbF fisiologicamente aumentados nos primeiros meses de vida começam a se reduzir (o que se acompanha de um aumento proporcional nos níveis de HbS). Os principais “órgãos-alvo” da doença são: (1) baço; (2) ossos; (3) rins; (4) cérebro; (5) pulmões; (6) pele; e (7) coração. A expectativa de vida dos falcêmicos é inferior a da população geral, girando em torno de **42 anos** para os homens e **48 anos** para as mulheres. Ressalte-se que, a despeito dessas cifras reduzidas, o prognóstico melhorou muito nas últimas décadas se considerarmos que por volta de 1970 os falcêmicos em geral NÃO sobreviviam por mais do que 20 anos...

O avanço na sobrevida é consequência de uma compreensão aprofundada da fisiopatologia, o que permitiu o desenvolvimento não apenas de medidas mais seguras e eficazes para combater as complicações falcêmicas agudas, como também estratégias comprovadamente capazes de

alterar sua história natural. Por uma questão didática, antes de abordarmos as manifestações clínicas individuais e suas respectivas condutas pertinentes, falaremos sobre a *terapia modificadora de doença* que deve ser cogitada em todos os casos.

### 1 - Princípios Terapêuticos

#### 1.1 - Avaliação Global Inicial

Idealmente, toda pessoa que recebe o diagnóstico de anemia falciforme deve ser acompanhada por um médico hematologista. Diversos exames complementares devem ser rotineiramente solicitados a fim de avaliar o grau de comprometimento orgânico, servindo, inclusive, como base para comparações futuras. Alguns desses exames serão discutidos com maiores detalhes adiante, nas subseções específicas – ver **Tabela 5**.

#### 1.2 - Terapia Modificadora de Doença

Existem quatro condutas básicas que comprovadamente diminuem a morbimortalidade da anemia falciforme, prolongando a vida do paciente. Tal conjunto de medidas é denominado *Terapia Modificadora de Doença* e está embasado por evidências científicas robustas: (1)

profilaxia contra o pneumococo; (2) reativação da síntese de HbF; (3) hemotransfusão; e (4) uso de quelantes de ferro. Estude atentamente os parágrafos a seguir e revise no **QUADRO**

**DE CONCEITOS III** as indicações precisas de cada um desses tratamentos – com exceção da profilaxia contra o pneumococo, nem sempre os outros três serão indicados...

Tab. 5 Exames Solicitados na Avaliação Global da AF			
<b>Sangue</b>	Hemograma Completo Reticulócitos Cinética de Ferro Eletroforese de Hb LDH	Função Renal Hepatograma Eletrólitos Sorologias de Hepatite Viral	Tipagem Sanguínea Painel de aloanticorpos D-dímero e Ptn C reativa (1) BNP
<b>Urina</b>	EAS		
<b>Radiologia</b>	USG de vias urinárias(2) Ecocardiograma RX de tórax	Doppler Transcraniano (crianças ≥ 2 anos) RNM ou angio-RNM do encéfalo (adultos)	RX ou RNM (ou ambos) de ombro e/ou quadril Densitometria óssea
<b>Oftalmologia</b>	Fundoscopia		
<b>Neuropsiquiatria</b>	Mini exame do estado mental ("mini mental") <sup>(3)</sup>		

(1) sua monitoração após o início da terapia modificadora de doença serve para acompanhar o grau de inflamação sistêmica crônica; (2) se houver hematúria no EAS; (3) se houver baixa performance escolar, problemas de cognição e memória ou alterações na RNM do encéfalo.

#### - Profilaxia contra o Pneumococo

A principal causa de óbito em crianças falcêmicas (em particular na faixa etária entre 1-3 anos) é a infecção por germes encapsulados, com destaque para o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo). O pneumococo tem comportamento mais invasivo nesses pacientes, evoluindo com pneumonia, bacteremia e meningite. A vacinação antipneumocócica e o uso profilático de penicilina, apesar de não interferirem diretamente no processo de afoiçamento de hemácias, reduzem de forma significativa a morbimortalidade precoce da AF, sendo consideradas, por conseguinte, terapias modificadoras de doença!

**VACINAÇÃO.** Para crianças com < 2 anos de idade, tradicionalmente se empregava a vacina antipneumocócica conjugada *heptavalente* (PCV-7). Agora, devemos substituí-la pela vacina *13-valente* (Prevenar-13), que confere uma proteção mais abrangente e eficaz. São feitas três doses com intervalo de 6-8 semanas, iniciando a partir do 2º mês de vida (ex.: dois, quatro e seis meses), com reforço aos 12 meses. Aos 2 e 7 anos, aplica-se a vacina conjugada de polissacarídeos *23-valente* (PPSV-23). A vacina 23-valente é pouco imunogênica em crianças com < 2 anos de idade, por isso ela não é recomendada nesta faixa etária... No total, o paciente recebe no mínimo seis doses de vacina antipneumocócica (quatro da Prevenar-13, e duas da PPSV-23). Alguns autores preconizam repetir a vacina 23-valente a cada cinco anos.

**ANTIBIOTICOPROFILAXIA.** Existem fortes evidências na literatura de que, em crianças falcêmicas, a profilaxia com *penicilina V oral* iniciada no 2º mês de vida reduz em mais de 80% a chance de infecção invasiva pelo pneumococo! A dose é de 125 mg 2x ao dia até a idade de dois anos, passando-se para 250 mg 2x ao dia posteriormente. Nos pacientes sem história de sepse pneumocócica ou esplenectomia cirúrgica é seguro interromper a antibioticoprofilaxia aos cinco anos de idade. No entanto, nos casos com história prévia de sepse pneumocócica e/ou esplenectomia, deve-se considerar a manutenção *ad eternum* da quimioprofilaxia.

#### - Reativação da Síntese de Hemoglobina Fetal

Os níveis de HbF são inversamente proporcionais à gravidade da anemia falciforme! Lembre-se que a hemoglobina fetal evita a polimerização da HbS, reduzindo o afoiçamento... É sabido, por exemplo, que na heterozigose HbS/HPFH (Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal), cerca de 70% da hemoglobina é HbS, sendo os 30% restantes HbF. *Tais indivíduos não são anêmicos nem apresentam sintomas!* Mesmo na homozigose HbSS, qualquer aumento da HbF pode melhorar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente... Logo, a reativação farmacológica da síntese de HbF é desejável, e pertence ao grupo das terapias modificadoras de doença.

**QUADRO DE CONCEITOS III** *Terapia Modificadora de Doença na Anemia Falciforme*

<b>Profilaxia contra o Pneumococo (início aos 2 meses de vida em TODOS os pacientes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacina heptavalente (ou 13-valente) aos 2, 4, 6 e 12 meses.</li> <li>- Vacina 23-valente aos 2 e 5 anos, com reforço a cada 5 anos.</li> </ul>	<b>Penicilina V oral:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 125 mg VO 2x/dia até 2 anos</li> <li>- 250 mg VO 2x/dia de 2 a 5 anos</li> <li>- Manter ad eternum se história de sepse pneumocócica e/ou esplenectomia cirúrgica</li> </ul>
<b>Reativação da síntese de HbF</b>	<b>Hidroxiureia</b> 15-40 mg/kg/dia Indicações: $\geq 2$ crises álgicas/ano com necessidade de internação, disfunções orgânicas crônicas, anemia profunda com reticulócitos $> 250.000$ , necessidade de hemotransfusão crônica, porém aloimunização significativa, prevenção secundária da STA Obs.: manter neutrófilos $> 2.000/ml$ .	
<b>Terapia Transfusional</b>	<b>Transfusão Simples</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb <math>&lt; 5</math> g/dl</li> <li>• Crise Aplásica</li> <li>• Crise de Sequestro Esplênico</li> <li>• Queda da Hb <math>&gt; 20\%</math> em relação ao basal</li> <li>• Pré-operatório</li> <li>• <i>Pode ser indicada na sd. torácica aguda e no priapismo</i></li> </ul> Alvos: <b>Hb = 10 g/dl e Ht = 30%</b>	<b>Transfusão de Troca Parcial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenção primária e secundária do AVC isquêmico</li> <li>• <i>Ideal na sd. torácica aguda e priapismo</i></li> </ul> Alvos: <b>Hb = 10 g/dl, Ht = 30% e HbS <math>&lt; 30\%</math></b>
<b>Quelação do Ferro</b>	<b>Deferoxamina ou Deferasirox se:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferritina sérica <math>&gt; 2.000</math> mcg/l</li> <li>• Ferro hepático <math>&gt; 2.000</math> mcg/g de peso seco</li> <li>• História de transfusões mensais por <math>&gt; 1</math> ano</li> <li>• RNM cardíaca e/ou hepática (<i>Ferriscan</i>) positiva para excesso de ferro</li> </ul>	

Por um mecanismo desconhecido, a **Hidroxiureia (HU)** – um quimioterápico inibidor da ribonucleotideo-redutase – aumenta os níveis de HbF. Hematologicamente, ocorre melhora da anemia e queda na contagem de reticulócitos, leucócitos e plaquetas. Clinicamente, diminui a frequência de crises álgicas, incluindo os episódios de síndrome torácica aguda, além de haver uma redução na necessidade de hemotransfusão. A dose inicial é de 15 mg/kg/dia, podendo ser titulada até 30-40 mg/kg/dia. O controle é feito pela contagem de neutrófilos, que deve permanecer  $> 2.000/ml$ . É esperado um aumento discreto do VCM com seu uso... Na maioria dos adultos a dose prescrita fica entre 1-2 g/dia. Com essa posologia leva de três a quatro meses para se atingir o efeito pleno (isto é, resposta máxima da HbF)... As principais indicações de HU na AF são listadas na **Tabela 6**.

**Tab. 6**

<b>Principais Indicações de HU</b>
1. Duas ou mais crises álgicas por ano, com necessidade de internação hospitalar
2. Presença de alguma disfunção orgânica crônica relacionada à AF
3. Anemia profunda, desde que reticulócitos $> 250.000^*$
4. Paciente com indicação de hemotransfusão crônica que apresenta aloimunização importante
5. Prevenção secundária da síndrome torácica aguda

\*No caso de reticulócitos  $< 250.000$ , considerar reposição de eritropoetina.

**- Hemotransfusão**

Existem duas modalidades básicas de hemotransfusão na AF: (1) **transfusão simples**; (2) **transfusão de troca parcial** (*exsanguinotransfusão parcial*). Ambas podem ser realizadas de maneira episódica, mas quando é necessário transfundir cronicamente o paciente indica-se apenas a transfusão de troca parcial, já que com este procedimento o risco de sobrecarga de ferro é menor (ver adiante).

Na transfusão simples, as bolsas de hemácias são ministradas conforme a necessidade. Lembre-se que cada bolsa, num adulto médio, eleva a hemoglobina em cerca de 1 g/dl (o que equivale a um aumento de 3% no hematócrito). Tal estratégia, em falcêmicos, deve trazer a Hb e o Ht até um máximo de **10 g/dl e 30%**, respectivamente. *Valores de Hb/Ht acima desses limiares produzem hiperviscosidade sanguínea na presença de HbS...*

Na transfusão de troca parcial, parte das hemácias falcêmicas é removida da circulação em troca de hemácias normais. Isto pode ser feito sequencialmente, através de uma flebotomia (retirada de 10 ml/kg de sangue) seguida pela transfusão de hemácias. Também se pode realizar a troca de forma concomitante, por meio de um aparelho automatizado. Os alvos de Hb e Ht são os mesmos: 10 g/dl e 30%. No entanto, além de aumentar Hb e Ht, a transfusão de troca possui uma vantagem adicional: **redução na quantidade de HbS circulante**. Neste procedimento, objetiva-se manter a proporção de **HbS  $< 30\%$** .

Tab. 7

### Principais Indicações de *Transfusão Simples* na Anemia Falciforme

- Hb < 5 g/dl
- Crise Aplásica
- Crise de Sequestro Esplênico
- Queda da Hb > 20% em relação ao basal\*
- Pré-operatório (Hb alvo = 10 g/dl)
- *Pode ser indicada na síndrome torácica aguda e no priapismo*

\*Em doenças críticas como a sepse ou nas crises vaso-oclusivas intensas que se associam a um estado hiper-hemolítico.

Tab. 8

### Principais Indicações de *Transfusão de Troca Parcial* na Anemia Falciforme

- Prevenção primária e secundária do AVC isquêmico
- *Preferencial à transfusão simples nos casos de síndrome torácica aguda e priapismo*

As principais complicações transfusionais são a aloimunização, a sobrecarga de ferro e as infecções virais hemotransmissíveis.

Até **30%** dos falcêmicos que recebem hemotransfusões se tornam *aloimunizados*, isto é, desenvolvem anticorpos contra antígenos de grupos sanguíneos incompatíveis, em geral grupos “menores” associados a diferenças raciais entre receptores e doadores (ex.: Kell, Lewis, Duffy e Kidd). A aloimunização contra os referidos grupos sanguíneos justifica a ocorrência das **reações hemolíticas tardias**, que serão abordadas no tópico “crises anêmicas”. A prova cruzada pré-transfusional em falcêmicos é rotineiramente mais extensa do que o habitual: testam-se, no mínimo, as compatibilidades ABO, Rh (incluindo os antígenos C, D e E) e Kell. Se houver história prévia de aloimunização, a testagem deve ser ampliada, realizando-se um “painel de aloanticorpos” no sangue do paciente. A **leucorredução** também deve ser empregada de rotina nas bolsas de hemácias transfundidas em falcêmicos.

A prevenção da sobrecarga crônica de ferro é imprescindível para indivíduos que recebem hemotransfusões repetitivas, e será estudada no tópico a seguir. A prevenção das infecções hemotransmissíveis melhorou bastante após a introdução das medidas de rastreio do sangue doado, porém é importante ter em mente que, apesar de baixo, o risco de aquisição transfusional do HIV, HBV, HCV e HTLV não foi totalmente eliminado...

#### - *Quelação do Ferro*

Indivíduos que necessitam de hemotransfusões repetitivas ao longo da vida estão sob risco de desenvolver sobrecarga de ferro (*hemocromatose secundária*). A hemocromatose, ao danificar múltiplos órgãos e tecidos (ex.: cirrose hepática, miocardiopatia dilatada, insuficiência pancreática) reduz a expectativa de vida... Seu tratamento, baseado no uso de *quelantes de ferro* (“quelante” = substância que sequestra o ferro e aumenta sua eliminação do organismo) comprovadamente diminui a morbimortalidade.

Os principais quelantes de ferro disponíveis são: (1) **deferoxamina** – utilizada pela via endovenosa ou subcutânea; (2) **deferasirox** – utilizado pela via oral. Ambos possuem eficácia semelhante, e são indicados nas seguintes situações (**Tabela 9**):

Tab. 9

### Indicações para o Uso dos Quelantes de Ferro

- Ferritina sérica > 2.000 mcg/l
- Ferro hepático > 2.000 mcg/g de peso seco
- História de transfusões mensais por > 1 ano
- RNM cardíaca e/ou hepática (*Ferriscan*) positiva para excesso de ferro

## 1.3 - Terapias Adjuvantes

Além das quatro condutas que acabamos de explicar (terapia modificadora de doença), existem medidas adicionais que *parecem* igualmente benéficas no tratamento da AF. Dissemos “parece” porque, diferentemente das primeiras, estas ainda não possuem evidências científicas tão numerosas e consistentes...

#### - *Reposição de Folato e Outras Vitaminas*

O estado hemolítico crônico acelera a produção de hemácias pela medula óssea, podendo levar a um rápido esgotamento das reservas endógenas de folato, o que culmina na chamada *crise megaloblástica* (ver em “crises anêmicas”). Por este motivo, todo falcêmico deve fazer **reposição contínua de 1 mg/dia de ácido fólico (dose profilática)**.

Existem evidências crescentes de que os falcêmicos talvez se beneficiem da reposição das **vitaminas A, C, D e E**, além de outros agentes imunoestimulantes e antioxidantes como **zinco** e **acetilcisteína**...

#### - *Flebotomia*

Sabemos que na anemia falciforme um hematócrito > 30% (Hb > 10-11 g/dl) se associa a um aumento da viscosidade sanguínea, o que por sua vez aumenta a frequência e a intensidade do fenômeno de vaso-oclusão capilar. Nos raros pacientes que apresentam espontaneamente uma **Hb ≥ 9,5 g/dl**, um protocolo de **flebotomias quinzenais** pode ser instituído, visando à redução da hiperviscosidade. A conduta consiste na retirada de 10 ml de sangue/kg de peso em 20-30min (com reposição de igual volume de salina isotônica), repetindo-se o procedimento até que um alvo de Hb entre 9-9,5 g/dl seja atingido.

#### - *Eritropoietina/Darbopoiatina*

A reposição de eritropoietina (ou seu análogo de meia-vida longa, a darbopoiatina) está sendo estudada no tratamento da anemia falciforme. É possível que haja benefício nos casos que apresentam **Hb < 9 g/dl** e **contagem de reticulócitos < 250.000/ml** (o que na AF configura uma *reticulocitopenia relativa*). A dose deve ser titulada até que se obtenham níveis de

hemoglobina em torno de 10 g/dl (acima disso existe risco de hiperviscosidade). Vale ressaltar que os falcêmicos tendem a ser mais resistentes à reposição de EPO, necessitando de doses relativamente altas... A explicação é multifatorial, e envolve tanto a destruição progressiva da medula óssea (após múltiplos infartos ósseos) quanto uma dessensibilização dos progenitores hematopoiéticos em consequência do estado inflamatório crônico (componente de “anemia de doença crônica”).

#### - Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

O transplante de células-tronco hematopoiéticas representa a única chance de CURA da AF. O transplante, no entanto, não é indicado de rotina devido à dificuldade em se obter doadores compatíveis e também – principalmente – devido à elevada morbimortalidade do procedimento em si! Segundo a literatura atual sua taxa de mortalidade na AF gira em torno de **10%**. Nos 90% restantes, a sobrevida livre de eventos adversos é de cerca de 80% num período de mais ou menos cinco anos... O transplante pode ser indicado nas crianças HbSS que têm fenótipo mais agressivo, com anemia profunda refratária à HU e múltiplas disfunções orgânicas precoces. A fonte das células-tronco pode ser a medula óssea ou o cordão umbilical de um doador HLA-compatível.

#### - Alternativas à HU para reativação da síntese de HbF

Drogas como a *decitabina* (utilizada no tratamento das mielodisplasias), os *inibidores da histona-deacetilase* e a *pomalidomida* (análogo da talidomida) estão sendo estudadas como substitutos da HU, com o intuito de aumentar a produção endógena de HbF. Evidências preliminares sugerem que a decitabina talvez seja útil até mesmo em pacientes refratários à HU, provavelmente por possuir mecanismo de ação diferente...

#### - Inibidores da Desidratação de Hemácias

Drogas como o *citrato de cetiedila* reduzem a desidratação das hemácias falcêmicas ao modificar o transporte iônico através da membrana plasmática, o que inibe o canal *gardos* responsável pelo extravasamento de K<sup>+</sup> e água para fora da célula.

#### - Antiplaquetários e Anticoagulantes

Apesar de ser incontestável o fato de que a cascata de coagulação é ativada na anemia falciforme (o que pode ser demonstrado, por exemplo, pelo aumento do D-dímero plasmático durante uma crise vaso-oclusiva), o verdadeiro papel da trombose na fisiopatologia falcêmica ainda não foi plenamente esclarecido... De forma análoga, também não existem evidências definitivas na literatura a respeito dos riscos e benefícios dos agentes antiplaquetários e anticoagulantes nessa doença.

Um pequeno estudo utilizando mini doses diárias de heparina não fracionada (7500 UI SC

de 12/12h, por um período de dois a seis anos), sugeriu redução na intensidade e frequência das crises álgicas. Já outro estudo que empregou baixas doses de aspirina não encontrou diferenças significativas... Evidentemente, mais estudos são necessários, e até que tenhamos dados mais fidedignos, a anticoagulação e a antiagregação plaquetária não podem ser indicadas de rotina só pela existência de AF (isto é, utilizaremos anticoagulantes e/ou antiplaquetários nesses doentes somente se houver indicações válidas para tal).

#### - Ácido Ômega-3

Estudos recentes sugeriram que a suplementação de ácido ômega-3 diminui a ocorrência de crises vaso-oclusivas em portadores de anemia falciforme, além de poder reduzir a necessidade de hemotransfusão. O benefício seria decorrente do efeito anti-inflamatório dessa substância.

### 1.4 - Terapias Experimentais

Encontram-se em fase de desenvolvimento diversas estratégias potencialmente modificadoras de doença, como o uso de inibidores da adesão eritrocitária ao endotélio (ex.: imunoglobulina anti-PSGL), estimulantes da síntese de óxido nítrico (ex.: glutamina) e fitoterápicos de mecanismo incerto, para os quais há relatos anedóticos de benefício (ex.: *Niprisan*).

## 2 - Complicações e seu Manuseio Específico

### 2.1 - Crise Álgica

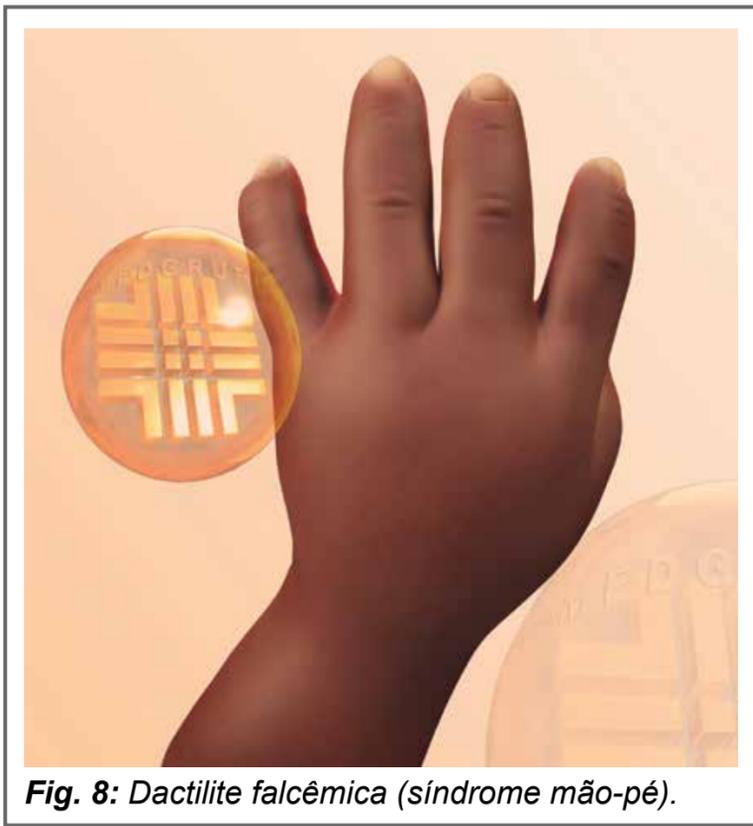
A *dor aguda* é o sintoma inicial da AF em > 25% dos casos, e representa o principal motivo que leva esses doentes a procurar auxílio médico. A forma mais comum de crise álgica é a “crise esquelética”, sendo seu mecanismo causal a **vaso-oclusão no interior da medula óssea produzindo infarto ósseo**.

Em crianças com menos de dois anos de idade a primeira crise álgica costuma ser a **síndrome mão-pé (dactilite falcêmica)**. Ocorre dor e edema nas extremidades, em consequência à isquemia/infarto dos pequenos ossos das mãos e pés.

A intensidade e a frequência das crises álgicas são amplamente variáveis entre diferentes pacientes, podendo variar também, por motivos pouco compreendidos, num mesmo paciente ao longo do tempo. Por exemplo: um grande estudo demonstrou que cerca de 1/3 dos falcêmicos raramente apresenta uma crise álgica importante, ao passo que 1/3 interna por este motivo de duas a seis vezes/ano, e o 1/3 restante interna > 6 vezes/ano. Cerca de 5% dos pacientes, apenas, respondem por mais de 30% de todas as visitas aos departamentos de emergência! Logo, quem dá plantão em emergência geralmente adquire uma ideia “enviesada” a respeito da realidade dos falcêmicos: *somente*

*uma minoria desses indivíduos apresenta crises álgicas muito frequentes!!!*

A probabilidade de ocorrer uma crise álgica tende a ser maior na vigência de: (1) níveis reduzidos de HbF; (2) níveis aumentados de Hb/Ht – pela maior viscosidade sanguínea – e (3) história de apneia do sono (risco de dessaturação arterial noturna). A dor pode ser desencadeada por fatores como frio, desidratação, infecções, estresse emocional, menstruação e libação alcoólica. Muitas vezes, entretanto, nenhum fator desencadeante pode ser identificado, e a crise é dita “espontânea”...



**Fig. 8:** Dactilite falcêmica (síndrome mão-pé).

Qualquer parte do corpo pode ser afetada, mas as topografias onde a dor geralmente incide são: (1) região dorso-lombar; (2) tórax; (3) extremidades; e (4) abdome. A dor pode variar de leve a excruciante, ficando a duração de um episódio típico **entre quatro a dez dias**.



Vale ressaltar que a “crise abdominal” é causada por isquemia/microinfartos no território mesentérico, geralmente evoluindo com resolução espontânea e sem maiores complicações... O quadro clínico é de dor abdominal intensa acompanhada de sinais de irritação do peritônio (ex.: descompressão brusca dolorosa), o que pode simular abdome agudo cirúrgico e levar o médico a indicar uma laparotomia exploradora (que no caso será “branca”, isto é, nenhum diagnóstico cirúrgico é encontrado)... Um dado importantíssimo que ajuda a afastar a existência de abdome agudo “cirúrgico” no contexto da crise abdominal falcêmica é a **presença de peristal-se** ao exame clínico! Se a peristalse estiver normal a indicação de laparotomia deverá ser

baseada em outros dados que não a “síndrome de peritonite” observada no exame físico (ex.: demonstração de pneumoperitônio em exames de imagem)...

### SAIBA MAIS...

#### **Diagnóstico laboratorial da crise álgica???**

Não há correlação direta entre o número de ISC's no sangue periférico e o diagnóstico/gravidade das crises álgicas falcêmicas, porém, parece haver estreita associação entre o grau de adesividade intercelular (medido por métodos laboratoriais especiais) e o diagnóstico/gravidade dessas crises... O fato é que até o momento **NÃO HÁ** um exame especificamente validado para documentar se o paciente está ou não na vigência de uma crise vaso-oclusiva! Se existisse, tal exame seria muito útil, por exemplo, para auxiliar na diferenciação com dependência aos opioides naqueles pacientes que “vivem” procurando serviços de emergência com queixas de dor (isto é, poderíamos verificar se de fato o paciente possui uma crise vaso-oclusiva, ou se ele está apenas simulando sintomas para conseguir medicamentos)...

A conduta perante a crise álgica falcêmica consiste na pesquisa/correção dos fatores desencadeantes, bem como no alívio imediato, seguro e eficaz da dor. A eliminação completa da dor é um objetivo irreal, e deve-se pesar os riscos e benefícios do tratamento em cada caso: subtratar o paciente (deixando-o com dor residual significativa) é tão ruim quanto o supertratamento que resulta em sedação, depressão respiratória e hipoxemia (levando à piora do afoijamento de hemácias)...

Diferentes “pontos” da via nociceptiva devem ser farmacologicamente modulados visando o controle do sintoma. Para tanto, utilizam-se combinações de analgésicos com mecanismos de ação distintos, o que potencializa a eficácia do esquema ao mesmo tempo em que permite reduzir a dose e a chance de toxicidade de cada droga individual. AINEs, paracetamol, dipirona e opioides devem ser prescritos a intervalos regulares (e não apenas como “SOS”) de maneira sequencial e aditiva. Na dor leve a moderada utilizam-se os três primeiros, associando os opioides nos quadros mais graves e/ou refratários (a potência e a dose dos opioides devem aumentar em proporção direta à dor). Observe a **Tabela 10**.

Tab. 10

Exemplos de Analgésicos Comumente Utilizados na Crise Álgica	
Paracetamol	0,3 a 0,6 g até de 4/4h.
Dipirona	0,5 a 1 g até de 4/4h.
Ibuprofeno	300 a 400 mg até de 4/4h.
Cetorolaco	Ataque: 30-60 mg; Manutenção: 15-30 mg até de 6/6h (usar no máximo por cinco dias).
Codeína	30-60 mg até de 4/4h.
Oxicodona	0,15 mg/kg até de 4/4h.
Tramadol	50 a 100 mg até de 6/6h.
Morfina	Ataque: 0,1 mg/kg IV ou SC a cada 20min até controle álgico ou sedação. Manutenção: 0,05 a 0,15 mg/kg IV ou SC de 2/2h ou 4/4h (evitar doses isoladas > 10 mg). "SOS": 50% da dose de manutenção a cada 30min (acrescentar à prescrição do dia seguinte a quantidade de SOS utilizada na véspera). Após 2-3 dias de morfina parenteral, passar para via oral e desmamar progressivamente (redução de 15-20% da dose a cada dia).

Obs.: (1) deve-se evitar o uso regular de **meperidina**, pois a *normeperidina* (seu principal metabólito, que se acumula no organismo) é neurotóxica, acarretando risco de agitação psicomotora e convulsões; (2) o cetorolaco é o AINE com maior potência analgésica – uma única dose produz analgesia equivalente a 6 mg de morfina.

A **hidratação** é outro ponto essencial no manejo da crise álgica, devendo ser feita preferencialmente pela via oral (60 ml/kg/dia). A hidratação venosa passa a ser indicada nos casos em que a hidratação oral não é adequada ou não pode ser garantida, tendo em mente que todo cuidado é pouco a fim de evitar a hipervolemia iatrogênica (particularmente em falcêmicos adultos, que costumam apresentar disfunção cardíaca crônica). O grau de hidratação pode ser objetivamente avaliado através da **monitorização diária do EAS**, que deve ter a densidade urinária mantida < 1.010.

Por fim, é importante ressaltar que a hemoglobina pode cair de 1 a 2 g/dl na vigência de uma crise álgica. Tal achado, em geral, **NÃO** indica a necessidade de hemotransfusão!!! *A hemotransfusão não tem papel no controle da dor, pois comprovadamente não reduz sua intensidade nem sua duração*, pelo contrário: se a Hb ultrapassar 10 g/dl pode ocorrer hiperviscosidade sanguínea e piora da vaso-oclusão capilar...



## 2.2 - Dor Crônica

Na maioria das vezes, os portadores de AF que se queixam de dor crônica possuem um substrato anatômico para tal, por exemplo: *fraturas vertebrais, osteonecrose da cabeça do fêmur e/ou úmero, úlceras cutâneas persistentes...* Para estes pacientes o uso de analgésicos a longo prazo está indicado, lançando mão do mesmo tipo de estratégia empregada na palição do câncer terminal, como formulações de morfina oral de liberação prolongada, antidepressivos tricíclicos em baixas doses e certos agentes anticonvulsivantes (ex.: gabapentina, pregabalina). A primeira deve ter sua dose titulada até o controle álgico satisfatório, e os dois últimos devem ser ajustados de modo a amenizar os componentes neuropáticos da dor crônica (ex.: sensação de “queimação”, parestesias) e os distúrbios neuropsiquiátricos associados (ex.: insônia, depressão). Se a causa da dor crônica possuir tratamento específico, este deve ser tentado (ex.: artroplastia total de quadril na osteonecrose da cabeça do fêmur)...

Por outro lado, quando nenhum substrato anatômico é identificado, o mais provável é que se trate de um paciente com crises de vaso-oclusão muito amiúdes... Neste caso, o tratamento “paliativo” crônico com as drogas citadas deve ser LIMITADO, focando-se a conduta nas medidas que reduzem a vaso-oclusão (ex.: aumento da HbF com o uso de HU; transplante de células-tronco hematopoiéticas nos casos refratários e incapacitantes).

## 2.3 - Crises Anêmicas

Falcêmicos vivem sob um estado de constante “estresse hematopoiético”. Devido à meia-vida extremamente curta de suas hemácias (média de **17 dias**, bem abaixo do valor normal de 120 dias), a produção eritrocitária da medula óssea se aproxima de sua capacidade máxima... Logo, qualquer distúrbio que interfira nos componentes dessa resposta adaptativa pode desencadear as chamadas “crises anêmicas”, episódios de súbito agravamento da anemia que acarretam risco imediato à vida. Falaremos aqui sobre as principais modalidades de crise anêmica na anemia falciforme...

**CRISE APLÁSICA.** Caracterizada por uma interrupção transitória na proliferação dos precursores eritrocitários na medula óssea, cursa como um quadro de **queda súbita nos níveis de hemoglobina acompanhada de reticulocitopenia**. Em crianças, a causa mais comum é a infecção pelo **Parvovírus B19** (68% dos casos), um vírus que invade especificamente os eritroblastos da medula promovendo uma “parada” em sua maturação. Em adultos outras etiologias parecem mais importantes, pois a maioria desses pacientes apresenta níveis protetores de anticorpos antiParvovírus B19... Neste grupo, as infecções por pneumococo, *Salmonella*, outros estreptococos e o vírus Epstein-Barr – bem como os infartos ósseos extensos, que comprometem o funcionamento da medula óssea – constituem as causas mais frequentes de crise aplásica! O mecanismo é a inibição da eritropoiese em decorrência da exacerbação da resposta inflamatória sistêmica.

ca... A ocorrência de *infarto extenso de medula óssea* é sugerida pela combinação de crise aplásica (queda da Hb com reticulocitopenia) + crise algica intensa + febre + leucoeritroblastose no sangue periférico (presença de formas jovens de hemácias e leucócitos na circulação). O tratamento é feito com **hemotransfusões simples** de acordo com a necessidade.

**CRISE MEGALOBLÁSTICA.** Caracterizada por uma *queda súbita nos níveis de hemoglobina acompanhada por um aumento do VCM (macrocitose)*. Costuma ser causada pelo rápido esgotamento das reservas endógenas de folato, que duram poucos dias nos estados hemolíticos crônicos se o paciente não ingerir quantidades suficientes deste nutriente... Às vezes existe também um componente de deficiência de vitamina B12, em particular nos indivíduos que apresentam outros motivos para tal (ex.: desnutrição crônica, má absorção intestinal). O tratamento é feito com hemotransfusões simples conforme a necessidade, aliada à reposição da vitamina que está faltando. A profilaxia é feita com ácido fólico 1 mg/dia.

**CRISES DE “SEQUESTRO” (ESPLÊNICO, HEPÁTICO ou PULMONAR).** Nas crises de “sequestro” ocorre obstrução aguda da rede de drenagem microvenular de determinados órgãos, em consequência à vaso-oclusão local, culminando em *represamento de sangue no interior do órgão* (que acaba funcionando como uma verdadeira “esponja” de sangue, com risco, inclusive, de ruptura e hemorragia interna fatal). O órgão mais frequentemente acometido é o baço, devido à maior propensão ao afoçamento de hemácias nos cordões esplênicos. No entanto, o sequestro também pode ocorrer nos sinusoides hepáticos e na circulação venocapilar pulmonar... O que caracteriza o “sequestro” é a *queda súbita nos níveis de hemoglobina acompanhada por um aumento da reticulocitose* (bem diferente da crise aplásica). Costuma haver também *plaquetopenia*, e o paciente pode apresentar *sinais de hipovolemia*... No caso do sequestro esplênico o baço aumenta rapidamente de tamanho, enquanto no sequestro hepático ocorre hepatomegalia aguda dolorosa. No sequestro pulmonar pode haver hemorragia alveolar (com hemoptise) e insuficiência respiratória. As crises de sequestro podem ser desencadeadas por infecções, mas também podem ser espontâneas. Os pais devem ser treinados a medir o tamanho do baço de suas crianças falcêmicas na vigência de processos infecciosos.



ATENÇÃO

Na AF o sequestro esplênico só acontece nos primeiros anos de vida (em geral em menores de cinco anos, já tendo sido relatado numa idade tão baixa quanto cinco semanas): após esse período, a maioria dos pacientes já completou o processo de *autoesplenectomia*, secundário à destruição do parênquima esplênico em decorrência de múltiplos infartos teciduais cumulativos. O baço de um falcêmico adulto é absolutamente atrofico e fibrosado, sem condições de albergar uma crise de seques-

tro... Já na **hemoglobinopatia SC** e na **heterozigose HbS/β<sup>+</sup>-talassemia**, as crises de sequestro esplênico podem aparecer em adultos, uma vez que nestas condições não ocorre a autoesplenectomia!

Cerca de **30%** das crianças falcêmicas vão desenvolver sequestro esplênico. Em até 15% das vezes o episódio inicial é fatal... A taxa de recidiva é de 50%. Por este motivo, após o primeiro episódio, já se indica a **esplenectomia cirúrgica profilática**. O tratamento agudo das crises de sequestro consiste na reposição volêmica com hemotransfusão.

**CRISES HIPER-HEMOLÍTICAS.** A principal crise hiper-hemolítica da AF é a **Reação Hemolítica Tardia**. Sabemos que até 30% dos falcêmicos tornam-se aloimunizados após algumas hemotransfusões, desenvolvendo aloanticorpos contra antígenos de grupos sanguíneos “menores” (Kell, Duffy, Kidd). Esses aloanticorpos podem desaparecer da circulação com o tempo, sendo novamente produzidos diante da reexposição ao sangue incompatível (*resposta amnética tardia*). Quando isso acontece, um paciente que, a princípio, teve prova cruzada compatível com o sangue doado, apresenta uma queda inexplicada dos níveis de hemoglobina após 4 a 10 dias, acompanhada por sinais laboratoriais de agravamento da hemólise (piora dos níveis de LDH, bilirrubina indireta, haptoglobina e surgimento de hemoglobinúria). Curiosamente, hemácias do próprio paciente também podem ser destruídas, devido ao efeito bystander (lise de células não dotadas do antígeno “alvo”), *o que resulta numa anemia ainda mais profunda do que aquela que motivou a hemotransfusão*... Se uma fenotipagem adequada do sangue doado não for realizada (em associação a um “painel de aloanticorpos” no sangue do receptor), a continuidade das transfusões pode levar o paciente ao óbito por anemia paradoxalmente progressiva... Há relatos de melhora com o uso de glicocorticoides (ex.: “mini pulso” com 500 mg de metilprednisolona IV por três dias) e imunoglobulina humana intravenosa.

### SAIBA MAIS...

Outra causa clássica de crise hiper-hemolítica é a **deficiência de G6PD** (glicose 6-fosfato desidrogenase), que pode coexistir com a AF e só se manifestar quando o paciente é exposto a algum medicamento indutor de hemólise.

## 2.4 - Infecções

As infecções estão entre as principais causas de morbimortalidade na AF. Sabe-se que portadores dessa doença possuem imunodeficiência significativa, devido à perda precoce da função esplênica. Tal processo é secundário à ocorrência de infartos cumulativos no parênquima, que por sua vez são ocasionados pela maior tendência ao afoçamento de hemácias na polpa vermelha do órgão (cordões esplênicos). Por volta dos cinco anos de idade a maio-

ria dos falcêmicos já se encontra funcionalmente “asplênica”, isto é, com baços atróficos e fibrosados (**FIGURA 9**). Todavia, antes mesmo dessa “autoesplenectomia” se completar já existem claros indícios de *hipoesplenismo*, como a presença dos corpúsculos de Howell-Jolly nas hemácias do sangue periférico. A cintilografia com tecnécio mostra ausência de captação do radiotraçador no baço... O resultado final é a perda da habilidade em remover bactérias que atingem a circulação sistêmica, além de uma queda na capacidade de sintetizar e secretar *opsoninas* (*deficit* de opsonização). O risco de infecções invasivas por germes encapsulados, como pneumococo e *Haemophilus*, torna-se extremamente aumentado!



Fig. 9: Baço atrófico e fibrosado.

Outros tipos de infecção também têm frequência aumentada na AF, justificando-se por me-

canismos de imunodeficiência distintos. Grande exemplo é o da **osteomielite por Salmonella**: o fenômeno de vaso-oclusão ao nível da mucosa intestinal promove isquemia local e necrose, com “quebra de barreira” e penetração de enterobactérias Gram-negativas (em particular a *Salmonella*) ocasionando bacteremia. A vaso-oclusão ao nível da medula óssea produz infarto ósseo, que serve como “nicho” para as salmonelas se assestarem e provocarem osteomielite aguda hematogênica. Infecções por outros agentes – como *Mycoplasma pneumoniae* e vírus *Influenza* – também são comuns em falcêmicos. Vale dizer que, após o advento das medidas de proteção contra o pneumococo (vacinação + antibioticoprofilaxia), estes dois últimos patógenos se tornaram as principais etiologias de pneumonia nesses doentes... Observe a **Tabela 11**.

Em face do elevado risco de infecções invasivas em crianças falcêmicas, **todo episódio de febre acima de 38,5°C neste subgrupo deve ser abordado como um caso de bacteremia pelo pneumococo até prova em contrário**. Desse modo, é mandatório hospitalizar o paciente e iniciar antibioticoterapia empírica (droga de escolha = *ceftriaxone*) após coleta de culturas (sangue ± liquor). Em locais onde o pneumococo já adquiriu um alto grau de resistência, a droga de escolha para a terapia empírica passa ser a *vancomicina*. Se as culturas forem positivas, deve-se ajustar o esquema antimicrobiano de acordo com o antibiograma.



Tab. 11 Principais infecções e seus Agentes Etiológicos na AF		
INFECÇÃO	AGENTES PRINCIPAIS	PATÓGENOS SECUNDÁRIOS
Bacteremia	Pneumococo	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <i>Salmonella</i> spp. <i>Escherichia coli</i>
Meningite	Pneumococo	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <i>Salmonella</i> spp. <i>Escherichia coli</i>
Osteomielite/Artrite Séptica	- <i>Salmonella</i> spp. - Pneumococo <sup>(1)</sup>	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>(2)</sup>
Pneumonia	- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - Vírus Respiratórios	<i>Chlamydia pneumoniae</i> Pneumococo <i>Legionella</i> spp
Infecção Urinária <sup>(3)</sup>	<i>Escherichia coli</i>	Outras enterobactérias Gram-negativas

Obs.: (1) o pneumococo é o principal agente etiológico de artrite séptica na AF; (2) o *S. aureus* é o principal agente etiológico de osteomielite hematogênica fora do contexto da AF, mas nos portadores dessa doença ele fica atrás da *Salmonella*, representando apenas **25%** dos casos; (3) o risco de pielonefrite em falcêmicos é **MAIOR** que na população geral. A chance de bacteremia também está aumentada. Logo, toda ITU em falcêmicos é considerada “complicada”, devendo ser tratada por **10 a 21 dias**.

## 2.5 - Acidente Vascular Encefálico

Diversas formas de Acidente Vascular Encefálico (AVE) podem acometer os falcêmicos. A mais comum é o **AVE isquêmico** por *oclusão trombótica de um grande vaso intracerebral (70-80% dos casos)*, que tem na disfunção endotelial crônica (e conseqüente vasculopatia macroscópica) seu mecanismo etiopatogênico básico. A vaso-oclusão na microcirculação cerebral pode levar ao surgimento de **microin-**

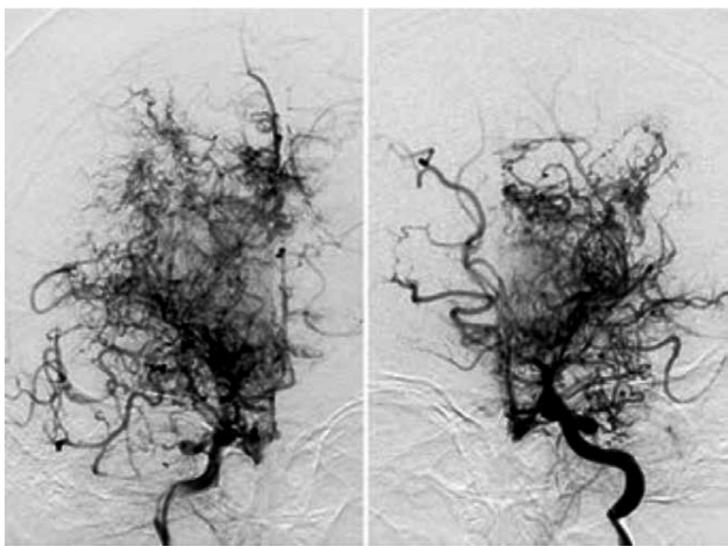
**fartos “silenciosos”** do parênquima: tais indivíduos apresentam *deficit* cognitivo progressivo. É importante ter em mente que a AF também predispõe ao **AVE hemorrágico** (que pode cursar como hemorragia subaracnoide, intraparenquimatosa e/ou intraventricular). O mecanismo costuma ser a *ruptura de aneurismas*, os quais têm incidência aumentada na AF... A explicação para a maior ocorrência de dilatação aneurismática nessa doença é: existe um processo multifatorial de “enfraquecimento” da

parede vascular, combinando disfunção endotelial crônica, oclusão falcêmica dos *vasa-vasorum* (que promove isquemia da parede arterial) e estresse mecânico mediado pelo próprio fluxo sanguíneo, que se torna turbulento nas regiões onde existe lesão endotelial subjacente.

### SAIBA MAIS...

#### **Anemia Falciforme e Doença de Moyamoya**

A doença de Moyamoya pode ser encontrada em até **30%** dos falcêmicos. Trata-se de uma hiperproliferação de pequenos vasos colaterais a partir de uma grande artéria cerebral estenosada, lembrando, na angiografia, o aspecto de uma “nuvem de fumaça saindo da ponta de um cigarro” (significado da expressão *moyamoya* em japonês – **FIGURA 10**). Este emaranhado de vasos colaterais tende a ser friável, sofrendo ruptura e/ou trombose com uma certa facilidade... Assim, portadores de Moyamoya estão sob risco aumentado de AVE hemorrágico, isquêmico, crises convulsivas e/ou *deficit* cognitivo.



**Fig. 10:** Aspecto da doença de Moyamoya na arteriografia cerebral.

O risco de AVE encontra-se especialmente aumentado em crianças falcêmicas, por conta dos níveis fisiologicamente mais altos de fluxo sanguíneo cerebral característicos da faixa etária infantil (o fluxo elevado favorece o turbilhonamento do sangue, o que agrava a lesão da parede vascular). O risco é cerca de 200 a 400 vezes maior que nas crianças normais... A prevalência de AVE clinicamente manifesto gira em torno de 11% dos falcêmicos. No entanto, por volta dos 20 anos de idade até 20% apresenta alterações no parênquima cerebral em exames de neuroimagem (“microinfartos silenciosos”), possuindo, no mínimo, disfunção cognitiva. Curiosamente, na AF o AVE isquêmico predomina em crianças e em adultos com mais de 30 anos. Já o AVE hemorrágico tem seu pico de incidência na faixa etária entre 20-30 anos...

Os principais fatores de risco para AVE na anemia falciforme são descritos na **Tabela 12**.

Até 1/3 dos AVE's em falcêmicos se manifesta como *crise convulsiva isolada*, logo, tal evento deve motivar a realização de exames de neuroimagem assim como o surgimento de *deficit* focal agudo ou rebaixamento do sensorio. A mortalidade do primeiro episódio de AVE na AF é extremamente alta, beirando os 20%.

Cerca de 70% dos sobreviventes apresenta uma recidiva dentro de 3 anos, e a maioria evolui com *deficits* motores e/ou cognitivos permanentes. Isso quer dizer que o AVE é uma das complicações mais devastadoras da AF, justificando a instituição de medidas agressivas tanto para a profilaxia PRIMÁRIA (antes do primeiro evento) quanto SECUNDÁRIA (após o primeiro evento).

**Tab. 12**

#### **Fatores de Risco para AVE na AF**

- 1. História prévia de infarto cerebral (clínicamente manifesto ou "silencioso")**
- 2. Velocidade de fluxo sanguíneo cerebral > 200 cm/s**
3. Hipoxemia noturna (ex.: apneia do sono)
4. Anemia profunda
5. Reticulocitose e/ou Leucocitose intensas
6. Baixos níveis de HbF
7. História de enxaqueca
8. Aumento da homocisteína
9. Hipertensão sistólica
10. Presença da doença de Moyamoya

Obs.: os fatores mais importantes foram destacados em negrito.

**PROFILAXIA PRIMÁRIA.** O risco de AVE em crianças falcêmicas gira em torno de 1% ao ano. No subgrupo que apresenta uma **velocidade de fluxo > 200 cm/s** na artéria carótida interna ou cerebral média, conforme verificado pelo *Doppler Transcraniano* (TCD), esse risco ultrapassa 10% ao ano! Em adultos, o risco de AVE deve ser avaliado pela angio-RNM. Existem evidências consistentes de que um **programa de transfusão de troca parcial crônica** (mantido indefinidamente) reduz em > 90% a chance de um primeiro AVE nos pacientes de alto risco, restabelecendo a média de 1% ao ano. A transfusão de troca parcial crônica promove melhora angiográfica das lesões estenóticas...

Acontece que tal conduta não é isenta de complicações: ainda que o risco de hemocromatose secundária seja inferior ao de um programa de transfusão simples (no qual o balanço corporal de ferro é invariavelmente positivo), a transfusão de troca parcial também se associa a esse desfecho após alguns anos, além de poder gerar aloimunização. Infelizmente, até o momento não dispomos de alternativas validadas pela literatura para substituir a transfusão de troca parcial como estratégia de profilaxia primária do AVE na AF: o risco-benefício de medidas como HU, AAS ou transplante de células-tronco hematopoiéticas ainda está sendo estudado, sem conclusões definitivas. É importante enfatizar que todos os fatores de risco compartilhados com pessoas não falcêmicas (ex.: fibrilação atrial, tabagismo) também devem ser controlados.

O programa de exsanguineotransfusão parcial crônica, além de prevenir o AVE, acaba protegendo também contra a ocorrência de crises algicas, infecções bacterianas, síndrome torácica aguda e hospitalizações em geral.

**CONDUTA NO AVE AGUDO.** A avaliação inicial do AVE agudo em falcêmicos é idêntica à da população geral: o primeiro exame deve ser a *tomografia computadorizada de crânio sem contraste*, para definir se existe ou não hemorragia intracerebral. Quando há hemorragia, complementa-se com uma angio-RNM ou mesmo com uma *arteriografia cerebral*. A principal conduta terapêutica – tanto no AVE isquêmico quanto no hemorrágico – é a **transfusão de troca parcial** (visando uma **HbS < 30%**). A transfusão de troca parcial deve ser realizada ANTES da arteriografia nos casos em que tal exame é indicado, a fim de amenizar o aumento da viscosidade sanguínea induzido pelo contraste... Após este procedimento o paciente é mantido no programa de transfusão de troca parcial crônica, que também constitui a base da profilaxia secundária.

**PROFILAXIA SECUNDÁRIA.** O maior fator de risco para AVE em falcêmicos é a história de AVE prévio (chance de recidiva = **70% em três anos**). O **programa de transfusão de troca parcial crônica** consegue reduzir esse risco para algo em torno de 13%. Assim como acontece na profilaxia primária, a exsanguineotransfusão parcial por tempo indeterminado se associa a uma série de efeitos colaterais. Estratégias alternativas, como o uso de HU ou decitabina, possuem *evidências preliminares* de benefício, possivelmente mantendo o mesmo grau de proteção contra a recidiva do AVE que o programa de transfusão de troca parcial. Até o momento, no entanto, o padrão-ouro para a profilaxia secundária ainda é a exsanguinotransfusão parcial crônica...

Portadores da doença de Moyamoya que desenvolvem AVE se beneficiam de procedimentos cirúrgicos como o *bypass extra-intracraniano*, um procedimento que melhora a perfusão das áreas pós-estenóticas e, conseqüentemente, diminui o estímulo à proliferação dos vasos colaterais que caracterizam a doença.

## 2.6 - Complicações Pulmonares

Como grupo, as complicações pulmonares constituem a principal causa de óbito em falcêmicos na atualidade. Já estudamos o tópico *pneumonia* na subseção “Infecções”. Agora, falaremos sobre *Síndrome Torácica Aguda* (STA) e *Hipertensão Pulmonar* (HP).

**SÍNDROME TORÁCICA AGUDA.** Como o próprio nome sugere, trata-se de uma SÍNDROME, isto é, um conjunto de sinais e sintomas sem causa conhecida num primeiro momento, mas que tem diversas etiologias possíveis (que podem ocorrer em conjunto ou não). A definição formal de STA é:

*“Infiltrados pulmonares novos nos exames de imagem, que se associam a pelo menos um dos seguintes achados: febre, tosse, dor torácica, secreção purulenta, dispneia e/ou hipoxemia”*

A STA acomete até **30%** dos falcêmicos em

algum momento da vida. Existem dois desencadeantes principais: vaso-oclusão capilar pulmonar e infecção. Em 44-60% dos casos é possível confirmar a ocorrência de embolia pulmonar gordurosa, por meio da detecção de macrófagos repletos de gotículas lipídicas no lavado broncoalveolar (os êmbolos gordurosos se originam da medula óssea infartada e são fagocitados pelos macrófagos alveolares).

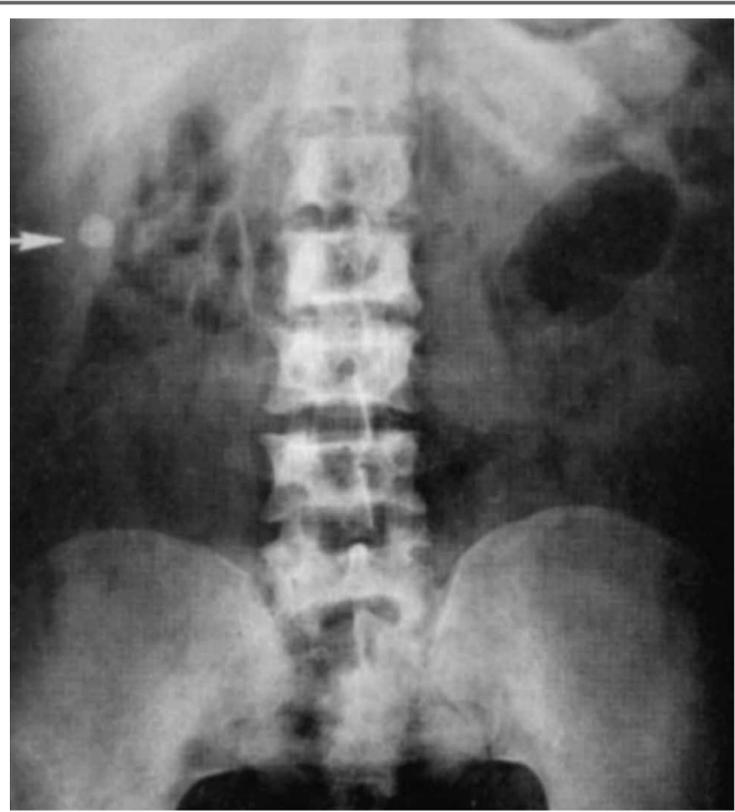
Em crianças a STA costuma ser precedida por febre, sugerindo que o fator etiológico mais importante nesta faixa etária sejam as infecções respiratórias. Em adultos, na maioria das vezes a STA é precedida por uma crise algica esquelética, sugerindo que a principal etiologia deve ser a embolia gordurosa secundária ao infarto da medula óssea. Todavia, como já frisamos, em grande parte dos casos elementos fisiopatológicos adicionais acabam se somando no decorrer do processo, compondo um quadro multifatorial potencializado pelo próprio comprometimento respiratório (ex.: a hipoxemia favorece o afoçamento de hemácias e a vaso-oclusão na circulação pulmonar).

O tratamento consiste em **medidas de suporte** conforme a necessidade (ex.: analgesia, suplementação de O<sub>2</sub> (se SpO<sub>2</sub> < 92%) ou ventilação mecânica) além de **antibioticoterapia empírica** com cobertura contra germes “típicos” (ex.: pneumococo e *Haemophilus*) e “atípicos” (*Mycoplasma*, *Chlamidophyla* e *Legionella*). Exemplos de esquemas antimicrobianos empíricos são: (1) fluoroquinolona respiratória em monoterapia; (2) betalactâmico + macrolídeo... A **transfusão de troca parcial** (visando Hb = 10 g/dl, Ht = 30% e HbS < 30%) está indicada para os pacientes que evoluem com desconforto respiratório intenso e/ou hipoxemia refratária à suplementação de O<sub>2</sub> (com pO<sub>2</sub> mantida < 70 mmHg).

**HIPERTENSÃO PULMONAR.** Sua prevalência aumenta em função da idade, sendo encontrada em até **60%** dos falcêmicos adultos. Diversos mecanismos etiopatogênicos parecem operantes, como o tromboembolismo pulmonar crônico (episódios subclínicos) e a descompensação cardíaca progressiva secundária à própria anemia de base. Não obstante, acredita-se que o fator de maior impacto em sua gênese seja a **depleção do óxido nítrico endotelial** secundária à hemólise intravascular contínua: por si só tal fenômeno já aumenta o tônus arteriolar e estimula a hiperplasia médio-intimal dos vasos pulmonares. História prévia de STA *não é* fator de risco para HP no futuro! O diagnóstico é sugerido pelo ecocardiograma (jato de regurgitação tricúspide com velocidade > 2,5 m/s), sendo confirmado pela mensuração direta da pressão arterial pulmonar (cateterismo cardíaco direito, que revela PSAP > 30 mmHg). Estratégias farmacológicas empregadas no tratamento da HP primária até o momento não se mostraram benéficas no contexto da AF: o *sildenafil*, por exemplo, aumenta a frequência de crises algicas sem reduzir a pressão arterial pulmonar de forma significativa!!! O prognóstico da HP na anemia falciforme é péssimo...

## 2.7 - Complicações Hepatobiliares

A **colelitíase** por cálculos de bilirrubinato de cálcio (“cálculos pretos”) é um comemorativo habitual das doenças hemolíticas crônicas, incluindo a AF. Até **70%** dos falcêmicos desenvolve este tipo de cálculo, que já pode estar presente na infância (ex.: há relatos de colelitíase aos três anos de vida)! Em 60% das vezes os cálculos de bilirrubinato de cálcio são radiopacos, aparecendo no RX simples de abdome (o que não acontece com cálculos de colesterol, que representam o tipo mais comum de cálculo biliar fora do contexto das doenças hemolíticas crônicas (**FIGURA 11**). Após o diagnóstico em geral se indica a colecistectomia videolaparoscópica, a fim de evitar a ocorrência de complicações como **colecistite** e **pancreatite aguda biliar**.



**Fig. 11:** Cálculo radiopaco em topografia de vesícula biliar (bilirrubinato de cálcio).

A vaso-oclusão no interior do parênquima hepático pode resultar em duas síndromes distintas: a **crise de sequestro hepático** (que, conforme explicado anteriormente, consiste numa queda abrupta da Hb acompanhada por hepatomegalia dolorosa, reticulocitose e hipovolemia) e a **crise hepatocelular aguda**. Esta última é uma espécie de “hepatite isquêmica microvascular” caracterizada por um aumento leve a moderado das enzimas (AST em torno de 300 U/l) e da bilirrubina sérica (que não ultrapassa 15 mg/dl). O quadro se resolve espontaneamente dentro de 3-14 dias, devendo ser abordado com as mesmas medidas de suporte comuns às demais crises vaso-oclusivas (hidratação, analgesia). No entanto, nos casos que evoluem com indícios de falência hepática (ex.: encefalopatia), deve-se realizar a transfusão de troca parcial (objetivando uma HbS < 30%).

## 2.8 - Complicações Geniturinárias

A **insuficiência renal terminal** é uma das principais disfunções orgânicas crônicas da AF. A média de idade ao diagnóstico gira em torno de 40 anos. Os níveis de creatinina sérica são curiosamente pouco sensíveis para detectar este problema: além de terem menos massa muscular, falcêmicos secretam mais creatinina no

túbulo proximal, o que faz com que este marcador demore muito a refletir a queda na TFG! Sinais de lesão renal estrutural, como HAS, hematúria, proteinúria e uma piora inexplicada da anemia (pela carência de eritropoietina) são indícios muito mais fidedignos do que a creatinemia para identificar os pacientes com probabilidade de já possuir IRC avançada. O uso regular de AINEs é fator contribuinte.

*Não se esqueça que a AF é uma das causas clássicas de insuficiência renal crônica com rins de tamanho normal ou aumentado!*

Uma alteração invariavelmente presente, inclusive nos portadores de traço falcêmico, é a **hipostenúria** (perda da capacidade de concentração urinária máxima). Na vigência de deprivação hídrica esses indivíduos desidratam com mais facilidade, já que não conseguem evitar a perda de água pela urina. O resultado é uma tendência à hipernatremia e à hipovolemia, eventos que podem desencadear as crises vaso-oclusivas em falcêmicos. A origem da hipostenúria é a seguinte: a medula renal é um ambiente altamente propício à ocorrência de afoçamento, por se tratar de uma região pouco vascularizada, com baixas tensões de oxigênio, além de ser naturalmente mais acidótica e hiperosmolar que o plasma. Falcêmicos e portadores de traço apresentam afoçamento ininterrupto na microcirculação medular renal, justificando o surgimento de múltiplos infartos teciduais que comprometem as estruturas aí presentes (como os túbulos coletores responsáveis pela concentração urinária).

Outra complicação clássica é a **necrose de papila**, que nada mais é do que um grau extremo de lesão medular renal (as papilas representam a porção mais distal e menos vascularizada da medula renal, justamente onde o afoçamento é máximo). Ela pode ocorrer de forma aguda e dramática, cursando com hematúria maciça associada à síndrome de cólica nefrética (obstrução ureteral por fragmentos de papila descamados) e pielonefrite (necessitando de antibioticoterapia + desobstrução urinária emergencial, com cateter duplo-J ou nefrostomia percutânea), ou pode ser assintomática, identificada por acaso em exames de urina (ex.: hematúria microscópica, presença de fragmentos de papila no sedimento urinário). Casos de macro-hematúria na AF inicialmente são abordados com repouso e hidratação oral. Se o problema persistir deve-se instituir hidratação venosa com solução hipotônica, diurético de alça e alcalinização urinária com bicarbonato de sódio e acetazolamida. Se ainda assim o paciente continuar com macro-hematúria importante pode-se administrar ácido épsilon-aminocaproico (inibidor da fibrinólise) e vasopressina, podendo-se tentar também a embolização arteriográfica. A nefrectomia figura como último recurso.

Por fim, entre 20-30% dos falcêmicos desenvolve proteinúria, sendo que uma fração desses indivíduos evolui com franca síndrome nefrótica. A lesão glomerular tipicamente associada à

AF é a **glomeruloesclerose segmentar focal** (GESF secundária). O mecanismo causal é a sobrecarga imposta pela hiperfiltração glomerular. Com a ocorrência de infartos renais cumulativos (pelo fenômeno de vaso-oclusão repetitiva da microcirculação) a massa de néfrons diminui paulatinamente, e os néfrons remanescentes vão sendo sobrecarregados. Chega-se a um ponto, no entanto, em que a própria sobrecarga desses néfrons é capaz de gerar lesão glomerular (GESF) de forma independente.

### SAIBA MAIS...

#### Carcinoma Medular Renal

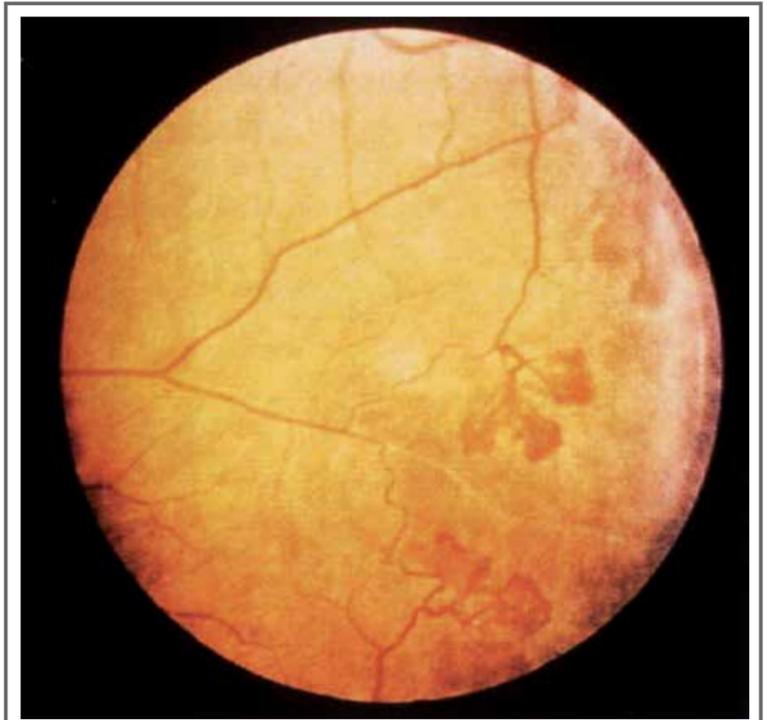
Um mistério intrigante diz respeito a esta rara forma de câncer: existe associação entre traço falcêmico e carcinoma de medula renal, porém, tal associação não é observada na anemia falciforme!!! Não há uma explicação satisfatória para este achado... Vale lembrar que a suspeita de câncer renal é aventada em pacientes que apresentam hematúria, perda ponderal e massa em flanco ou abdome.

**PRIAPISMO.** Definido como *uma ereção peniana sustentada e não relacionada ao desejo sexual*, afeta **até 42%** dos homens falcêmicos. O priapismo da AF é tipicamente isquêmico ou de “baixo fluxo”, sendo ocasionado pelo afoiçamento de hemácias e consequente vaso-oclusão nas veias de drenagem dos corpos cavernosos. A maioria dos casos tem início após uma ereção fisiológica: nas ereções o sangue é naturalmente represado dentro dos corpos cavernosos, o que em falcêmicos pode favorecer o afoiçamento em decorrência da estase sanguínea local e posterior hipóxia. A estase sanguínea prolongada no interior dos corpos cavernosos promove lesão isquêmica dessas estruturas... A dor geralmente aparece após as primeiras 4h de ereção sustentada, e se o quadro não se resolver em 36-72h existe risco de impotência sexual irreversível: a necrose dos corpos cavernosos, seguida de intensa fibrose, anula a viabilidade de novas ereções! A conduta preconizada é: **após 2h** de ereção involuntária o paciente deve procurar a emergência, recebendo *hidratação venosa e analgesia*. Se o quadro persistir por **mais de 4h** deve-se proceder à *aspiração percutânea dos corpos cavernosos*, podendo-se instilar *agonistas alfa-adrenérgicos* em seu interior. Priapismos refratários e com **> 12h** de duração devem ser tratados com *exsanguinotransfusão parcial* (visando uma HbS < 30%). Quadros recidivantes se beneficiam de HU ou programa de transfusão de troca parcial crônica. É possível ainda a criação cirúrgica de um *shunt* para ampliar a drenagem venosa dos corpos cavernosos. Nos indivíduos que desenvolveram impotência, pode-se implantar uma *prótese peniana*.

## 2.9 - Complicações Oculares

A retina é outro “órgão-alvo” da AF. A vaso-oclusão em seu território microvascular justifica os achados de tortuosidade vascular, fístulas arteriovenosas, hemorragias e aneurismas, além de neovascularização. Todo falcêmico deve rea-

lizar *fundoscopia anual* para acompanhamento, indicando-se a *angiografia com fluoresceína* para os casos com indícios de **retinopatia falcêmica**. Na presença de neovascularização (retinopatia proliferativa – **FIGURA 12**), está indicada a panfotocoagulação a laser.



**Fig. 12:** Retinopatia falcêmica proliferativa. Observe a presença de neovascularização e hemorragia.

## 2.10 - Complicações Esqueléticas

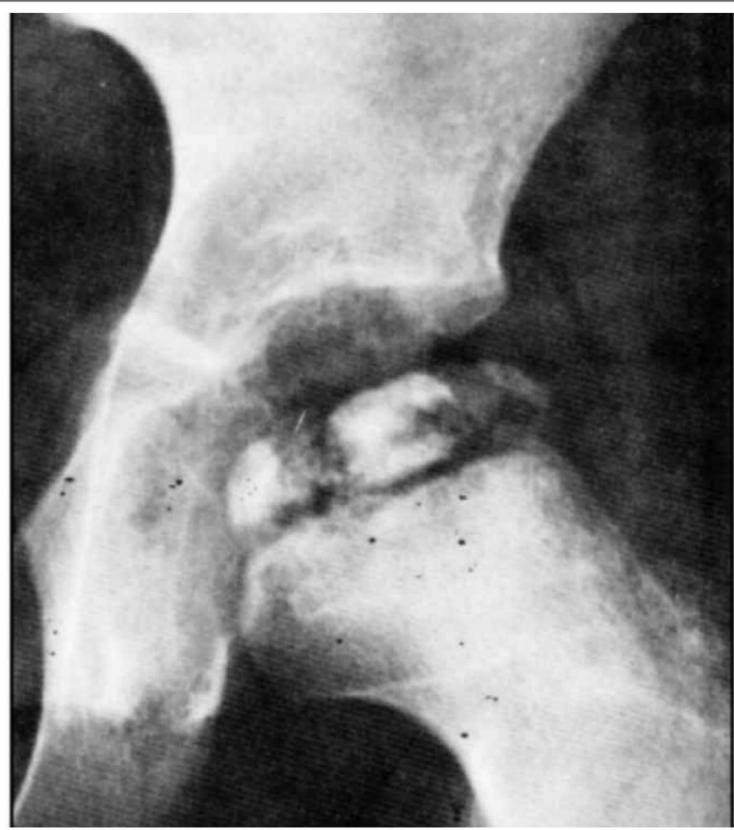
Diversas alterações esqueléticas podem ser causadas por diferentes mecanismos na AF. A **expansão da medula óssea vermelha** – em resposta à hemólise – produz deformidades como a turricefalia e a proeminência exagerada da fronte. A isquemia do osso cortical pode dar às vértebras um aspecto em “boca de peixe” (**FIGURA 13**). A **osteonecrose** (necrose asséptica ou avascular do osso) é outra complicação frequente, acometendo o fêmur (**FIGURA 14**), o úmero, os ossos cuboide das mãos e dos pés e os corpos vertebrais (que desenvolvem as típicas irregularidades “em degrau”). Como vimos, uma das primeiras manifestações da doença em crianças pequenas é a **síndrome mão-pé**, uma forma peculiar de crise vaso-oclusiva caracterizada por infartos isquêmicos nos ossos das extremidades. Vimos também que os falcêmicos são mais propensos à **osteomielite por Salmonella**. O surgimento de dor e edema articular pode ser justificado por infecção articular (artrite séptica), gota (artrite por cristal) e/ou inflamação dos tecidos moles periarticulares (“**periartrite falcêmica**”).

## 2.11 - Complicações Dermatológicas

**Úlceras cutâneas crônicas** provocam grande morbidade e complicam a vida de **25-75%** dos falcêmicos. Elas costumam ser bilaterais e predominam sobre as eminências maleolares (**FIGURA 15**). Osteomielite (polimicrobiana, com participação de anaeróbios), infecção sistêmica e tétano são complicações clássicas associadas às úlceras cutâneas falcêmicas... O tratamento é difícil e demorado, envolvendo repouso no leito, debridamento físico e químico, antibioticoterapia (sistêmica e tópica) e substâncias cicatrizantes (ex.: óxido de zinco). Múltiplas abordagens experimentais estão sendo estudadas (ex.: oxigenioterapia hiperbárica), ainda sem definições precisas da literatura.



**Fig. 13:** Vértebras em "boca de peixe".



**Fig. 14:** Osteonecrose da cabeça do fêmur.



**Fig. 15:** Úlcera cutânea crônica em paciente falcêmico.

## 2.12 - Complicações Cardíacas

O estado anêmico crônico que caracteriza a AF é compensado por um aumento sustentado do

débito cardíaco. Tal fenômeno resulta em dilatação das câmaras cardíacas, justificando a cardiomegalia e os sopros de regurgitação mitral e tricúspide tão frequentes na adolescência/idade adulta jovem dos falcêmicos. No ECG é comum encontrarmos sinais de hipertrofia ventricular e alterações inespecíficas da repolarização (segmento ST e onda T). A dilatação cardíaca se agrava com a idade, sendo inversamente proporcional aos níveis de hemoglobina... Assim, falcêmicos adultos geralmente têm baixa "reserva cardíaca", o que explica sua tendência a desenvolver congestão pulmonar em face à expansão volêmica intravenosa (o coração desses doentes "não manuseia bem o volume infundido", o que leva a um aumento das pressões de enchimento diastólico e edema de pulmão). A vaso-oclusão na circulação capilar intramiocárdica agrega um componente de microinfartos cumulativos na parede ventricular, contribuindo para a maior incidência de insuficiência cardíaca na medida em que o paciente envelhece. Outra complicação que agrava o quadro que acabamos de descrever é o surgimento de hipertensão arterial pulmonar, cuja consequência é a sobrecarga do ventrículo direito.

## 2.13 - Complicações Obstétricas

A gravidez em falcêmicas acarreta riscos tanto maternos quanto fetais, porém, o risco não é tão alto a ponto de proibir a gestação. A gestante falcêmica tem maior frequência de crises algicas, além de sua anemia crônica ser agravada pela maior demanda de ferro e ácido fólico e pela própria "anemia fisiológica da gravidez" (dilucional). O risco de infecções (ITU, pneumonia, endometrite) e pré-eclâmpsia também aumenta. Para o feto, a maior taxa de complicações se relaciona à vaso-oclusão placentária: há mais casos de abortamento espontâneo, restrição ao crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer, com aumento dos óbitos fetais. Falcêmicas devem ser acompanhadas por um especialista em gestação de alto risco, além do hematologista. Não existem medidas específicas comprovadamente eficazes em evitar a restrição ao crescimento intrauterino na AF... As hemotransfusões devem ser realizadas conforme as indicações habituais, acrescidas das seguintes indicações específicas: (1) antes da cesária; (2) pré-eclâmpsia; (3) gestação gemelar; (4) história prévia de morte perinatal. Se a hemoglobina estiver entre 8-10 g/dl (ou nas situações em que transfusões repetitivas são necessárias), o método transfusional deve ser a exsanguineotransfusão parcial.

O oxigênio é rapidamente extraído do sangue materno na circulação uteroplacentária, pois o sangue fetal é rico em HbF (uma hemoglobina que tem maior afinidade pelo  $O_2$ ). Por este motivo, a placenta é um alvo frequente de afoiçamento de hemácias, vaso-oclusão e infartos isquêmicos...

Em relação às medidas contraceptivas ainda não está totalmente claro se os anticoncepcionais que contêm estrogênio (mesmo em baixas

doses) aumentam ou não o risco de AVE em falcêmicas. Logo, é prudente evitá-los... As injeções trimestrais de medroxiprogesterona não aumentam o risco de AVE, porém, podem acelerar a perda de massa óssea, o que potencializaria a fragilidade esquelética secundária aos infartos ósseos... Desse modo, um dos métodos anticoncepcionais de escolha na AF é o uso de **Dispositivos Intrauterinos (DIU) sem estrogênio**.

## TRAÇO FALCÊMICO

O “traço” (heterozigose entre os genes  $\beta^S$  e  $\beta^A$  normal) é a *variante falcêmica* mais frequente na prática. Nas áreas malarígenas da África equatorial ele pode ser encontrado em até 30% da população. No Brasil, sua incidência varia entre 1 a cada 20 nascimentos, no Rio de Janeiro, e 1 a cada 80 nascimentos no Rio Grande do Sul.

Curiosamente, a eletroforese de hemoglobina desses indivíduos não mostra uma distribuição equilibrada entre HbS e HbA, isto é, a proporção de HbS é inferior a 50%... *Por que isso acontece?* Vamos entender agora.

### - INTERAÇÃO ENTRE AS CADEIAS $\beta^S$ E $\beta^A$

Sabemos que a hemoglobina é um *tetrâmero* composto por 4 cadeias de globina, cada uma delas dotada de um grupamento heme. A hemoglobina A1, fisiologicamente predominante, é composta por 2 cadeias  $\alpha$  e 2 cadeias  $\beta$ . Durante sua síntese, primeiro ocorre a formação de dímeros  $\alpha\beta$ , e depois os dímeros se combinam entre si. O que governa a formação dos dímeros iniciais é a *força eletrostática*, pois a cadeia  $\alpha$  tem carga positiva e a cadeia  $\beta$  tem carga negativa. Na presença do traço falcêmico a cadeia  $\beta^S$  compete com a cadeia  $\beta^A$  normal pela formação dos dímeros  $\alpha\beta$ ! A cadeia  $\beta^S$ , por ser menos eletronegativa, liga-se de forma mais lenta às cadeias alfa...

Como a cadeia  $\beta^A$  é mais eletronegativa, sua ligação com as cadeias  $\alpha$  é preferencial (e cerca de 2x mais rápida). Por tal motivo, na eletroforese de hemoglobina do portador de “traço falcêmico” a HbS constitui apenas 40% da hemoglobina total, e não 50%, como seria intuitivamente esperado. Nesta situação, quase todo o restante (cerca de 60%) é representado pela HbA1 normal... Evidentemente, a chance de polimerização e afoçamento é significativamente reduzida devido à menor proporção de HbS.

Em termos clínicos, portadores de traço falcêmico são essencialmente assintomáticos, não apresentando anemia ou crises vaso-oclusivas. Sua expectativa de vida é idêntica à da população geral, e não se esperam múltiplas disfunções orgânicas progressivas. Assim, a princípio não há necessidade de qualquer tipo de tratamento, mas existem certos cuidados especiais que não podem ser negligenciados...

Por exemplo: se um portador de traço for submetido a um ambiente com baixa tensão atmos-

férica de  $O_2$ , existe risco de *sequestro esplênico* (mesmo na vida adulta). Tal evento já foi bem documentado em pacientes que realizaram escaladas ou voos despressurizados a altas altitudes (acima de 10.000 pés, ou 3.000 metros). Voos comerciais geralmente têm pressão de  $O_2$  dentro da aeronave compatível com uma altitude de 8.000 pés, e por isso não representam risco para portadores de traço...

É válido lembrar que, mesmo ao nível do mar, portadores de traço – assim como os falcêmicos – desenvolvem lesão isquêmica da medula renal (região fisiologicamente hipóxica, acidótica e hiperosmolar do rim). A lesão medular renal se expressa pelo achado de *hipostenúria* no EAS (perda da capacidade de concentrar a urina maximamente)... Raramente estes indivíduos evoluem com *necrose de papila renal*, o que tende a ocorrer quando algum insulto orgânico promove hipoperfusão renal transitória (ex.: sepse)... Outra complicação associada ao traço (que, como vimos, não possui uma explicação definitiva) é o *carcinoma de medula renal*. Alguns autores descrevem ainda uma chance aumentada de infecção urinária na gestação e uma maior prevalência de hematúria.

Existe certa controvérsia a respeito dos potenciais riscos de portadores de traço falcêmico engajarem na prática de atividades físicas competitivas e vigorosas. Alguns relatos de morte súbita em atletas e recrutas militares foram inicialmente atribuídos à heterozigose AS... Todavia, parece que nestes casos a *causa mortis* na realidade foi o baixo grau de condicionamento físico aliado à existência de cardiopatias de base previamente não detectadas.

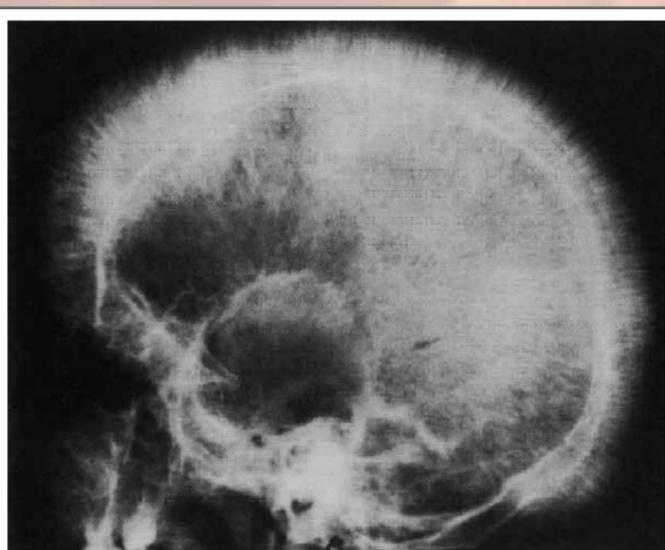
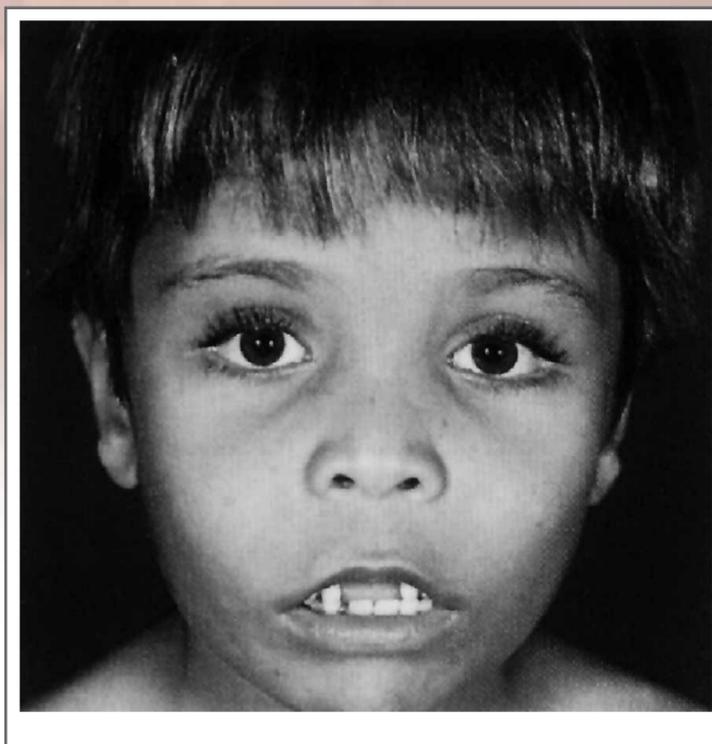
## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Daak AA et al. Effect of omega-3 (n-3) fatty acid supplementation in patients with sickle cell anemia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jan;97(1):37–44.
2. Darbari DS et al. What is the evidence that hydroxyurea improves health-related quality of life in patients with sickle cell disease? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:290–1.
3. Gillis VL et al. Management of an acute painful sickle cell episode in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012 Jun 27;344:e4063.
4. Kassim AA et al. Sickle cell disease, vasculopathy, and therapeutics. *Annu Rev Med.* 2013;64:451–66.
5. McCavit TL. Sickle cell disease. *Pediatr Rev.* 2012 May;33(5):195–204.
6. Tisdale JF et al. HCT for nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Jan;19(1 Suppl):S6–9.
7. Tripette J et al. Exercise-related complications in sick cell trait. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013 Jan 1;55(1):29–37.
8. Key NS et al. Sickle-cell trait: novel clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:418–22.
9. Hoffman, R et al. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churcill-Livingstone Elsevier, 2012.
10. Kaushansky, K et al. *Williams Hematology,* 9<sup>th</sup>

- ed. McGraw-Hill, 2016.
11. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
  12. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
  13. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
  14. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Roca, 2016.
  15. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
  16. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 332:1317, 1995.
  17. Platt, OS, Thorington, BD, Brambilla, DJ, et al. Pain in sickle cell disease: Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325:11.
  18. Bainbridge, R, Higgs, DR, Maude, GH, Serjeant, GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1985; 106:881.
  19. Miller, ST, Sleeper, LA, Pegelow, CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:83.
  20. Dover, GJ, Boyer, SH, Charache, S, Heintzelman, K. Individual variation in the production and survival of F cells in sickle-cell disease. *N Engl J Med* 1978; 299:1428.
  21. Nagel, RL, Ranney, HM. Genetic epidemiology of structural mutations of the beta-globin gene. *Semin Hematol* 1990; 27:342.
  22. Oner, C, Dimovski, AJ, Altay, C, et al. Sequence variations in the 5' hypersensitive site-2 of the locus control region of beta S chromosomes are associated with different levels of fetal globin in hemoglobin S homozygotes. *Blood* 1992; 79:813.
  23. Diop, S, Thiam, D, Cisse, M, et al. New results in clinical severity of homozygous sickle cell anemia, in Dakar, Senegal. *Hematol Cell Ther* 1999; 41:217.
  24. West, MS, Wethers, D, Smith, J, et al. Laboratory profile of sickle cell disease: A cross-sectional analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:893.
  25. Embury, SH, Dozy, AM, Miller, J, et al. Concurrent sickle-cell anemia and alpha-thalassemia: Effect on severity of anemia. *N Engl J Med* 1982; 306:270.
  26. McCurdy, PR. 32DFP and 51Cr for measurement of red cell life span in abnormal hemoglobin syndromes. *Blood* 1969; 33:214.
  27. West, MS, Wethers, D, Smith, J, Steinberg, M. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:893.
  28. Sherwood, JB, Goldwasser, E, Chilcote, R, et al. Sickle cell anemia patients have low erythropoietin levels for their degree of anemia. *Blood* 1986; 67:46.
  29. Singh, A, Eckardt, KU, Zimmermann, A, et al. Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. *J Clin Invest* 1993; 91:251.
  30. Jonsson, U, Roath, OS, Kirkpatrick, CI. Nutritional megaloblastic anemia associated with sickle cell states. *Blood* 1959; 14:535.
  31. Lopez, R, Shimizu, N, Cooperman, JM. Recurrent folic acid deficiency in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1971; 122:48.
  32. Lanzkowsky, P. Iron deficiency anemia. *Pediatr Ann* 1974; 3:6.
  33. Vichinsky, E, Kleman, K, Embury, S, Lubin, B. The diagnosis of iron deficiency anemia in sickle cell disease. *Blood* 1981; 58:963.
  34. Topley, JM, Rogers, DW, Stevens, MC, Serjeant, GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1981; 56:765.
  35. Emond, AM, Collis, R, Darvill, D, et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: Natural history and management. *J Pediatr* 1985; 107:201.
  36. Orringer, EP, Fowler, VG Jr, Owens, CM, et al. Case report: splenic infarction and acute splenic sequestration in adults with hemoglobin SC disease. *Am J Med Sci* 1991; 302:374.
  37. Pappo, A, Buchanan, GR. Acute splenic sequestration in a 2-month-old infant with sickle cell anemia. *Pediatrics* 1989; 84:578.
  38. Airede, AI. Acute splenic sequestration in a five-week-old infant with sickle cell disease [letter]. *J Pediatr* 1992; 120:160.
  39. Rao, SP, Miller, ST, Cohen, BJ. Transient aplastic crisis in patients with sickle cell disease. B19 parvovirus studies during a 7-year period. *Am J Dis Child* 1992; 146:1328.
  40. Serjeant, GR, Serjeant, GE, Thomas, PW, et al. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993; 341:1237.
  41. Saarinen, UM, Chorba, TL, Tattersall, P, et al. Human parvovirus B19-induced epidemic red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood* 1986; 67:1411.
  42. Charney, E, Miller, G. Reticulocytopenia in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1964; 107:450.
  43. Chernoff, AI, Josephson, AM. Acute erythroblastopenia in sickle cell anemia and infectious mononucleosis. *Am J Dis Child* 1951; 82:310.
  44. Petz, LD, Calhoun, L, Shulman, IA, et al. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion* 1997; 37:382.
  45. Smits, HL, Oski, FA, Brody, JI. The hemolytic crisis of sickle cell disease: The role of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1969; 74:544.
  46. Brozovic, M, Anionwu, E. Sickle cell disease in Britain. *J Clin Pathol* 1984; 37:1321.
  47. Brozovic, M, Davies, SC, Brownell, AI. Acute admissions of patients with sickle cell disease who live in Britain. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:1206.
  48. Powars, DR. Natural history of sickle cell disease—the first ten years. *Semin Hematol* 1975; 12:267.
  49. Baum, KF, Dunn, DT, Maude, GH, Serjeant, GR. The painful crisis of homozygous sickle cell disease. A study of the risk factors. *Arch Intern Med* 1987; 147:1231.
  50. Sidman, JD, Fry, TL. Exacerbation of sickle cell disease by obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:916.
  51. Ballas, SK, Lerner, J, Smith, ED, et al. Rheologic predictors of the severity of the painful sickle cell crisis. *Blood* 1988; 72:1216.
  52. Ballas, SK, Smith, ED. Red blood cell changes during the evolution of the sickle cell painful crisis. *Blood* 1992; 79:2154.
  53. Akinola, NO, Stevens, SM, Franklin, IM, et al. Rheological changes in the prodromal and established phases of sickle cell vaso-occlusive crisis. *Br J Haematol* 1992; 81:598.
  54. Akinola, NO, Stevens, SM, Franklin, IM, et al. Subclinical ischaemic episodes during the steady state of sickle cell anaemia. *J Clin Pathol* 1992; 45:902.
  55. Neely, CL, Wajima, T, Kraus, AP, et al. Lactic

- acid dehydrogenase activity and plasma hemoglobin elevations in sickle cell disease. *Am J Clin Pathol* 1969; 52:167.
56. Richardson, SG, Matthews, KB, Stuart, J, et al. Serial changes in coagulation and viscosity during sickle-cell crisis. *Br J Haematol* 1979; 41:95.
  57. Hassell, KL, Eckman, JR, Lane, PA. Acute multiorgan failure syndrome: A potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med* 1994; 96:155.
  58. Green, M, Hall, RJ, Huntsman, RG, et al. Sickle cell crisis treated by exchange transfusion. Treatment of two patients with heterozygous sickle cell syndrome. *JAMA* 1975; 231:948.
  59. Kumar, S, Powars, D, Allen, J, Haywood, LJ. Anxiety, self-concept, and personal and social adjustments in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1976; 88:859.
  60. Conyard, S, Krishnamurthy, M, Dosik, H. Psychosocial aspects of sickle-cell anemia in adolescents. *Health Soc Work* 1980; 5:20.
  61. Barrett, DH, Wisotzek, IE, Abel, GG, et al. Assessment of psychosocial functioning of patients with sickle cell disease. *South Med J* 1988; 81:745.
  62. Gil, KM, Abrams, MR, Phillips, G, Williams, DA. Sickle cell disease pain: 2. Predicting health care use and activity level at 9-month follow-up. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60:267.
  63. Thompson, RJ Jr, Gil, KM, Abrams, MR, Phillips, G. Stress, coping, and psychological adjustment of adults with sickle cell disease. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60:433.
  64. Dilworth-Anderson, P. The importance of grandparents in extended-kin caregiving to black children with sickle cell disease. *J Health Soc Policy* 1994; 5:185.
  65. Platt, OS, Rosenstock, W, Espeland, MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med* 1984; 311:7.
  66. Stevens, MC, Maude, GH, Cupidore, L, et al. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 1986; 78:124.
  67. Olambiwonnu, NO, Penny, R, Frasier, SD. Sexual maturation in subjects with sickle cell anemia: Studies of serum gonadotropin concentration, height, weight, and skeletal age. *J Pediatr* 1975; 87:459.
  68. Alleyne, SI, Rauseo, RD, Serjeant, GR. Sexual development and fertility of Jamaican female patients with homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1981; 141:1295.
  69. Singhal, A, Gabay, L, Serjeant, GR. Testosterone deficiency and extreme retardation of puberty in homozygous sickle-cell disease. *West Indian Med J* 1995; 44:20.
  70. Abbasi, AA, Prasad, AS, Ortega, J, et al. Gonadal function abnormalities in sickle cell anemia. Studies in adult male patients. *Ann Intern Med* 1976; 85:601.
  71. Dada, OA, Nduka, EU. Endocrine function and haemoglobinopathies: relation between the sickle cell gene and circulating plasma levels of testosterone, luteinising hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in adult males. *Clin Chim Acta* 1980; 105:269.
  72. Landefeld, CS, Schambelan, M, Kaplan, SL, Embury, SH. Clomiphene-responsive hypogonadism in sickle cell anemia. *Ann Intern Med* 1983; 99:480.
  73. Buchanan, GR. Infection. In: *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*, Embury, SH, Hebbel, RP, Mohandas, N, et al (Eds), Raven Press, New York, 1994.
  74. Bjornson, AB, Lobel, JS. Direct evidence that decreased serum opsonization of *Streptococcus pneumoniae* via the alternative complement pathway in sickle cell disease is related to antibody deficiency. *J Clin Invest* 1987; 79:388.
  75. Overturf, GD. Infections and immunizations of children with sickle cell disease. *Adv Pediatr Infect Dis* 1999; 14:191.
  76. Wong, WY, Powars, DR, Chan, L, et al. Polysaccharide encapsulated bacterial infection in sickle cell anemia: a thirty year epidemiologic experience. *Am J Hematol* 1992; 39:176.
  77. Overturf, GD, Powars, D, Baraff, LJ. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1977; 131:784.
  78. Zarkowsky, HS, Gallagher, D, Gill, FM, et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1986; 109:579.
  79. Greene, JR, Polk, OD, Castro, O. Fulminant pneumococcal sepsis in an adult with sickle-cell anemia [letter]. *N Engl J Med* 1984; 311:674.
  80. Olopoenia, L, Frederick, W, Greaves, W, et al. Pneumococcal sepsis and meningitis in adults with sickle cell disease. *South Med J* 1990; 83:1002.
  81. Vichinsky, EP, Styles, LA, Colangelo, LH, et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1997; 89:1787.
  82. Vichinsky, E, Hurst, D, Earles, A, et al. Newborn screening for sickle cell disease: Effect on mortality. *Pediatrics* 1988; 81:749.
  83. Ward, J, Smith, AL. Hemophilus influenzae bacteremia in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1976; 88:261.
  84. Powars, D, Overturf, G, Turner, E. Is there an increased risk of Haemophilus influenzae septicemia in children with sickle cell anemia?. *Pediatrics* 1983; 71:927.
  85. Barrett-Connor, E. Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 106 patients and a review of medicine. *Medicine* 1971; 50:97.
  86. Robinson, MG, Watson, RJ. Pneumococcal meningitis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1966; 274:923.
  87. Poncz, M, Kane, E, Gill, F. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Etiology and clinical correlates. *J Pediatr* 1985; 107:861.
  88. Givner, LB, Luddy, RE, Schwartz, AD. Etiology of osteomyelitis in patients with major sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1981; 99:411.
  89. Bennett, OM, Namnyak, SS. Bone and joint manifestations of sickle cell anaemia. *J Bone Joint Surg [Br]* 1990; 72:494.
  90. Syrogiannopoulos, GA, McCracken, GH Jr, Nelson, JD. Osteoarticular infections in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 1986; 78:1090.
  91. Anand, AJ, Glatt, AE. Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:211.
  92. Sarnaik, AS, Lusher, JM. Neurological complications of sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4:386.
  93. Liu, JE, Gzesh, DJ, Ballas, SK. The spectrum of epilepsy in sickle cell anemia. *J Neurol Sci* 1994; 123:6.
  94. Moser, FG, Miller, ST, Bello, JA, et al. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: A report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:965.
  95. Adams, RJ, McKie, VC, Hsu, L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339:5.

# AS TALASSEMIAS



**Fig. 1:** Criança de descendência libanesa, com betatalassemia major. Observe à esquerda o fâscies talassêmico, com proeminência dos maxilares. À direita, a radiografia de crânio mostra o sinal clássico "hair-on-end".

**A**s talassemias são desordens hereditárias que têm como característica básica uma deficiência na síntese das cadeias de globina. Elas possuem um espectro clínico amplo de apresentação, variando desde indivíduos inteiramente assintomáticos até crianças com anemia grave, deformidades ósseas e destruição acelerada de células vermelhas...

As talassemias não eram reconhecidas até 1925, quando um pediatra de Detroit, Thomas Cooley, descreveu uma síndrome em uma criança descendente de italianos, caracterizada por anemia profunda, esplenomegalia e deformidades ósseas.

Desta época até os dias de hoje, esta hemoglobinopatia foi cada vez mais estudada e o seu reconhecimento, tanto pelo clínico quanto pelo pediatra, é de fundamental importância para o tratamento precoce das formas graves, para o aconselhamento genético de casais e para a identificação de indivíduos com as formas brandas, manifestadas somente por achados laboratoriais.

As talassemias são classificadas de acordo com o tipo de cadeia globínica deficiente. Os tipos mais conhecidos são as betatalassemias (deficiência na produção de cadeias beta) e as alfatalassemias (deficiência na produção de cadeias alfa).

## BETATALASSEMIAS

### PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

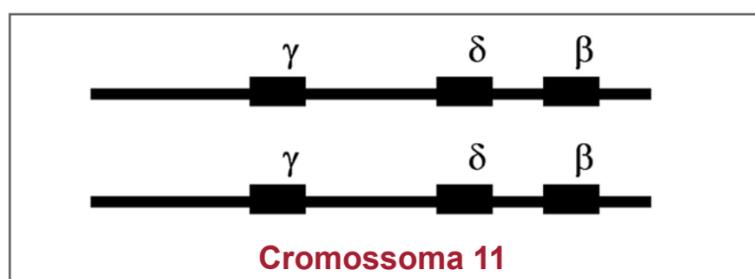
A betatalassemia é a forma mais comum de talassemia no Brasil, sendo a terceira hemoglobinopatia registrada (menos prevalente que a anemia falciforme e a hemoglobinopatia SC). A prevalência do gene betatalassêmico no Rio de Janeiro encontra-se em torno de 0,15%, sendo esse percentual bem mais elevado nas áreas de colonização italiana de nosso país (São

Paulo e Região Sul). A maioria dos pacientes é descendente de **italianos** ou gregos, mas a doença também é relatada em indivíduos negros. No mundo, grande parte dos casos se concentra nos países do Mediterrâneo, como a Grécia e a ilha de Chipre, onde prevalência do gene betatalassêmico é de 5-15%. A doença também é identificada, com uma certa frequência, no norte da África, bem como nos países do Oriente Médio e nos negros dos EUA.

### MECANISMOS GENÉTICOS

A betatalassemia é caracterizada por uma diminuição ou ausência na síntese de cadeias beta de globina. O gene defeituoso apresenta geralmente mutações pontuais (troca, acréscimo ou deleção de um ou dois nucleotídeos) envolvendo a regulação ou expressão do gene produtor da cadeia beta.

O gene da cadeia **beta**, ou  $\beta$ , de globina está presente no cromossoma 11, juntamente com os genes das outras cadeias globínicas não alfa, isto é, a cadeia **delta** ou  $\delta$  (forma adulta) e a cadeia **gama** ou  $\gamma$  (forma fetal). Os genes dessas três cadeias globínicas compõem o chamado haplótipo do grupamento betaglobínico. Veja a **figura**.



Existem pelo menos 200 tipos de mutação envolvidos com as betatalassemias, embora cerca de 20 deles respondem por 80% dos casos mundiais. Não vem ao caso agora sabermos a nomenclatura de cada uma dessas 200 mutações (aliás, de nenhuma delas...). Contudo, é importante termos em mente que cada etnia (ex.: mediterrânea) possui apenas algumas poucas dessas mutações (três ou quatro)...

As diversas mutações só podem determinar dois tipos de gene betatalassêmico: (1) um gene totalmente incapaz de produzir cadeia beta (**gene  $\beta^0$** ); e (2) um gene que produz uma pequena quantidade de cadeia beta (**gene  $\beta^+$** ), mas inferior ao normal. Ainda dentro do gene  $\beta^+$ , existem subtipos que produzem mais ou menos cadeia beta (ex.: o gene  $\beta^+$  mediterrâneo produz menos cadeia beta do que o gene  $\beta^+$  africano, do negro). O gene normal da cadeia beta é representado como **gene  $\beta$** .

Assim, os genótipos possíveis de encontrar são:  $\beta/\beta$  (pessoa normal),  $\beta^0/\beta^0$  e  $\beta^+/\beta^+$  (homozigotos),  $\beta^0/\beta^+$  (duplo heterozigoto),  $\beta^0/\beta$  e  $\beta^+/\beta$  (heterozigotos).

Vejamos o que acontece...

Em um extremo, os *homozigotos* para o gene  $\beta^0$  (genótipo  $\beta^0/\beta^0$ ) não produzem absolutamente nenhuma cadeia beta, e os duplos heterozigotos (genótipo  $\beta^0/\beta^+$ ) produzem pouquíssima cadeia beta. O paciente desenvolve a **betatalassemia major** (anemia de Cooley), um quadro de extrema gravidade e letalidade, dependente de hipertransfusão para a sobrevivência (este é considerado o fenótipo mais grave da doença). No extremo oposto, os *heterozigotos* para o gene  $\beta^0$  ou  $\beta^+$  (genótipo  $\beta^0/\beta$  ou  $\beta^+/\beta$ ) apresentam a chamada **betatalassemia minor** ou “traço talassêmico”. Um gene (ex.: o gene paterno) produz cadeia beta normalmente, enquanto o outro (ex.: o gene materno) não produz ou produz menos esta cadeia... Estes indivíduos são totalmente assintomáticos, embora tenham típicas alterações nos índices hematimétricos do hemograma (ver adiante).

Os *homozigotos* para o gene  $\beta^+$  (genótipo  $\beta^+/\beta^+$ ) costumam dar origem à **betatalassemia intermedia**, um quadro moderadamente grave de talassemia, mas não dependente da hipertransfusão. Raramente, o genótipo heterozigoto  $\beta^0/\beta$  pode cursar com uma espécie de betatalassemia intermédia “mais branda”, assim como o genótipo  $\beta^+/\beta^+$  também pode se apresentar como uma betatalassemia major “menos grave” que a  $\beta^0/\beta^0$  e a  $\beta^0/\beta^+$ , especialmente quando o gene  $\beta^+$  é do tipo mediterrâneo.

**No geral, a gravidade da anemia e do quadro clínico é dependente da quantidade total de cadeia beta produzida pelos dois alelos (paterno e materno).**

## FISIOPATOLOGIA

O que acontece quando a cadeia beta está em quantidade reduzida ou ausente nas células eritroides? Duas consequências sobrevêm: (1) diminui a síntese de hemoglobina, promovendo **microcitose**, **hipocromia** e anemia; (2) sobram cadeias alfa no citoplasma do eritroblasto. As cadeias alfa livres são completamente insolúveis e precipitam no citoplasma da célula. O seu efeito tóxico culmina na destruição dos eritroblastos na própria medula óssea, um processo chamado **eritropoiese ineficaz**. Na betatalassemia major, somente

15-30% dos eritroblastos escapam da destruição medular!!

Os poucos que sobrevivem originam hemácias “defeituosas”: além de microcíticas e hipocrômicas, estas hemácias contêm corpúsculos de inclusão (remanescentes de cadeia alfa), que as tornam suscetíveis aos macrófagos do baço, explicando a hemólise extravascular crônica.

Em resumo: a anemia é consequência ao mesmo tempo da redução da síntese de hemoglobina, da eritropoiese ineficaz e da hemólise crônica extravascular.

Ainda há um outro problema... A eritropoiese ineficaz acaba estimulando (por um mecanismo desconhecido) a absorção intestinal de ferro, levando à *hemossiderose* (ou hemocromatose), mesmo na ausência da reposição inadvertida de sulfato ferroso. Este é o fenômeno da **hemocromatose eritropoética**.

## QUADRO CLÍNICO E LABORATÓRIO

### 1- Betatalassemia Major (Anemia de Cooley)

O tipo mais clássico desenvolve-se no homozigoto para o gene  $\beta^0$  ( $\beta^0/\beta^0$ ), embora possa ocorrer este fenótipo com as combinações  $\beta^0/\beta^+$  e  $\beta^+/\beta^+$  mediterrâneo. A ausência completa (ou quase completa) de cadeia beta, permite a formação de uma quantidade expressiva de complexos de cadeia alfa que irão provocar a destruição celular. Como até os **3-6 meses** de idade a hemoglobina predominante é a HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ), não há necessidade de cadeia beta: não há como “sobrar” cadeias alfa, uma vez que elas se ligam quase todas às cadeias gama, para formar HbF.

A partir dessa faixa etária, a doença se instala com anemia grave (Hb entre **3,0-5,0 g/dl**) e icterícia. O ritmo acelerado de destruição de células eritroides (tanto na medula, quanto na periferia) estimula fortemente (por intermédio da eritropoietina renal) a proliferação e maturação dos eritroblastos (hiperplasia eritroide). Como consequência, há uma grande expansão da medula óssea (mais do que em qualquer outra anemia), levando às clássicas *deformidades ósseas* talassêmicas, a saber: proeminência dos maxilares (“fácies talassêmico” ou “fácies de esquilo” – **FIGURA 1**), aumento da arcada dentária superior, com separação dos dentes e bossa frontal.

Enquanto as reservas metabólicas são utilizadas para a expansão do *eritron*, outras funções, como o crescimento, desenvolvimento e resposta imunológica ficam prejudicadas. Por isso, *baixa estatura* torna-se uma regra, bem como disfunção endócrina, inanição e suscetibilidade a infecções. Pela hemólise crônica, as crianças talassêmicas estão sujeitas à litíase biliar (cálculos de bilirrubinato de cálcio) e a úlceras maleolares.

A **hepatoesplenomegalia** é um achado clássico. As talassemias estão entre as causas de

esplenomegalia de grande monta... O aumento dessas vísceras se dá (1) pela hemólise crônica (hiperplasia reticuloendotelial); e (2) pela **eritropoiese extramedular** (o intenso estímulo à hiperplasia dos eritroblastos faz com que o baço e o fígado retomem a sua produção de células eritroides, tal como na vida fetal).

A *radiografia de crânio* pode revelar os aspectos clássicos da expansão medular – **FIGURA 1**: adelgaçamento da cortical, alargamento da cavidade medular e a imagem do “*hair-on-end*”, ou “cabelos na extremidade”. Na *radiografia de mão*, notamos também adelgaçamento cortical, com expansão dos espaços entre as trabéculas ósseas.

As crianças que recebem hemotransfusão esporádica, evitando a morte precoce por anemia, continuam mantendo os efeitos deletérios da hiperplasia eritroide exagerada: *deficit* importante de crescimento e desenvolvimento, deformidades ósseas e infecções recorrentes. Acabam falecendo de complicações na primeira década de vida.

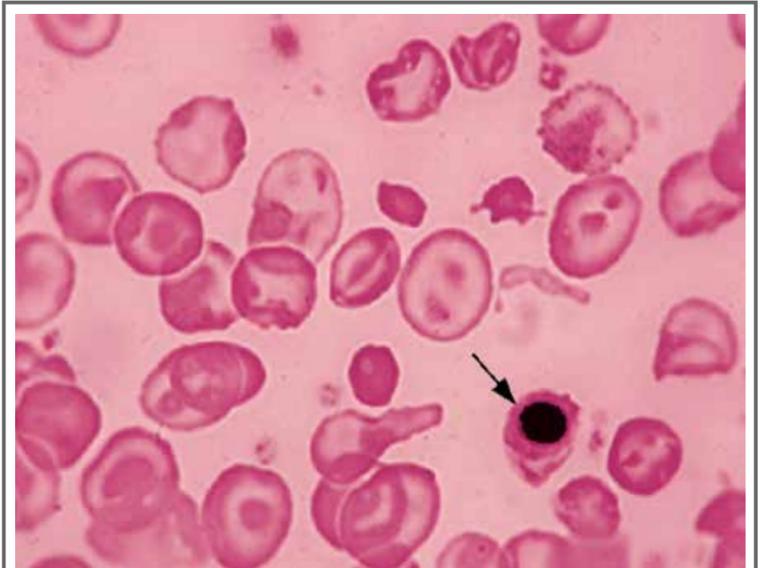
Com a instituição da terapia com hipertransfusão regular (ver adiante), objetivando-se uma Hg entre 11-13 g/dl, as complicações acima citadas podem ser evitadas, permitindo um crescimento adequado e uma qualidade de vida mais razoável, pelo menos até os 15-17 anos de idade. Há uma importante redução da hepatoesplenomegalia. Outro problema então se manifesta...

As transfusões repetidas durante longos anos levam à sobrecarga de ferro no organismo, provocando **hemocromatose transfusional**. Lembre-se de que o paciente já havia acumulado ferro por aumento da absorção intestinal (hemocromatose eritropoiética). O ferro se acumula em diversos órgãos e tecidos, provocando morte de células e disfunção orgânica. Os mais afetados são: fígado, sistema endócrino, pele, coração. O quadro clínico é marcado por agravamento da hepatoesplenomegalia, coloração “bronzada” da pele, hipogonadismo, *diabetes mellitus* e insuficiência cardíaca congestiva refratária. O paciente acaba por falecer por arritmias cardíacas ou falência cardíaca ainda numa idade jovem. Com o início precoce da terapia quelante de ferro (ver adiante), a sobrevida média pode chegar aos 31 anos.

## Laboratório

Os achados laboratoriais são de uma anemia grave, **microcítica** e **hipocrômica**, com VCM entre **48-72 fL** e CHCM entre **23-32 g/dl**. As alterações características de hemólise extravascular encontram-se presentes: hiperbilirrubinemia indireta, aumento do LDH, redução da haptoglobina, reticulocitose. Como a anemia não é exclusivamente pela hemólise, o índice de reticulócitos é de apenas **5-15%**, menor do que o esperado para a gravidade da anemia. O hemograma pode apresentar leucocitose neutrofilica, mas a plaquetometria está normal. O esfregaço do sangue periférico é bastante rico.

Há uma intensa anisopoiquilocitose, com predomínio de hemácias microcíticas e hipocrômicas e de **hemácias em alvo** (leptócitos). A **eritroblastose** é marcante, decorrente da hiperplasia eritroide exagerada – **FIGURA 2**. A fragilidade osmótica das hemácias em alvo está reduzida, pois a sua superfície é maior proporcionalmente ao seu volume (oposto ao que acontece com os microsferócitos).



**Fig. 2:** Sangue periférico na betatalassemia major. Observe a anisopoiquilocitose, com hemácias em alvo, hipocrômicas e um eritroblasto (“hemácia nucleada”) – seta.

Os eritroblastos na periferia (“hemácias nucleadas”), correspondem a mais de 10% da contagem leucocitária, ou mais de 200/mm<sup>3</sup>. Eventualmente, o hematologista se surpreende com a contagem extrema de 50.000-100.000 eritroblastos por mm<sup>3</sup>. A hematoscopia também pode revelar hemácias com *pontilhado basofílico* (tal como na anemia sideroblástica e no saturnismo).

## 2- Betatalassemia Intermedia

A betatalassemia intermedia é um quadro mais brando que o descrito para a anemia de Cooley, pois estes pacientes possuem uma produção intermediária de cadeia beta pelos seus eritroblastos. Frequentemente, o diagnóstico é feito na adolescência ou fase adulta. São indivíduos cronicamente anêmicos, com Hg na faixa entre **6-9g/dl** (Ht entre 18-27%), deformidades ósseas características, icterícia intermitente, episódios de litíase biliar recorrente e esplenomegalia moderada. O crescimento, desenvolvimento e fertilidade estão preservados.

A absorção de ferro intestinal também está aumentada (3-10 vezes em relação ao normal), por um mecanismo semelhante ao da talassemia major. Os sinais e sintomas da hemossiderose só aparecem após os 30 anos, a não ser quando é prescrito sulfato ferroso inadvertidamente ao paciente, quando o médico julga tratar-se de uma anemia ferropriva... Nesse caso, o acúmulo de ferro é bastante acelerado pela iatrogenia!

## Laboratório

Os achados dos índices hematimétricos e na hematoscopia do sangue periférico são idênticos aos da betatalassemia major. O que as diferencia é o grau de anemia.

### 3- Betatalassemia Minor

A principal importância da talassemia minor na prática médica é o seu reconhecimento como entidade benigna. O clínico não deve confundir a talassemia minor (e nem a intermedia) com anemia ferropriva!!

Esses pacientes são **heterozigotos** para o gene  $\beta^+$  ( $\beta^+/\beta$ ) ou para o gene  $\beta^0$  ( $\beta^0/\beta$ ). A talassemia minor também é referida como “traço talassêmico”.

Se dois indivíduos com talassemia minor tiverem prole, a chance de terem um filho com betatalassemia major ( $\beta^0/\beta^0$  ou  $\beta^0/\beta^+$ ) ou intermedia ( $\beta^+/\beta^+$ ) é de **25%**. O risco de talassemia major na prole está presente se ambos os pais forem heterozigotos para o gene  $\beta^0$  ou um dos pais tiver o gene  $\beta^0$  e o outro tiver o gene  $\beta^+$ . O risco de talassemia intermedia (ao invés de major) geralmente ocorre quando ambos os pais têm o gene  $\beta^+$ . O risco do casal com “traço talassêmico” ter filhos genotipicamente normais ( $\beta/\beta$ ) também é de **25%**, enquanto o de nascer com “traço talassêmico” ( $\beta^0/\beta$  ou  $\beta^+/\beta$ ) é de **50%**...

O paciente é assintomático, sendo o seu problema descoberto acidentalmente no seu hemograma. Alguns possuem uma anemia discreta (Hb > 10 g/dl), outros não apresentam anemia. Os grandes marcadores desta entidade são a **microcitose** (VCM entre **60-75 fL**) e a **hipocromia** (HCM entre **18-21pg**). O sangue periférico contém **hemácias em alvo** e **pontilhado basofílico**.

## DIAGNÓSTICO

O exame padrão-ouro para o diagnóstico das betatalassemias (e o único capaz de confirmá-las) é a **Eletroforese de Hemoglobina**. Este exame quantifica proporcionalmente os tipos de hemoglobina presentes no homogeneizado de hemácias do paciente. Como vimos em capítulos passados, o normal de um adulto é 97% de HbA1, 2% de HbA2 e 1% de HbF.

Nas betatalassemias, como há menos cadeias beta (ou simplesmente não há), as hemoglobinas formadas por outras cadeias não alfa sobressaem, como a HbA2 e a HbF. Valores de HbA2 entre **3,5 a 8%** são característicos.

O percentual de HbF depende do grau de deficiência da cadeia beta: na forma major, esse percentual pode ultrapassar 90%, enquanto que na forma minor, pode ser normal ou levemente elevado.

## T RATAMENTO

### 1- Betatalassemia Major

O tratamento se baseia na **Hipertransfusão Crônica**. Esta terapia controla a hiperplasia eritroide desordenada, por retirar o estímulo anêmico à produção renal de eritropoietina.

Além disso, está se fornecendo hemácias com hemoglobina normal (HbA) ao paciente, justamente o que está faltando a ele. A hipertransfusão é feita na dose de 5-10 ml/kg a cada **3-5 semanas**, com o objetivo de manter a hemoglobina média de 12 g/dl e mínima de 10 g/dl. Para reduzir as reações hemolíticas (aloimunização) e febris, o Banco de Sangue dá preferência a sangue de doadores da mesma etnia, além de usar hemácias leucodepletadas (filtro de leucócitos).

Com esse tratamento, as crianças recuperam o crescimento e desenvolvimento, reduzem o risco a infecções e controlam a hepatoesplenomegalia. Ou seja: melhora da qualidade de vida e redução da mortalidade. Elas chegam até a adolescência sem muitos problemas. A reposição de ácido fólico 1 mg/dia é rotineira.

A **esplenectomia** é recomendável sempre que as necessidades de transfusão aumentarem mais de 50% em um ano ou ultrapassem 200 ml/kg/ano. Toda criança candidata deve ter pelo menos 6-7 anos de idade e deve ser imunizada (antes da cirurgia eletiva) para pneumococo, hemófilo tipo B e meningococo.

O maior problema passa a ser a **hemocromatose secundária** (transfusional). A terapia com *deferroxamina*, um quelante do ferro parenteral, representa a abordagem clássica. A via de administração é subcutânea, infundida em 12h (por meio de um dispositivo próprio), com a dose variando de 1,5-2,5 g/dia, cinco vezes por semana. Ver **FIGURA 3**. Atualmente, no entanto, tem-se preferido um novo quelante de ferro: o **deferasirox** (20-30 mg/kg/dia), que pode ser feito pela via oral, com os mesmos benefícios.



**Fig. 3:** Aplicação da deferroxamina, através de uma bomba própria, que infunde a solução no subcutâneo em 12h.

A avaliação da sobrecarga de ferro e a resposta à terapêutica aos quelantes deve ser feita através de dosagens seriadas da ferritina, ferro sérico e saturação da transferrina e quantificação de ferro no parênquima hepático (biópsia hepática e/ou ressonância magnética). A ferritina sérica deve permanecer < 1.000 ng/ml. Os efeitos adversos do tratamento incluem alterações visuais, tinido e disfunção renal, reversíveis com a suspensão dos quelantes.

**Transplante alogênico de medula (células-tronco):** esta terapia tem excelentes resultados

na betatalassemia major, quando indicada corretamente. As crianças sem hepatomegalia e fibrose periportal, com uma boa adesão à terapia quelante de ferro (classe I), apresentam uma chance de sobrevida longa livre de doença (considerado “cura”) acima de **90%**. Aquelas que apresentam hepatomegalia **ou** fibrose periportal (classe II), essa taxa cai para 80%. As que têm hepatomegalia e fibrose periportal (classe III), a chance passa a ser inferior a 50%. Neste último caso, o transplante, a princípio, não está indicado.

## 2- Betatalassemia Intermedia e Minor

Os pacientes com betatalassemia intermedia devem ser acompanhados, para uma avaliação contínua de seus sintomas, função cardíaca e sinais de sobrecarga de ferro. A reposição de ácido fólico 1 mg/dia está indicada. Mesmo sem transfusões, muitos pacientes evoluem com hemocromatose (por aumento da absorção intestinal de ferro). As hemotransfusões estão indicadas para os sintomáticos e para aqueles com sinais de insuficiência cardíaca. A terapia quelante de ferro está indicada quando a ferritina sérica é superior a 1.000 ng/ml. Pode-se tentar um quelante oral, recentemente aprovado, denominado deferiprona (*Ferriprox*) ou a própria deferoxamina.

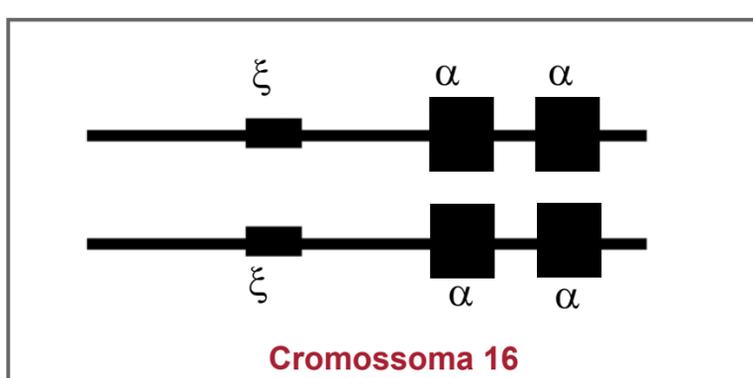
A talassemia minor não exige tratamento, somente orientação e **aconselhamento genético**. Se for possível, devem-se estudar as mutações do casal, para saber se o tipo de gene é  $\beta^0$  ou  $\beta^+$  e, portanto, as chances do filho ter talassemia major ou intermedia.

## ALFATALASSEMIAS

### PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

O gene da alfatalassemia tem uma elevada concentração em localidades no sudeste da Ásia e na China, bem como em populações originárias da costa oeste da África (negros). A doença também é encontrada esporadicamente na Índia, Oriente Médio, Itália, Grécia e nordeste da Europa. Nos demais países a doença é rara, porém, evidências recentes apontam para um aumento crescente em sua prevalência, devido, principalmente, às migrações internacionais.

### MECANISMOS GENÉTICOS



Existem quatro genes da cadeia alfa de globina, dispostos no cromossomo 16, dois alelos em

cada braço cromossomial. Enquanto que as betatalassemias ocorrem por mutações pontuais qualitativas nos genes beta, as alfatalassemias são decorrentes de **deleção** de um ou mais genes alfa.

Os genótipo normal dos quatro genes alfa é representado da seguinte forma:  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ . Este código é aproveitado para representar os genótipos alfatalassêmicos:

$\alpha\alpha/\alpha\_$  (1 deleção) Carreador assintomático  
 $\alpha\alpha/\_ \_$  (2 deleções) Alfatalassemia minor (heterozigoto  $\alpha^0$ )  
 $\alpha\_/\alpha\_$  (2 deleções) Alfatalassemia minor (homozigoto  $\alpha^+$ )  
 $\alpha\_/\_ \_$  (3 deleções) Doença da HbH  
 $\_ \_/\_ \_$  (4 deleções) Hidropsia fetal

O alelo  $\alpha^0$  (representado por  $\_ \_$ ) é a deleção de ambos os genes alfa de um braço cromossomial. O alelo  $\alpha^+$  (representado por  $\alpha\_$ ) é a deleção de apenas um gene alfa de um braço cromossomial. Como veremos adiante, os sintomas da doença só se manifestam com 3 deleções (doença da HbH) ou 4 deleções (hidropsia fetal). Um casal com alfatalassemia minor (ou “traço talassêmico alfa”), dependendo do genótipo, pode ou não ter um filho com hidropsia fetal. Analise o genótipo e veja por quê: o casal heterozigoto  $\alpha^0$  ( $\alpha\alpha/\_ \_$ ) tem uma chance de 25% de ter um filho com hidropsia fetal, enquanto que o casal homozigoto  $\alpha^+$  ( $\alpha\_/\alpha\_$ ) nunca terá um filho com esta doença...

Nos EUA, os negros americanos têm uma prevalência de 15% do gene da alfatalassemia, porém a doença manifesta é raríssima. Isto vem do seguinte fato: o genótipo daqueles que têm alfatalassemia minor é do tipo ( $\alpha\_/\alpha\_$ ), ou seja, homozigotos  $\alpha^+$ .

### FISIOPATOLOGIA E CLÍNICA

#### 1- Hidropsia Fetal

A ausência completa de cadeias alfa (genótipo  $\_ \_/\_ \_$ ) é incompatível com a vida extrauterina. O resultado é um natimorto ou um nascimento de um bebê com hidropsia fetal, rapidamente fatal. A única cadeia que substitui a cadeia alfa é a  $\xi$  (da hemoglobina embrionária), ativa somente até a vida fetal. Nesse momento, torna-se essencial a síntese de cadeias alfa, para produzir HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Sem nenhuma cadeia alfa, as cadeias gama se juntam, formando tetrameros  $\gamma_4$ , denominados **Hb Barts**. Essa hemoglobina é muito ávida por  $O_2$ , não sendo possível a entrega do precioso gás para os tecidos do feto. A anemia e hipóxia grave provocam falência cardíaca e edema fetal (hidropsia).

#### 2- Doença da Hemoglobina H

A ausência de três genes (genótipo  $\alpha\_/\_ \_$ ) permite o nascimento da criança sem maiores problemas, mas já com anemia. O quadro clínico se desenvolve tal como uma talassemia intermedia, com hemólise extravascular e mo-

derada eritropoiese ineficaz. Os pacientes chegam à fase adulta sem necessidade de hemotransfusões. Apresentam esplenomegalia e uma anemia moderada microcítica hipocrômica.

A sobra de cadeias beta não possui o efeito tóxico grave das cadeias alfa livres (como nas betatalassemias). Forma-se um tetrâmero de cadeias beta ( $\beta_4$ ), denominado **HbH**. Esta última pode se precipitar nas hemácias, aparecendo no esfregaço do sangue periférico, corado pelo azul brilhante de cresil, como um pontilhado eritrocítico.

### 3- Alfatalassemia menor

São pacientes assintomáticos, mas com microcitose e hipocromia no hemograma. O valor médio do VCM é de 72 fL e do CHM, de 31 g/dl. O diagnóstico é suspeitado com exames de check-up. A principal preocupação é de saber o genótipo e a possibilidade de ter filhos com hidropsia fetal ou doença da HbH.

### DIAGNÓSTICO

A eletroforese de hemoglobina pode confirmar o diagnóstico em casos de hidropsia fetal (forma mais grave), ao mostrar a Hb Barts e ausência completa de HbA. A doença da HbH também é diagnosticada por esse exame: o percentual de HbH detectado varia entre 5-40%. A HbA2 e a HbF estão proporcionalmente normais ou reduzidas (ao contrário das betatalassemias).

A alfatalassemia menor é mais difícil de diagnosticar. Indivíduos com microcitose entre 70-80 fL, sem anemia, com laboratório do ferro

normal e eletroforese de hemoglobina normal provavelmente possuem alfatalassemia menor. O diagnóstico deve ser confirmado por estudo genético. Este último tem importância no aconselhamento genético de casais portadores.

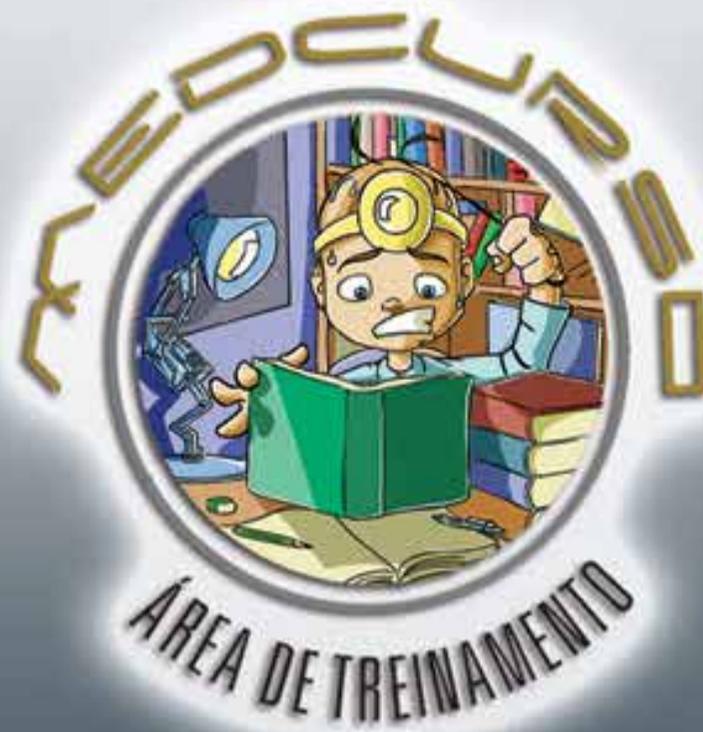
O diagnóstico precoce da hidropsia fetal já é possível a partir da 10ª semana de gestação, através de biópsia do viló coriônico com realização de teste genético no material coletado.

### T RATAMENTO

O tratamento só está indicado na doença da HbH, sendo semelhante àquele preconizado para a betatalassemia intermedia, observando-se as indicações de hemotransfusão, quelação de ferro e esplenectomia. A reposição de ácido fólico 1 mg VO/dia está sempre indicada.

### SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. *Frédéric BP, David JW. The  $\alpha$ -Thalassemias. N Engl J Med 2014;371:1908-16.*
2. *Forget BG et al. Classification of the disorders of hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Feb 1;3(2):a011684.*
3. *Higgs DR et al. Thalassaemia. Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):373-83.*
4. *Schoorl M et al. Efficacy of advanced discriminating algorithms for screening on iron deficiency anemia and beta thalassemia trait: a multicenter evaluation. Am J Clin Pathol. 2012 Aug;138(2):300-4.*
5. *Borgna-Pignatti C et al. Complications of thalassemia major and their treatment. Expert Rev Hematol. 2011 Jun;4(3):353-66.*
6. *Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:456-62.*



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: [medgrupo@medgrupo.com.br](mailto:medgrupo@medgrupo.com.br) que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

# SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO BOTÃO **GABARITO**



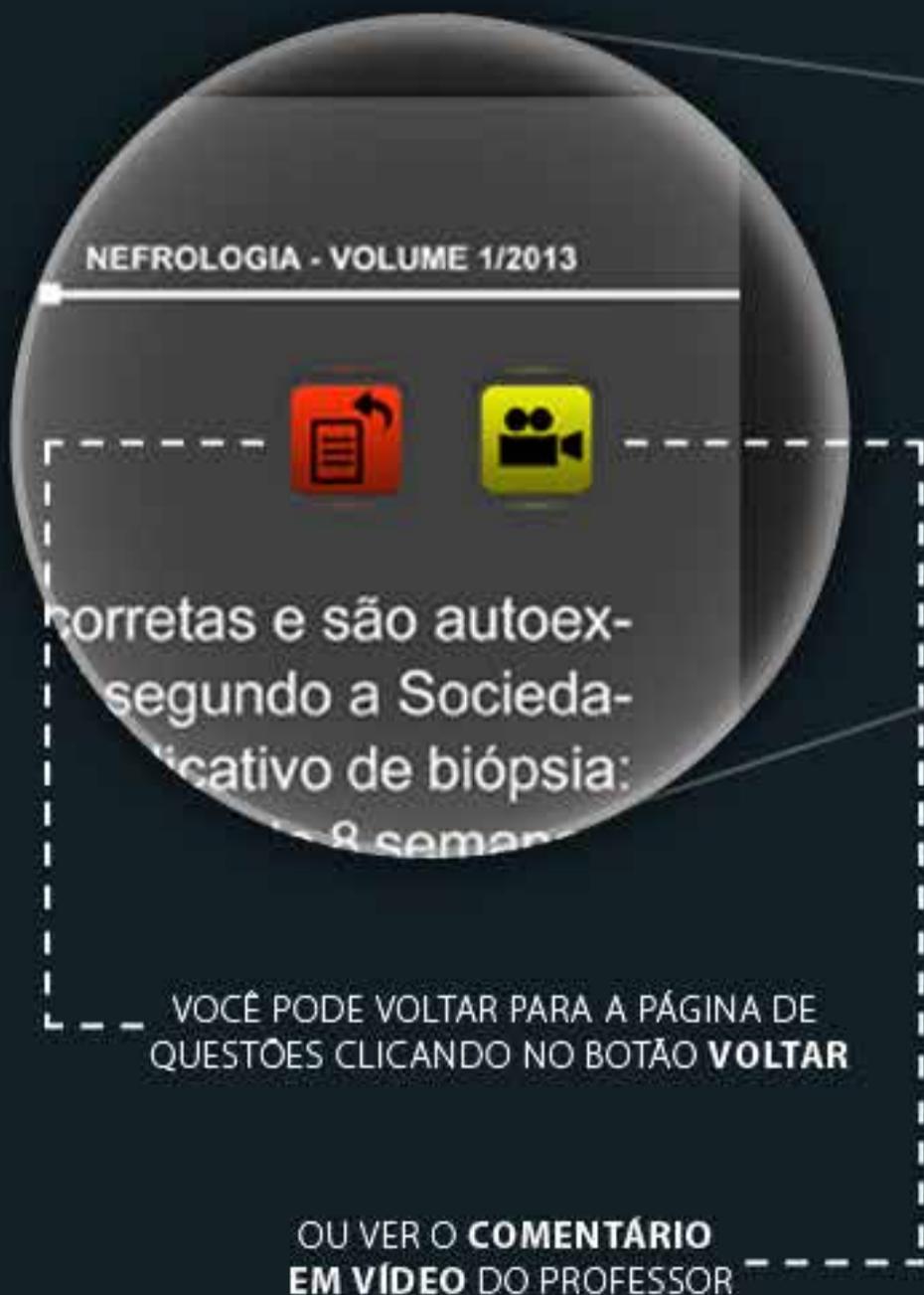
O **GABARITO** SERÁ EXIBIDO DESTA FORMA



# SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

1 – Paciente de oito meses com diagnóstico de anemia falciforme desde os 3 meses de idade. Há 4 dias apresentou coriza e febre não medida, e há 2 dias a mãe refere que a mão direita e o pé “inchou”. A mãe refere que já fez compressas no local, mas não obteve melhora e como a criança está muito chorosa, procurou o pronto-socorro pediátrico. Ao exame físico: regular estado geral, descorado 2+/4+, hidratado, afebril, icteríco +/4+, murmúrio vesicular presente sem ruídos adventícios, bulhas rítmicas normofonéticas a 2 tempos com sopro sistólico ++, fígado no rebordo costal direito, baço palpável a 0,5 cm do rebordo costal esquerdo. Hemograma: Hb: 8,0 g/dl; leucócitos: 18.500/mm<sup>3</sup> (3% bastões, 50% segmentados, 2% eosinófilos, 0% basófilos, 42% linfócitos, 3% monócitos); plaquetas: 270.000/mm<sup>3</sup>; reticulócitos: 4,5%. Qual o seu diagnóstico?

- Síndrome torácica aguda.
- Crise aplástica.
- Crise hiper-hemolítica.
- Crise vaso-oclusiva dolorosa.
- Sequestro esplênico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ**

2 – Menino, 5 anos, foi atendido em serviço de emergência apresentando disúria e medicado, após realizar exames, com sulfametoxazol + trimetoprima. Dois dias após iniciar a medicação apresentou icterícia, retornando à emergência. Exames laboratoriais: Hemoglobina = 9 g/dl; reticulocitose; exame de urina: hemoglobinúria. O mecanismo fisiopatológico desta doença é:

- Alteração na forma das hemácias.
- Reação imunomediada.
- Lesão de membrana celular.
- Doença microangiopática.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

3 – Menina de 18 meses, com diagnóstico de doença falciforme, é trazida ao pronto atendimento pela mãe com quadro de febre (37,8°C), tosse produtiva e coriza há dois dias. Ao exame físico, a criança apresenta-se em regular estado geral; muito pálida; Tax. = 37°C; FC = 148 bpm; FR = 48 irpm; ausculta cardíaca e respiratória sem alterações. O abdome é doloroso à palpação, sem sinal de irritação peritoneal e o baço é palpável a 4 cm do RCE. O diagnóstico mais provável, a alteração esperada no hemograma e a conduta adequada são, respectivamente:

- Sepse; leucocitose; antibioticoterapia venosa.
- Pneumonia; leucocitose; antibioticoterapia venosa.
- Crise aplásica; anemia grave com reticulocitose; transfusão de concentrado de hemácias.
- Sequestro esplênico; anemia com reticulocitose, transfusão de concentrado de hemácias.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE RIO DE JANEIRO – RJ**

4 – Um efeito benéfico do uso de hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme é:

- Reduzir o número de granulócitos.
- Aumentar a contagem de reticulócitos.
- Diminuir o risco de eventos hemorrágicos.
- Acelerar a remoção de hemácias defeituosas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP**

5 – Paciente de 26 anos procura ambulatório para mostrar exames realizados. Nega queixas, patologias ou hospitalizações prévias. Dentre os exames, há eletroforese de hemoglobinas, que mostra: hemoglobina A1 = 62%; hemoglobina A2 = 2%; hemoglobina F = 1% e hemoglobina S = 35%. Quanto a esse caso, é CORRETO afirmar:

- Trata-se de doença do traço falciforme, deve haver anemia leve e poucos sintomas.
- Trata-se, provavelmente, de doença falciforme, e a persistência de hemoglobina fetal faz com que haja poucos sintomas.
- Trata-se de doença falciforme em sua forma *minor*, e pode nem haver anemia.
- Trata-se de traço falciforme, não configura doença, e orientação genética deve ser feita.
- Trata-se de doença do traço falciforme, e a hidroxiureia deve ser usada para prevenir crises álgicas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP**

6 – Menino com 4 anos de idade tem diagnóstico de anemia falciforme e é levado ao pronto-socorro com quadro agudo de febre e queda importante nos níveis de hemoglobina, caracterizado como episódio aplásico. O agente viral mais frequentemente envolvido nesses episódios, potencialmente fatais, é o:

- Vírus de Epstein-Barr.
- Citomegalovírus.
- Vírus herpes-simples.
- Hantavírus.
- Parvovírus B19.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**FACULDADE DE MEDICINA DO ABC – SP**

7 – Paciente masculino, 40 anos, com anemia hemolítica adquirida, teste de *Coombs* direto negativo. Qual dos testes laboratoriais citados abaixo você solicitaria para a investigação etiológica da anemia?

- Dosagem da enzima G6PD.
- Dosagem de haptoglobina sérica.
- Curva de fragilidade osmótica.
- Citometria de fluxo do sangue para pesquisa de clone HPN (Hemoglobinúria Paroxística Noturna).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**

(ACESSO DIRETO 1)

**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE****SUS - SÃO PAULO - SP**

8 - Considere as seguintes alterações eritrocitárias:

- I. Hemácias em gota ou dacriócitos;
- II. Hemácias em alvo ou leptócitos;
- III. Acantócitos;
- IV. Corpúsculos de Howell-Jolly.

	Asplenia	Fibrose Medular	Hepatopatia	Hemoglobinopatia C
A	II	III	I	IV
B	I	II	III	IV
C	IV	III	II	I
D	II	I	IV	III
E	IV	I	III	II

A correta relação entre as alterações eritrocitárias e distúrbios clínicos é:

- a) (VER IMAGEM)
- b) (VER IMAGEM)
- c) (VER IMAGEM)
- d) (VER IMAGEM)
- e) (VER IMAGEM)

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**

(ACESSO DIRETO 1)

**IRMANDADE DA SANTA CASA DE****MISERICÓRDIA DE SÃO CARLOS - SP**

9 - Menino de 10 anos tem anemia crônica desde a infância, caracterizada por importante hipocromia e microcitose.

Ele é uma criança com baixa estatura, apresenta hepato e esplenomegalia, ossos faciais proeminentes, especialmente maxila e fronte. Assinale a alternativa CORRETA:

- a) O esfregaço do sangue periférico revelará esferócitos.
- b) O manejo desse paciente deve incluir suplementação de ferro.
- c) Hemocromatose pode ser uma complicação futura.
- d) A causa desta desordem é a deleção da cadeia da  $\alpha$ -globina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**

(ACESSO DIRETO 1)

**INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - RJ**

10 - Pré-escolar de três anos foi levado ao ambulatório para reavaliação de tratamento de anemia iniciado há 6 meses.

A mãe não refere melhora da sonolência e da palidez cutâneo-mucosa muito embora esteja administrando diariamente sulfato ferroso conforme prescrição médica. O hemograma de controle mantém Hb: 9 mg/dl, microcitose, hipocromia e índice de anisocitose normal. Baseado no caso clínico acima responda: qual é o diagnóstico CORRETO deste paciente?

- a) Anemia por deficiência de folato.
- b) Anemia de doença crônica.
- c) Anemia ferropriva.
- d) Talassemia *minor*.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**

(ACESSO DIRETO 1)

**FUNDAÇÃO JOÃO GOULART****HOSPITAIS MUNICIPAIS - RJ**

11 - Um paciente com pneumonia desenvolve icterícia à custa de bilirrubina indireta. Trata-se provavelmente de:

- a) Hemólise e infecção por *Mycoplasma*.
- b) Anemia hemolítica e infecção por Pneumococo.
- c) Anemia hemolítica e infecção por *Haemophilus*.
- d) Anemia megaloblástica e infecção por *Chlamydia*.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**

(ACESSO DIRETO 1)

**PROCESSO SELETIVO****UNIFICADO - MG**

12 - Nos casos de anemia hemolítica é frequente encontrar:

- a) Níveis séricos aumentados de Desidrogenase Láctica (DHL) e diminuídos de haptoglobina.
- b) Aumento do nível sérico de haptoglobina ou redução do nível sérico de Desidrogenase Láctica (DHL).
- c) Níveis séricos de Desidrogenase Láctica (DHL) e haptoglobina aumentados.
- d) Níveis séricos de Desidrogenase Láctica (DHL) reduzidos e sem alterações da haptoglobina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**

(ACESSO DIRETO 1)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DE PORTO ALEGRE - RS**

13 - Menino negro, de 9 meses de idade, foi trazido à consulta por palidez e anemia. Ao exame, apresentava icterícia, mucosas hipocoradas, taquicardia e baço palpável a 3 cm abaixo do rebordo costal esquerdo. Na revisão da história familiar, o pai e o tio foram esplenectomizados por condição semelhante na adolescência. O quadro abaixo reproduz os resultados do hemograma.

Hemoglobina	5,2 g/dl
Hematócrito	15,5%
VCM	80 fl
RDW	17%
Reticulócitos	15,2%
Presença de esferócitos, policromofilia e anisocitose	

Leucócitos totais	12.500/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	53%
Eosinófilos	1%
Basófilos	0%
Monócitos	5%
Linfócitos	41%
Plaquetas	440.000/mm <sup>3</sup>

Qual a hipótese diagnóstica mais provável?

- a) Anemia hemolítica autoimune.
- b) Esferocitose hereditária.
- c) Anemia falciforme.
- d) Talassemia.
- e) Síndrome hemolítico-urêmica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**

(ACESSO DIRETO 1)

**ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO****RIO GRANDE DO SUL - RS**

14 - Um paciente com palidez e icterícia, que tem ao exame laboratorial: Hb = 9%, reticulócitos &gt; 2, aumento sérico de bilirrubina indireta e bilirrubina direta normal e DHL aumentada, deve ser classificado com anemia:

- a) Falciforme.
- b) Hemolítica.
- c) Sideroblástica.
- d) Mielodisplásica.
- e) Megaloblástica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR

15 – Qual das seguintes drogas anti-hipertensivas, mais comumente, podem levar ao quadro de anemia hemolítica?

- Alfametildopa.
- Betabloqueadores.
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina.
- Bloqueadores dos canais de cálcio.
- Diuréticos de alça.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016  
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL

16 – Assinale o conjunto de sinais e sintomas que geralmente estão presentes nas anemias hemolíticas na infância:

- Anemia, icterícia, esplenomegalia, hemoglobinúria e reticulocitose.
- Icterícia, petéquias, hepatomegalia, esplenomegalia e reticulocitose.
- Adenomegalia, icterícia, esplenomegalia, equimoses e reticulocitopenia.
- Hematúria, esplenomegalia, prurido, adenomegalia e anemia.
- Anemia, icterícia, equimoses, petéquias e reticulocitopenia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
DE GOIÁS – GO

17 – Quais são as duas situações clínicas mais frequentes na hemoglobinopatia SC em relação à hemoglobinopatia SS homocigótica?

- Esplenomegalia e insuficiência cardíaca.
- Colelitíase e úlceras maleolares.
- Priapismo e osteomielite por *Salmonella sp.*
- Retinopatia e necrose de cabeça de fêmur.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PRESIDENTE DUTRA – MA

18 – Menino de 2 anos de idade é trazido pela mãe ao pronto atendimento com quadro de febre, prostração e dor nas articulações de início há dois dias. Ao exame físico, a criança apresenta-se com choro intenso, pálido, taquipneico, taquicárdico, edema de mãos e punhos. A mãe relata que seu filho sempre teve anemia e já recebeu duas transfusões de sangue. Assim, pode afirmar-se que:

- A informação da mãe não ajuda a definir o diagnóstico, portanto, deve ser ignorada.
- Deve-se pensar em esferocitose hereditária como principal hipótese diagnóstica.
- A doença falciforme deve ser considerada como provável hipótese diagnóstica.

d) O quadro clínico não permite pensar em uma hipótese diagnóstica.

e) A principal hipótese é a doença de Kawasaki.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016  
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL  
DO PARÁ SANTARÉM – PA

19 – Sobre a anemia falciforme, é INCORRETO afirmar que:

- Os sintomas geralmente aparecem na segunda metade do primeiro ano de vida da criança.
- Na síndrome mão-pé as crises de dor podem ocorrer nos ossos das mãos e dos pés, causando inchaço, dor e vermelhidão no local.
- A crise vaso-oclusiva é a mais frequente da doença falciforme causada pela obstrução de pequenos vasos sanguíneos pelos glóbulos vermelhos em forma de foice.
- O principal agente na osteomielite é a *Salmonella*.
- A prevalência média na anemia falciforme é de 1 para 380 nascidos vivos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016  
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO  
ESTADO DE PERNAMBUCO – PE

20 – Uma paciente lúpica foi atendida na emergência, com queixas de fraqueza progressiva nos últimos dias, associada à dispneia aos esforços e icterícia. Os exames iniciais mostraram anemia importante, com contagem de leucócitos e plaquetas normais, elevação de DHL e bilirrubina indireta e testes de *Coombs* positivo. Qual das alterações abaixo mais provavelmente será observada no esfregaço periférico dessa paciente?

- Esquizócitos.
- Hemácias falcizadas.
- Corpúsculos de Howell-Jolly.
- Megaloblastose com neutrófilos plurissegmentados.
- Microesferócitos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016  
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

21 – As anemias hemolíticas imunes resultam da destruição precoce das hemácias devido à ação da resposta imunológica humoral, podendo ser intra ou extravasculares. Assinale a opção CORRETA:

- Existem anticorpos quentes e frios que independente da causa coexistem na mesma situação clínica.
- A hemólise intravascular é sempre mediada por um anticorpo do tipo IgG.
- Nas anemias hemolíticas secundárias, as doenças linfoproliferativas B estão associadas à baixa imunidade do paciente.
- Anemias hemolíticas aloimunes estão associadas à doença hemolítica perinatal e às reações transfusionais incompatíveis.
- Para as anemias hemolíticas, o teste de *Coombs* direto resulta sempre positivo.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE – RN**

22 – Um pré-escolar com anemia discreta, hemácias hipocrômicas e microcíticas e poiquilocitose, vem recebendo ferro em dose terapêutica para anemia ferropriva, há vários meses, sem melhora. Sabendo-se que o resto do exame físico é normal, o principal diagnóstico diferencial é:

- a) Leucemia. c) Traço talassêmico.  
b) Anemia falciforme. d) Esferocitose hereditária.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SUS – RORAIMA – RR**

23 – Paciente do sexo feminino, negra, 17 anos de idade, admitida no serviço de emergência com quadro de dor óssea intensa. Ao exame clínico: icterícia, ausência de esplenomegalia. Esfregaço de sangue periférico mostra hemácias alongadas. De acordo com o caso clínico descrito, considere as seguintes afirmativas:

- I. A eletroforese de hemoglobina pode demonstrar a presença de hemoglobina S.  
II. A hidroxiureia pode ser usada como tratamento para essa doença.  
III. Geralmente ocorre um defeito quantitativo da hemoglobina.  
IV. Essa doença é causada por uma substituição do ácido glutâmico pela arginina na posição 6 da globina beta.  
V. As infecções bacterianas são frequentes nessa doença.  
Assinale a alternativa CORRETA:

- a) Somente as afirmativas IV e V são verdadeiras.  
b) Somente as afirmativas I, II e V são verdadeiras.  
c) Somente as afirmativas II e III são verdadeiras.  
d) Somente as afirmativas I, II, III e IV são verdadeiras.  
e) Somente as afirmativas I, III, IV e V são verdadeiras.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC**

24 – Em relação ao diagnóstico diferencial das anemias na criança e no adolescente, analise as afirmativas abaixo.

- I. Na triagem neonatal para hemoglobinopatias, o resultado FAS define o diagnóstico de doença falciforme.  
II. A presença de microcitose pode estar relacionada à anemia por deficiência de ferro, às talassemias e às doenças crônicas.  
III. Na presença de contagem de reticulócitos diminuída, deve-se pensar nas anemias hipoproliferativas.  
IV. No recém-nascido a termo e com peso adequado, é menor a incidência de anemia ferropriva abaixo dos 6 meses de idade.  
V. O baço pode estar aumentado nas anemias hemolíticas e no hiperesplenismo.

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) Todas as afirmativas estão corretas.  
b) Somente as afirmativas II, III e IV estão corretas.  
c) Somente as afirmativas III, IV e V estão corretas.  
d) Somente as afirmativas I, IV e V estão corretas.  
e) Somente as afirmativas II, III, IV e V estão corretas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

25 – Menino com 2 anos de idade, mulato, deu entrada em pronto-socorro com quadro de febre e dispneia há 3 dias, queda do estado geral e palidez cutâneo-mucosa. Antecedentes pessoais: nascido de parto normal a termo, peso: 2.950 g, aleitamento materno exclusivo até os 4 meses. Refere tratamento de anemia com sulfato ferroso desde os 2 meses de idade sem melhora. Filho único de pais saudáveis. Ao exame: regular estado geral, gemente, descorado (+++/++++), acianótico, anictérico. AR: FR: 42 irpm; murmúrio vesicular diminuído em base direita com estertores difusos. ACV: FC: 124 bpm. Bulhas rítmicas em 2 tempos, normofonéticas, com sopro sistólico (+/+6). SGI: abdome normotenso, fígado 1 cm RCD, baço a 3 cm RCE. Ruídos hidroaéreos presentes e normoativos. SN: sem sinais meníngeos. Solicitados exames: radiografia de tórax: opacificação do terço médio e inferior do pulmão direito. Hemograma: hemoglobina: 6,0 g/dl, microcitose e hipocromia; glóbulos brancos: 21.200/mm<sup>3</sup> (1% metamielócitos, 18% bastões, 51% segmentados e 30% linfócitos). Presença de granulações tóxicas e microvacúolos; reticulócitos: 4%; plaquetas: 394.000/mm<sup>3</sup>. Eletroforese de hemoglobina: S: 94%, A2: 5%, fetal: 1%. Com base na história e exames mostrados acima, qual a causa da anemia do paciente?

- a) S/beta-“zero” talassemia.  
b) Anemia secundária à pneumonia.  
c) Anemia falciforme.  
d) Anemia ferropriva.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SUS – SÃO PAULO – SP**

26 – Um homem de 27 anos tem em seu histórico médico, no decorrer de vários anos, os seguintes dados: priapismo, colelitíase, osteomielite, acidente vascular encefálico, hipertensão pulmonar, úlceras em membros inferiores, retinopatia proliferativa e insuficiência renal. É provável que este paciente seja tratado com:

- a) Imunoglobulina e dexametasona.  
b) Insulina e captopril.  
c) Plasmaférese e aspirina.  
d) Prednisona e azatioprina.  
e) Folato e hidroxiureia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****PUC – SOROCABA – SP**

27 – Em qual das doenças hemolíticas citadas abaixo o teste de fragilidade osmótica contribui efetivamente para o diagnóstico?

- a) Talassemia.  
b) Deficiência de G6PD.  
c) Esferocitose.  
d) Doença falciforme.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****PUC – SOROCABA – SP**

28 – Maria Beatriz, com 25 anos, admitida no pronto atendimento com queixas de dispneia aos mínimos esforços, palidez e, ao exame, icterícia. O hemograma mostrou glóbulos vermelhos = 1.000.000/mm<sup>3</sup>; hemoglobina = 3,5 g%; hematócrito = 11%; VCM = 110 fl e HCM = 35 pg; reticulócitos = 15%; leucócitos = 9.500/mm<sup>3</sup> e plaquetas = 170.000/mm<sup>3</sup>. No sangue periférico, presença de microesferócitos. O diagnóstico mais provável e o teste confirmatório são:

- Anemia megaloblástica e dosagem de vitamina B12.
- Anemia hemolítica autoimune e teste de *Coombs* direto.
- Anemia megaloblástica e dosagem de ácido metilmalônico e homocisteína.
- Anemia hemolítica autoimune e teste de *Coombs* indireto.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO JOÃO GOULART****HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ**

29 – Jovem, 20 anos de idade, chega ao consultório, com história de fadiga e tolerância reduzida aos esforços, dor óssea, dor torácica e febrícula. Ao exame: mucosas hipocoradas, discreta icterícia e pele cor acinzentada. O diagnóstico mais provável é:

- Leucemia mieloide crônica.
- Leucemia linfóide aguda.
- Anemia hipoproliferativa da insuficiência renal.
- Anemia falciforme.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA****DE BELO HORIZONTE – MG**

30 – Paciente de 22 anos, portador de anemia falciforme, iniciou quadro de dor em membros, de forma progressiva, até procurar atendimento médico no Pronto Atendimento (PA). Internado para tratamento de crise vaso-oclusiva, evoluiu com dor em hemitórax esquerdo, tosse, dispneia e temperatura de 38,8°C. Gasometria arterial em ar ambiente: pH: 7,34; pO<sub>2</sub>: 54 mmHg; pCO<sub>2</sub>: 40 mmHg; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 20 mmol/L; lactato: 2,9; SO<sub>2</sub> = 90%; hemoglobina: 7,2 mg/L. Realizada radiografia de tórax, que evidenciou opacidades em lobo médio e superior à direita e em lobo inferior esquerdo. Considerando o quadro clínico descrito, assinale a alternativa CORRETA:

- O tratamento da crise vaso-oclusiva consiste em hidratação, oxigenoterapia e analgesia, preferencialmente, com meperidina nos casos de crise algica por anemia falciforme.
- O tratamento, segundo consensos terapêuticos, envolve a administração de antibióticos, hidratação, suporte de oxigênio e corticoide.

c) O tratamento, após internado o paciente em terapia intensiva, deve ser com antibiótico, hidratação, analgesia, transfusão de concentrado de hemácias, além de suporte ventilatório.

d) O tratamento deve ser por hiper-hidratação com soluções de salina a 0,9% ou glicose a 5%, a 3 ml/kg/h que é fundamental no tratamento da dor e da crise vaso-oclusiva, devendo permanecer por 24 horas após a melhora da dor.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL MATERNIDADE****THEREZINHA DE JESUS – MG**

31 – Pré-escolar de 3 anos e meio, portador de anemia falciforme, foi levado à emergência de um hospital. Apresentava dor abdominal intensa, palidez e prostração. Ao exame físico, estava hipotenso, palidez cutânea, Tax.: 38,3°C, icterícia de esclera, taquicárdico, taquipneico, fígado a 1 cm RCD e baço a 4 cm RCE. Qual a hipótese diagnóstica mais provável?

- Hepatite A.
- Septicemia.
- Sequestro esplênico.
- Crise aplástica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE****SUS – BAHIA – BA**

32 – Menina, 7 anos de idade, negra, residente em zona rural, chega ao ambulatório de referência com história de anemia crônica, é encaminhada para avaliação. Há queixa de inapetência, cansaço fácil e anorexia. A história familiar é desconhecida, tendo em vista que fora adotada quando nasceu. Refere dor frequente em membros inferiores que não a impedem de deambular. Sem outras queixas. O exame físico mostra regular estado geral, ativa, hidratada, afebril, sem alterações em dados vitais. Peso: 22 kg; mucosas descoradas ++/++++, sem adenomegalias. Ausculta cardíaca apresenta sopro holossistólico classificado com II/VI, audível em focos da base do coração. Ausculta respiratória e restante do exame segmentar sem alterações. Traz exames que mostram hematócrito: 24,6%, hemoglobina: 8,2/dl e RDW: 24%, com presença de drepanócitos em sangue periférico. Indique o diagnóstico:

**Questão discursiva**

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 2)



**INSTITUTO DE CARDIOLOGIA**  
**DO RIO GRANDE DO SUL – RS**

33 – Na anemia falciforme, as manifestações clínicas agudas decorrentes de vaso-oclusão são:

- Crises algicas, acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, priapismo.
- Crises algicas, anemia, priapismo, insuficiência cardíaca.
- Acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, úlcera de pele.
- Crises algicas, acidente vascular cerebral, insuficiência renal.
- Priapismo, síndrome torácica aguda, úlcera de pele, insuficiência cardíaca.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC**

34 – Qual é o teste laboratorial útil no diagnóstico da anemia falciforme?

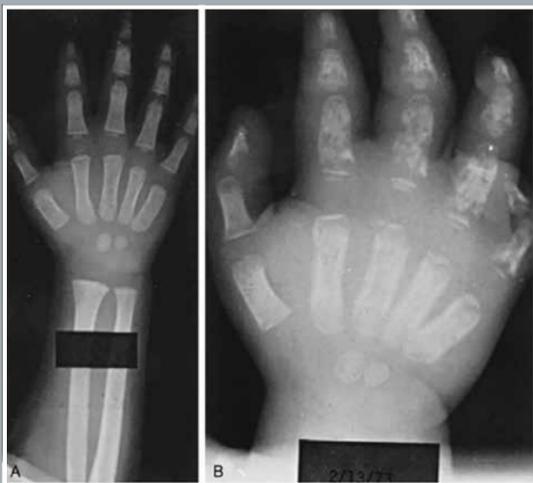
- Teste de *Coombs*.
- Eletroforese de hemoglobina.
- Diagnóstico morfológico primário.
- Haptoglobulina sérica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO**

35 – As figuras A e B correspondem a um exame radiológico obtido de um paciente de 11 meses de idade que se apresentava com edema de mãos e pés, simétrico, doloroso, de início súbito, afebril. A imagem B foi obtida 15 dias após a imagem A, que corresponde ao primeiro dia do quadro descrito. O diagnóstico mais provável é:



- Osteomielite.
- Síndrome mão-pé.
- Doença de Kawasaki.
- Artrite Idiopática Juvenil (AIJ).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**FUNDAÇÃO BANCO DE OLHOS DE GOIÁS – GO**

36 – Cálculos biliares na infância são incomuns, porém, podem ser observados em qual situação?

- Anemia falciforme.
- Verminose crônica.
- Hepatite crônica autoimune.
- Fibrose cística.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DE CÂNCER DE**  
**MATO GROSSO – MT**

37 – Y.D.L., sexo feminino, 34 anos, internada na enfermaria do hospital com história de letargia de início nas últimas duas semanas. Ao exame, descorada +++/4; PA = 85 x 35 mmHg; Hb = 7,1 mg/dl; VCM = 101 fl; plaquetas = 430.000/mm<sup>3</sup>; reticulócitos de 29%. Mantendo a estratégia diagnóstica, marque o exame necessário para comprovar a possível causa:

- Dosagem de transferrina.
- Cobalamina sérica.
- Coombs* direto.
- Ureia e creatinina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(REVALIDA)



**REVALIDAÇÃO DE DIPLOMA UNIVERSIDADE**  
**FEDERAL DE MATO GROSSO – MT**

38 – As anemias hemolíticas caracterizam-se pelo aumento da destruição dos eritrócitos e podem ser decorrentes de várias alterações: por defeito ou por agressão ao eritrócito normal. No eritrócito, as alterações podem acontecer na membrana, na estrutura ou na síntese da Hemoglobina (Hb) e até no setor enzimático. As talassemias são um grupo heterogêneo de doenças hereditárias caracterizadas pela diminuição ou ausência de síntese de uma ou mais cadeias globínicas da molécula de hemoglobina. São reconhecidas quatro síndromes alfatalassêmicas, cada uma diferindo com respeito à extensão do gene  $\alpha$ . Assinale a alternativa que apresenta a forma mais grave de apresentação das alfatalassemias:

- Doença de HbH.
- Doença de HbH adquirida.
- Hidropsia fetal com Hb Bart's.
- alfatalasemia *major*.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
**LAURO VANDERLEI – PB**

39 – Paciente apresenta anemia com hemograma que evidencia hemácias hipocrômicas e macrocíticas. Qual destas situações clínicas não seria causadora destas anormalidades laboratoriais?

- Doenças ileais severas (tuberculose ou doença de Crohn) ou ilectomias.
- Pós-operatório tardio de gastrectomia total.
- Vegetarianismo vigoroso.
- Alcoolismo crônico e/ou uso de anticonvulsivantes.
- Talassemias.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – PB**

40 – Em relação aos aspectos relacionados às síndromes anêmicas, assinale a alternativa INCORRETA:

- Anemia hemolítica por anticorpos quentes caracteriza-se por hemólise extravascular, com resposta aos corticosteroides, e Coombs direto positivo para IgG e C3. Um exemplo clássico é a anemia desencadeada pela infecção pelo *Mycoplasma pneumoniae*.
- Hemoglobinúria paroxística noturna caracteriza-se por um aumento da suscetibilidade das hemácias à hemólise mediada pelo complemento. Ocorre aumento do risco de eventos tromboembólicos nestes casos.
- Deficiência de vitamina B12 cursa com aumento dos níveis de homocisteína e ácido metilmalônico. Ocorre também aumento dos níveis de DHL, bilirrubina indireta e diminuição na contagem de reticulócitos.
- A dosagem do ferro sérico encontra-se diminuída na anemia ferropriva e na anemia da doença crônica, não sendo um bom marcador para diferenciá-las quando interpretada de forma isolada.
- Doenças que cursam com anemia hemolítica microangiopática caracterizam-se pela presença de plaquetopenia, aumento do DHL, bilirrubina indireta, diminuição da haptoglobina, aumento da contagem de reticulócitos e presença de esquizócitos no sangue periférico. A púrpura trombocitopênica trombótica, a síndrome hemolítico-urêmica e a coagulação intravascular disseminada são exemplos de entidades que cursam com anemia hemolítica microangiopática.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – PI**

41 – Qual a principal causa de morte em pacientes com anemia falciforme, nos primeiros cinco anos de vida?

- Sequestro esplênico.
- Infecção.
- Síndrome torácica aguda.
- Acidente vascular cerebral isquêmico.
- Crise aplásica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

42 – Homem, 24 anos de idade, com diagnóstico de anemia falciforme, apresenta dor (nota 9 em 10) em membros inferiores há um dia. Fez uso de dipirona em casa sem melhora, e por isso procurou assistência médica. Nega febre e outros sintomas. Refere que a Hb basal é 8,0 g/dl. Em uso de ácido fólico. Ao exame: PA = 140 x 70 mmHg; FC = 96 bpm; saturação O<sub>2</sub> = 97% em ar ambiente. Regular estado geral; fácies de dor; ictérico 1+/4+; afebril; acianótico. Ausculta cardíaca com sopro sistólico no foco mitral. Ausculta pulmonar normal. Abdome flácido, sem

visceromegalias. Membros inferiores sem sinais flogísticos, pulsos presentes e normais. Foram solicitados: exames gerais, exame de urina e RX de tórax. Cite as duas principais medidas terapêuticas iniciais.

**Questão discursiva**

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2014 - Acesso Direto Discursiva – Universidade Federal de São Paulo - SP. Questões 43 e 44 a seguir:

Paciente de 5 anos de idade tem diagnóstico de anemia falciforme desde os 2 meses de vida. Chega ao pronto-socorro com história de convulsão e hemiparesia do lado direito.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

43 – Qual a hipótese diagnóstica mais provável?

**Questão discursiva****RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

44 – Qual a conduta na emergência?

**Questão discursiva****RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

45 – Criança, 8 anos de idade. HMA: é portadora de anemia falciforme. Foi submetida ao tratamento de um episódio de Síndrome Torácica Aguda (STA). Como podemos prevenir a recorrência desta complicação grave?

- Colocando o paciente em esquema transfusional crônico para reduzir a porcentagem de HbS e evitar a falcização das hemácias.
- Devemos iniciar o tratamento com hidroxiureia, medicação que reduz em 50% a chance de um novo episódio de STA.
- Devemos indicar transplante alogênico de medula óssea, pois este é o único tratamento curativo para anemia falciforme.
- Não há necessidade de tratamento crônico preventivo depois da resolução do quadro agudo de STA.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
DA UNICAMP - SP**

46 - Gestante, 21 semanas, 16 anos, queixa-se de falta de ar, dor no peito e febre medida de 38°C há 2 dias. Antecedentes pessoais = anemia falciforme. Exame físico: regular estado geral, peso = 46 kg; PA = 130 x 80 mmHg; FC = 120 bpm; FR = 32 irpm; SatO<sub>2</sub> = 93%; ausculta cardíaca = sopro sistólico pancardiaco; ausculta pulmonar = murmúrio vesicular diminuído e estertores em bases pulmonares; abdome = útero palpável na cicatriz umbilical; BCF = 158 bpm; ausência de sangramento transvaginal. Membros inferiores = sem edema. Exames laboratoriais: Hb = 6,2 g/dl; HT = 21%; leucócitos = 13.800/mm<sup>3</sup>; plaquetas = 170.000/mm<sup>3</sup>. A hipótese diagnóstica e a conduta são:

- Síndrome torácica aguda, internação.
- Síndrome gripal por H1N1, tratamento ambulatorial com oseltamivir.
- Síndrome torácica aguda, transfusão ambulatorial.
- Tromboembolismo pulmonar, anticoagulação ambulatorial.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO - RJ**

47 - Criança, 6 anos, é trazida para atendimento com história de febre superior a 40°C iniciada nas últimas 8 horas. É portador de doença falciforme com acompanhamento regular. Exame físico: hidratado; perfusão e pressão arterial adequadas. Foi iniciado antibiótico por via intramuscular com solicitação de exames laboratoriais e de imagem. Pode-se afirmar, sobre o momento adequado para iniciar antibióticos em casos como este, que:

- O indicador para seu uso é a bacteremia detectada através de hemocultura.
- Como não apresentava sinal de gravidade, deveria ter aguardado os exames.
- A presença de febre é indicação de uso desta medicação imediatamente.
- Seu uso desnecessário é evitado pela observação por 24h sob internação.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
ANTÔNIO PEDRO - RJ**

48 - Com relação à esplenectomia nas anemias hemolíticas, pode-se afirmar que:

- Ocorre remissão completa da doença em 80% dos casos de anemia hemolítica.
- Somente deve ser indicada nas doenças que cursam sem hipersplenismo.
- Está contraindicada nas afecções secundárias a defeitos da membrana celular.
- Deve ser realizada em todos os casos das doenças que cursam com esplenomegalia.
- Na anemia hemolítica autoimune, só deve ser realizada quando a doença é controlada com corticoide.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - SP**

49 - G.N.V., sexo feminino, 12 anos, é acompanhada por anemia falciforme. Iniciou queixas constantes de cefaleia em região occipital pulsátil. Optou-se pela realização de ressonância magnética de crânio que evidenciou *moyamoya*. Qual a conduta a ser tomada nesse caso?

- Submeter a paciente à transfusão de troca a fim de obter uma HbS < 30%.
- Iniciar hidroxiureia na dose inicial de 15 mg/kg/dia.
- Submeter a paciente à transfusão simples a fim de obter uma Hb > 10.
- Indicar imediatamente transplante de medula óssea alogênico.
- Apenas observação, já que é esperado esse achado em exames de imagem de portadores de anemia falciforme.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL MUNICIPAL DE  
SÃO JOSÉ DOS CAMPOS - SP**

50 - Assinale a associação INCORRETA quanto à morfologia das hemácias:

- Esferócitos - hemólise, ou em casos de pacientes que sofreram queimaduras.
- Hemácias em alvo - hemoglobinopatias C, E ou S, nas síndromes talassêmicas e em pacientes com doença hepática.
- Dacriócitos - em grande quantidade na mielofibrose.
- Hemácias policromáticas - anemias hemolíticas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - RJ**

51 - Uma jovem de 23 anos procura ambulatório com quadro de astenia. Realizado eritrograma que revelou hemoglobina de 11,0 g/dl, volume corpuscular médio de 70 fl. A ferritina sérica está normal e a eletroforese de hemoglobina mostra HbA<sub>2</sub> de 18%. Assinale a opção que contém apenas a(s) causa(s) de anemia compatível(is) com esse perfil de exames laboratoriais:

- Betatalassemia *minor*, alfatalassemia *minor*, anemia ferropriva e anemia de doença crônica.
- Betatalassemia *minor*, alfatalassemia *minor* e anemia de doença crônica.
- Betatalassemia *minor* e alfatalassemia *minor*.
- Betatalassemia *minor*.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO - MG**

52 - Escolar, 9 anos de idade, após iniciar tratamento de infecção urinária com nitrofurantoína, desenvolve icterícia acompanhada de urina muito escura e bom estado geral. Exames mostram queda de hemoglobina, reticulocitose e aumento da bilirrubina indireta. O diagnóstico MAIS provável é:

- Deficiência de glicose 6 fosfato-desidrogenase.
- Hepatite A.
- Hepatite medicamentosa.
- Síndrome de Gilbert.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DE PORTO ALEGRE – RS**

53 – Menina de 6 anos foi encaminhada da unidade básica de saúde ao hospital para avaliação de anemia persistente. A mãe relatou que a paciente já fora submetida a tratamento com sulfato ferroso sem resolução do quadro e que a irmã menor apresentava quadro clínico semelhante. Os resultados dos exames realizados mostraram eritrócitos de  $5,8 \times 10$  (elevado à quinta potência) / $\mu\text{l}$ ; hemoglobina de 10,7 g/dl; hematócrito de 32%; VCM de 60 fl; RDW de 13% e ferritina de 45 ng/ml. Que exame, dentre os abaixo, deve ser solicitado para o diagnóstico diferencial?

- Eletroforese de proteínas.
- Eletroforese de hemoglobina.
- Dosagem de vitamina B12.
- Dosagem de zinco.
- Teste de falcização.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC**

54 – Paciente de 45 anos, agricultor, morador da zona rural do município de Acrelândia - Acre, procura atendimento devido à febre, cefaleia, artralgia e calafrios. No exame físico, a única alteração era a detecção de febre (temperatura axilar: 38,4°C). Pesquisa de *Plasmodium*: duas cruzes de *P. vivax*. Iniciada terapêutica adequada para o caso segundo as normas do Ministério da Saúde. Paciente retorna no quarto dia a partir do início do tratamento, apresentando icterícia intensa, vômitos e dor abdominal, que diz terem iniciado no dia anterior. Relata desaparecimento dos sintomas que apresentara no começo da doença. Provavelmente, a causa desse quadro e a conduta serão, respectivamente:

- Hemólise pela primaquina; suspensão do tratamento.
- Hemólise pela cloroquina; manter o esquema apenas com primaquina.
- Hemólise pelo quinino; substituí-lo pela cloroquina.
- Hepatotoxicidade devido à cloroquina e primaquina.
- Hepatotoxicidade devido exclusivamente ao quinino.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****GETÚLIO VARGAS – AM**

55 – Em relação ao papel do hemograma com hematoscopia na avaliação de distúrbios hematológicos e do baço, é INCORRETO:

- Reticulocitose e esplenomegalia de tamanho médio são possíveis nas anemias hemolíticas.
- Pancitopenia e esplenomegalia maciça podem estar presente na mielofibrose.
- Esquizócitos e esplenomegalia afastam o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune.
- Na leucemia de células cabeludas (tricoleucemia) a esplenomegalia é comum e os linfócitos têm aspecto hematoscópico característico.

e) Tanto a reação leucemoide como a leucemia mieloide crônica podem ter desvio à esquerda.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS – DF**

56 – Criança com quadro febril fez uso de paracetamol, evoluiu com quadro súbito de palidez, icterícia, hemograma com anemia e reticulócitos aumentados. Assinale a alternativa que apresenta o diagnóstico provável.

- Deficiência de G6PD.
- Talassemia.
- Anemia falciforme.
- Síndrome hemolítico-urêmica.
- Hepatite fulminante por paracetamol.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(REVALIDA)****REVALIDA NACIONAL – INEP – DF**

57 – Em uma consulta regular na unidade básica de saúde, uma adolescente, com 16 anos de idade e diagnóstico de anemia falciforme, refere que tem apresentado crises de dor tipo cólica localizada em hipocôndrio direito, que se acentua após a alimentação e melhora com o uso de hioscina por via oral. Nega outros sintomas. São achados relevantes ao exame físico: paciente levemente hipocorada, apresentando dor à palpação profunda de hipocôndrio direito. O exame indicado para o esclarecimento da causa da dor nessa paciente é:

- Laparoscopia diagnóstica, pois trata-se de endometriose, comum em anemia falciforme.
- Ultrassom de abdome superior, pois trata-se de cólica biliar por colelitíase, comum na anemia falciforme.
- Hemograma, pois trata-se de crise de falcização com dor localizada em hipocôndrio direito por trombose de artéria hepática.
- Tomografia de abdome superior, para avaliação de esplenomegalia e também investigação de colelitíase, ambos comuns na anemia falciforme.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PRESIDENTE DUTRA – MA**

58 – A asplenia funcional é um fenômeno que ocorre progressivamente na criança com anemia falciforme. São medidas corretas para diminuir a probabilidade de infecções graves, propostas pelo Ministério da Saúde, EXCETO:

- Profilaxia com penicilina benzatina ou V oral até os 10 anos de idade.
- Vacina polissacaríde contra pneumococo: 1 dose após 2 anos de idade, reforço após 5 anos.
- Vacina antivaricela: dose única após 1 ano de idade.
- Vacina anti-hepatite A: uma dose após 1 ano de idade, reforço após 6 meses.
- Profilaxia com eritromicina em caso de alergia à penicilina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PRESIDENTE DUTRA – MA**

59 – Em relação à anemia hemolítica, é CORRETO afirmar:

- a) O paciente apresenta hiperuricemia.
- b) Se a hemólise for intravascular, haverá hemoglobinúria e hemossiderinúria.
- c) A contagem de reticulócitos está normal.
- d) Os níveis de haptoglobina aumentam na tentativa de se ligar a toda hemoglobina liberada das hemácias.
- e) Desidrogenase láctica está aumentada somente quando a hemólise é induzida por exercício físico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA****MÉDICA DO MATO GROSSO DO SUL – MS**60 – O *Staphylococcus aureus* é o agente que mais causa osteomielite em todas faixas etárias. Em um paciente portador de anemia falciforme, o agente etiológico frequentemente relacionado à osteomielite é:

- a) *Moraxella catarrhalis*.
- b) *Streptococcus* do grupo A.
- c) *Haemophilus influenzae*.
- d) *Pseudomonas*.
- e) *Salmonella*.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DE EMERGÊNCIA E TRAUMA****SENADOR HUMBERTO LUCENA – PB**

61 – Sobre os defeitos de membranas e metabolismo das hemácias, assinale a alternativa ERRADA:

- a) As hemácias têm uma vida média de 120 dias, e quando envelhecem ocorre diminuição de sua deformabilidade, o que facilita sua lise na circulação ou fagocitose pelo sistema reticuloendotelial.
- b) O baço é o detector mais precoce das anormalidades das hemácias, pois estas, quando rígidas e pouco deformáveis, vão ter dificuldade em atravessar os sinusoides esplênicos, sendo então fagocitadas.
- c) A destruição extravascular das hemácias é o método mais eficiente para a remoção das células senescentes e de recuperação de componentes essenciais como aminoácidos e ferro.



d) A destruição intravascular é responsável por apenas 10% das perdas das hemácias. A hemoglobina livre se liga à haptoglobina que vai ser removida da circulação pelas células hepáticas, prevenindo a excreção renal de hemoglobina. Porém este processo tem um limite que, ao ser extrapolado, pode levar à excreção de hemoglobina livre ou meta-hemoglobina na urina.

e) As anemias hemolíticas vão se caracterizar por diminuição dos reticulócitos e aumento da bilirrubina direta e aumento da haptoglobina no sangue periférico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE – PE**

62 – Qual o diagnóstico mais provável para o paciente que apresenta os seguintes achados hematimétricos?

Hemácias 4.800.000/mm<sup>3</sup>; Hb 10,8 g/dl; VCM 60fL, RDW 12%

- a) Anemia ferropriva.
- b) Anemia da doença crônica.
- c) Insuficiência renal crônica.
- d) Talassemia.
- e) Hipotireoidismo.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE****DE SANTA CATARINA – SC**

63 – Analise as condições clínicas que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial dos pacientes com anemia microcítica.

- I. Talassemia;
  - II. Anemia sideroblástica;
  - III. Anemia ferropênica;
  - IV. Anemia aplástica.
- Quais estão CORRETAS?
- a) Apenas I e II.
  - b) Apenas I e III.
  - c) Apenas II e III.
  - d) Apenas I, II e III.
  - e) Apenas I, II e IV.



**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS – TO**

64 – A doença falciforme representa um grupo de enfermidades hematológicas de características hereditárias e autossômicas, no qual há predomínio de HbS, sendo a anemia falciforme uma de suas formas mais frequentes, inclusive na prática pediátrica. Em relação a essa doença, julgue os seguintes itens:

- 1) A HbS é resultante da substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia da globina beta do cromossomo 11, conduzindo a anormalidade molecular determinante das manifestações clínicas da doença.
  - 2) Na doença falciforme, na presença de valores reduzidos de VCM, deve-se fazer os diagnósticos diferenciais de anemia ferropriva e/ou associação com talassemia.
  - 3) O padrão FAS, detectado pelo programa de triagem neonatal, significa que a criança é portadora de doença falciforme, assintomática, mas com anemia no hemograma.
  - 4) Criança com doença falciforme apresentando febre constitui um sinal de alerta, necessitando de avaliação médica, pelo risco de sepse, exceto se o paciente já fizer uso de penicilina profilática e estiver com as vacinas antipneumocócica e anti-hemófilos em dia.
  - 5) Possíveis complicações na anemia falciforme são crise aplástica, sequestro esplênico, crise vaso-oclusiva dolorosa, acidente vascular encefálico e priapismo.
- a) Apenas uma alternativa está correta.
  - b) Duas alternativas estão corretas.
  - c) Três alternativas estão corretas.
  - d) Quatro alternativas estão corretas.
  - e) Todas as alternativas estão corretas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

65 – Menino de 1 ano e 2 meses de idade, na UBS. HMA: em atendimento rotineiro de puericultura. EF: apresenta palidez cutâneo-mucosa leve (+/4+) e é solicitado hemograma. ES: dados hematimétricos e de morfologia da série vermelha: Eritrócitos: 5,4 milhões/mm<sup>3</sup> (Valor Normal (VN): 3,6 - 5,6 milhões/mm<sup>3</sup>)/ Hemoglobina: 9,01 g/dl (VN: 11 - 15 g/dl)/ Hematócrito: 27% (VN: 31 - 43%)/ Volume Corpuscular Médio (VCM): 51,93 fl (VN: 72 - 88 fl)/ Hemoglobina Corpuscular Média (HCM): 17,87 pg (VN: 23-31 pg) / Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM): 33,9 g/dl (VN: 32 - 36 g/dl)/ Red Cell Distribution Width (RDW): 11,9% (VN: 11,5 - 14,5%)/ SÉRIE VERMELHA: microcitose e hipocromia. Presença de algumas hemácias com pontilhado basofílico. A causa mais provável dessa anemia e o exame para confirmação laboratorial são:

- a) Anemia ferropriva; dosagem de ferritina sérica.
- b) Anemia megaloblástica; dosagem de vitamina B12.

- c) Talassemia menor; eletroforese de hemoglobina.
- d) Traço falciforme; teste de falcização de hemácias.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN – SP**

66 – Um pré-escolar de 3 anos, portador de anemia falciforme, é admitido na ala pediátrica com quadro de redução da mobilidade e fraqueza dos membros à direita. Ao exame físico observa-se hemiparesia direita. A tomografia de crânio resultou normal. A criança evoluiu com recuperação completa da função motora, mas, um dia antes da alta, iniciou quadro febril com temperatura máxima de 38,8°C, sem outros comemorativos. Nesta criança, o agente etiológico que mais está associado à infecção sistêmica é:

- a) Influenza A.
- b) Estreptococo beta-hemolítico do grupo B.
- c) *Streptococcus pneumoniae*.
- d) *Clostridium difficile*.
- e) Estreptococo beta-hemolítico do grupo A.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – SÃO PAULO – SP**

67 – Considere três pacientes com anemia, além das características abaixo.

Paciente I – TSH superior a 30 mcU/ml.

Paciente II – poliartrite crônica em mãos e rigidez matinal.

Paciente III – eletroforese de hemoglobina com HbA2 superior a 4%.

Anemias microcítica, normocítica e macrocítica serão encontradas com maior probabilidade, respectivamente, nos pacientes:

- a) I, III e II.
- b) III, I e II.
- c) I, II e III.
- d) III, II e I.
- e) II, III e I.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – SÃO PAULO – SP**

68 – Um menino de 3 anos de idade, portador de anemia falciforme, apresenta história de fraqueza do lado direito há 1 hora. Ao exame físico, observa-se hemiparesia direita. A tomografia de crânio é normal. A conduta para este paciente é:

- a) Hidroxiureia.
- b) Exsanguineotransfusão parcial.
- c) Observação.
- d) Anticoagulação com heparina.
- e) Administração de alteplase.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MUNICIPAL DE  
SÃO JOSÉ DOS CAMPOS – SP

69 – Em relação ao quadro clinicolaboratorial da esferocitose hereditária, pode-se afirmar que:

- Os pacientes apresentam esplenomegalia. Observa-se no esfregaço de sangue periférico numerosos microesferócitos e reticulocitose.
- A hemólise ocorre geralmente a partir dos 5 anos de idade. Ela é extremamente rara no período neonatal.
- No hemograma observa-se anemia microcítica e hipocrômica. A concentração de hemoglobina corpuscular média é geralmente elevada.
- A eletroforese de hemoglobina é o exame de escolha na confirmação do diagnóstico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL CENTRAL DA POLÍCIA MILITAR – RJ

70 – Quanto à talassemia:

- Normalmente se apresenta como anemia macrocítica.
- Não há indicação de transplante de medula óssea.
- A hemoglobina H é formada por tetrâneos de  $\alpha 4$ .
- Hemossiderose é uma complicação comum na talassemia *major*.
- Na betatalassemia há um acúmulo de cadeias beta altamente insolúveis.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013  
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

71 – A hematoscopia é parte da avaliação do hemograma. Permite observar tamanho e características morfológicas das hemácias, plaquetas e leucócitos, bem como presença e características de células anormais. Algumas alterações são frequentemente encontradas em determinadas doenças ou processos patológicos. Abaixo estão relacionadas algumas dessas associações. Qual delas está ERRADA?

- Corpos de Howell-Jolly e hipofunção ou ausência do baço.
- Eritrócitos grandes e ovalados e anemia megaloblástica.
- Esferócitos e anemia hemolítica autoimune.
- Neutrófilos hipersegmentados e infecção.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2013 - Acesso Direto 1 - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG. Questões 72 e 73 a seguir:

Durante uma corrida de leito na enfermaria de pediatria você avalia uma criança com 8 anos, portadora de doença falciforme homocigótica, internada há 24h por um quadro de pneumonia. O preceptor pede aos cinco internos que falem um pouco sobre esta doença. Pedro fala que o agente etiológico mais comum para esta complicação é o pneumococo. Paulo afirma que o antibiótico de escolha é a ceftriaxona e, caso seja uma área de pneumococo resistente, a vancomicina deve ser adicionada. Ângela menciona a necessidade de vacinação completa com reforços periódicos das vacinas contra pneumococo e meningococo. Elisa lembra da importância da antibioticoterapia profilática até os cinco anos. João define que a duração do tratamento deve ser semelhante ao das pneumonias de crianças sem doença falciforme.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

72 – Qual dos internos fez uma afirmação equivocada?

- Pedro.
- Paulo.
- Ângela.
- Elisa.
- João.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

73 – A mãe da criança estava presente no momento desta discussão e aproveita para fazer algumas perguntas sobre os cuidados que deve ter com o outro filho que tem 2 meses e é portador do traço falciforme. O preceptor pede que os internos respondam. Pedro afirma que esta criança não deve fazer uso do ferro profilático porque é portador do traço de uma anemia hemolítica. Paulo orienta a mãe a seguir o esquema vacinal do PNI, não sendo necessária nenhuma vacina especial para o traço falciforme. Ângela explica para a mãe que em situações de estresse, hipóxia, desidratação e infecção, esta criança pode vir a “falcizar”. Elisa nega a necessidade de antibioticoterapia profilática. João orienta a mãe sobre a importância do planejamento familiar para este paciente quando ele se tornar adulto. Qual dos internos deu uma orientação equivocada?

- Pedro.
- Paulo.
- Ângela.
- Elisa.
- João.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013  
(ACESSO DIRETO 2)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

74 – Paciente de sete anos, com diagnóstico de anemia falciforme, internado com quadro de dor intensa em membro inferior esquerdo. Sem melhora após o uso de dipirona e paracetamol. Afebril. Exame físico: hipocorado; ausência de sinais flogísticos no membro acometido; frequência respiratória = 20 irpm; frequência cardíaca = 100 bpm; saturação de  $O_2$  = 96% em ar ambiente; hemoglobina = 7,5 g/dl. Restante do hemograma sem alterações. Com relação a este caso clínico, qual das condutas abaixo você considera INADEQUADA neste momento?

- Iniciar hidratação venosa.
- Iniciar o uso de analgésicos mais potentes, como os opioides.
- Não iniciar antibioticoterapia empírica.
- Solicitar imediatamente a transfusão de concentrado de hemácias e iniciar oxigenoterapia.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2013 - Acesso Direto 1 - SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS - BAHIA - BA. Questões 75 e 76 a seguir:

Paciente, sexo feminino, 25 anos de idade, admitida em unidade hospitalar com quadro de abdome agudo, é encaminhada para o centro cirúrgico com achado de isquemia mesentérica. A paciente não tinha queixas prévias a esse evento, mas relata avaliação laboratorial no mês anterior com Hb: 7,5 g/dl; leucograma: 2.500; plaquetas: 46.000; creatinina: 0,6 mg/dl.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE –**  
**SUS – BAHIA – BA**



75 – Diante do quadro descrito, o mais provável diagnóstico é:

- a) Púrpura trombocitopênica trombótica.
- b) Hemoglobinúria paroxística noturna.
- c) Anemia megaloblástica.
- d) Anemia Fanconi.
- e) Síndrome de Shwachman.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE –**  
**SUS – BAHIA – BA**



76 – O exame que deve ser solicitado para corroborar a principal suspeita diagnóstica é:

- a) Dosagem de vitamina B12.
- b) Biópsia de medula óssea.
- c) Lâmina do sangue periférico.
- d) Citometria de fluxo.
- e) Estudo genético.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA**  
**MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**



77 – Mulher de 60 anos foi internada com síndrome coronariana aguda. No 5º dia de internação, foi diagnosticada com infecção do trato urinário, sendo medicada com ceftriaxona, 2 g por dia, por via venosa. No 11º dia, apresentou piora hemodinâmica, precordialgia, sudorese, palidez cutâneo-mucosa e taquicardia. Não apresentava hepatomegalia. Resultados de exames laboratoriais no momento mostravam: hemácias: 1.450.000/mm<sup>3</sup>; hematócrito: 17,5%; hemoglobina: 6,5 g/dl; VCM: 120 fl; HCM = 36,8 pg; CHbCM = 30 g/dl; RDW = 26 %. Reticulócitos: 18,5 %; esfregaço periférico com presença de anisocitose ++/4+; macrocitose +++/4+; microcitose +/4+; presença de esferócitos e policromasia. Leucócitos: 8.500/mm<sup>3</sup> com diferencial dentro da normalidade e plaquetas: 325.000/mm<sup>3</sup>; LDH = 1.200 UI/L. O exame colhido na admissão mostrou Hb de 13,0 g/dl. Qual a conduta terapêutica mais adequada?

- a) Transfusão sanguínea e corticoterapia IV.
- b) Transfusão sanguínea e ciclofosfamida IV.

- c) Transfusão sanguínea.
- d) Corticoterapia IV.
- e) Rituximabe IV.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS – DF**

78 – Assinale a alternativa INCORRETA em relação aos resultados apresentados pela eletroforese quando realizado o teste do pezinho.

- a) Resultado FA para interpretação de normalidade.
- b) FAS traço falciforme.
- c) FAD para interpretação de traço D.
- d) FAC para interpretação de doença falciforme.
- e) FS para doença falciforme.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 2)



**UNIVERSIDADE FEDERAL**  
**DA GRANDE DOURADOS – MS**

79 – Paciente feminina, 26 anos, dá entrada em pronto-socorro com queixa de fraqueza intensa e progressiva há sete dias, acompanhada de palpitações e urina escura. Ao exame físico, apresenta palidez cutâneo-mucosa +++/4+, icterícia +/+4, taquicardia e baço palpável a 3 cm de RCE. O hemograma inicial mostra: Hb = 4,2 g/dl; VCM = 102; leucócitos = 12.000 com segmentados = 82%; linfócitos = 12% e monócitos = 6%; plaquetas = 480.000; bilirrubina total = 4,2; bilirrubina direta = 0,8 e indireta = 3,4; AST e ALT normais. Qual a abordagem diagnóstica e terapêutica mais adequada?

- a) Transfusão de concentrado de hemácias conforme prova cruzada compatível, solicitar teste de HAM e iniciar reposição de ácido fólico.
- b) Transfusão de concentrado de hemácias e iniciar pesquisa para perda oculta de sangue.
- c) Transfusão imediata de concentrado de hemácias sem prova cruzada, após coleta de perfil de ferro e marcadores de hepatites B e C.
- d) Manter paciente em repouso, solicitar contagem de reticulócitos. LDH, teste de *Coombs* direto e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/kg/d) e ácido fólico 5 mg/d.
- e) Manter repouso e iniciar reposição de vitamina B12 após coleta de dosagem sérica de vitamina B12 e homocisteína.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ – PA**

80 – As doenças falciformes mais frequentes são a anemia falciforme (HbSS), a S/betatalassemia e as duplas heterozigotes HbSC e HbSD. Tratam-se de hemoglobinopatias nas quais pelo menos uma das hemoglobinas alteradas é a HbS. No quadro clínico, na maioria das vezes, está relacionada à infecção pelo parvovírus B19 e se manifesta por meio de:

- a) Crise de sequestro esplênico.
- b) Crise de dor.
- c) Febre.
- d) Síndrome torácica aguda.
- e) Crise aplástica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
**ONOFRE LOPES UFRN – RN**

81 – A tríade trombose de veia porta, hemólise e pancitopenia sugere:

- a) Síndrome hemolítico-urêmica.
- b) Hemoglobinúria paroxística noturna.
- c) Leucemia mieloide aguda promielocítica.
- d) Púrpura trombocitopênica trombótica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – SE**

82 – Um menino de 1 ano e 8 meses é levado a uma unidade de pronto atendimento com febre, tosse e dificuldade para respirar há 2 dias. Está muito pálido, levemente icterico, chora quando manipulado. Não coloca os pés no chão e as mãos estão edemaciadas. O abdome está distendido, o baço é palpável cerca de 6 cm do rebordo costal. A mãe informa que ele recebeu concentrado de hemácias por duas vezes anteriormente. Qual sua conduta?

- a) Encaminhar imediatamente para um hospital para transfusão de hemácias e cuidados de suporte, pois se trata de sequestro esplênico em lactente com anemia falciforme.
- b) Encaminhar imediatamente para um hemocentro para transfusão de hemácias, pois se trata de um caso de talassemia maior e a hemotransfusão é a única opção terapêutica.
- c) Encaminhar com urgência para o cirurgião pediátrico, pois se trata de sequestro esplênico em paciente com anemia falciforme e o paciente deve ser submetido à esplenectomia.
- d) Agendar consulta com hematologista, pois se trata de um caso de leucemia aguda, provavelmente linfóide, e o paciente deverá ser submetido a uma punção de medula.
- e) Agendar consulta com cirurgião pediátrico, pois se trata de um caso de esferocitose hereditária e o paciente deve ser submetido à esplenectomia agendada eletivamente.



**1 COMENTÁRIO** A *Hidroxiureia* (HU) é uma terapia modificadora de doença na anemia falciforme, uma vez que ela previne ou ameniza diversas complicações graves inerentes a esta condição, propiciando um aumento na expectativa de vida do paciente. Uma de suas indicações é a prevenção secundária da Síndrome Torácica Aguda (STA), isto é, evitar novo episódio de STA em indivíduos com história prévia do problema. O programa de exsanguineotransfusão crônica acarreta

diversos riscos (aloimunização, sobrecarga secundária de ferro) e por isso costuma ser reservado para determinadas situações específicas, como a prevenção primária e secundária do AVE. O transplante de células tronco-hematopoiéticas representa a única chance de cura da anemia falciforme, porém, trata-se de tratamento agressivo e arriscado, que só deve ser indicado em casos graves e refratários a todas as demais medidas terapêuticas. Resposta certa: B.

---



**2 COMENTÁRIO** As principais causas de anemia microcítica são: (1) ferropriva, (2) betatalassemia, (3) sideroblástica e (4) doença crônica. Vale lembrar que esta última geralmente é “normo-normo”, porém, pode se tornar microcítica quando o insulto inflamatório que a origina é grave e prolongado (promovendo um bloqueio acentuado à liberação de

ferro a partir dos macrófagos do sistema reticuloendotelial, o que resulta em ferropenia associada a aumento da ferritina sérica). A anemia aplásica pode ser normo ou macrocítica, sendo a *macrocitose* um achado comum nessa doença. Vale lembrar, contudo, que raramente o VCM é maior que 115 fl na anemia aplásica. Resposta certa: D.

---



**3 COMENTÁRIO** Na prática, ao encontrarmos um paciente **DESCORADO E ICTÉRICO**, temos automaticamente que pensar na possibilidade de alguma forma de ANEMIA HEMOLÍTICA. Lembre-se: (1) descorado por causa da anemia e (2) icteríco por causa da hiperbilirrubinemia indireta associada à hemólise. De todas as opções de

resposta, a única que constitui um exemplo de anemia hemolítica é a letra D. Nesta entidade, quadros algícos (dor esquelética e dor torácica) representam manifestações frequentes e importantes, e a febre baixa (“febrícula”) costuma ser um comemorativo típico das crises falcêmicas agudas em geral. Resposta certa: D.

---



**4 COMENTÁRIO** Todo portador de anemia hemolítica crônica encontra-se sob risco aumentado de doença litiásica biliar. Lembre-se de que, por conta da hemólise, esses doentes apresentam um aumento na produção de bilirrubina indireta (não conjugada), o que justifica uma maior excreção de bilirrubinato de cálcio levando à hipersaturação da bile e formação de cálculos compostos por este elemento. Os cálculos de bilirrubinato de cálcio são geralmente pequenos, e possuem coloração preta. Tais

cálculos com muita frequência evoluem com complicações potencialmente graves da colelitíase, como coledocolitíase secundária, colangite e pancreatite, além, é claro, de colecistite aguda. A colelitíase tem na USG de abdome superior seu método diagnóstico de maior acurácia! Vale dizer que, confirmado o diagnóstico, a paciente tem indicação de colecistectomia, pois toda colelitíase sintomática deve ser operada, ainda mais no portador de anemia hemolítica. Resposta certa: B.

---



**5 COMENTÁRIO** Vamos de baixo pra cima? O termo “anemia hemolítica microangiopática” se refere ao fenômeno de destruição de hemácias dentro da microcirculação. Isso acontece quando microtrombos parcialmente obstrutivos são formados no interior de vasos capilares, o que leva à lise mecânica das hemácias circulantes que tentam passar pelo vaso com lúmen reduzido. Como algumas hemácias são parcialmente lesadas, é comum a observação de ESQUIZÓCITOS (fragmentos de hemácias ou “hemácias em capacete”) no esfregaço de sangue periférico. A combinação de anemia hemolítica (anemia, reticulocitose, hiperbilirrubinemia indireta e aumento da LDH - uma enzima intracitoplasmática dos eritrócitos), esquizócitos circulantes, queda da haptoglobina (molécula plasmática que tem a função primordial de quelar a hemoglobina livre, evitando sua extrema toxicidade) e plaquetopenia, PERMITE SELAR O DIAGNÓSTICO de anemia hemolítica microangiopática! Todas as entidades citadas na alternativa E são causas clássicas desse distúrbio (E correta). O ferro sérico encontra-se reduzido tanto na anemia ferropriva quanto na anemia de doença crônica! Na primeira, ele está baixo porque não há disponibilidade de ferro no corpo do paciente, e na segunda, a despeito das reservas endógenas estarem preservadas, o ferro fica “bloqueado” na medula óssea por efeito do excesso de citocinas pró-inflamatórias. Logo, o ferro sérico não é útil para a diferenciação entre uma forma e outra de anemia. Os marcadores da cinética de ferro que auxiliam neste sentido são: (1) TIBC - que vai estar alto na ferropriva e normal/baixo na doença crônica; (2) ferritina - que vai estar baixa na ferropriva e normal/alta na doença crônica (D correta). Na deficiência de B12, a homocisteína e o ácido metilmalônico aumentam, já que esta vitamina é cofator para reações bioquímicas que metabolizam as referidas substâncias (as quais, conseqüentemente, se acumulam no corpo do paciente com hipovitaminose B12). Como a

deficiência de B12 promove anemia megaloblástica, um tipo de anemia em que os eritrócitos produzidos na medula óssea têm formatos bizarros, espera-se a ocorrência do fenômeno de “eritropoiese ineficaz”, isto é, os eritrócitos são produzidos, porém, não passam pelo “controle de qualidade” exercido pelos macrófagos medulares, sendo destruídos ainda dentro da medula óssea, antes de serem liberados para o sangue circulante. A eritropoiese ineficaz é uma forma de hemólise, se comportando bioquimicamente da mesma maneira: há aumento da LDH, da bilirrubina indireta e diminuição dos níveis de haptoglobina! Uma importante diferença está na contagem de reticulócitos, que por motivos óbvios está baixa na megaloblastose (C correta). A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é caracterizada por defeitos moleculares na superfície das hemácias e outras células hematopoiéticas que as tornam mais propensas à ação destruidora do sistema complemento. Assim, há hemólise intravascular (que explica a hemoglobinúria), bem como pode haver leucopenia (destruição de leucócitos) e trombozes vasculares (pois a ação do complemento sobre as plaquetas promove essencialmente sua ativação e agregação, levando à formação espontânea de trombos) - B correta. Enfim, a anemia hemolítica autoimune por anticorpos “quentes” (IgG) caracteriza-se pela instalação aguda/subaguda de um quadro de anemia hemolítica profunda, bastante sintomática, em que o *Coombs* direto (utilizando o soro de *Coombs* anti-IgG e anti-C3) se mostra positivo. Essa doença responde à corticoterapia, e pode estar associada a diversos fatores desencadeantes (bem como pode aparecer de forma totalmente idiopática também). O tipo de anemia hemolítica autoimune que classicamente sucede a infecção por *Mycoplasma* é a AHA por anticorpos “frios” (IgM). Logo, a letra A está incorreta e serve como resposta para a questão.



**6 COMENTÁRIO** Questão conceitual sobre algumas alterações patológicas encontradas no esfregaço de sangue periférico. I. Hemácias em gota ou dacriócitos (hemácias em lágrima) – encontradas em pacientes com hematopoiese extramedular, como mielofibrose ou metaplasia mieloide agnogênica. II. Hemácias em alvo ou leptócitos – presentes nas talassemias e hemoglobinopatias C, D e E, além de doenças hepáticas (principalmente as obstrutivas). III. Acantócitos – são

característicos das hepatopatias; a membrana plasmática celular das hemácias fica espiculada devido à deficiência hepática em metabolizar o colesterol e ácidos graxos dessas células. IV. Corpúsculos de Howell-Jolly – são fragmentos nucleares não removidos pelo baço nos casos de hipoesplenismo. Portanto, observem que a única forma de completar a tabela é: asplenia: IV / fibrose medular: I / hepatopatia: III / hemoglobinopatia C: II. Resposta correta: letra E.



**7 COMENTÁRIO** Uma das principais características das anemias hemolíticas é justamente a *reticulocitose* (aumento na produção de formas jovens de hemácia pela medula óssea, em resposta à diminuição da meia-vida dessas células). A *esplenomegalia* também é esperada em diversas formas de hemólise, pois é no baço que as hemácias são retidas e destruídas (“esplenomegalia reacional”) - A correta. Na *mielofibrose* (antigamente chamada de metaplasia mieloide agnogênica), o microambiente da medula óssea é destruído por um processo fibrótico idiopático, e os precursores hematopoiéticos são “expulsos”, assestando-se em outros órgãos capazes de sustentar a hematopoiese, como fígado, baço e linfonodos. Tais quadros são caracterizados por pancitopenia, aspirado de MO “seco”, e esplenomegalia maciça (aquela que cruza a linha média), além de hepatomegalia e linfadenopatia paravertebral - B correta. Na *tricoleucemia* temos linfócitos malignos que apresentam típicas projeções citoplasmáticas “em forma de cabelo”, daí o nome da doença. Devemos

lembrar que a tricoleucemia é uma das causas clássicas de esplenomegalia maciça em adultos - D correta. *Reação leucemoide* é o nome que se dá a uma leucocitose reacional muito intensa, que cursa com contagens leucocitárias tão elevadas a ponto de lembrar uma leucemia aguda. Na reação leucemoide, como em toda leucocitose grave, ocorre “desvio à esquerda”, isto é, aumento de formas jovens de leucócito na circulação periférica, como os bastões. A LMC (*Leucemia Mieloide Crônica*), também provoca leucocitose com desvio à esquerda - E correta. Enfim, a presença de *esquizócitos* no esfregaço de sangue periférico fala contra a ocorrência de anemia hemolítica *autoimune* e a favor de anemia hemolítica *microangiopática* (obstrução parcial da microcirculação capilar, levando à fragmentação mecânica das hemácias que tentam passar pelos vasos semiocluidos). No entanto, a esplenomegalia - como vimos - é achado esperado em diversas formas de hemólise, incluindo a anemia hemolítica autoimune. Resposta certa: C.



**8 COMENTÁRIO** O quadro clínico descrito associado à alteração no esfregaço de sangue periférico nos leva ao diagnóstico de anemia falciforme. Esse diagnóstico é confirmado na eletroforese de hemoglobina pela predominância da hemoglobina S. A hidroxiureia é utilizada no tratamento dessa patologia por estimular o aumento da produção de hemoglobina fetal, diminuindo os eventos de vaso-oclusão. A anemia falciforme é um defeito qualitativo da hemoglobina e não quantitativo. A alteração na forma

da proteína é causada por uma substituição do aminoácido ácido glutâmico pelo aminoácido valina, não pela arginina como indica a afirmativa IV. As infecções bacterianas são frequentes nessa doença, pois há uma autoesplenectomia em torno dos 3 anos de idade, tornando os indivíduos acometidos especialmente sensíveis a infecções por germes encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Dessa forma, as afirmativas corretas são I, II e V, então a resposta é letra B.



**9 COMENTÁRIO** O *Índice de Produção Reticulocitária* ( $IPR = [\%retic. \times Hb/15]/2$ ) desta paciente é igual a **6.68**, ou seja, bem acima de 2. Logo, trata-se indubitavelmente de uma anemia HIPERPROLIFERATIVA (isto é, a medula óssea está respondendo com vigor à queda da hemoglobina circulante, aumentando a produção de formas jovens de hemácias, os reticulócitos). A leve macrocitose observada muito provavelmente é devida ao excesso de reticulócitos circulantes, pois estes são células de tamanho relativamente grande, o que “falseia para cima” o valor do VCM. Sabemos que as anemias hiperproliferativas podem ser secundárias à hemólise ou à hemorragia. Neste último caso, geralmente, há relato de exteriorização de sangramento, ou, considerando a possibilidade de hemorragia interna oculta, há relato de trauma ou sintomas relacionados (ex.: dor abdominal). Nada disso está presente na história clínica da paciente, logo, o mais provável, considerando todos esses elementos, é que ela tenha alguma forma de anemia hemolítica aguda. Ora, pensando nesta possibilidade, é simplesmente mandatório solicitar aquele que é o exame capaz de confirmar a principal hipótese diagnóstica para uma anemia hemolítica aguda adquirida por uma mulher jovem, a *Anemia Hemolítica Autoimune* (AHAI): estamos falando do teste de **Coombs direto**. Na forma mais comum de AHAÍ (por anticorpos “quentes”, do tipo IgG), o paciente passa a produzir autoanticorpos da classe IgG que opsonizam a superfície das hemácias, acelerando sua fagocitose, principalmente no baço. Isso

encurta a meia-vida das hemácias de uma forma absurda, justificando o estado de hemólise “descompensada” (anemia hemolítica). O soro de *Coombs* anti-IgG é um soro obtido de coelhos ou cavalos que contém anticorpos especificamente direcionados contra a Fração Constante (FC) das IgG humanas. Quando este soro é misturado a uma amostra de sangue oriunda de um portador de AHAÍ por IgG, os anticorpos anti-IgG presentes no soro promovem a imediata aglutinação das hemácias da amostra, já que as mesmas encontram-se “revestidas” de IgG anti-hemácia, com suas Frações Constantes (FC) externamente expostas e disponíveis para ligação com as imunoglobulinas do soro de *Coombs*. Neste caso, com uma única etapa do teste já ocorre aglutinação, o que é chamado de teste de *Coombs* DIRETO positivo. O *Coombs* direto, quando positivo num caso como este, fecha o diagnóstico de AHAÍ. Vale lembrar que o teste de *Coombs* INDIRETO é útil para o diagnóstico de anticorpos anti-hemácia presentes no soro materno (os quais respondem pela ocorrência de doença hemolítica fetal na vigência de incompatibilidade ABO entre mãe e conceito): neste caso o teste é dito “indireto” pois são necessárias duas etapas em vez de uma. No *Coombs* indireto, inicialmente incuba-se o soro materno com hemácias de grupo sanguíneo diferente, de modo que ocorra a opsonização, e somente em um segundo momento é que o soro de *Coombs* é adicionado ao sistema, promovendo a agregação. Seja como for, resposta certa: C.



**10 COMENTÁRIO** Temos um lactente com um quadro AGUDO de febre, prostração e artralgia. Ao exame temos edema das mãos e punhos, uma possível dactilite! Além disso, ele se encontra pálido (anemia?), com uma síndrome hipercinética compensatória (taquicardia e taquipneia), além da história de que sempre teve anemia, tendo sido até mesmo transfundido! Ou seja, parece que estamos diante de uma anemia hereditária crônica, com uma complicação aguda, o que faz da alternativa C o gabarito da questão! Em geral, os primeiros sinais e sin-

tomas da anemia falciforme começam aos 5-6 meses de idade, geralmente com o quadro da “síndrome mão-pé”, a chamada DACTILITE FALCÊMICA, que decorre da isquemia aguda dos ossos da mão e do pé, manifestando-se com intensa dor e edema dos dígitos, eventualmente com febre e leucocitose. O início é abrupto e a duração oscila entre 1-2 semanas, podendo recorrer até os 3 anos. Algumas condições, como infecções, desidratação, frio e estresse emocional, podem desencadear as crises. Gabarito: C.



**11 COMENTÁRIO** Nos quadros de hemólise “descompensada”, teremos: (1) anemia, (2) icterícia à custa de bilirrubina direta, (3) reticulocitose, (4) aumento de LDH, (5) queda da haptoglobina, (6) hemoglobinúria (se hemólise intravascular), (7) esplenomegalia (se hemólise extravascular). Perceba que o enunciado não se refere a nenhum diagnóstico específico, e sim ao conjunto de diagnósticos mais comuns na infância (ex.: hemoglobinopatias e outras anemias hemolíticas hereditárias). Pois bem, não espera-

mos petéquias, pois isso reflete plaquetopenia, o que não tem nenhuma relação direta com anemia hemolítica. O mesmo é válido para adenomegalia, que sugere mais uma leucose. Hematúria sugere doença glomerular ou do trato urinário (ex.: glomerulonefrite ou ITU), e, de qualquer modo, nas anemias hemolíticas não se espera reticulocitopenia, a não ser que a anemia hemolítica seja complicada por alguma deficiência nutricional como ferropenia ou deficiência de folato/vitamina B12. Logo, “melhor resposta”: A.



**12 COMENTÁRIO** Anemia, reticulocitose, icterícia e hemoglobinúria. *Será que isso te lembra alguma coisa?* É claro que, em conjunto, tais alterações evidenciam a ocorrência de HEMÓLISE, no caso, hemólise *intravascular* (haja vista a presença de hemoglobinúria). Pois bem, qual a causa da hemólise intravascular desse paciente? Trata-se de uma criança de 5 anos de idade que, aparentemente, foi exposta pela primeira vez a uma SULFA (sulfametoxazol). Considerando este fato, desponta como principal hipótese diagnóstica a possibilidade de **deficiência de G6PD** (um defeito ENZIMÁTICO intracelular). As sulfas são substâncias que levam à formação de radicais

livres dentro do citoplasma. A G6PD é uma enzima essencial para as vias bioquímicas que regeneram o *glutathion* intracelular, lembrando que este último representa, quantitativamente, o principal sistema tampão contra o estresse oxidativo dentro das células. Sem níveis adequados de G6PD no citoplasma, os radicais livres formados em grande quantidade durante a metabolização das sulfas acabam agredindo componentes celulares, gerando, por exemplo, LESÃO DA MEMBRANA CELULAR. Esta última, diga-se de passagem, responde pela anemia hemolítica intravascular que pode afetar esses pacientes, tal qual nosso pequeno amiguinho aqui. Resposta certa: C.



**13 COMENTÁRIO** O primeiro raio X não apresenta alterações, porém o segundo deixa bem clara a existência de edema de partes moles e destruição óssea (osteólise), principalmente nas falanges dos dedos da mão. Considerando que se trata de um lactente, e considerando a natureza súbita, simétrica e dolorosa do quadro, não temos como não pensar na clássica síndrome mão-pé da anemia falciforme. A síndrome mão-pé costuma ser a primeira crise algica do falcêmico, aparecendo na faixa etária entre 6-24 meses. Lembre-se de que antes dos 6 meses, em geral, não se observam sinais ou sintomas de anemia falciforme, pois, até este momento, o paciente ainda tem

muita Hemoglobina Fetal (HbF) naturalmente circulando. Após 6 meses - na medida em que os níveis endógenos de HbF diminuem - o crescente predomínio da HbS faz surgirem manifestações clássicas da anemia falciforme, e a síndrome mão-pé é um importante representante do fenômeno vaso-oclusivo: o afoiçamento das hemácias falcêmicas obstrui a microcirculação terminal, causando isquemia aguda das extremidades, o que justifica a necrose óssea das falanges dos quiros e pododáctilos. A febre é um comemorativo frequente nas crises algicas, justificável pelo componente de inflamação sistêmica exacerbada que acompanha as mesmas. Resposta: B.



**14 COMENTÁRIO** Questão difícil. Veja bem: quando uma criança apresenta anemia nos 2 primeiros anos de vida, o diagnóstico que automaticamente nos vem à mente é anemia ferropriva, o tipo mais frequente de anemia nesta faixa etária. Se constatarmos que a anemia é MICROCÍTICA e HIPOCRÔMICA, temos dados adicionais clássicos que reforçam tal hipótese diagnóstica. No entanto, é muito estranho que a anemia ferropriva não responda à reposição oral de ferro: isso até pode acontecer por variados motivos (ex.: posologia inadequada, má adesão terapêutica, distúrbios da absorção intestinal como a doença celíaca e hemorragia persistente), porém, em todos esses casos, o contexto clínico geral costuma dar outras pistas que direcionam o raciocínio diagnóstico. Seja como for, o fato é que, no caso em tela, não haveria como ficar em dúvida: o paciente não respondeu à reposição de ferro porque na realidade ele possui uma hemoglobinopatia, haja vista sua eletroforese de hemoglobina completamente alterada. Então, estamos lidando com uma anemia hemolítica hereditária, que inclusive poderia explicar uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de infecções graves, como a **pneumonia** que o paciente apresenta neste momento (febre, dispneia, leucocitose com desvio à esquerda - e neutrófilos com granulações tóxicas, sinal de hiperestimulação dessas células - além de raio X de tórax mostrando alteração focal que corresponde aos achados do exame físico). Pois bem, que tipo de hemoglobinopatia ele apresenta? Repare na hemoglobina predominante: HEMOGLOBINA S (“falcêmica”). Quando mais de 85% da hemoglobina na eletroforese é HbS, pensamos automaticamente em anemia falciforme, a forma “homozigota” de doença falciforme (na qual os dois alelos do gene de betaglobina são do tipo “beta-S”). Ora, a **anemia falciforme** tem como complicação frequente a terrível síndrome torácica aguda, e este pode ser um dos diagnósticos do caso. Todavia, existem dois detalhes que também põem em xeque um diagnóstico “automático” de anemia falciforme neste paciente: (1) a anemia falciforme costuma ser levemente macrocítica (devido ao excesso de reticulócitos circulantes que eleva a média do VCM - as hemácias falcêmicas maduras são normocíticas e normo-

crômicas), (2) na eletroforese de hemoglobina da anemia falciforme os níveis de HbA2 são normais (1-3%). Lembrem-se do macete que explicamos na apostila? QUANDO UM PORTADOR DE HBS APRESENTAR AUMENTO DE HBA2 (> 3%) TEMOS QUE PENSAR NA COEXISTÊNCIA DE HETEROZIGOSE COM ALGUMA FORMA DE BETA-TALASSEMIA. E qual dos genes de betatalassemia nosso paciente provavelmente possui: beta-“zero” (não produz cadeia beta) ou beta-“mais” (produz alguma cadeia beta)? Vamos olhar para a HbA1. Alguém viu HbA1 na eletroforese do paciente? Claro que não. Logo, só podemos estar diante de uma heterozigose beta-S/beta-“zero”. Lembre-se de que a hemoglobina A1 é formada por duas cadeias alfa e duas cadeias beta. O gene beta-S (falcêmico) determina a produção de uma cadeia beta anômala que não participa da formação de HbA1 (por isso, a HbA1 também não é detectada na anemia falciforme). O gene beta-“mais” determina a síntese de pouca quantidade de cadeia beta “normal”, logo, na sua presença OCORRE formação de HbA1. Já o gene beta-“zero” não determina a formação de qualquer cadeia beta, logo, sua homozigose (beta-zero/beta-zero = betatalassemia *major*, também chamada de anemia de Cooley), bem como sua heterozigose com o gene beta-S, cursam SEM A FORMAÇÃO DE HbA1. Inclusive, vale lembrar que os níveis de HbS são proporcionalmente mais altos na heterozigose beta-S/beta-“zero” em comparação com a heterozigose beta-S/beta-“mais”, justamente porque na primeira não há formação de HbA1, ao passo que, na segunda, alguma HbA1 é formada, reduzindo a proporção de HbS. E vale lembrar: nas betatalassemias temos um VCM tipicamente reduzido, com as hemácias podendo ser hipocrômicas, dependendo da magnitude da deficiência na síntese de hemoglobina (maior na presença do gene beta-“zero”). Ora, juntando todas as peças desse “quebra-cabeça”, podemos chegar a uma conclusão diagnóstica segura neste caso: nosso paciente é portador de uma grave variante falcêmica chamada heterozigose beta-S/beta-“zero”, cujo fenótipo clínico é semelhante ao da anemia falciforme (incluindo maior risco de complicações infecciosas), devido à predominância de HbS nas hemácias circulantes. Resposta certa: A.



**15 COMENTÁRIO** Os sintomas de anemia falciforme geralmente aparecem após os primeiros 6 meses de vida, quando os níveis de hemoglobina fetal começam a cair, e os de hemoglobina S começam a aumentar (A correta). A principal manifestação clínica são as crises algicas vaso-oclusivas, em que hemácias afoiçadas obstruem a microcirculação promovendo isquemia (C correta). Uma das formas mais comuns de crise algica no início da vida é justamente a síndrome mão-pé, por isquemia de pequenos ossos dessas regiões, cursando com dor, edema e eritema local (B correta). A osteomielite pode complicar o infarto ósseo que esses pacientes tipicamente sofrem, e

o principal agente etiológico nesta população específica é a *Salmonella*, oriunda de translocação no trato gastrointestinal (D correta). A prevalência média varia conforme a região geográfica, e mesmo dentro de um único país ela pode ser amplamente variável, na dependência do número de negros na população. Assim, estimativas nacionais apontam uma prevalência média de 1 caso para cada 500 nascidos vivos na Bahia, 1 caso para cada 800 nascidos vivos no Rio de Janeiro e 1 caso para cada 1.200 nascidos vivos no Rio Grande do Sul, por exemplo. Logo, a letra E está errada, e deveria ter sido o gabarito da questão. A banca deu como gabarito a letra B.



**16 COMENTÁRIO** O principal diagnóstico diferencial da anemia ferropriva é a talassemia *minor*, uma vez que ambas consistem em anemias microcíticas! No entanto, uma importante diferença entre elas é que enquan-

to a anemia ferropriva cursa com índice de anisocitose (RDW) aumentado, a talassemia *minor* caracteriza-se pela presença de um índice de anisocitose normal. Alternativa D correta.

---



**17 COMENTÁRIO** Tendo em vista que a anemia falciforme é um distúrbio genético qualitativo da hemoglobina, o exame para confirmação do seu diagnóstico é a eletroforese de hemoglobina. Em caso de anemia falciforme, teremos um percentual elevado de hemoglobina S, ou HbS > 85-90%. Estes pacientes também têm hemoglobina fetal (HbF entre 2-15%) e hemoglobina A2 (HbA2 < 3,5%). Neste exame, as diversas hemoglobinas migram na placa de acetato de celulose de acordo com o seu peso e ponto

isoelétrico – cada uma com uma posição característica. Pelo perfil de hemoglobinas presentes, bem como pelas suas proporções, geralmente é possível estabelecer um diagnóstico preciso. Somente nos raros casos de dúvida após a realização de eletroforese é que outros exames diagnósticos mais apurados devem ser solicitados, como a pesquisa genética. Para a maioria das situações práticas uma eletroforese de hemoglobina resolve o diagnóstico. Resposta: B.



**18 COMENTÁRIO** De A a D, todas são corretas e autoexplicativas. A letra E, no entanto, está claramente errada, haja vista que o que caracteriza o grupo das anemias hemolíticas é a ocorrência de aumento na contagem de reticulócitos! Resposta certa: E.

---



**19 COMENTÁRIO** Temos aqui uma criança assintomática com quadro de anemia leve refratária ao tratamento com sulfato ferroso, cuja história familiar de anemia é positiva. Analisando os dados hematimétricos, percebe-se que a anemia é intensamente microcítica, o que suscita duas hipóteses diagnósticas principais: (1) anemia ferropriva e (2) talassemia. Ora, a anemia ferropriva pode ser prontamente descartada neste caso: os níveis de ferritina estão dentro da faixa normal (lembre-se de que ferritine-

mia reflete a magnitude dos estoques corporais de ferro, e que na anemia ferropriva esses estoques estão, por definição, esgotados). Logo, o que nos resta é solicitar uma **eletroforese de hemoglobina**, o método laboratorial capaz de confirmar a existência de uma hemoglobinopatia como a talassemia. Só mais uma observação: o tipo de talassemia mais provável neste caso é a betatalassemia *minor*. Dizemos isso, pois: (1) a anemia é leve e (2) a microcitose é intensa (< 75 fl). Resposta certa: B.



**20 COMENTÁRIO** Esse paciente tem uma anemia crônica microcítica e hipocrômica e, por conta dela, *deficit* de crescimento. A hepatoesplenomegalia e as alterações craniofaciais citadas sugerem fortemente o diagnóstico de betatalassemia (não se trata aqui de talassemia alfa - D errada) como determinante desse quadro clínico. Na betatalassemia *major* vemos um quadro hemolítico crônico, marcado pela microcitose,

hipocromia e hemácias em alvo (esferócitos não fazem parte desse contexto - A errada). A doença é causada pela deficiência de cadeias de globina, portanto é inútil fazer suplementação de ferro (B errada). E, mais ainda, por conta das crises hemolíticas, não é raro que esses pacientes recebam múltiplas transfusões sanguíneas, que em longo prazo podem determinar hemocromatose. Resposta: C.

---



**21 COMENTÁRIO** As complicações citadas, quando consideradas em conjunto num adulto jovem, apontam para um diagnóstico de ANEMIA FALCIFORME, uma vez que são complicações evolutivas (e cumulativas) clássicas da forma homocigota de doença falciforme (hemoglobina SS). Como em toda anemia hemolítica crônica, portadores desta importante hemoglobinopatia devem fazer suplementação regular de ácido fólico (folato) na dose de 1 mg/dia, para o resto da vida, a fim de evitar a ocorrência de crises megaloblásticas (os estoques endógenos de ácido fólico são de curta duração, e podem se esgotar rapidamente num indivíduo que tem a hematopoiese medular permanentemente acelerada em resposta à hemólise contínua).

A hidroxiureia é uma droga modificadora de doença em portadores de manifestações graves da anemia falciforme, haja vista que, por mecanismos pouco compreendidos, ela reativa a síntese de HbF dentro das hemácias, o que diminui a probabilidade de afoiçamento dessas células e consequente vaso-oclusão. Outras medidas que deveriam ser adotadas neste caso são a transfusão de troca crônica, pois o paciente tem história de AVC (e necessita de prevenção “secundária”), lembrando que essa conduta tem como objetivo manter a Hb em torno de 10 g/dl (Ht 30%) e os níveis de HbS < 30%. Vacinação antipneumocócica também é medida necessária. As outras intervenções citadas não se aplicam na íntegra. Melhor resposta: E.



**22 COMENTÁRIO** Temos aqui um paciente que inicialmente apresentava um quadro de malária *vivax* e que, 48h após o início do tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde (cloroquina por 3 dias + primaquina por 7 dias), evoluiu com o surgimento abrupto de sinais e sintomas compatíveis tanto com hepatotoxicidade quanto com hemólise (icterícia + queixas gastrointestinais). É claro que o enunciado foi propositalmente incompleto para nos deixar em dúvida entre essas duas possibilidades: na prática, evidentemente, seria fácil distinguir entre uma coisa e outra, dosando, por exemplo, hemograma e hepatograma.

Enfim, seja como for, é pouco provável o surgimento de hepatotoxicidade aguda grave pela cloroquina ou primaquina (D errada). O quinino não é recomendado pelas diretrizes do Ministério da Saúde, logo, não poderíamos sequer cogitar as letras C e E. A hemólise induzida por droga pode ter mecanismo autoimune ou pode representar um defeito enzimático das hemácias, como a **deficiência de G6PD**. Das drogas que o paciente fez uso, justamente a PRIMAQUINA é um dos clássicos desencadeadores de crise hemolítica aguda em portadores de deficiência de G6PD. Logo, melhor resposta: A.



**23 COMENTÁRIO** Aproveite para memorizar! Comparando os portadores da hemoglobinopatia SC com os falcêmicos, podemos perceber que os primeiros: (1) portam tanto a hemoglobina C quanto o gene codificante da cadeia beta-S de

hemoglobina, (2) vivem muito mais e melhor que os falcêmicos, (3) não sofrem autoesplenectomia e como grande desvantagem, (4) padecem mais de RETINOPATIA PERIFÉRICA e OSTEONECROSE DE CABEÇA DE FÊMUR. Resposta: D.

---



**24 COMENTÁRIO** O enunciado descreve um paciente que subitamente abre um quadro de palidez associada à icterícia, apresentando anemia com reticulócitos aumentados, isto é, um quadro característico de hemólise aguda importante. Uma das causas de crise hemolítica súbita no paciente previamente hígido do ponto de vista hematológico é a clássica **deficiência de G6PD**, o distúrbio enzimático hereditário mais comum da série vermelha! Na deficiência de G6PD, as hemácias são subitamente destruídas em face do aumento no estresse oxidativo, para o qual essas células encontram-se desprovidas de defesa (já que na deficiência

de G6PD existe uma dificuldade em regenerar o *glutation* reduzido no citoplasma das células). As crises hemolíticas agudas podem ser desencadeadas por infecções ou por exposição a determinadas drogas. O paracetamol (droga que nosso paciente tomou) não figura entre as causas confirmadas ou prováveis de crise hemolítica na deficiência de G6PD, mas não importa: trata-se de paciente com quadro febril agudo, isto é, paciente possivelmente infectado por algum patógeno! Lembre-se de que as infecções, por si mesmas, já podem provocar uma crise hemolítica aguda na deficiência de G6PD. Resposta certa: A.



**25 COMENTÁRIO** Vamos de baixo pra cima? A esplenectomia deve ser indicada no tratamento da anemia hemolítica autoimune somente quando a doença se mostra refratária a todas as medidas farmacológicas conservadoras (E errada). A mera presença de esplenomegalia não demanda a realização de esplenectomia em uma anemia hemolítica! Na realidade, a esplenomegalia é um achado esperado em grande parte das doenças desse grupo. O que indica a realização da esplenectomia, como já enfatizamos, costuma ser a *refratariedade ao tratamento clínico conservador* (D errada). Defeitos hereditários da membrana eritrocítica, como a *esferocitose hereditária*, são justamente condições cujo tratamento (quando indicado) se fundamenta na esplenectomia! Lembre-se de que a cirurgia NÃO CURA a esferocitose,

pois o defeito é genético - a retirada do baço apenas remove o principal sítio de hemólise extravascular, promovendo melhora da anemia e diminuição na necessidade de hemotransfusão (C errada). O hipersplenismo grave (com anemia, plaquetopenia ou mesmo pancitopenia clinicamente importante), seja qual for sua etiologia (ex.: hipertensão porta pré-sinusoidal da esquistossomose) pode indicar a realização de esplenectomia visando a melhora dos parâmetros hematológicos (B errada). Enfim, quando bem indicada em uma anemia hemolítica, a esplenectomia costuma promover melhora clínica e laboratorial significativa na maior parte dos pacientes. Muitas fontes de referência citam a informação de que em torno de 80% dos pacientes, em geral, melhoram após o procedimento. Resposta certa: A.



**26 COMENTÁRIO** Os corpúsculos de Howell-Jolly (resquícios de núcleo presentes no citoplasma das hemácias recém-liberadas, que fisiologicamente deveriam ter sido removidos dessas células pelos macrófagos esplênicos quando de sua passagem pelo baço) indicam HIPOFUNÇÃO ou AUSÊNCIA COMPLETA do baço (A correta). Macro-ovalócitos (eritrócitos grandes e ovalados) indicam a presença de MEGALOBLASTOSE (B correta). Os esferócitos (hemácias pequenas, densas e arredondadas, desprovidas de palidez central) apare-

cem na esferocitose hereditária (um defeito congênito na membrana dos eritrócitos) e na anemia hemolítica autoimune (pois as hemácias parcialmente opsonizadas por autoanticorpos sofrem uma “mordida” pelos macrófagos esplênicos, perdendo parte de sua membrana e se tornando microesferócitos) - C correta. Enfim, neutrófilos plurissegmentados (5 ou mais lóbulos nucleares) são um achado sugestivo de megaloblastose, comumente acompanhando os macro-ovalócitos. Não há relação entre este achado e infecção. Resposta certa: D.



**27 COMENTÁRIO** O laboratório básico de uma anemia hemolítica revela, além de queda da hemoglobina e hematócrito: (1) aumento de bilirrubina indireta, (2) aumento de reticulócitos, (3) aumento de LDH, (4) queda da haptoglobina. Lembre-se de que a resposta medular à hemólise consiste em um aumento da produção de hemácias, o que leva a uma maior liberação de formas jovens (reticulócitos) - o *Índice de Produção Reticulocitária* (IPR) fica tipicamente  $> 2$ . A bilirrubina

indireta é um produto da degradação dos grupamentos heme, aumentando também em condições de maior *turn over* de hemácias, como a hemólise. LDH é uma enzima presente no citoplasma das hemácias, tendo sua liberação aumentada na hemólise, e a haptoglobina é uma proteína plasmática que tem a função de “quelar” a hemoglobina livre, tendo seus níveis, por conseguintes, reduzidos na hemólise, principalmente na hemólise intravascular. Resposta certa: A.



**28 COMENTÁRIO** O diagnóstico de traço falciforme geralmente é estabelecido através da eletroforese de hemoglobina, demonstrando tanto hemoglobina A quanto hemoglobina S, sendo esta última em concentrações menores do que a primeira. Tipicamente, pacientes com traço falciforme possuem aproximadamente 50-60% de hemoglobina A e 35-45% de hemoglobina S. É importante deixar claro que o traço falciforme não é

doença! A expectativa de vida do paciente não é reduzida pela presença de heterozigose da mutação, apesar desses pacientes estarem sujeitos a determinadas complicações (hematúria, por exemplo). Frente a este diagnóstico é fundamental os pacientes terem acesso ao aconselhamento familiar e posterior orientação genética, sendo mandatório o *screening* do parceiro. Alternativa D correta.

---



**29 COMENTÁRIO** Na população como um todo, a **osteomielite aguda hematogênica** é, na imensa maioria das vezes, causada pelo *Staphylococcus aureus* - um germe naturalmente presente na microbiota da pele que possui capacidade de invadir a corrente circulatória e causar infecção em órgãos e tecidos a distância. O portador de anemia falciforme, no entanto, constitui exceção a essa regra: neste subgrupo, a principal etiologia de osteomielite aguda hematogênica é disparado a *Salmonella sp* - um enteropatógeno Gram-negativo! A explicação para esta

peculiaridade é que, na AF, dois fenômenos ocorrem ao mesmo tempo: (1) vaso-oclusão na microcirculação intraóssea, criando áreas de microinfarto da medula que servem como “nicho” para uma infecção bacteriana hematogênica metastática; (2) vaso-oclusão na mucosa do trato gastrointestinal, produzindo “soluções de continuidade” que permitem a penetração de enteropatógenos em potencial na corrente circulatória, isto é, há um *aumento da translocação bacteriana intestinal*, com risco de infecções a distância por enteropatógenos Gram-negativos. Resposta certa: E.

**32 QUESTÃO**

**GABARITO OFICIAL:** *Anemia falciforme/ Falcemia/ Hemoglobinopatia SS.*

.....

**30 COMENTÁRIO** A anemia falciforme corresponde à doença falciforme com homozigose para hemoglobina S, na qual o paciente apresenta predomínio desta hemoglobina em relação às demais, responsável por provocar a distorção dos eritrócitos mediante hipóxia (drepanócitos). Por ser uma anemia do tipo hemolítica, os pacientes, geralmente negros, apresentam-se com anemia do tipo normocítica-normocrômica, podendo, em alguns casos, apresentar-se com macrocitose por conta de reticulocitose (os reticulócitos são um pouco maiores que as hemácias maduras). Os índices de reticulocitose variam caracteristicamente entre 10 e 20% e

o RDW também é aumentado, evidenciando variação no tamanho das hemácias. Já os leucócitos e as plaquetas podem estar elevados de forma leve a moderada. O aumento dos níveis de bilirrubina total e suas frações (direta e indireta) também é observado, podendo acarretar icterícia. As crises de dor são as complicações mais frequentes e, em geral, a primeira manifestação. O paciente pode também apresentar sintomas gerais e sopro funcional pela anemia prolongada. Neste caso, a presença de drepanócitos (hemácias afoiçadas) no sangue periférico praticamente sela o diagnóstico (o padrão-ouro é a eletroforese de hemoglobina).



**31 COMENTÁRIO** Falcêmicos são pacientes por definição *imunodeprimidos*, que apresentam uma enorme propensão às infecções invasivas por germes encapsulados, com destaque para o *pneumococo*. Tal tendência é justificada pela **asplenia** que acompanha a doença, a qual, por sua vez, é explicada pelo processo de “autoesplenectomia” progressiva característico dos primeiros 5 anos de vida desses doentes. A autoesplenectomia decorre de microinfartos cumulativos no parênquima esplênico, secundários ao constante afoiçamento de hemácias na polpa vermelha do baço, o que leva a uma perda essencialmente completa deste órgão, tanto em termos funcionais quanto anatômicos. De fato, as infecções pelo pneumococo representam uma das principais causas de morte em porta-

dores de AF, em particular na faixa etária pediátrica! Assim, na criança falcêmica, qualquer indício clínico que sugira a possibilidade de infecção deve desencadear uma abordagem empírica agressiva considerando que o diagnóstico é de infecção até prova em contrário! Por este motivo, **febre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$** , em uma criança falcêmica, por si só já constitui indicação para início imediato de antimicrobianos contra o pneumococo, lembrando, é claro, que antes de ministrar o medicamento devemos coletar material para cultura conforme o contexto clínico (isto é, no mínimo, coletaremos duas amostras de hemocultura, mas se houver sinais e sintomas sugestivos de infecção em algum sítio específico deve-se coletar também material a partir dali, como urina e liquor, por exemplo). Resposta certa: C.



**32 COMENTÁRIO** A anemia mais comum no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é a de doença crônica, porém esta não é critério diagnóstico. No caso em questão temos uma síndrome anêmica (fadiga e dispneia) e uma síndrome icterícia. O laboratório explica a icterícia, pois é clássico da atividade hemolítica: LDH elevado e bilirrubina indireta elevada. Outros achados de hemólise são a redução da haptoglobina e reticulocitose. O *Coombs* positivo nos revela a presença de anticorpos antieritrócitos, confirmando a Anemia Hemolítica Autoimune (AHA). Esta se dá por anticorpos “quentes” (IgG) e ocorrem em apenas 10% dos pacientes com LES. No esfregaço do sangue periférico da AHA observamos policromatofilia e microesferócitos. Este último aspecto morfológico é

explicado pelo seguinte fenômeno: hemácias opsonizadas por autoanticorpos recebem uma “mordida” dos macrófagos esplênicos ao passarem pelo baço. Tal “mordida” remove um pedaço da membrana, sem, contudo, destruir a célula. O resultado é que a célula sai do baço com menos membrana plasmática, logo, sua conformação geométrica muda de um disco bicôncavo para um microesferócito (pois a quantidade de citoplasma permanece a mesma, a despeito da perda de membrana). Esquizócitos ocorrem na anemia hemolítica intravascular, corpúsculos de Howell-Jolly ocorrem no hipoesplenismo/esplenectomia e a megaloblastose com neutrófilos plurissegmentados ocorre na anemia megaloblástica (por deficiência de B12 ou folato). Resposta certa: E!

**43 QUESTÃO**

**GABARITO OFICIAL:** *Acidente Vascular Cerebral (Acidente Vascular Encefálico; AVC; AVE).*

.....

**33 COMENTÁRIO** O *Acidente Vascular Cerebral* (AVC) é uma das mais devastadoras complicações da anemia falciforme, e seu risco nesta hemoglobinopatia é particularmente elevado em CRIANÇAS, devido aos altos fluxos sanguíneos cerebrais característicos da faixa etária pediátrica (lembre-se: fluxo sanguíneo elevado favorece o turbilhonamento de sangue no interior de um vaso já doente, e o próprio turbilhonamento representa um fator adicional de estresse hemodinâmico, criando um ciclo vicioso de lesão vascular cerebral progressiva). Todas as formas de AVC estão aumentadas no contexto da AF, sendo o AVC isquêmico, no entanto, a mais frequente (70-80% dos casos). Estima-se que o risco de AVC em crianças falcêmicas seja 200 a 400 vezes mais alto do que em crianças não falcêmicas, o que justifica o fato de cerca de 11% dos portadores desta doença apresentarem um

episódio de AVC até a idade de 18 anos (quando avaliados por exames de neuroimagem, até 20% dos falcêmicos possui indícios de necrose do parênquima cerebral, ainda que nem sempre o paciente tenha apresentado sintomas agudos característicos de AVC). Logo, o conhecimento que devemos reter é o seguinte: **qualquer déficit neurológico focal agudo num paciente falcêmico deve indicar a ocorrência de AVC até prova em contrário, sendo mandatório realizar uma TC de crânio sem contraste com urgência (exame de escolha na vigência de déficit neurológico focal agudo)**! Uma situação comum na prática, que segundo este preceito também deve indicar a ocorrência de AVC até prova em contrário, é o surgimento de CRISE CONVULSIVA num paciente falcêmico sem história prévia de epilepsia. Sendo assim, não resta dúvida quanto à principal hipótese diagnóstica para o caso: AVC.



**34 COMENTÁRIO** O quadro descrito pelo enunciado permite o diagnóstico de uma crise álgica falcêmica. Sabemos que quando a crise álgica está plenamente instalada, a ausência de resposta aos analgésicos simples geralmente requer a introdução de analgésicos mais fortes, não se devendo temer o emprego de um agente opioide (que, pelo contrário, deve ser iniciado nesses pacientes, pois o desconforto da crise álgica é muito grande). A hidratação venosa é outra medida adjuvante no tratamento de suporte da crise álgica. Lembre-se de que, além de ela melhorar a viscosidade sanguínea e promover hidratação das hemácias, reduzindo a chance de afoçamento, o paciente falcêmico, em vigência de forte dor, acaba inevitavelmente diminuindo sua ingesta hídrica, o que, aliado à presença de isostenúria (perda da capacidade de concentração urinária),

pode levar mais rapidamente à desidratação. Como não há febre ou outros indícios clínicos de infecção neste caso (sequer há flogose no local da dor) não há porque iniciar antibioticoterapia EMPÍRICA. Enfim, sabemos que a transfusão de concentrado de hemácias é comprovadamente ineficaz para resolver ou encurtar a duração da dor de uma crise álgica falcêmica. Logo, se não houver outra razão para transfundir o doente (ex.: queda rápida da hemoglobina sem perspectiva de um nadir seguro, instabilidade hemodinâmica), deve-se, na verdade, EVITAR A HEMOTRANSFUSÃO. Vale lembrar que as crises álgicas são frequentes na vida do falcêmico (em média, mesmo os pacientes bem controlados têm pelo menos 1 crise importante por ano) e o uso recorrente de hemotransfusão acarreta risco de hemossiderose secundária em longo prazo. Resposta certa: D.



**35 COMENTÁRIO** São feitas cinco afirmativas sobre anemias: I - resultado “FAS” (HbF + HbA + HbS) significa traço falcêmico. Incorreta. II - anemia de doença crônica, anemia ferropriva e talassemia podem ser microcíticas. Correta. III - anemias com reticulócitos em contagem baixa são classificadas como hipoproliferativas (exemplo: caren-

ciais). Correta. IV - As crianças que nascem a termo e com peso adequado têm reservas corporais suficientes até os seis meses. Por isso, é menos comum nessa faixa etária. Correta. V - Correta e autoexplicativa. Certas anemias hemolíticas acontecem justamente por conta de um aumento da função esplênica. Resposta: E.

---



**36 COMENTÁRIO** Se a icterícia fosse à custa de bilirrubina DIRETA (conjugada), a hipótese principal seria de sepse pulmonar “grave” por qualquer germe (ex.: pneumococo, *Legionella*). Lembre-se de que a sepse pode ser acompanhada de pelo menos uma disfunção orgânica aguda, e no caso da disfunção hepática um dos critérios aceitos é o surgimento de icterícia com bilirrubina direta > 4 mg/dl. Acontece que a questão está falando em aumento da bilirrubina INDIRETA (não conjugada)! Ora, na imensa

maioria das vezes, o surgimento abrupto de icterícia à custa de bilirrubina indireta só pode ser explicado por HEMÓLISE. Então vamos lá, este é um conceito que não deve ser esquecido: *qual germe que tipicamente provoca pneumonia é considerado uma das principais etiologias de anemia hemolítica aguda induzida por anticorpos “frios” (IgM)?* Resposta: *Mycoplasma pneumoniae*, um germe do grupo dos atípicos (bactérias que não têm parede celular contra as quais os betalactâmicos não funcionam). Resposta certa: A.



**37 COMENTÁRIO** Temos aqui uma criança falcêmica que após recuperação espontânea de um quadro de *deficit* neurológico focal agudo (possível AIT - Acidente Isquêmico Transitório) evoluiu com febre alta. Lembre-se de que o surgimento de febre em uma criança falcêmica com menos de 5 anos de idade SEMPRE indica infecção bacteriana até que se prove o contrário, e as infecções bacterianas neste grupo costumam ser graves, com alto risco de óbito (logo, tratam-se de verdadeiras emergências médicas). Quais são os principais agentes etioló-

gicos de infecção em pacientes falcêmicos? Na anemia falciforme, desde o início da vida, o paciente apresenta certo grau de imunodeficiência, secundária ao processo de asplenia funcional. Falcêmicos também têm deficiência de opsoninas da via alternativa do complemento, e ambos esses fatores aumentam a predisposição para infecções invasivas por germes encapsulados. O principal agente encapsulado (que de longe representa a maior causa de infecção nessa doença) é *Streptococcus pneumoniae*, o famoso pneumococo. Resposta certa: C.

---



**38 COMENTÁRIO** Com relação à Anemia Hemolítica Autoimune (AHA), devemos avaliar as assertivas a seguir, buscando a correta: (a) Incorreta. Autoanticorpos do tipo IgG costumam reagir a temperaturas mais elevadas (“quentes”), tipicamente presentes em condições como o lúpus eritematoso sistêmico e o linfoma. Anticorpos IgM, por seu turno, são mais ativados em baixas temperaturas (“frios”), perfazendo o espectro de diversas doenças sistêmicas, a exemplo da sífilis. Desse modo, não costumam coexistir, estando relacionados a processos etiopatogênicos distintos. (b) Incorreta. Na hemólise intravascular, temos destruição da membrana das hemácias

no lúmen dos vasos sanguíneos. Os mecanismos envolvem trauma mecânico, destruição imunológica pelo sistema complemento ou por exposição a fatores tóxicos. (c) Incorreta. A correlação entre doenças linfoproliferativas e a anemia hemolítica autoimune pode ocorrer independente do *status* imunológico do paciente. (d) CORRETA. As aglutininas naturais (aloanticorpos A e B) podem deflagrar hemólise em reações transfusionais (ABO) e na doença hemolítica do recém-nascido (ABO/Rh), em resposta aos seus correspondentes aloantígenos. (e) Incorreta. Apenas as anemias hemolíticas correlacionam-se ao teste de *COOMBS+*. Gabarito correto, portanto, letra D.



#### 44 QUESTÃO

**GABARITO OFICIAL:** *Transfusão de hemácias (glóbulos vermelhos) OU transfusão de troca de hemácias (glóbulos vermelhos) OU transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos OU concentrado de glóbulos OU papa de hemácias.*

.....

#### 39 COMENTÁRIO

Na vigência de AVC agudo, em qualquer paciente (incluindo os falcêmicos), devemos manter níveis de hemoglobina em torno de 10 g/dl (hematócrito correspondente = 30%). O AVC representa uma forma gravíssima de insuficiência cerebrovascular, e níveis de hemoglobina inferiores a 10 g/dl aumentam a morbimortalidade relacionada a qualquer insuficiência vascular aguda! Lembre-se, contudo, que na presença de hemoglobina “S” não devemos elevar os níveis de hemoglobina e hematócrito a valores acima de 10 g/dl e 30%, respectivamente, sob pena de aumentar a viscosidade sanguínea e, paradoxalmente, agravar ainda mais a insuficiência arterial. Podemos alcançar estes objetivos, na fase aguda do AVC, através de duas estratégias: (1) **transfusão**

**simples de concentrado de hemácias** (lembrando que 1 unidade aumenta a hemoglobina em 1 g/dl e o hematócrito em 3%); (2) **transfusão de troca parcial** ou *exsanguineo-transfusão parcial*, um procedimento em que “parte do sangue do paciente é removida ao mesmo tempo em que sangue novo é transfundido”. A preferência, sempre que possível, deve ser para este último procedimento: além de colocar hemoglobina e hematócrito na faixa-alvo almejada, a transfusão de troca consegue também *reduzir os níveis de HbS no sangue*. O objetivo desta última medida (com evidências consistentes de benefício na literatura para qualquer crise falcêmica aguda extremamente grave, como o AVC) é trazer a proporção de HbS no sangue do paciente para < 30%.



**40 COMENTÁRIO** A chamada crise aplásica, complicação aguda de pacientes com anemia falciforme, na maioria das vezes está relacionada à infecção do parvovírus B19 (agente do eritema infeccioso). Este vírus possui um tropismo pelos precursores eritroides, incluindo o pró-eritroblasto. Pelo seu efeito citotóxico direto, instala-se uma hipoplasia eritroide que, na presença de uma anemia hemolítica

crônica (anemia falciforme), acarreta uma queda abrupta do hematócrito e da contagem de reticulócitos (ocorre uma piora da anemia, que agora passa a ser hipoproliferativa), tornando a hemotransfusão muitas vezes necessária. O curso geralmente é autolimitado (10 dias), havendo posteriormente um pico reticulocitário com o hematócrito retornando aos níveis basais. Alternativa E correta.



**41 COMENTÁRIO** Dosagem de G6PD e curva de fragilidade osmótica são testes que pesquisam o diagnóstico de duas causas congênitas de anemia hemolítica: deficiência de G6PD e esferocitose hereditária, respectivamente (A e C erradas). A dosagem de haptoglobina encontra-se baixa nas anemias hemolíticas em geral, isto é, tal exame faz parte da definição laboratorial de hemólise, sem predizer uma etiologia específica (B errada). Ora, a única opção que sobra é letra D, que traz o exame atualmente considerado padrão-ouro para o diagnóstico de HPN, uma rara causa de hemólise adquirida geral-

mente na vida adulta. Na citometria de fluxo pode-se verificar a ausência de células CD55 e CD59 positivas, isto é, as células hematopoiéticas do paciente perderam estes importantes marcadores de superfície cuja função é protegê-las da lise pelo próprio sistema complemento. Assim, o paciente desenvolve uma doença caracterizada por destruição das células hematopoiéticas pelo complemento, cursando com hemólise (destruição de hemácias), com ou sem destruição de outros elementos figurados do sangue (leucócitos e plaquetas, o que pode resultar em franca pancitopenia). Resposta certa: D.



**42 COMENTÁRIO** A afirmativa de Pedro está incorreta. Os pacientes com doença falciforme ou outras formas de anemia hemolítica NÃO devem receber a suplementação de ferro para profilaxia de anemia ferropriva, apenas suplementação de ácido fólico para evitar a crise megaloblástica. Porém, o portador do traço falcêmico deve receber suplementação seguindo as mesmas recomendações preconizadas para as demais crianças. Esta afirmativa não diz em que momento a suplementação deveria ou não ser iniciada, apenas diz que a presença do traço seria uma contraindicação ao uso do ferro, o que está errado. Os outros internos não falaram nenhuma bobagem. Portadores de traço falcêmico não têm risco especificamente aumentado de doenças infecciosas em comparação com a população normal, logo, as vacinas recomendadas são as mesmas do calendário vacinal básico, sem necessidade de vacinas especiais, bem como não há indicação de

antibioticoprofilaxia nesses doentes. No traço falcêmico existe HbS no sangue do paciente, porém, a quantidade desta hemoglobina anômala é inferior a 50%. Assim, numa situação “basal” não se espera o fenômeno do afoiçamento de hemácias nesses indivíduos. Contudo, diante de condições extremas (frio intenso, exaustão física, desidratação grave, hipóxia, entre outras) pode ocorrer afoiçamento significativo de hemácias, a ponto, inclusive, de desencadear uma crise vaso-oclusiva maciça. Exemplo terrível é a rabdomiólise generalizada que pode acontecer em portadores de traço que engajam em atividades físicas vigorosas sem os devidos cuidados de hidratação adequada (o que, inclusive, pode levar à morte súbita). Por fim, portadores do traço são heterozigóticos para o gene da HbS, logo, eles podem transmitir esta característica a sua prole, e se sua esposa for portadora do traço também, existe risco de algum de seus filhos desenvolver a doença. Resposta certa: A.



## 42 QUESTÃO

**GABARITO OFICIAL:** *Hidratação endovenosa (EV, IV, intravenosa, com soro fisiológico ou soro ao meio ou Ringer lactato, expansão volêmica); Analgesia com opioide (tramadol, tramal, morfina, dolantina, codeína).*

**ACRÉSCIMO DE GABARITO:** *Opiáceo.*

**43 COMENTÁRIO** A *dor* é a manifestação cardinal da anemia falciforme, e indica a ocorrência do fenômeno vaso-oclusivo, isto é, afoiçamento e adesão de hemácias na microcirculação, resultando em “entupimento” de vasos capilares, isquemia e infarto tecidual. Na AF, a vaso-oclusão acomete essencialmente todos os leitos vasculares do organismo o tempo todo, em maior ou menor grau, porém, de tempos em tempos ocorrem exacerbações agudas deste processo, culminando nas chamadas **crises vaso-oclusivas**. Essas crises podem ser espontâneas, sem nenhum fator desencadeante aparente, ou podem ser motivadas por “estresses” como infecção, desidratação, frio, libação alcoólica, entre outros. Uma das formas mais comuns de crise vaso-oclusiva em falcêmicos é a **CRISE ÁLGICA** e, de todos os padrões de crise álgica descritos, um dos mais frequentes é chamado de “crise esquelética”, um quadro marcado por dor óssea espontânea, tipicamente nas extremidades, sem história de trauma local ou qualquer

outra lesão evidente do tecido ósseo. Fisiopatologicamente, estes indivíduos apresentam isquemia aguda da medula óssea, que evolui com infartos teciduais locais. A abordagem básica das crises álgicas envolve **ANALGESIA, HIDRATAÇÃO e PESQUISA/CONTROLE DO FATOR PRECIPITANTE**. No caso em tela, o paciente tentou um controle inicial no domicílio lançando mão de hidratação oral e analgésicos simples como a dipirona, porém, não obteve sucesso. Logo, temos que interná-lo para realizar **hidratação endovenosa** e analgesia mais potente, utilizando - sem medo, pois as crises álgicas provocam grande sofrimento ao paciente - **analgesia parenteral com opioides**. A ausência de febre ou qualquer outra alteração indicativa de infecção ao exame clínico permite afastar razoavelmente esta última possibilidade. Como a história também não revela outro fator desencadeante, em princípio, temos aqui uma crise álgica esquelética espontânea - uma complicação habitual e corriqueira dos quadros de anemia falciforme.



**44 COMENTÁRIO** Qualquer alteração na forma das hemácias pode modificar sua capacidade de resistência a variações da pressão osmótica no meio onde estão suspensas. Na curva de hemólise, as hemácias são colocadas em uma série de soluções com concentrações decrescentes de cloreto de sódio. A percentagem de células lisadas é calculada pela quantidade de hemoglobina liberada no sobrenadante. O grau de fragilidade

osmótica dos eritrócitos reflete sua habilidade de resistir a soluções de hipotonicidade crescente. Hemácias de esferocitose hereditária têm fragilidade osmótica aumentada, por terem uma área de superfície pequena em relação ao volume eritrocitário; hemácias em alvo têm um menor grau de fragilidade osmótica e são capazes de resistir mais do que células normais às variações desse tipo de pressão. Portanto, resposta opção C.

---



**45 COMENTÁRIO** Questão conceitual. Um dos efeitos adversos clássicos relacionados ao uso da alfametildopa é a ocorrência de anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes. Alternativa A correta.

---



**46 COMENTÁRIO** A história de 2 hemotransfusões prévias, aliada aos quadros atuais de palidez + icterícia (compatível com anemia hemolítica) e dor + edema em mãos e pés, ou seja, uma “síndrome mão-pé” (perceba como os pés estão comprometidos: a criança não consegue se apoiar sobre eles), em uma criança com menos de 2 anos de idade, nos remete a uma das formas mais frequentes de hemoglobinopatia no mundo: a anemia falciforme. Sabemos que as duas principais causas de óbito nos falcêmicos com menos de 3 anos de idade são as infecções pelo pneumococo e as crises de sequestro esplênico. As infecções pneumocócicas são justificadas pela disfunção esplênica que esses pacientes apresentam (asplenia funcional, que até os 5 anos de idade evolui para autoesplenectomia franca,

devido ao constante afoiçamento das hemácias na polpa vermelha do baço, com infartos esplênicos cumulativos). Não se sabe ao certo o que desencadeia as crises de sequestro, mas é comum que ela apareça em um contexto de febre (até mesmo por infecções virais) e outras manifestações agudas da anemia falciforme. Seu tratamento consiste em suporte transfusional e volêmico e, após resolução espontânea, deve-se considerar a realização de esplenectomia profilática, pois a chance de recidiva do sequestro beira aos 50% nos próximos 6 meses. Assim, as opções B, D e E podem ser imediatamente descartadas (hipótese diagnóstica incorreta), bem como a opção C (conduta incorreta, já que a esplenectomia só deve ser realizada em casos refratários ou após resolução do quadro agudo). Resposta certa: A.



**47 COMENTÁRIO** Cuidado para não ficar com um conceito errado na cabeça: **Não há** contraindicação à transfusão de concentrado de hemácias no portador de anemia hemolítica autoimune (provável diagnóstico dessa mulher jovem que apresenta quadro agudo de anemia grave associado a indícios de hemólise como esplenomegalia, colúria e hiperbilirrubinemia indireta). Pelo contrário, na abordagem inicial desses doentes, por conta da profunda anemia geralmente apresentada, é frequente a necessidade de suporte transfusional. O que acontece é que se o autoanticorpo responsável pela AHAI for inespecífico (isto é, se ele reagir contra hemácias de todos os tipos sanguíneos), a prova cruzada será invariavelmente positiva e nunca será encontrada uma bolsa de sangue “compatível” com o paciente. Nesta situação específica, autoriza-se o uso de bolsas de hemácias de QUALQUER TIPO SANGUÍNEO, pois mesmo que o sangue transfundido não seja compatível com o sangue original do paciente certamente não ocorrerá um grau de hemólise maior do que o que ele já ia apresentar mesmo (pois nestes casos qualquer hemácia transfundida será “atacada” pelos autoanticorpos e sofrerá hemólise). Todavia, é digno de nota que sempre que possível deve-se tentar evitar a transfusão no portador de AHAI, pois, como já dissemos, a resposta terapêutica será subótima (lise das hemácias transfundidas) e o grau de produtos da hemólise adicional pode aumentar os danos aos tecidos do paciente (ex.: piora da icterícia). Bem, sem entrar mais no mérito de transfundir ou não a paciente

em tela, mesmo assim só poderíamos marcar aqui a letra D: o teste de Ham era utilizado antigamente no diagnóstico da hemoglobinúria paroxística noturna (hoje se prefere a citometria de fluxo com pesquisa de CD55 e CD59); uma perda oculta de sangue não justificaria os sinais de hemólise; o perfil de ferro e marcadores de hepatites virais não são essenciais para o diagnóstico deste caso; e o quadro não é compatível com anemia megaloblástica (deficiência de vitamina B12). Se a paciente não for imediatamente transfundida, ela deve permanecer em repouso absoluto, pois tal conduta diminui a demanda muscular por oxigênio. O diagnóstico de AHAI será confirmado neste caso pela demonstração de intensa reticulocitose com aumento de LDH (enzima presente no citoplasma das hemácias cujos níveis se elevam na vigência de hemólise) e pela positividade do teste de *Coombs* direto (reflexo da presença de imunoglobulinas anti-hemácia no sangue do paciente). A abordagem terapêutica inicial consiste em corticoterapia em altas doses (prednisona na dose imunossupressora, isto é, 1 mg/kg/dia, podendo-se optar também, no início do tratamento de casos graves, pela pulsoterapia com altas doses de metilprednisolona IV - por exemplo: 1 g/dia por 3-5 dias). O ácido fólico diário é utilizado de forma profilática em todo quadro de hemólise sustentada, a fim de evitar a ocorrência de uma crise megaloblástica secundária ao esgotamento dos estoques endógenos de folato (que têm duração muito reduzida diante da demanda aumentada decorrente da hemólise). Resposta certa: D.



**48 COMENTÁRIO** Insuficiência cardíaca, renal e úlcera de pele são complicações CRÔNICAS da anemia falciforme relacionadas principalmente à vaso-oclusão ininterrupta e subclínica. Os episódios agudos de exacerbação do fenômeno de afoçamento e vaso-oclusão até “aceleram” a instalação de todos esses

problemas, porém, em grande parte, tais manifestações são devidas à parte crônica da fisiopatologia dessa doença. Já as crises algicas e os eventos hiperagudos como AVC, STA e priapismo estão direta e exclusivamente relacionados aos surtos de exacerbação AGUDA da vaso-oclusão. Resposta certa: A.

---



**49 COMENTÁRIO** Em cada cromossomo 16 temos 2 genes para a cadeia de alfa globina. Logo, todo ser humano possui 4 genes funcionalmente ativos para a síntese das cadeias alfa (pois, a princípio, todo ser humano normal tem 2 cópias do cromossomo 16). Ora, se a alfatalassemia é caracterizada pela diminuição na síntese da alfa globina, a intensidade dessa diminuição será variável na dependência de quantos genes ativos o indivíduo possuir. Quando todos os quatro genes são defeituosos e não resultam na produção de cadeias alfa funcionalmente ativas, temos

a forma mais grave de alfatalassemia, que geralmente é letal ainda na vida intrauterina. Os fetos severamente anêmicos por esta condição evoluem com *hidropsia fetal* (anasarca decorrente de insuficiência cardíaca de alto débito *in utero*), e apresentam a clássica **hemoglobina Bart's** em seu sangue (uma molécula composta por um tetrâmero de cadeias gama, já que nenhuma cadeia alfa é produzida – lembrando que na vida fetal predomina a hemoglobina fetal, que seria composta por 2 cadeias gama e duas cadeias alfa). Resposta certa: C.



**50 COMENTÁRIO** Essa questão exemplifica muito bem a importância do RDW (índice de anisocitose): no diagnóstico diferencial das anemias microcíticas (VCM 16%) enquanto na betatalassemia *minor* ele permanece na faixa normal. Logo, a principal hipótese para o caso em

tela é a betatalassemia *minor* (uma hemoglobinopatia), que deverá ser confirmada por meio da eletroforese de hemoglobina. Vale lembrar: a presença de pontilhado basofílico nas hemácias do sangue periférico é compatível com este diagnóstico. Resposta certa: C.

---



**51 COMENTÁRIO** A *doença de moyamoya* é uma complicação clássica da anemia falciforme. Trata-se de uma forma peculiar de lesão cerebrovascular em que um grande tronco arterial - como a artéria carótida interna - apresenta uma obstrução que é *by-passada* pela formação de uma extensa rede de finos vasos colaterais. São estes vasos, inclusive, que justificam o nome da doença ("*moyamoya*" em japonês quer dizer "fumaça na ponta de um cigarro", devido ao aspecto característico observado na arteriografia cerebral). O grande problema do *moyamoya* é que esses neovasos são exageradamente friáveis, apresentando grande propensão a se romper e sangrar. Além do AVC hemorrágico, a doença de *moyamoya* também acarreta aumento no risco de AVC isquêmico, pela oclusão definitiva do grande tronco arterial progressivamente estenosado. Seja como for, devemos enquadrar o paciente no conceito de **doença cerebrovascular da anemia falciforme**, lembrando que a identificação da lesão do *moyamoya* indica, num paciente sem história prévia de AVC, elevado risco de desenvolver este problema no futuro. Ora, a prevenção primária do

AVC na anemia falciforme é sempre a mesma, independentemente do fator de risco identificado: **programa de exsanguineotransfusão crônica, visando manter níveis de HbS no sangue inferiores a 30%**! Tal programa não é isento de riscos potencialmente graves (ex.: infecções virais hemotransmissíveis, aloimunização, sobrecarga de ferro), porém, até o momento nenhuma outra medida se mostrou tão eficaz quanto ele na prevenção de eventos cerebrovasculares em falcêmicos (ex.: a hidroxiureia provavelmente é benéfica, mas não tanto quanto o programa de exsanguineotransfusão). O transplante de medula óssea representa a única possibilidade de CURA da AF, porém, como se trata de um procedimento de alto risco (elevada morbimortalidade), só costuma ser indicado como exceção no tratamento da AF, isto é, quando o paciente possui lesões graves refratárias às demais terapias. Vale lembrar que não devemos aumentar os níveis de hemoglobina de um falcêmico para valores > 10 g/dl: isso aumenta a viscosidade do sangue, podendo paradoxalmente desencadear um evento cerebrovascular agudo! Resposta certa: A.



**52 COMENTÁRIO** O quadro descrito pelo enunciado é o de um portador de anemia falciforme que desenvolveu a temível Síndrome Torácica Aguda (STA) como complicação, um quadro inicial de crise álgica esquelética. A analgesia das crises álgicas vaso-oclusivas graves deve ser feita - sem medo - com opioides fortes como a morfina. A meperidina deve ser evitada, pois diminui o limiar convulsivante e possui maior probabilidade de causar dependência química (A errada). Não há papel específico para a corticoterapia nas crises álgicas falcêmicas (B errada). A hiper-hidratação deve ser evitada na abordagem da STA, pois existe aumento da permeabilidade capilar pulmonar

de modo que tal conduta pode ocasionar edema agudo de pulmão não cardiogênico (D errada). A abordagem da STA consiste em monitoramento contínuo dos sinais vitais (de preferência numa unidade de terapia intensiva), aliado à administração empírica de antimicrobianos com espectro de cobertura para “pneumonia grave” (ex.: fluoroquinolona respiratória em monoterapia; amoxicilina + clavulanato combinados a um macrolídeo), além de hidratação, analgesia, suporte transfusional (transfusão simples de hemácias ou, de preferência, transfusão de troca parcial) e suporte ventilatório conforme a necessidade (ex.: VNI, IOT + VM). Resposta certa: C.



**53 COMENTÁRIO** Em primeiro lugar, esta paciente internada por síndrome coronariana aguda tem indicação de manter os níveis de hemoglobina acima de 10 g/dl, por conta da isquemia miocárdica. Logo, uma conduta imediata e obrigatória aqui é a hemotransfusão. Mas qual foi a causa da anemia? Com os dados fornecidos pelo enunciado, nenhum diagnóstico específico pode ser confirmado. No entanto, a evolução temporal e certas características dos exames inespecíficos permitem inferir uma hipótese principal. Repare que a paciente tinha uma hemoglobina de 13 g/dl há menos de 1 semana atrás, e agora este parâmetro corresponde à metade do valor inicial. Uma evolução muito rápida, concorda? Logo, podemos afirmar com segurança que não se trata de nenhuma forma crônica ou hereditária de anemia (como esferocitose, hemoglobinopatia ou qualquer coisa parecida). Pois bem, os exames inespecíficos revelam que se trata de anemia AGUDA intensa e de padrão HEMOLÍTICO (reticulócitos muito aumentados, policromasia no esfregaço periférico, LDH aumentada). O esfregaço ainda mostra a presença de hemácias com variados tamanhos

(incluindo esferócitos). Existe um tipo de anemia hemolítica aguda que caracteristicamente produz todos esses achados: a Anemia Hemolítica Autoimune (AHA) mediada por anticorpos da classe IgG (anticorpos “quentes”). Esses autoanticorpos anti-hemácia “opsonizam” tais células de modo que as mesmas, ao passarem pelos capilares do sistema reticuloendotelial (principalmente no baço), são “mordidas” por macrófagos podendo ser completamente endocitadas ou então ter apenas um “pedaço” de sua membrana removido. Quando esta última situação acontece, as hemácias circulantes diminuem de volume e mudam sua configuração (pois há menos membrana plasmática para manter seu formato bicôncavo habitual), aparecendo como esferócitos no esfregaço de sangue periférico. Um exame essencial para a confirmação da hipótese de AHA, neste caso, seria o *Coombs* (que ainda não foi realizado). O tratamento específico da AHA, ainda mais num contexto de extrema gravidade como o do caso em tela, consiste em corticoterapia em altas doses, de preferência pulsoterapia (metilprednisolona pela via intravenosa). Resposta certa: A.



**54 COMENTÁRIO** Organizando o quadro, temos inicialmente a combinação “anemia + icterícia”. Estes dois dados, por si só, já nos deveriam fazer pensar em HEMÓLISE. A hipótese se reforça então quando se observa que há hiperbilirrubinemia indireta e reticulocitose. Faltava só nos dar a redução da haptoglobina! Bom, cabe a nós, nesse momento, definir qual tipo de anemia hemolítica ele apresenta. Toda vez que tivermos o uso de alguma medicação associada a este tipo de quadro, devemos pensar em duas situações: hemólise imune induzida pela droga (AHI) ou deficiência de G6PD. Como foi citada a

nitrofurantoína (assim como pensaríamos para primaquina, dapsona, entre outras), ficaremos com a segunda opção. Esta condição é responsável por duas síndromes clínicas: **anemia hemolítica episódica** e **anemia hemolítica crônica**. A maioria dos pacientes é assintomática e a hemólise ocorre cerca de 24-48 horas após ingestão do medicamento. Apenas para reforçar: os itens B e C são absurdos, pois nas hepatites o acúmulo seria de bilirrubina direta e, na letra D, que traz a síndrome de Gilbert, apenas a bilirrubina estaria alterada, sem que houvesse queda da hemoglobina e sinais de hemólise. Resposta: letra A.



**55 COMENTÁRIO** As doenças falciformes, independentemente do genótipo, são condições em que a meia-vida das hemácias encontra-se significativamente reduzida, o que requer a rápida reposição das células perdidas por uma medula óssea hiperproliferativa (dito de outro modo: é preciso haver reticulocitose). Ora, qualquer interrupção na produção acelerada de reticulócitos pela medula pode levar a uma queda abrupta na contagem de hemácias circulantes, pois a saída de células da circulação (hemólise) pode acabar se tornando maior que a entrada (reticulócitos). O parvovírus B19 infecta especificamente os precursores eritroides na medula (as células “mães” dos

reticulócitos). A infecção dessas células pelo parvovírus B19 resulta na parada transitória da geração de reticulócitos. Em pessoas normais, tal efeito não costuma trazer maiores consequências (pois a meia-vida das hemácias é de 120 dias), porém, no portador de anemia hemolítica crônica, a reticulocitopenia aguda induzida pelo parvovírus B19 pode culminar na **CRISE APLÁSTICA**, uma condição em que a contagem de hemácias literalmente “despenca”, podendo atingir valores incompatíveis com a vida. Não há tratamento antiviral específico, devendo a conduta ser apenas o suporte transfusional conforme a necessidade. Resposta certa: E.



**56 COMENTÁRIO** A ocorrência de um evento tromboembólico espontâneo, a princípio sem um fator causal aparente — ainda mais numa pessoa jovem — simplesmente nos OBRIGA a pensar na possibilidade de trombofilia. Considerando que o evento tromboembólico aqui descrito é uma trombose arterial de um vaso intra-abdominal, o rol de hipóteses diagnósticas acaba sendo encurtado (pois poucas são as causas de trombofilia que cursam com trombose arterial intra-abdominal). De fato, olhando para as opções de resposta, mesmo que o enunciado não nos desse mais nenhuma informação adicional, a única que poderia explicar o evento é sem dúvida a letra B. A síndrome de *Shwachman-Diamond* é uma rara doença genética que se manifesta por baixa estatura, alterações esqueléticas, insuficiência exócrina do pâncreas e insuficiência medular (E errada). A anemia de Fanconi é uma forma congênita de pancitopenia (isto é, presente desde o nascimento) em que não se observa maior tendência tromboembólica (D errada). A anemia megaloblástica pode cursar com pancitopenia, porém, é

rara em pessoas jovens e também não se acompanha de trombofilia (C errada). A púrpura trombocitopênica trombótica é definida por uma pêntade (febre, IRA, plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática e disfunção do SNC — letra A errada). Enfim, a hemoglobinúria paroxística noturna é uma rara condição hematológica em que células precursoras totipotentes da medula óssea adquirem uma mutação inativadora dos fatores de proteção contra o complemento. Tal fenômeno torna a progênie dessas células mais sensível à lise pelo complemento, justificando queda nas contagens hematimétricas (anemia + sinais de hemólise) que em alguns casos pode se expressar como pancitopenia (lise pelo complemento em todas as linhagens hematológicas). Trata-se, também, de uma condição altamente trombofílica, em que tipicamente ocorrem eventos tromboembólicos gravíssimos como tromboses venosas e arteriais em vasos abdominais (ex.: artérias e veias mesentéricas, veia porta, síndrome de *Budd-Chiari* — esta última, trombose das veias supra-hepáticas). Resposta certa: B.



**57 COMENTÁRIO** Vamos de baixo pra cima? A *policromasia* observada no esfregaço de sangue periférico (policromasia = coloração azulada no citoplasma das hemácias, indício da presença de ribossomos ainda ativos na síntese proteica) é um parâmetro que identifica que as células representam, na realidade, **reticulócitos**. Sabemos que os reticulócitos, por definição, têm suas contagens aumentadas nas anemias hemolíticas “puras”, sem doença concomitante da medula óssea. Logo, a policromasia é naturalmente esperada nas anemias hemolíticas (D correta)! *Dacriócitos*, ou hemácias em forma de lágrima, são células que confirmam a ocorrência de hematopoiese extramedular, isto é, há formação de hemácias fora da medula óssea. A hematopoiese extramedular é um achado característico de condições que cursam com destruição lenta e progressiva da medula, como a *mielofibrose* (antigamente chamada de metaplasia mieloide agnogênica). Outro achado característico desta condição é a *leucoeritroblastose*, a presença de formas jovens de hemácias e leucócitos no sangue periférico (C correta). As famosas *hemácias em alvo* são típicas das hemoglobinopatias, podendo

ser encontradas em diversas condições dentro deste grupo (isto é, não são exclusivas da hemoglobinopatia C, como muita gente pensa!). Significam que existe um “excesso” de membrana em relação à quantidade de hemoglobina no citoplasma, o que pode acontecer também nas hepatopatias (por alteração na síntese dos precursores lipídicos que compõem as membranas celulares) - B correta. Enfim, os microesferócitos podem ser vistos nas anemias hemolíticas autoimunes: hemácias opsonizadas podem ser parcialmente digeridas quando de sua passagem pelo baço e contato com os macrófagos esplênicos. Tais macrófagos podem apenas “tirar um pedaço” da membrana, o que reduz o tamanho da hemácia e modifica sua morfologia (que se torna mais arredondada e menos discoide). No entanto, em pacientes que sofreram queimaduras é comum o encontro de fragmentos de hemácias (esquizócitos), pois a necrose dos microvasos da pele acarreta um certo grau de anemia hemolítica microangiopática (as hemácias podem ser mecanicamente fragmentadas quando de sua passagem por capilares dérmicos parcialmente ocluídos por trombos). Resposta certa: A.



**58 COMENTÁRIO** O primeiro passo na abordagem a um paciente anêmico é definir se: 1- A medula óssea não está produzindo eritrócitos de forma adequada (isto é, a anemia é hipoproliferativa). 2- Apesar do bom funcionamento da medula óssea (anemia hiperproliferativa), está havendo destruição aumentada de eritrócitos na periferia (hemólise) ou uma perda muito acelerada (hemorragia aguda) que suplanta a capacidade de reposição da medula. Assim, o grande índice que norteará a diferenciação entre esses grupos será aquele capaz de avaliar o bom funcionamento da medula, isto é, a contagem de reticulócitos, que estará aumentada nas anemias hiperproliferativas e diminuída

nas anemias hipoproliferativas. Neste caso, como não há referência a uma hemorragia, a reticulocitose é um indicativo de ANEMIA HEMOLÍTICA, que tem na anemia hemolítica autoimune sua principal etiologia. O *Coombs* direto é o grande exame diagnóstico da AHA, uma vez que detecta a presença de anticorpos na superfície da hemácia a partir da utilização de reagentes direcionados contra várias imunoglobulinas (principalmente IgG) e fragmentos de C3. A macrocitose, neste caso, é decorrente do aumento da contagem de reticulócitos (vale lembrar que essas células são maiores que as hemácias maduras) e não indicam necessariamente a presença de anemia megaloblástica. Resposta: B.



**59 COMENTÁRIO** Temos um paciente com 9 meses de idade, que se apresenta com uma anemia HIPERPROLIFERATIVA (reticulócitos aumentados). Na análise do sangue periférico identificamos esferócitos e o paciente possui história familiar de 2 parentes de primeiro grau que foram esplenectomizados por condição semelhante. Logo, temos uma anemia rica em ESFERÓCITOS e que é HEREDITÁRIA, o que nos

dá o diagnóstico de esferocitose hereditária. A esferocitose hereditária consiste em uma anemia hemolítica crônica que ocorre por conta de um defeito da membrana da hemácia, levando a sua destruição no baço. Nos casos de hemólise moderada a grave, a esplenectomia costuma ser indicada, sendo geralmente reservada para pacientes com idade superior a 6 anos. Alternativa B correta.

---



**60 COMENTÁRIO** A profilaxia das infecções pneumocócicas é uma medida comprovadamente “modificadora de doença” na anemia falciforme, por reduzir a morbimortalidade geral desses pacientes, principalmente na faixa etária pediátrica. Dentre as estratégias propostas e validadas para evitar infecções pelo pneumococo, citamos: (1) antibioticoprofilaxia com penicilina V oral dos 3 meses aos 5 anos, podendo-se prolongar *ad eternum* em indivíduos com história de sepse pneumocócica ou esplenec-

tomia cirúrgica; (2) vacinação antipneumocócica, que é feita com a vacina conjugada 13-valente em menores de dois anos (2, 4, 6 e reforço aos 12 meses), seguida pela vacina polissacarídica 23-valente, com uma dose aos dois anos e reforço 5 anos após (isto é, aos 7 anos). Outras vacinas devem ser ministradas conforme o calendário vacinal habitual, como a antivaricela e a anti-hepatite A. Em pacientes alérgicos à penicilina, a droga de escolha para a antibioticoprofilaxia é a eritromicina. Resposta certa: A.



**61 COMENTÁRIO** A tomografia de crânio quase sempre é NORMAL nas primeiras 24-48h de um AVC, devendo ser solicitada mais para descartar a presença de hemorragia do que para demonstrar a isquemia propriamente dita. O método que detecta a presença de isquemia/infarto isquêmico agudo com mais acurácia é a RNM com estudo de difusão-perfusão. O diagnóstico de AVC, em qualquer faixa etária, deve ser essencialmente clínico, através do reconhecimento de um *deficit* neurológico focal agudo com duração > 24h. Pois bem, diante da suspeita de AVC em uma criança falcêmica, é mandatário instituir medidas que reduzam a quantidade de HbS no sangue (mantendo-a abaixo de 30%), pois tal conduta pode melhorar a perfusão sanguínea cerebral

na área de penumbra isquêmica, evitando a extensão da área infartada. Uma das medidas preconizadas é justamente a exsanguineotransfusão, em que parte do sangue do paciente (rico em HbS) é “trocada” por sangue saudável (rico em hemoglobina normal). A manutenção de níveis reduzidos de HbS deve ser visada também como medida de prevenção secundária, isto é, o paciente deve continuar recebendo transfusões após a recuperação da fase aguda do AVC, a fim de evitar recidivas. O principal problema dessa conduta é o desenvolvimento de hemocromatose secundária (sobrecarga de ferro transfusional) que deve ser combatida com a utilização regular de quelantes de ferro como a desferroxamina e o deferasirox. Resposta certa: B.



**62 COMENTÁRIO** A notação utilizada para expressar o resultado do teste do pezinho, no que tange à eletroforese de hemoglobina, é padrão no mundo inteiro e deve ser entendida da seguinte maneira: a primeira letra representa a hemoglobina predominante, e as demais hemoglobinas detectadas em ordem decrescente de frequência. Ora, na letra A, portanto, temos a situação de normalidade para um ser humano recém-nascido, em que se observa predomínio da hemoglobina fetal (o que é fisiológico até o sexto mês de vida), sendo o restante representado por hemoglobina A. Na letra B, temos o padrão do “traço falciforme” no recém-nascido, isto é, novamente predomínio da hemoglobina fetal, porém, além de hemoglobina A (que é a segunda mais frequente, já que a letra A está vindo

logo após a letra F), existe ainda uma fração minoritária de hemoglobina S. O mesmo raciocínio deve ser aplicado na alternativa a seguir: na letra C há predomínio da hemoglobina fetal (conforme o esperado), mas, além da hemoglobina A, existe ainda a hemoglobina D (“traço D”). Na letra E não se observa a presença da hemoglobina A, apenas fetal e falcêmica. Este paciente pode ter anemia falciforme (homozigose SS) ou especificamente as formas heterozigóticas de variante falcêmica em que, além do gene da hemoglobina S, o paciente também tem o gene da talassemia (*minor*, *major* ou *intermedia*). Enfim, na letra D o paciente é heterozigoto para hemoglobina A (normal) e C (patológica). Não há o gene falciforme nesta alternativa, logo, resposta certa: D.



**63 COMENTÁRIO** As crianças com anemia falciforme podem apresentar cálculos biliares devido à hemólise crônica. A morte das hemácias no baço gera bilirrubina indireta a partir da protoporfirina. Essa bilirrubina é carreada ao fígado, conju-

gada em bilirrubina direta e excretada na bile. Quando em grande quantidade, pode formar os cálculos de bilirrubinato de cálcio, que são pequenos, “pretos” e aparecem na radiografia de abdome (isto é, são cálculos radiopacos). Resposta: A.

---



**64 COMENTÁRIO** Assertiva 1 correta: a referida mutação cria uma molécula de hemoglobina instável e com tendência à polimerização. Assertiva 2 correta: o VCM da anemia falciforme costuma ser normal-alto ou alto, por conta de presença de uma grande quantidade de reticulócitos no sangue periférico (já que se trata de uma anemia hemolítica). Valores de VCM abaixo do limite superior da normalidade, ou mesmo reduzidos, falam a favor da coexistência de ferropenia ou talassemia (variante falcêmica). Assertiva 3 incorreta: a notação padronizada para expressão do resultado do teste do pezinho emprega letras maiúsculas em referência ao tipo de hemoglobina encontrada, colocando-as em ordem decrescente de frequência, da esquerda para a direita. Desse modo, o padrão “FAS” indica a coexistência de hemoglobina fetal (que predomina no início da vida), hemoglobina A (normal) e hemoglobina S (falcêmica),

ou seja, trata-se de *heterozigose* para o gene beta-S, o famoso “traço falcêmico”. Assertiva 4 incorreta: mesmo fazendo uso da antibioticoprofilaxia contra o pneumococo, e mesmo sendo corretamente vacinada, a criança falcêmica não se livra por completo do risco de infecções invasivas por germes encapsulados, muito pelo contrário - tal problema continua prevalente neste subgrupo de indivíduos. O grande sinal que deve desencadear uma investigação para infecção na criança falcêmica é a presença de FEBRE. Vale lembrar que qualquer episódio de febre acima de 38,5°C em crianças falcêmicas é motivo suficiente para rastreio microbiológico (envolvendo coleta de hemoculturas) e início de antibioticoterapia empírica com cobertura contra o pneumococo. Assertiva 5 correta: as complicações elencadas são clássicas da anemia falciforme. Resposta certa: C.



**65 COMENTÁRIO** Um importante diagnóstico diferencial para anemia ferropriva (principal causa de anemia microcítica e hipocrômica) é a talassemia *minor* (também chamada de traço talassêmico), anemia causada por uma alteração em uma das cadeias beta da molécula

de hemoglobina. Manifesta-se através de anemia leve microcítica e hipocrômica (HT geralmente > 30%) com RDW geralmente normal, e uma eletroforese de hemoglobina evidenciando um aumento da concentração de hemoglobina A2. Alternativa C correta.

---



**66 COMENTÁRIO** Todo portador de anemia falciforme que se apresenta com *febre* e *queixas respiratórias* deve ter como principal hipótese diagnóstica a **Síndrome Torácica Aguda (STA)**. A STA, como o próprio nome indica, é uma condição sindrômica na medida em que representa um conjunto de sinais e sintomas que podem ter uma ou mais causas. Em adultos, a causa mais comum de STA é a *embolia gordurosa* secundária ao *infarto de medula óssea* (fragmentos da medula óssea necrosada acabam “caindo” na circulação venosa periférica, atingindo o leito vascular pulmonar), e pode ou não haver infecção associada (ex.: infecção do parênquima pulmonar por pneumococo, *Mycoplasma*, vírus etc). Também pode ocorrer oclusão aguda de vasos arteriais pulmonares, decorrente da *vasculopatia macroscópica crônica* da anemia falciforme. Não raro - vale dizer - todos esses eventos acontecem em conjunto, gerando quadros gravíssimos de STA que, ao provocarem insuficiência respiratória hipoxêmica (com conseqüente queda da  $pO_2$  no sangue arterial) promovem aumento adicional do afoiçamento de hemácias, que pode levar o paciente ao óbito de forma rápida. O diagnóstico de STA requer a presença de manifestações torácicas agudas

e, *obrigatoriamente*, **demonstração de um infiltrado pulmonar nos exames de imagem**. Desse modo, apesar de não dispormos de uma imagem torácica da paciente, é muito provável que este seja o seu diagnóstico (idealmente deve-se evitar expor a gestante aos raios X, mas é possível realizar este exame colocando anteparos de chumbo sobre a região abdominopélvica, a fim de proteger o útero). O tratamento da STA envolve necessariamente a internação hospitalar, de preferência no âmbito da terapia intensiva, uma vez que a monitorização CONTÍNUA dos sinais vitais e da saturação arterial de  $O_2$  é necessária até a melhora do quadro. Diversas medidas de suporte devem ser empregadas, como hidratação venosa, analgesia, oxigenoterapia conforme a necessidade e o uso de antimicrobianos empíricos. A hemotransfusão ou transfusão de troca não é feita de rotina, apenas nos casos graves que preenchem critérios de disfunção orgânica progressiva (ou quando existe “instabilidade” dos níveis de hemoglobina, isto é, queda da hemoglobina sérica > 30% em relação ao basal). Desse modo, a única resposta viável aqui (bastante genérica, diga-se de passagem) é sem dúvida a letra A.



**67 COMENTÁRIO** A principal causa de óbito na criança falcêmica é a infecção. Os falcêmicos, por definição, são imunodeficientes, pelo fato de — desde cedo — apresentarem asplenia funcional e deficiência de opsoninas do complemento (o que predispõe a uma incidência aumentada de infecção invasiva por germes encapsulados). O germe encapsulado mais comumente envolvido nas infecções em portadores de anemia falciforme é o *Streptococcus pneumoniae* (“pneumococo”), logo, por todos esses motivos a criança falcêmica tem que ser rigorosamente vacinada de acordo com o calendário básico nacional, recebendo, inclusive, as vacinas especificamente voltadas para a proteção contra os principais agentes encapsulados (pneumococo, Meningococo e hemófilo tipo b).

A antibioticoprofilaxia contra o pneumococo também é indicada de rotina nesses pacientes, desde o nascimento até a idade de 5 anos, no mínimo. A droga de escolha para a profilaxia primária de infecção pneumocócica é a penicilina V oral. Na vigência de um quadro pneumônico os falcêmicos devem ser tratados seguindo as mesmas recomendações para pacientes não falcêmicos. O esquema empírico de escolha inclui cobertura contra germes típicos (pneumococo) e atípicos (*Mycoplasma* e *Chlamydia*), logo, não pode ser feito APENAS com cefalosporina de terceira geração. É preciso associar um macrolídeo (ex.: azitromicina, claritromicina) ou então lançar mão de monoterapia com fluoroquinolona respiratória. Logo, o interno que falou “besteira” foi o Paulo. Resposta certa: B.



**68 COMENTÁRIO** Diante de um paciente jovem que se apresenta com anemia leve, microcítica, com ferritina normal (afasta anemia ferropriva) e HbA2 elevada, fechamos o diagnóstico de betatalassemia *minor*! Apesar da anemia ferropriva ser, de longe, a principal causa de anemia microcítica, a presença de ferritina normal (que denota a ausência de depleção dos estoques de ferro) afasta esta etiologia. A anemia de doença crônica

é caracteristicamente uma anemia normocítica e normocrômica, sendo que comumente se apresenta com níveis elevados de ferritina. A alfafalassemia *minor*, apesar de cursar como a betatalassemia *minor* (anemia leve, hipocrômica, microcítica), apresenta uma eletroforese de hemoglobinas com padrão normal, enquanto que na betatalassemia observamos um aumento da HbA2. Alternativa D correta.

---



**69 COMENTÁRIO** Portadores de anemia falciforme com menos de 5 anos de idade têm chance de ainda possuir parênquima esplênico (lembre-se de que, após essa idade, em geral, o processo de “autoesplenectomia”, que caracteriza a doença, já se completou). Logo, são doentes que a qualquer momento podem ser acometidos por uma das mais graves “crises anêmicas” da anemia falciforme: a *crise de sequestro esplênico*. Nesta condição, algum processo inflamatório/infeccioso qualquer exacerba o fenômeno de afoçamento de hemácias na microcirculação, produzindo um caprichoso “entupimento” das veias de drenagem do baço. Desse modo, os sinusoides esplê-

nicos se tornam progressivamente ingurgitados, fazendo com que o baço funcione literalmente como uma “esponja”, represando grandes volumes de sangue. O quadro clínico é marcado por dor abdominal aguda, esplenomegalia clinicamente perceptível e progressiva, piora dos parâmetros hematimétricos e sinais e sintomas de hipovolemia. No laboratório, podemos observar também um AUMENTO na contagem de reticulócitos, pois a medula do doente a princípio está normofuncionante e reage como se houvesse um sangramento agudo. A crise de sequestro esplênico é típica de falcêmicos por volta de 2-3 anos de idade, sendo cada vez mais rara após essa idade. Resposta certa: C.



**70 COMENTÁRIO** Nas anemias hemolíticas podemos esperar: (1) *reticulocitose*, por aumento na produção medular de formas jovens de hemácia; (2) *queda da haptoglobina*, pela ligação desta proteína de fase aguda à hemoglobina liberada pelas hemácias destruídas; (3) *aumento de LDH*, pela liberação desta enzima intracitoplasmática; (4) *hiperbilirrubinemia indireta*, pela metabolização dos grupamentos heme liberados. Não se espera aumento do ácido úrico por um simples motivo: hemácias são células anucleadas, e o ácido úrico é um subproduto da metabolização do DNA, isto é, aumenta quando células NUCLEADAS são

subitamente destruídas. Enfim, diante de um quadro de hemólise, temos que definir se a mesma é intra ou extravascular. A hemólise intravascular se caracteriza pela ocorrência de hemoglobinemia, hemoglobinúria e hemosiderinúria. Esta última é descrita como a presença, no exame de sedimento urinário, de células epiteliais tubulares descamadas repletas de ferro armazenado na hemossiderina (proteína de depósito intracelular do ferro). Tal achado é explicado pelo fato de a hemoglobina filtrada no glomérulo ser reabsorvida pelas células tubulares, sendo o ferro que a compõe armazenado na hemossiderina intracitoplasmática. Resposta certa: B.



**71 COMENTÁRIO** Nos primeiros 5 anos e, principalmente, nos primeiros 3 anos da vida de um falcêmico, a maior causa de morbiletalidade são as infecções, particularmente a sepse pneumocócica (o pneumococo é o principal germe encapsulado que afeta esses doentes). Resposta certa: B.

---



**72 COMENTÁRIO** A *hidroxiureia* é uma droga capaz de modificar a história natural da anemia falciforme, pois nas doses em que é empregada nesta doença, ela consegue aumentar a síntese de hemoglobina fetal no interior das hemácias, reduzindo a tendência de polimerização da HbS e, conseqüentemente, reduzindo a ocorrência do fenômeno de afoçamento. Ela não aumenta a contagem de reticulócitos, pelo contrário (com menos afoçamento as hemácias “vivem” por mais tempo), assim como ela não diminui o risco de eventos hemorrágicos. O que acontece é que como ela reduz o afoçamento, o “insulto” microvascular crônico acaba sendo reduzido. Vamos lembrar que

um dos principais problemas fisiopatológicos associados à AF é justamente a ocorrência de um estado inflamatório crônico decorrente desse insulto microvascular (vaso-oclusivo) que acontece de forma ininterrupta no corpo do paciente. Um dos elementos que demonstra a existência de inflamação sistêmica crônica no falcêmico é justamente a existência de leucocitose persistente (com aumento na circulação de granulócitos). Logo, com a melhora da vaso-oclusão, do insulto microvascular e da inflamação sistêmica crônica, a **CONTAGEM DE GRANULÓCITOS** no sangue periférico acaba se reduzindo em resposta ao tratamento. Resposta certa: A.



**73 COMENTÁRIO** As talassemias são causas clássicas de MICROCITOSE, inclusive microcitose importante (VCM < 75), sendo um importante diagnóstico diferencial da anemia ferropriva (além de cinética de ferro normal, na talassemia se observa um RDW inalterado) - A errada. Formas graves de talassemia têm no transplante alogênico de medula óssea a única possibilidade de cura - B errada. Na talassemia alfa podem surgir duas formas específicas de hemoglobina: (1) hemoglobina Bart (4 cadeias gama) e hemoglobina H (quatro cadeias beta). Lembre-se de que na alfatalassemia não há produção de cadeias alfa - C errada. Raciocínio idêntico é válido para a betatalassemia: não há

produção de cadeias beta nessa doença - E errada. Enfim, formas “*major*” de talassemia (homozigose para o gene defeituoso) costumam cursar com anemia crônica e necessidade de hemotransfusões frequentes. Todo paciente que recebe múltiplas hemotransfusões ao longo do tempo está sob risco de desenvolver hemossiderose secundária (“transfusional”), isto é, um conjunto de lesões orgânicas relacionadas ao depósito de ferro (que acaba ficando em excesso no corpo desses pacientes). Por este motivo, em certas doenças onde é comum a necessidade de suporte transfusional contínuo deve-se instituir terapia quelante de ferro profilática (desferroxamina ou deferasirox). Resposta certa: D.



**74 COMENTÁRIO** Crianças falcêmicas com < 2 anos de idade representam o grupo de maior incidência da chamada *crise de sequestro esplênico*, a mais grave das crises anêmicas da doença falciforme, atingindo uma letalidade de 10-15% já no primeiro episódio. O sequestro esplênico é uma forma peculiar de crise vaso-oclusiva, na qual as hemácias afoiçadas acabam obstruindo a drenagem venosa do baço, o que gera intensa congestão aguda deste órgão! Assim, o sangue “entra” porém não “sai” do baço, que literalmente se transforma em uma “esponja” repleta de sangue, com risco de ruptura (e consequente hemorragia interna) em função de sua dilatação rapidamente progressiva. O quadro clínico é marcado pela combinação de queda vertiginosa da hemoglobina (acompanhada de reticulocitose intensa) + hipovolemia (pois além de hemácias há sequestro de volume também). Como toda crise vaso-oclusiva, o sequestro esplênico geralmente tem algum desencadeante identificável, como uma infecção benigna qualquer (ex.: IVAS). A grande pista diagnóstica é o encontro de esplenomegalia dolorosa

(aguda), principalmente se os pais tiverem sido orientados sobre como medir o baço de suas crianças, situação em que podem nos afirmar com segurança que houve um aumento significativo nas últimas horas (ex.: 4 cm de distância do RCE é muita coisa para uma criança com < 2 anos). Ora, por que a crise de sequestro esplênico é típica dos falcêmicos com < 2 anos de idade, sendo rara a partir daí? Não vamos esquecer que a anemia falciforme é uma condição que cursa com o fenômeno de *autoesplenectomia*, que geralmente se completa até o quinto ano de vida! A autoesplenectomia é explicada pelos constantes infartos esplênicos secundários ao afoiçamento ininterrupto de hemácias na microcirculação do órgão! O tratamento emergencial consiste na hemotransfusão, que em um só tempo corrige a hipovolemia e diminui a concentração de hemoglobina S, reduzindo o afoiçamento. Resolvida a crise aguda, é importante não esquecer de realizar uma esplenectomia cirúrgica no paciente! O motivo é que a crise de sequestro esplênico tem elevadíssima chance de recidiva. Melhor resposta: D.



**75 COMENTÁRIO** Aproximadamente 45% das crianças com anemia falciforme cursarão com uma determinada complicação da doença até atingirem 2 anos de idade: a dactilite ou síndrome mão-pé. A dactilite consiste em um fenômeno vaso-oclusivo que compromete os pequenos ossos das mãos e pés, levando à dor intensa e edema local. Temos que lembrar que a anemia falciforme consiste em uma anemia

hemolítica crônica, e os pacientes terão continuamente evidências de hemólise em seu exame físico e nos exames laboratoriais. Logo, icterícia, sopro sistólico de síndrome hiper-cinética, reticulocitose e anemia com Hb em torno de 8,0 são justificados pela anemia falciforme em si. Vale ressaltar que, nesta idade, ainda palpa-se um baço aumentado em pacientes com anemia falciforme. Alternativa D, correta.

---



**76 COMENTÁRIO** O termo “esferocitose hereditária” se refere a um espectro de alterações hematológicas geneticamente determinadas em que um ou mais componentes da membrana dessas células encontra-se defeituoso, promovendo graus variáveis de hemólise crônica. Logo, não se trata de uma hemoglobinopatia e por este motivo a eletroforese de hemoglobina não tem serventia para o seu diagnóstico (D errada). Curiosamente, portadores de esferocitose hereditária costumam ter a hemoglobina corpuscular média aumentada, o que promove HIPERCROMIA, e não hipocromia (C errada). A hemólise nos

fenótipos mais graves ocorre desde o nascimento, com muitos pacientes necessitando inclusive de fototerapia, a fim de evitar o *kernicterus* (B errada). Dentre as manifestações clínicas da esferocitose hereditária, destacam-se o quadro de anemia hemolítica (palidez + icterícia) e a esplenomegalia (vale lembrar que a esplenectomia é um recurso terapêutico nessa doença). Dentre as manifestações laboratoriais, por suposto, destacam-se a presença de numerosos microesferócitos no esfregaço de sangue periférico e uma intensa reticulocitose (geralmente entre 6-20% com média em 10%). Resposta certa: A.



**77 COMENTÁRIO** A dupla *palidez e icterícia* sugere clinicamente que a anemia é hemolítica. No entanto, isso não basta para confirmar a classificação etiopatogênica: é preciso demonstrar laboratorialmente os sinais bioquímicos de hemólise. São estes: (1) aumento predominante da bilirrubina indireta, (2) LDH aumentada, (3) haptoglobina reduzida, (4) índice de produção reticulocitária aumentado (> 2-2,5). Logo, a despeito de o enunciado mencionar “reticulócitos > 2”, e não “IPR > 2”, percebe-se

que a única opção viável de resposta (levando em conta as demais informações) é sem dúvida a letra B. Perceba que a letra A não pode ser marcada: estamos em uma etapa mais genérica de classificação diagnóstica da anemia do paciente (quer dizer, sua anemia hemolítica até pode ser causada por doença falciforme, mas outras etiologias também poderiam explicar os mesmos achados). O fato é que não há qualquer pista do diagnóstico etiológico no enunciado, logo, resposta: B.



**78 COMENTÁRIO** Diante de uma *microcitose* intensa (VCM < 75 fl), pensamos em duas possibilidades diagnósticas principais: (1) anemia ferropriva, e (2) talassemia. Um índice hematimétrico que auxilia na diferenciação entre esses distúrbios é o RDW (índice de anisocitose), que mede a diferença média no tamanho

das hemácias circulantes. Na ferropenia o RDW está aumentado, acima de 14% (pois existem hemácias com morfologias bizarras e, conseqüentemente, diferentes tamanhos). Já na talassemia observa-se microcitose acentuada com RDW tipicamente normal (entre 10-14%). Resposta certa, portanto: D.

---



**79 COMENTÁRIO** O paciente 1 provavelmente apresenta um quadro de hipotireoidismo primário (falência da glândula tireoide), já que esta é a principal causa de aumento do TSH na prática (TSH > 4,25 mcU/ml). Sabemos que o hipotireoidismo é uma causa possível de anemia (em particular quando muito grave, como sugerido pelos níveis elevadíssimos de TSH do paciente), e que a anemia associada a tal distúrbio classicamente é do tipo MACROcítica, pois a deficiência de hormônio tireoidiano aumenta o grau de imaturidade das hemácias liberadas pela medula. O paciente 2 provavelmente apresenta um quadro de artrite reumatoide (poliartrite crônica nas mãos associada à rigidez matinal). Sabemos que a AR, por ser uma doença inflamatória crônica, costuma cursar com a

famosa “anemia de doença crônica” (ou “anemia mediada por citocinas”). Ora, a anemia de doença crônica pode assumir vários fenótipos hematimétricos (incluindo anemia microcítica), porém, o mais comum de todos é, sem dúvida, a anemia NORMOcítica e NORMOcrônica (isto é, anemia “normo-normo”). O paciente 3 provavelmente é portador de betatalassemia, pois esta é a explicação mais frequente para um aumento da HbA2. Lembre-se de que na betatalassemia o indivíduo não produz ou produz pouquíssimas cadeias beta e, por isso, sobressaem as moléculas de hemoglobina formadas por outras cadeias não beta e não alfa, como a HbA2 e a HbF. A betatalassemia é uma das causas mais comuns de anemia MICROcítica encontradas no dia a dia. Resposta certa: D.



**80 COMENTÁRIO** Sabemos que pacientes vegetarianos estritos costumam evoluir com deficiência de vitamina B12, visto que a fonte desta vitamina são alimentos de origem animal (carne, derivados de leite). Da mesma forma, pacientes submetidos à gastrectomia total e portadores de doenças ileais (ou submetidos a ilectomia) apresentam comprometimento da absorção

de vitamina B12. Neste contexto, devemos lembrar que a deficiência de vitamina B12 consiste em uma causa de anemia megaloblástica, a qual caracteristicamente leva ao aparecimento de hemácias MACROCÍTICAS. Além disso, o etilismo também causa macrocitose. Em contrapartida, a talassemia consiste em uma anemia que cursa com MICROCITOSE importante. Resposta: Letra E.

---



**81 COMENTÁRIO** Tanto a *síndrome hemolítico-urêmica* quanto a *púrpura trombocitopênica trombótica* se acompanham de hemólise, descrita nessas doenças como “microangiopática” (presença de esquizócitos ou fragmentos de hemácias no esfregaço de sangue periférico). Contudo, tais condições chamam a atenção pela concomitância de disfunção renal (glomerulopatia trombótica) e pela presença de púrpuras e petéquias no exame físico (com plaquetopenia associada); além disso, esperam-se manifestações neurológicas na PTT. Logo, descartamos as opções A e D. A *leucemia promielocítica aguda* pode apresentar um quadro

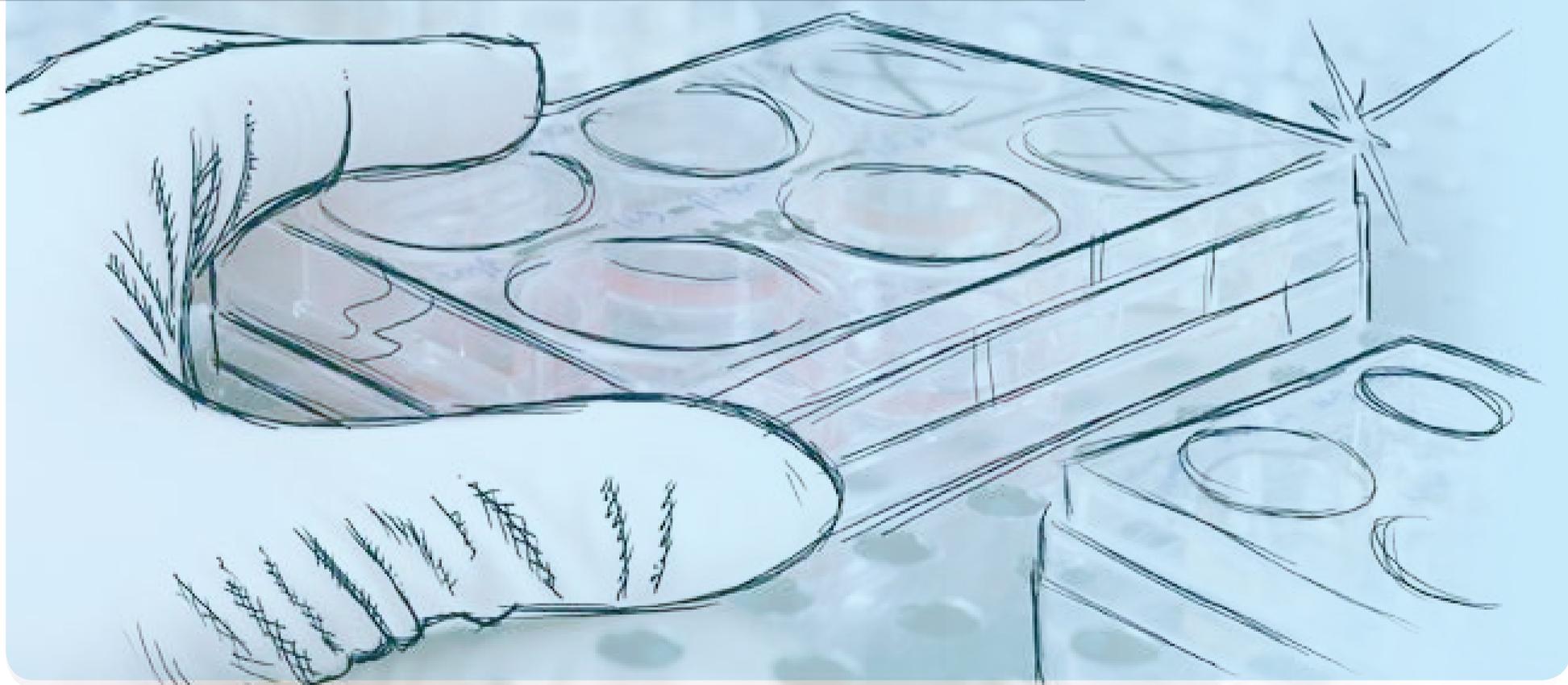
de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) mediante quimioterapia com citarabina e daunorrubicina, porém, vale dizer que este esquema tem sido menos empregado nos dias de hoje; de qualquer modo, habitualmente não há trombose de veia porta, mesmo na vigência de CIVD – descartamos a opção C. A *hemoglobinúria paroxística noturna* é uma condição rara, que se apresenta como hemólise crônica (com períodos de exacerbação), pancitopenia e hipercoagulabilidade, esta última manifesta principalmente como trombose de veia porta e outras grandes veias intra e extra-abdominais. Desse modo, melhor resposta aqui: B.



**82 COMENTÁRIO** Vimos que o diagnóstico dessa paciente é Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), uma condição em que células totipotentes da medula óssea adquirem uma mutação inativadora de fatores de proteção contra a lise pelo complemento, fatores esses que fisiologicamente se localizam na superfície celular. Devido a esta mutação adquirida, toda a progênie da célula afetada (o que pode incluir as três linhagens hematológicas) torna-se mais sensível à lise pelo complemento, justificando o surgimento de pancitopenia. A HPN também cursa, tipicamente, com

aumento na predisposição geral a eventos tromboembólicos, e muitos pacientes apresentam eventos tromboembólicos graves, como trombozes (arteriais e/ou venosas) de grandes vasos intra-abdominais. Pois bem, como confirmar o diagnóstico de HPN? É preciso demonstrar que as células hematológicas não possuem os referidos fatores de proteção contra o complemento. *Como fazemos isso?* Nos dias de hoje recomenda-se utilizar a citometria de fluxo, que revela a presença de populações celulares desprovidas dos marcadores CD55 e CD59 na superfície celular. Resposta certa: D.

# Exames Laboratoriais em Clínica Médica



# VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Sódio</b>	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
<b>Potássio</b>	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoaldosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
<b>Cálcio</b>	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipo-paratireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
<b>Fósforo</b>	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipo-paratireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiper-glicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
<b>Magnésio</b>	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
<b>Cloro</b>	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO <sub>3</sub> , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
<b>Bicarbonato</b>	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper-cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoaldosteronismo; Diarréia...
<b>pCO<sub>2</sub></b>	35-45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
<b>pO<sub>2</sub></b>	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
<b>pH</b>	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper-cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
<b>Lactato</b>	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
<b>Osmolaridade</b>	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
<b>Uréia</b>	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
<b>Creatinina</b>	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
<b>Tireoglobulina</b>	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: <1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
<b>Ceruloplasmina</b>	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
<b>Cobre Total</b>	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Haptoglobina</b>	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
<b>Creatinoquinas (CK total)</b>	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
<b>CK-MB</b>	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
<b>CK-MB massa</b>	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
<b>Troponina I</b>	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
<b>Mioglobina</b>	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
<b>Aldolase</b>	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
<b>ECA</b>	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
<b>LDH</b>	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
<b>Amilase</b>	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
<b>Lipase</b>	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
<b>Alanino-transaminase (ALT)</b>	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
<b>Aspartato-transaminase (AST)</b>	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
<b>Fosfatase alcalina (FA)</b>	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestativas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
<b>Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)</b>	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
<b>Bilirrubinas totais</b>	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
<b>Bilirrubina direta (BD)</b>	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
<b>Bilirrubina indireta (BI)</b>	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
<b>Proteínas totais</b>	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
<b>Albumina</b>	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
<b>Globulina</b>	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Eletroforese de proteínas</b> (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
<b>BNP (peptídeo natriurético cerebral)</b>	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
<b>Antígeno prostático específico (PSA)</b>	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
<b>Alfa-fetoproteína</b>	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
<b>CA-125</b>	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
<b>CA 19-9</b>	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
<b>CA 15-3</b>	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
<b>CEA</b>	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
<b>Beta-HCG</b>	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
<b>TSH</b>	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
<b>T4 livre</b>	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
<b>T3</b>	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
<b>Calcitonina</b>	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
<b>Paratormônio (PTH)</b>	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
<b>Prolactina</b>	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
<b>Testosterona</b>	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
<b>Eritropoetina</b>	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
<b>Cortisol sérico</b>	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Teste da cortrosina</b>	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
<b>ACTH</b>	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
<b>Aldosterona</b>	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
<b>Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)</b>	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
<b>Gastrina</b>	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
<b>Teste de supressão do GH</b>	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
<b>Somatomedina C (IGF-I)</b>	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
<b>Hemoglobina glicada (HbA1c)</b>	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
<b>Glicemia de jejum</b>	70-125mg/dl	- Duas dosagens $\geq 126$ ou uma dosagem $> 200$ + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
<b>Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)</b>	Até 140mg/dl	- Se $\geq 200$ mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
<b>Peptídeo C</b>	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
<b>Colesterol total</b>	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
<b>Colesterol-LDL</b>	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo $\Rightarrow$ LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
<b>Colesterol-VLDL</b>	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
<b>Colesterol-HDL</b>	$\geq 40$ mg/dl em homens $\geq 50$ mg/dl em mulheres	Um HDL $\geq 40$ mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
<b>Triglicerídeos (TG)</b>	$\leq 150$ mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores $> 400$ associam-se a pancreatite aguda.
<b>Ácido Úrico</b>	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
<b>Homocisteína</b>	4,4-14 $\mu$ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
<b>Ácido Metilmalônico</b>	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
<b>Cobalamina (Vit. B12)</b>	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Folato</b>	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
<b>Ferro</b>	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
<b>Ferritina</b>	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
<b>TBIC</b>	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
<b>Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)</b>	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
<b>Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)</b>	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
<b>Chumbo</b>	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
<b>G6PD (eritrocítica)</b>	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
<b>Proteína C reativa (PCR)</b>	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
<b>VHS (velocidade de hemossedimentação)</b>	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
<b>Mucoproteínas</b>	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
<b>Beta2-Microglobulina</b>	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
<b>CH50</b>	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
<b>C3</b>	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
<b>C4</b>	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
<b>C1q</b>	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
<b>D-dímero</b>	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
<b>TAP</b>	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
<b>PTT</b>	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
<b>Tempo de coagulação</b>	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
<b>Tempo de sangramento</b>	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
<b>Tempo de trombina</b>	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
<b>Fibrinogênio</b>	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Produtos de degradação da fibrina (PDF)</b>	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
<b>Antitrombina III</b>	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
<b>Proteína C</b>	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
<b>Proteína S</b>	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
<b>Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)</b>	Tempo $\geq$ 120s... ou... Relação $>$ 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

## SÉRIE VERMELHA

<b>Hemoglobina</b>	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
<b>Hematócrito</b>	36 a 50%	
<b>VCM</b>	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
<b>HCM</b>	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
<b>CHCM</b>	32-35 g/dL	
<b>RDW</b>	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

## PLAQUETAS

<b>Plaquetometria</b>	150-400x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

## SÉRIE BRANCA

<b>Leucócitos totais</b>	5-11 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
<b>Basófilos</b>	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
<b>Eosinófilos</b>	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

## SÉRIE BRANCA

<b>Neutrófilos</b>	<b>Mielócitos</b>	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	<b>Metamielócitos</b>	0%	
	<b>Bastões</b>	1-5%	
	<b>Segmentados</b>	45-70%	
<b>Linfócitos</b>		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
<b>Monócitos</b>		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Pressão</b>	50-180mmH <sup>2</sup> O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
<b>Hemácias</b>	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
<b>Leucócitos</b>	Até 5 mononucleares/mm <sup>3</sup> Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
<b>Proteína Total</b>	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
<b>Albumina</b>	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
<b>IgG</b>	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
<b>Bandas Oligoclonais</b>	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
<b>Proteína básica da mielina</b>	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
<b>Glicose</b>	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
<b>Cloreto</b>	116-122mEq/L	A hipercloretorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
<b>Lactato</b>	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
<b>LDH</b>	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Volume</b>	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
<b>Gorduras</b>	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
<b>Coproporfirinas</b>	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
<b>Urobilinogênio</b>	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
<b>Estercobilina</b>	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome coleostática (acolia fecal)
<b>pH</b>	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
<b>Sangue oculto</b>	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
<b>Leucócitos</b>	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
<b>Eosinófilos</b>	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
<b>Alfa1 anti-tripsina</b>	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
<b>Tripsina (atividade)</b>	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

### Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)  
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)  
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

### EXAME FÍSICO

<b>Aspecto</b>	Límpido	<b>Turvação</b> = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
<b>Cor</b>	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tons de amarelo</b> = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação)</li> <li>• <b>Vermelha</b> = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, feniltaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética...</li> <li>• <b>Laranja</b> = fenazopiridina, sulfassalazina</li> <li>• <b>Castanha</b> = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol</li> <li>• <b>Verde</b> = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia)</li> <li>• <b>Branca</b> = linfa, piúria maciça, propofol</li> <li>• <b>Negra</b> = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina).</li> <li>• <b>Roxa</b> = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!</li> </ul>
<b>Densidade</b>	1.010 a 1.025	<b>1.010 = isostenúria</b> (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

## EXAME QUÍMICO

<b>pH</b>	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: Proteus sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: E. coli)
<b>Glicose</b>	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
<b>Corpos cetônicos</b>	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxitubirato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
<b>Proteínas</b>	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
<b>Esterase leucocitária</b>	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
<b>Nitrito</b>	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A Pseudomonas aeruginosa é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
<b>Bilirrubina</b>	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
<b>Urobilinogênio</b>	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
<b>Hemoglobina</b>	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

## EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer\*)

<b>Hemácias</b>	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ $\mu$ L (homens) 0-27/ $\mu$ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
<b>Leucócitos</b>	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ $\mu$ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
<b>Cilindros</b>	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognomônico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

## EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer\*)

<b>Cristais</b>	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monoidratado = arredondado. Diidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
<b>Células epiteliais</b>	Até 22/ $\mu$ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
<b>Bactérias</b>	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
<b>Muco</b>	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

\*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10<sup>-4</sup> mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

## TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
<b>Urina de 24h</b>	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
<b>Amostra isolada (“spot” urinário)</b>	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
<b>Urina de 1h ou 2h</b>	20 – 200 $\mu$ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Acidez titulável</b>	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
<b>Ácido aminolevulínico</b>	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
<b>Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)</b>	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa Descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
<b>Ácido homovanílico</b>	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
<b>Ácido úrico</b>	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
<b>Ácido vanilmandélico</b>	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
<b>Aldosterona</b>	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
<b>Alumínio</b>	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
<b>Arsênio</b>	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
<b>Cádmio</b>	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
<b>Cálcio</b>	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
<b>Catecolaminas Fracionadas</b>	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
<b>Chumbo</b>	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
<b>Cloro</b>	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
<b>Cobre</b>	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
<b>Cortisol livre</b>	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
<b>Creatinina</b>	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
<b>Cromo</b>	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
<b>Fósforo</b>	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
<b>Hidroxirolina</b>	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
<b>Iodo</b>	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Magnésio</b>	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
<b>Manganês</b>	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
<b>Mercúrio</b>	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
<b>Metanefrinas totais</b>	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
<b>Oxalato</b>	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
<b>Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)</b>	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
<b>Potássio</b>	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
<b>Selênio</b>	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
<b>Serotonina</b>	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
<b>Sódio</b>	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
<b>Uréia</b>	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
<b>Zinco</b>	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Cor</b>	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!!</li> <li>Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas)</li> <li>Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”)</li> <li>Preto = infecção por Aspergillus</li> <li>Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático)</li> <li>Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide</li> </ul>
<b>pH</b>	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
<b>Glicose</b>	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Colesterol</b>	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
<b>Proteínas</b>	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
<b>LDH</b>	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
<b>Amilase</b>	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
<b>ADA (adenosina deaminase)</b>	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
<b>Interferon-gama</b>	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
<b>Celularidade</b>	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eosinofilia</b> (eosinófilos &gt; 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural...</li> <li>• <b>Células mesoteliais</b> = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se &gt; 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota...</li> <li>• <b>Valores totais</b> &gt; 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados</li> <li>• <b>Neutrófilos x Linfócitos</b>. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante</li> </ul>
<b>Citologia oncótica</b>	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Aspecto</b>	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Turvação = depende do número de células presentes no líquido</li> <li>• Leitoso = ascite quilosa. Triglicerídeos &gt; 200 mg/dL, geralmente &gt; 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!!</li> <li>• Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica...</li> <li>• Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...</li> </ul>
<b>Gradiente de albumina soro-ascite</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GASA ≥ 1,1 g/dL = hipertensão porta</li> <li>• GASA &lt; 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)</li> </ul>
<b>Celularidade</b>	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) ≥ 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
<b>Citologia oncótica</b>	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

## TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

<b>Proteína total</b>	-	Sugere PBS: > 1g/dL
<b>Glicose</b>	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
<b>LDH</b>	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
<b>Amilase</b>	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

## TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

<b>BAAR</b>	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
<b>Cultura</b>	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
<b>Celularidade</b>	zero	Predomínio de mononucleares
<b>ADA (adenosina deaminase)</b>	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

## TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Viscosidade</b>	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
<b>Celularidade</b>	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bacteriana:</b> 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com &gt; 75% de polimorfonucleares!!!</li> <li>• <b>Gota:</b> celularidade variável, geralmente &lt; 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares</li> <li>• <b>Viral:</b> a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!!</li> <li>• <b>Eosinofilia:</b> infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme</li> <li>• <b>Hemorragia:</b> líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)</li> </ul>
<b>Microscopia de luz polarizada</b>	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Urato monossódico (gota):</b> forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico...</li> <li>• <b>Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota):</b> forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva</li> <li>• <b>Colesterol:</b> surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais.</li> <li>• <b>Gorduras neutras:</b> assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...</li> </ul>
<b>Biópsia</b>	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa