

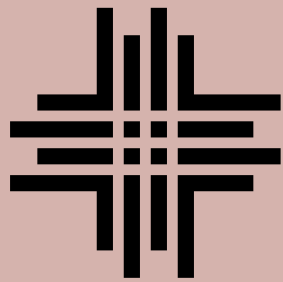
MEDGRUPO - CICLO 1:  
MEDCURSO  
2019

FORUM



VOLUME 1

ANEMIAS



MEDGRUPO CICLO 1:

# MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 1

## HEMATOLOGIA

2019

ANEMIAS - PARTE I

### Cap. 1 – INTRODUÇÃO ÀS ANEMIAS

Hematopoiese

Eritropoiese

Formação da Hemoglobina

Apresentação Clínica das Anemias

Investigação Etiológica

- Exames Complementares

### Cap. 2 – ANEMIA FERROPRIVA

O Metabolismo do Ferro

O Ciclo do Ferro

O Laboratório do Ferro

- Etiologia das Anemias Ferroprivas .
- Manifestações Clínicas
- Achados Laboratoriais e Diagnóstico

Estágios na Deficiência de Ferro

- Tratamento

### Cap. 3 – ANEMIA NAS DESORDENS SISTÊMICAS

I – ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA

II – ANEMIA DA IRC

III – ANEMIA DA HEPATOPATIA CRÔNICA

IV – ANEMIA DAS ENDOCRINOPATIAS

V – ANEMIA POR OCUPAÇÃO MEDULAR

(Anemia Mieloftísica)

### Cap. 4 – ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Fisiologia do Ácido Fólico e Vit.B12

Origem das Deficiências Vitamínicas

- Manifestações Clínicas

- Laboratório

- Tratamento

### Cap. 5 – MIELODISPLASIAS E ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

AS MIELODISPLASIAS

Patogênese, Etiologia e Epidemiologia

Manifestações Clínicas e Laboratoriais

Classificação e Prognóstico

Tratamento

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

Patogênese e Fisiopatologia

Quadro Clínico e Diagnóstico

Tratamento

### Cap. 6 – ANEMIA APLÁSICA

Definição

Epidemiologia e Etiologia

Patogênese e Aplasias Congênitas

Manifestações Clínicas e Laboratório

Confirmação do Diagnóstico

Tratamento e Prognóstico

APLASIA ERITROIDE ISOLADA

SÍNDROME DE SCHWACHMAN-DIAMOND

### Área de Treinamento MEDCURSO

Questões de Concursos

Comentários

Valores de Exames Laboratoriais

em Clínica Médica

# Cap.1

INTRODUÇÃO ÀS ANEMIAS



# INTRODUÇÃO ÀS ANEMIAS

O termo “anemia”, que define clinicamente a existência de um estado de **queda da hemoglobina no sangue**, na verdade não faz referência a nenhuma entidade nosológica específica – *anemia não é uma doença, e sim um sinal de que existe doença*. Infelizmente, é grande o desconhecimento médico sobre este tema, levando à omissão, por negligência ou imperícia, do diagnóstico de doenças que poderiam ser curadas se fossem descobertas em fases mais precoces (como no caso do câncer de cólon).

Observamos em nossa prática diária que muitos médicos, diante de um paciente anêmico, contentam-se apenas em corrigir os níveis de hemoglobina ou hematócrito, utilizando-se principalmente da hemotransfusão; com isso, a origem do processo (muitas vezes controlável) não é revelada, e o paciente ainda é exposto desnecessariamente aos riscos inerentes à transfusão. Vemos médicos prescrevendo sulfato ferroso e polivitamínicos para TODOS os pacientes com anemia. Erro grosseiro... Preocupado e ansioso para normalizar rapidamente o hemograma, o médico inexperiente muitas vezes não questiona: **“Por que este paciente está anêmico?”**.

Se todos se preocupassem em responder a essa pergunta, muitos erros ou iatrogenias poderiam ser evitados. Responder a essa “simples” pergunta é o principal objetivo das apostilas 1 e 2 do bloco de Hemato. Detalhes sobre hemotransfusão serão revisados na apostila 4. Como veremos a partir de agora, exames simples, como o hemograma completo (que inclui os índices hematimétricos), a contagem de reticulócitos, a “cinética de ferro” e a microscopia do esfregaço de sangue periférico são suficientes para o diagnóstico etiológico da grande maioria dos casos de anemia encontrados na prática clínica! Evidentemente, a interpretação de tais exames deve ter como base os dados da anamnese e do exame físico...

## HEMATOPOIESE

A medula óssea é o órgão produtor das células sanguíneas. Até os cinco anos de idade, a medula de todos os ossos do corpo participa desse processo. À medida que os anos avançam, ocorre uma substituição gordurosa na medula dos ossos longos, até que, na idade adulta, somente os ossos da pelve, (como o íliaco), o esterno, os ossos do crânio, os arcos costais,

vértebras e as epífises femorais e umerais são capazes de gerar células sanguíneas... A medula óssea com atividade hematopoiética é denominada *medula óssea vermelha*, devido à presença de grande quantidade de hemácias e precursores eritroides. O restante dos ossos contém a denominada *medula óssea amarela*, preenchida por tecido adiposo, porém com potencial para voltar a produzir células sanguíneas sob determinados estímulos.

Sabemos que todos os elementos do sangue (hemácias, plaquetas e leucócitos) originam-se de uma única célula progenitora, denominada célula-tronco (*stem cell*) ou célula totipotente. Essa célula, existente apenas em pequena quantidade na medula óssea, tem a capacidade de se reproduzir quando necessário e dar início a um processo de diferenciação em múltiplas linhagens celulares hematológicas. O transplante de medula óssea (ou “transplante de células-tronco”), a grande revolução da terapia hematológica nas últimas décadas, baseia-se na propriedade de um pequeno grupo de células-tronco do doador produzir novamente todas as células hematológicas, reconstituindo a medula óssea do receptor. Assim, um paciente com leucemia pode ser tratado com doses absurdamente altas de quimioterápicos, capazes de destruir quase todas as células de sua medula, recebendo em seguida essas células progenitoras transplantadas.

Inicialmente, a célula-tronco se diferencia em dois tipos, cada um comprometido com a formação de uma grande linhagem hematológica: a linhagem **mieloide** – que dará origem às hemácias, plaquetas, granulócitos e monócitos – e a linhagem **linfoide** – que dará origem aos linfócitos (acompanhe pela **FIGURA 1**).

A célula progenitora mieloide se diferencia em mais dois tipos: um comprometido com a linhagem eritroide-megacariocítica (formação de hemácias e plaquetas) e a outra comprometida com a linhagem granulocítica-monocítica (formação dos granulócitos e monócitos). O precursor eritroide-megacariocítico finalmente se diferencia, dando origem aos progenitores eritroides (os *eritroblastos*) e aos progenitores da linhagem megacariocítica (os *megacarioblastos*). Cada eritroblasto sofre um processo de maturação, transformando-se no final em uma hemácia (ou eritrócito). Cada megacarioblasto origina um megacariócito, célula grande (a maior da medula óssea), multinucleada, de cujo citoplasma se desprenderão várias plaquetas. O precursor granulocítico-monocítico finalmente se di-

ferencia nos progenitores granulocíticos (os *mieloblastos*) e monocíticos (os *monoblastos*). Existem três tipos de mieloblasto, cada um originando um dos três tipos de granulócito: neutrófilo, eosinófilo ou basófilo. O monoblasto dá origem ao monócito. Esta célula transforma-se em macrófago (histiócito) quando penetra no tecido conjuntivo dos diversos órgãos.

A célula progenitora linfóide se diferencia em dois tipos celulares: um comprometido com a formação dos linfócitos B e outro comprometido com a formação dos linfócitos T. O precursor B, ou célula pré-B, origina o linfócito B maduro na própria medula óssea, enquanto o precursor T caminha através da corrente sanguínea até o timo, onde termina a sua maturação em linfócito T maduro. Os linfócitos maduros (tanto B quanto T) irão se concentrar nos tecidos linfóides do organismo (linfonodos, baço e MALT – Tecido Linfóide Associado à Mucosa).

Pelo que podemos observar na **FIGURA 1**, à medida que os precursores vão se diferenciando, dão origem a células comprometidas com a formação de uma determinada linhagem hematológica. Essas células recebem a nomenclatura de “Unidades Formadoras de Colônia” (CFU – *Colony Forming Units*). Por exemplo, a CFU-E/Mega é a nomenclatura da célula progenitora eritroide-megacariocítica, e a CFU-G/M é a célula progenitora granulocítica-monocítica.

Os elementos maduros do sangue possuem uma vida limitada, devendo ser constantemente repostos. Diariamente, cerca de meio trilhão de células hematopoiéticas diferenciadas, incluindo 200 bilhões de hemácias, participam deste *turnover*. A vida média de uma hemácia gira em torno de **120 dias**. As plaquetas vivem cerca de **7-10 dias**, e os granulócitos, **6-8 horas**. Os linfócitos possuem uma vida média prolongada, comumente de muitos anos.

A produção de cada linhagem celular hematológica (hemácias, plaquetas, leucócitos) é regulada de forma independente, de acordo com a necessidade fisiológica do organismo. As interleucinas e os fatores de crescimento denominados CSF (Fatores Estimuladores de

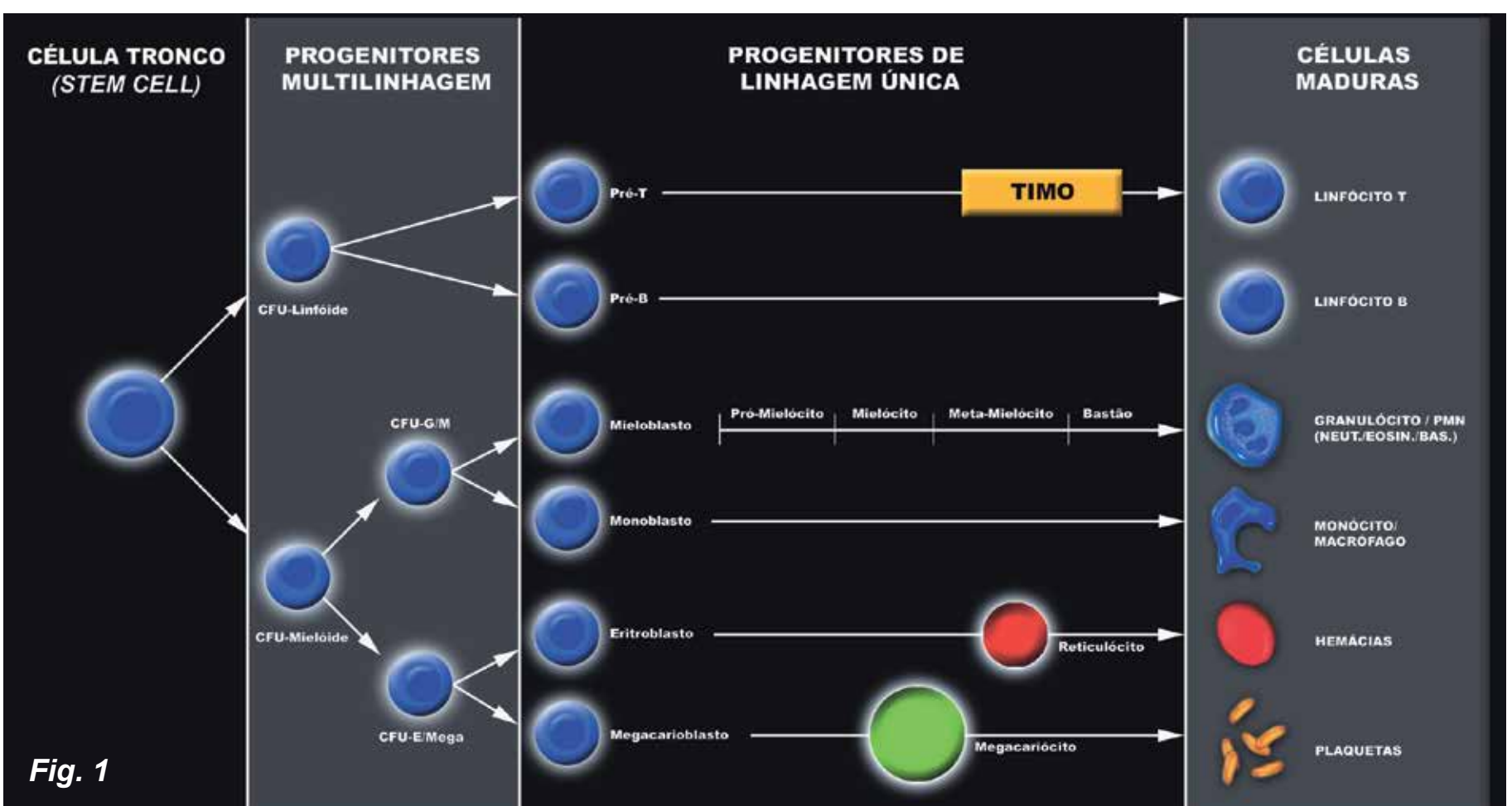
Colônia ou *Colony Stimulating Factors*) são os principais mediadores da hematopoiese, existindo, para cada linhagem celular, interleucinas ou fatores específicos. Dois exemplos práticos: a **eritropoietina** e o **GM-CSF**. A eritropoietina é uma substância peptídica produzida no parênquima renal, pelas células tubulares proximais, em resposta à hipóxia tecidual. Funciona como um hormônio regulador da produção de hemácias, estimulando os progenitores eritroides a formar mais eritroblastos na medula óssea. O GM-CSF é o fator estimulador de colônia de granulócitos e monócitos, produzido pelos macrófagos, fibroblastos e células endoteliais dos diversos tecidos do corpo, em resposta à inflamação. Esse fator estimula a formação de mieloblastos e monoblastos, culminando numa maior produção de neutrófilos e monócitos, as principais células de defesa.

## ERITROPOIESE

Nas primeiras semanas de vida embrionária, as células vermelhas nucleadas primitivas são produzidas pelo saco vitelínico. Durante o segundo trimestre da gestação, o fígado e, em menor intensidade, o baço e os linfonodos, se encarregam dessa função. Nos estágios finais de vida fetal a medula óssea passa a ser o principal terreno da hematopoiese e, após o nascimento, as células hematológicas são produzidas exclusivamente pela medula óssea.

Em vigência de determinadas patologias, a produção de células hematológicas (incluindo a série eritroide) volta a ocorrer nestes locais extramedulares (eritropoiese extramedular), que só tinham esta função na vida embrionária...

Em tais situações, massas paravertebrais (linfonodos), fígado e baço novamente participam na formação de células vermelhas! Observamos este fenômeno, sobretudo em doenças hemolíticas graves como algumas hemoglobinopatias (ex.: beta-talassemia major), bem como em doenças que cursam com mielofibrose intensa (ex.: mielofibrose idiopática ou *metaplasia mieloide agnôgena*).



A primeira célula no interior da medula óssea identificada como pertencente à série eritroide é o **pró-eritroblasto** (ou *pró-normoblasto*). Uma vez formado, ele se divide várias vezes. Durante seu processo de maturação, dois importantes fenômenos ocorrem de forma progressiva: (1) condensação da cromatina nuclear (maturação do núcleo); e (2) hemoglobinação do citoplasma. O citoplasma do pró-eritroblasto é azulado (basofílico). À medida que aumenta a concentração de hemoglobina neste compartimento, a coloração vai se tornando mais próxima ao avermelhado (eosinofílico). Na ordem de maturação, teremos: (1) pró-eritroblasto; (2) eritroblasto basofílico; (3) eritroblasto policromatofílico; (4) eritroblasto ortocromático ou “hemácia nucleada”; (5) reticulócito; e (6) hemácia ou eritrócito. Observe a **FIGURA 2**.

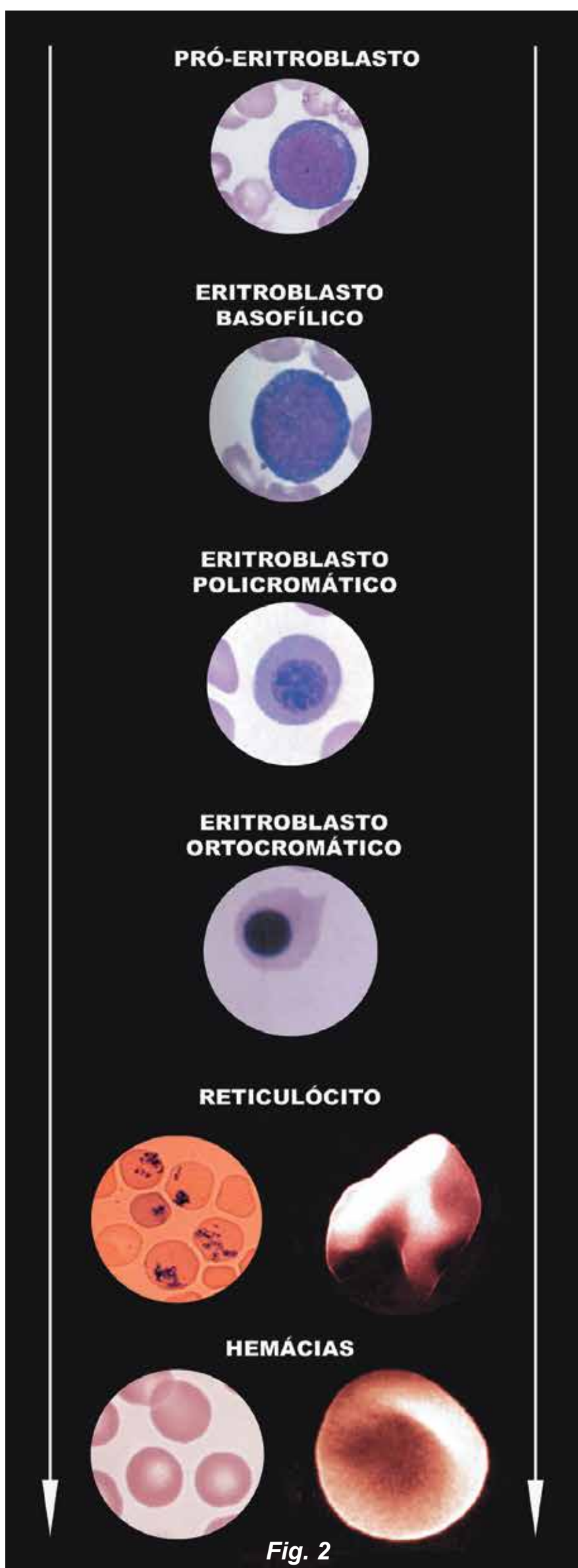


Fig. 2

Até o estágio de “eritroblasto ortocromático” a célula possui núcleo. Para que se forme um *reticulócito*, o conteúdo nuclear deve ser expulso. Todavia, sabe-se que os ribossomas, ricos em RNA,



ATENÇÃO

permanecem no citoplasma do reticulócito, desaparecendo apenas cerca de um dia após a célula deixar a medula óssea... São os ribossomas que criam um aspecto de “rede” ou “retículo” basofílico (azulado) no interior da célula, daí a nomenclatura “reticulócito”... Quando esse retículo basofílico é perdido, a célula passa a se chamar hemácia ou eritrócito.

Na condição denominada megaloblastose, o defeito na síntese de DNA, pela carência de B12 ou folato, faz com que haja uma assincronia de maturação núcleo-citoplasmática: núcleos com cromatina frouxa em células com o citoplasma hemoglobinado. Essas células geralmente são de tamanho maior, daí o nome megaló (grande) + blasto (imaturidade celular). Este fenômeno será revisto no capítulo sobre anemia megaloblástica.

### FORMAÇÃO DA HEMOGLOBINA

A hemoglobina tem a função primordial de carrear oxigênio para os diversos tecidos do organismo. Sua síntese ocorre precocemente na mitocôndria das células da linhagem vermelha, iniciando-se na fase de pró-eritroblasto e perpetuando-se até a formação do reticulócito. A hemácia nada mais é do que um “pacote” de hemoglobina.

A hemoglobina é uma macromolécula constituída por quatro cadeias polipeptídicas denominadas **globinas**, cada uma combinada a uma porção **heme**. Existem vários tipos de globina, cada um recebendo a denominação de uma letra do alfabeto grego (alfa, beta, gama, delta). O heme é uma molécula formada por quatro anéis aromáticos (protoporfirina) com um átomo de ferro no centro, no seu estado de íon ferroso ( $Fe^{+2}$ ), capaz de ligar o  $O_2$ . Portanto, cada molécula de hemoglobina é capaz de ligar quatro moléculas de  $O_2$ , pois contém quatro grupamentos heme.

No adulto normal, em torno de 97% da hemoglobina circulante possui duas cadeias alfa e duas beta, a chamada **hemoglobina A** (ou hemoglobina A1). Cerca de 2% da hemoglobina circulante possui duas alfa e duas delta, ou **hemoglobina A2**; e o 1% restante possui duas alfa e duas gama, denominada **hemoglobina F** (fetal). Esta última (como o nome sugere) é a principal Hb da vida fetal.

*As talassemias são doenças genéticas caracterizadas pela redução ou perda da produção de uma determinada cadeia de globina. Nas beta-talassemias, o problema está na produção das cadeias beta, enquanto nas alfa-talassemias, o defeito está na produção das cadeias alfa.*

A primeira etapa na síntese do heme consiste na combinação de duas moléculas de succinilcolina (proveniente do ciclo de *Krebs*) com duas moléculas de glicina, formando um composto pirrólico, o ALA (Ácido Aminolevulínico). Através de uma série de reações enzimáticas, quatro compostos pirrólicos dão origem

à protoporfirina IX (“nove”), que se combina com o  $\text{Fe}^{+2}$  para formar a estrutura do heme.

*As anemias sideroblásticas são desordens (hereditárias ou adquiridas) caracterizadas por um defeito na síntese do heme. Resultado: sobra ferro no interior do eritroblasto... O ferro livre deposita-se na mitocôndria, promovendo estresse oxidativo e dano a esta organela. O depósito de ferro mitocondrial dá o aspecto microscópico dos sideroblastos em anel, isto é, eritroblastos com depósito de ferro em volta do núcleo.*

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS ANEMIAS

O termo “anemia” traduz um estado em que a concentração de hemoglobina se encontra abaixo dos limites normais, frequentemente acompanhado de queda do hematócrito e da contagem de hemácias no sangue. A concentração de hemoglobina é medida em g/dl, sendo normal entre **12-15 g/dl** nas mulheres e entre **13,5-17 g/dl** nos homens. Estudos epidemiológicos mais precisos colocam uma faixa de normalidade um pouco diferente: 11,8-14,8 g/dl nas mulheres e 13,2-16,7 g/dl nos homens. O hematócrito é a fração volumétrica ocupada pelos eritrócitos no sangue, obtido através do processo de centrifugação. Os valores normais do hematócrito são: **36-44%** nas mulheres e **39-50%** nos homens. De uma forma geral, o hematócrito está em torno de três vezes o valor da hemoglobina. A contagem de hemácias normal varia entre 3,8-5 milhões/ $\text{mm}^3$  nas mulheres e 4,3-5,6 milhões/ $\text{mm}^3$  nos homens. A **Tabela 1** facilita a memorização de tais valores...

**Tab. 1** Valores normais da série vermelha

HEMOGLOBINA	12-15 g/dl (mulheres) 13,5-17 g/dl (homens)
HEMATÓCRITO	36-44% (mulheres) 39-50% (homens)

**Regra: hematócrito = três vezes a hemoglobina**

*Obs.: Nas crianças de um a dois anos, de ambos os sexos, o limite inferior de hemoglobina sérica é de **9,5 g/dl** (anemia fisiológica da infância). Os indivíduos residentes em elevadas altitudes, em razão dos menores teores de oxigênio do ar ambiente, possuem níveis marcadamente superiores.*

A dosagem de hemoglobina possui maior acurácia quando comparada ao hematócrito e à contagem de hemácias, devendo, portanto, ser a medida de escolha utilizada para o diagnóstico de anemia. As consequências fisiopatológicas do quadro anêmico estão diretamente relacionadas à diminuição dos teores de hemoglobina...

É importante ressaltar que os valores normais de hemoglobina, hematócrito e contagem eritrócítica são baseados em estudos populacionais, existindo ampla faixa de “normalidade”. Tal faixa inclui 95% da população, de acordo com a “curva de Gauss”.

*Os extremos (2,5% para cada lado) estão fora da faixa considerada normal, apesar de serem pessoas normais. Esse fato pode (e deve) ser considerado na hora de interpretar uma dosagem de hemoglobina discretamente baixa ou discretamente alta, pela possibilidade de representar apenas uma variação da normalidade.*

Os pacientes anêmicos geralmente procuram cuidados médicos devido a (1) sinais e sintomas da doença de base, independentes da anemia; (2) sinais e sintomas decorrentes da anemia; ou (3) as duas situações juntas. Os sintomas decorrentes da anemia estão listados na **Tabela 2**.

**Tab. 2** MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS “A SÍNDROME ANÊMICA”

Dispneia aos esforços
Palpitações, taquicardia
Intolerância ao esforço
Cansaço evidente, indisposição (astenia)
Tontura postural
Cefaleia
Descompensação de doenças cardiovasculares (ICC, Angina)
Descompensação de doenças cerebrovasculares
Descompensação de doenças respiratórias

Mais comumente, entretanto, o paciente é oligossintomático ou mesmo assintomático, e o diagnóstico de anemia é feito somente após a análise dos exames “de rotina”, como parte de um *check up*, por exemplo.

No geral, os sintomas do quadro anêmico provêm do prejuízo na capacidade carreadora de  $\text{O}_2$  do sangue, predispondo à hipóxia tecidual e estimulando o coração a aumentar o débito cardíaco de forma compensatória. Se o paciente for cardiopata prévio, ou então em casos de anemia aguda grave, pode surgir um estado de **ICC de alto débito**, que pode ser fatal. Se o paciente for um cerebropata prévio ou tiver mais de 80 anos, uma anemia moderada a grave pode induzir sonolência, torpor, e, raramente, coma. Quando a anemia se instala de forma insidiosa, como ocorre na insuficiência renal crônica, na anemia megaloblástica e nas mielodisplasias, o paciente pode permanecer oligossintomático, mesmo com hematócritos bastante baixos. No entanto, dificilmente um hematócrito  $< 24\%$  ou uma hemoglobina  $< 8$  g/dl cursam assintomáticos! A capacidade física está quase sempre prejudicada em tais pacientes.

### Adaptação Fisiológica à Anemia

Dois são os principais mecanismos que amenizam a hipóxia tecidual decorrente da anemia: (1) aumento do débito cardíaco – o maior fluxo orgânico mantém a oxigenação tecidual, mes-

mo com menos conteúdo de  $O_2$  por ml de sangue; (2) aumento do 2,3 DPG (glicose difosfato) na hemácia – este metabólito reduz a afinidade da hemoglobina pelo  $O_2$ , facilitando, assim, a extração do oxigênio pelos tecidos.

### QUADRO DE CONCEITOS I

A intensidade dos sintomas anêmicos depende da rapidez de instalação da anemia, bem como da reserva miocárdica, coronariana, pulmonar e cerebral do paciente.

Os sinais e sintomas da anemia decorrente de sangramento agudo são muito piores, pois juntamente à anemia temos *hipovolemia*. A hipovolemia deve ser imediatamente corrigida, pois promove um estado de má perfusão orgânica, às vezes com choque, acidose láctica e morte (choque hemorrágico).

### INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

A investigação de um quadro anêmico começa com uma boa anamnese e exame físico. *O que procurar?*

A *anamnese* deve pesquisar algumas pistas importantes – (1) **tempo de instalação dos sintomas**: as anemias carenciais (ferropriva e megaloblástica), a anemia aplásica, as mielodisplasias, a anemia de doença crônica e o mieloma múltiplo são caracteristicamente de instalação insidiosa, enquanto a anemia hemorrágica aguda e a anemia hemolítica autoimune geralmente têm início abrupto; a anemia falciforme, as talassemias e a esferocitose hereditária são anemias crônicas de origem familiar, que têm, portanto, o seu início desde a infância; e (2) **sintomas associados**: muitas vezes não relacionados ao quadro anêmico, podem denunciar a existência de uma doença de base (ex.: crises álgicas na anemia falciforme; comemorativos de hipotireoidismo; dor óssea no mieloma múltiplo; febre prolongada nas infecções crônicas...).

O *exame físico* também ajuda bastante: (1) **ao encontrar glossite e queilite angular, o médico deve pensar nas anemias carenciais**; (2) a icterícia é um achado comum nas anemias megaloblásticas e hemolíticas; (3) esplenomegalia significativa sugere anemia hemolítica, hiperesplenismo ou neoplasias hematológicas; (4) petéquias indicam possível plaquetopenia, presente na anemia aplásica e nas leucemias agudas; e (5) deformidades ósseas na face e crânio falam a favor de talassemia.

### EXAMES COMPLEMENTARES

A investigação laboratorial complementar é fundamental para a confirmação do diagnóstico etiológico das anemias (**Tabela 3**).

A **Tabela 3** reúne os exames mais importantes para a abordagem das anemias, gerais e específicos. Estes serão descritos com mais detalhes

nos capítulos pertinentes às doenças específicas. A seguir, apresentaremos apenas seus principais conceitos e generalidades.

**Tab. 3:** Exames para o diagnóstico etiológico da anemia.

EXAMES INESPECÍFICOS
Hemograma completo
Contagem de reticulócitos
Esfregaço do sangue periférico
Bioquímica sérica convencional
EXAMES ESPECÍFICOS
Ferro, TIBC e ferritina séricas
LDH, bilirrubinas, haptoglobina
Hepatograma
Hormônios tireoidianos
Teste do ACTH – cortisol
Dosagem de B12 sérica
Teste de Coombs
Teste da fragilidade osmótica
Eletroforese de hemoglobina
Teste de Ham
Aspirado/biópsia de medula óssea

**Hemograma Completo:** deve incluir os itens listados na **Tabela 4** (a faixa da normalidade está ao lado – valores aproximados).

**Tab. 4:** O hemograma.

HEMOGRAMA	
Hematimetria (contagem de hemácias)	4 a 6 milhões/mm <sup>3</sup>
Concentração de Hemoglobina	12 a 17 g/dl
Hematócrito	36 a 50%
VCM (Volume Corpuscular Médio)	80-100 fL
HCM (Hemoglobina Corpuscular Média)	28-32 pg
CHCM (Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média)	32-35 g/dl
RDW ( <i>Red Cell Distribution Width</i> – índice de anisocitose)	10-14%
Leucometria* (contagem de leucócitos)	5-11 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Plaquetometria (contagem de plaquetas)	150-400 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>

(\*) ver Fig. 3

**Índices Hematimétricos (Tabela 5):** são “peças” fundamentais na avaliação inicial do diagnóstico etiológico das anemias e, quando associados ao quadro clínico, podem trazer forte suspeita diagnóstica, algumas vezes suficiente para o início da terapia. São eles: (1) **VCM** ou **VGM**: Volume Corpuscular (ou Globular) Mé-



dio, isto é, o volume médio das hemácias, medido em fentolitros; (2) **HCM** ou HGM: Hemoglobina Corpuscular (ou Globular) Média, isto é, a massa de hemoglobina média das hemácias, medida em picogramas; e (3) **CHCM** ou CHGM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular (ou Globular) Média, medida em g/dl.

Esses índices são automaticamente determinados pelo Coulter (hemograma de automação), mas também podem ser calculados através da

hematimetria, hematócrito e hemoglobinemias:

$$\begin{aligned} \text{VCM} &= \text{Ht} \times 10 / \text{hematimetria} \\ \text{HCM} &= \text{Hg} \times 10 / \text{hematimetria} \\ \text{CHCM} &= \text{HCM} / \text{VCM} \times 100 \end{aligned}$$

Obs.: hematimetria (milhões/mm<sup>3</sup>)

Ht (%)

Hg (g/dl)

**Tab. 5:** Classificação das anemias – Os índices hematimétricos.

<b>ANEMIAS MICROCÍTICAS HIPOCRÔMICAS</b>	A <i>microcitose</i> é definida por um VCM < 80 fL, e a <i>hipocromia</i> por um HCM < 28 pg e/ou CHCM < 32 g/dl. Não existem muitas causas de anemia microcítica e hipocrômica! São elas: (1) anemia ferropriva; (2) talassemia; (3) anemia de doença crônica de longa duração (o VCM não chega abaixo de 75 fL); (4) anemia sideroblástica, <i>forma hereditária</i> ; e (5) anemia do hipertireoidismo.
<b>ANEMIAS MACROCÍTICAS</b>	Uma anemia macrocítica é definida quando temos VCM > 100 fL. A causa clássica de anemia macrocítica é a anemia megaloblástica (carência de folato e/ou B12). É nela que observamos os maiores níveis de VCM, frequentemente na faixa entre 110-140 fL... Existem diversas outras causas de macrocitose, todas elas “leves” (100-110 fL). São elas: (1) síndromes mielodisplásicas, incluindo a <i>forma adquirida</i> da anemia sideroblástica; (2) anemia aplásica; (3) etilismo; (4) drogas do tipo AZT e metotrexate; (5) anemia da hepatopatia crônica; (6) anemia do hipotireoidismo; (7) anemias hemolíticas (excetuando-se as talassemias); (8) anemia da hemorragia aguda. Estas duas últimas cursam com <i>reticulocitose</i> importante. Como os reticulócitos são hemácias de tamanho maior, o aparelho “pensa” que elas são macrocíticas...
<b>ANEMIAS NORMOCÍTICAS NORMOCRÔMICAS</b>	Uma vasta gama de etiologias encontra-se neste grupo. Listaremos as principais: (1) anemia ferropriva, fase inicial; (2) anemia de doença crônica; (3) anemia da IRC; (4) anemia da hepatopatia crônica; (5) anemia das endocrinopatias – hipotireoidismo, hipoadrenalismo; (6) anemia aplásica; (7) mielodisplasias; (8) ocupação medular – mielofibrose idiopática, leucemias, câncer metastático, infecção disseminada; (9) anemias hemolíticas; (10) anemia por sangramento agudo; (11) anemia multicarencial – ferropriva e megaloblástica.

**Índice de Anisocitose (RDW):** indica a variação de tamanho entre as hemácias, sendo normal até 14%. Vários tipos de anemia podem elevar o RDW, porém uma causa comum de anemia cursa com este parâmetro caracteristicamente normal: beta-talassemia minor. A anemia ferropriva possui RDW *umentado*, portanto, este parâmetro pode ser útil (mas nunca definitivo) para diferenciar, diante de uma anemia microcítica, entre ferropriva e talassemia minor. Na anemia ferropriva, o RDW encontra-se em torno de 16%, enquanto na talassemia minor, está próximo a 13%.

**Leucócitos e Plaquetas:** a presença de pancitopenia (anemia + leucopenia + plaquetopenia) sugere anemia aplásica ou leucemia aguda. Uma pancitopenia leve a moderada pode ocorrer na anemia megaloblástica, mielodisplasias, neoplasias hematológicas ou não hematológicas metastáticas. A anemia autoimune pode cursar com plaquetopenia (também autoimune), levando a uma bicitopenia (*síndrome de Evans*). O achado de anemia microcítica hipocrômica com trombocitose (aumento da contagem plaquetária) é muito sugestivo de anemia ferropriva. Um aumento extremo dos leucócitos (> 25 mil/mm<sup>3</sup>) pode estar presente nas infecções bacterianas graves, na hepatite alcoólica, na hemorragia aguda, nas síndromes mieloproliferativas e nas leucemias. A associação de anemia com leucocitose e trombocitose está

presente no sangramento agudo e nas síndromes mieloproliferativas. O diferencial de leucócitos pode revelar achados importantes para o diagnóstico (ver **FIGURA 3**). O exemplo mais marcante é a presença de formas jovens da linhagem granulocítica (bastões, metamielócitos e mielócitos) associada a eritroblastos (hemácias nucleadas) na periferia, um achado denominado **leucoeritroblastose**, que tem como significado clínico a ocupação medular por algum processo patológico (mielofibrose idiopática, neoplasia metastática ou mesmo uma infecção disseminada).

**Contagem de Reticulócitos:** os reticulócitos são as células imediatamente precursoras das hemácias representando normalmente **0,5-2%** do total de células vermelhas circulantes. São reconhecidos pela análise do esfregaço do sangue periférico (corado pelo azul de metileno novo ou azul brilhante de cresil), aparecendo com um reticulado azul em seu interior, material correspondente ao RNA ribossômico. Alguns aparelhos são capazes de contar os reticulócitos de forma automática.

A presença de reticulocitose indica dois grandes grupos de anemias: (1) anemias hemolíticas; (2) anemia por hemorragia aguda. Essas são as duas únicas formas de anemia que se originam por “perda” periférica de hemácias, sem nenhum comprometimento da

medula óssea (direto ou indireto). Como a capacidade de produção dessas células está intacta, há, na tentativa de corrigir a anemia, intensa proliferação medular da linhagem vermelha, com consequente aumento de he-

mácias jovens (reticulócitos) na corrente sanguínea. Ou seja, a presença de reticulocitose indica que a medula está hiperproliferativa: um mielograma mostraria intensa **hiperplasia eritroide**.

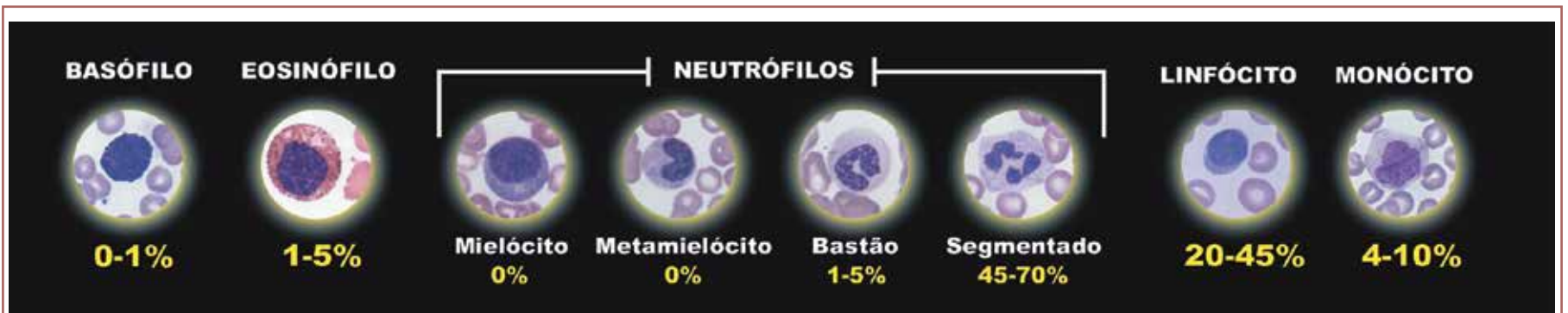


Fig. 3: A contagem diferencial dos leucócitos.

### SAIBA MAIS...

Por causa do tempo necessário para aumentar a produção de eritropoetina e a subsequente proliferação medular, nem sempre será encontrada reticulocitose em um paciente com sangramento agudo. Quanto mais recente o sangramento, menor a chance de se encontrar reticulócitos em excesso.

Pela contagem reticulocitária, classificamos as anemias em **HIPOPROLIFERATIVAS** (carençiais, distúrbios medulares) – aquelas sem reticulocitose – e **HIPERPROLIFERATIVAS** (hemolítica ou sangramento agudo) – aquelas com reticulocitose.

Cuidado!! Devemos corrigir *rotineiramente* o percentual reticulocitário para o grau de anemia. Duas correções precisam ser feitas...

**Entenda a primeira correção...** Na anemia, a contagem total de eritrócitos (hematimetria) está reduzida; por conseguinte, o mesmo percentual reticulocitário equivale a um menor número absoluto de reticulócitos na periferia. *Se a hematimetria for de 5 milhões/mm<sup>3</sup>, uma contagem de 2% representa 100.000 reticulócitos por mm<sup>3</sup>. Os mesmos 2% representam 50.000 reticulócitos por mm<sup>3</sup>, se a hematimetria for de 2,5 milhões/mm<sup>3</sup>.*

Como na verdade a resposta medular é representada pelo número absoluto de reticulócitos (normal = 40.000-100.000/mm<sup>3</sup>), o percentual deve ser corrigido pelo grau de anemia. Veja como é feita a correção:

**Índice de Reticulócitos Corrigido (IRC) =**

$$\text{Ht}/40 \times \% \text{retic, ou}$$

$$\text{Hb}/15 \times \% \text{retic}$$

**Entenda a segunda correção...** Em casos de anemia moderada ou grave, em geral os níveis de eritropoieina se elevam muito, reduzindo o tempo de maturação reticulocitária na medula óssea. Por exemplo, quando o Ht está abaixo de 25%, esse tempo cai para a *metade*. Significa que metade dos reticulócitos circulantes representa células pré-formadas, que acabaram de ser deslocadas da medula para o sangue. Como esses reticulócitos não refletem a produção medular eritroide (isto é, são células que foram *precocemente* liberadas, antes de estarem “prontas” – as chamadas *shift cells*), precisa-

mos corrigir para este fator. É só dividir tudo por dois (metade). Assim, definimos o Índice de Produção Reticulocitária (IPR):

$$\text{Índice de Produção Reticulocitária (IPR) =} \\ \text{Ht}/40 \times \% \text{retic} \div 2, \text{ ou} \\ \text{Hb}/15 \times \% \text{retic} \div 2$$

O IPR, portanto, é o índice que reflete as duas correções explicadas anteriormente. Por isso, é o mais fidedigno para classificar as anemias em hipoproliferativas ou hiperproliferativas, quando o hematócrito está abaixo de 30%. A anemia é considerada hiperproliferativa (hemolítica ou hemorrágica aguda) se o IPR estiver acima de 2% (obs.: algumas fontes citam 2,5%).

**Esfregaço do Sangue Periférico (Hematoscopia):** esse é um dos mais importantes exames para avaliação etiológica da anemia e deve ser feito de forma rotineira pelo hematologista. É um exame bastante simples: utilizando-se uma gota de sangue (obtida após lancetar a ponta do dedo do paciente, ou mesmo do sangue colhido para o hemograma), faz-se um esfregaço ou distensão sanguínea em uma lâmina com a ajuda de outra lâmina. Depois é só corar, utilizando-se os corantes do grupo Romanowski (Giemsa, Wright). Um técnico experiente ou um hematologista treinado é capaz de observar uma série de alterações nas hemácias, leucócitos e plaquetas, que sugerem (ou confirmam) determinadas etiologias de anemia.

Podem-se observar: (1) o tamanho dos eritrócitos, comparando-os ao núcleo de um linfócito normal; (2) a cromia dos eritrócitos – hemácias hipocrômicas possuem apenas um pequeno halo róseo envolvendo um grande centro claro; (3) o grau de anisocitose – se houver anisocitose acentuada, são vistas hemácias pequenas, normais e grandes em vários campos da lâmina; (4) poiquilocitose ou pecilocitose: hemácias de várias formas, com formato bizarro – alguns tipos de pecilocitos são típicos de determinadas etiologias (**FIGURA 4** e **Tabela 6**); (5) presença de inclusões hemáticas, sugestivas de algumas patologias (**FIGURA 5** e **Tabela 7**); e (6) alterações dos leucócitos ou plaquetas típicas de certas desordens – ex.: neutrófilo hipersegmentado na anemia megaloblástica, megatrombócitos e fragmentos de megacariócitos na mielofibrose, neutrófilos hipo ou agranulares e com anomalia do tipo pseudo-Pelger-Huet na mielodisplasia.

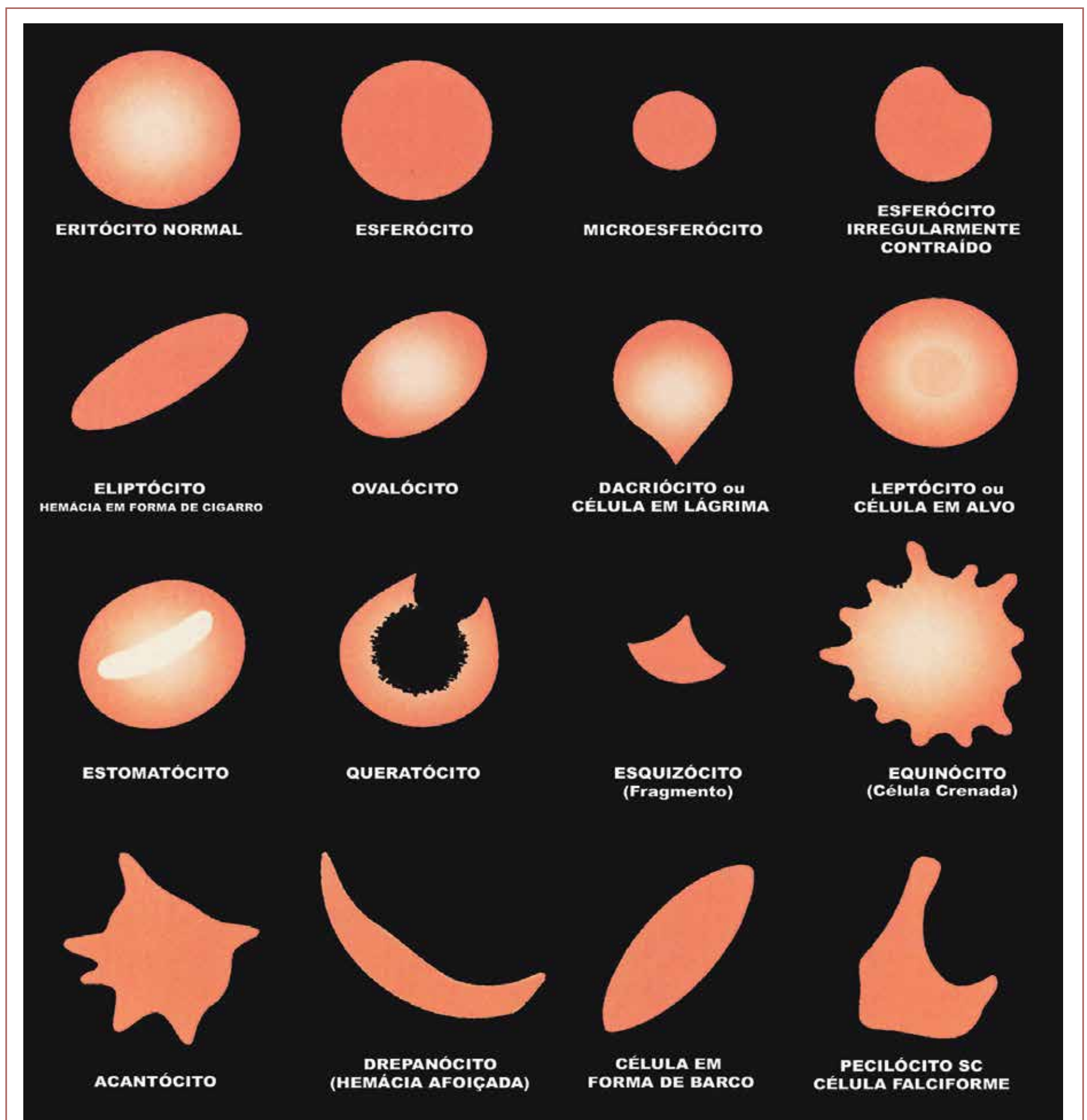


Fig. 4: Principais pequilócitos (poiquilócitos) – ver Tabela 6.



Fig. 5: Principais inclusões citoplasmáticas dos eritrócitos – **Pappenheimer**: depósitos de ferro (anemia sideroblástica, hemolítica, megaloblástica e hemoglobinopatias); **Heinz**: hemoglobina precipitada (hemoglobinopatias), e **Howell-Jolly**: DNA (hipoesplenismo) – Ver Tabela 7.

**Bioquímica Sérica:** a dosagem das escórias nitrogenadas (ureia e creatinina) pode confirmar o diagnóstico de insuficiência renal crônica. A anemia geralmente está presente quando a creatinina está acima de 2,5 mg/dl. O hepatograma pode ajudar no diagnóstico de uma hepatopatia crônica. As anemias hemolíticas cursam com **hiperbilirrubinemia indireta**, aumento do **LDH** e redução da **haptoglobina**. A destruição celular na anemia megaloblástica ocorre dentro da medula óssea (eritropoiese ineficaz), levando a um quadro bioquímico semelhante ao das anemias hemolíticas. O ferro sérico está reduzido na anemia ferropriva e na anemia de doença crônica.

A saturação de transferrina < 15%, calculada dividindo-se o ferro pelo TIBC (capacidade de ligação total da transferrina), e uma ferritina sérica < 10 ng/ml confirmam o diagnóstico de anemia ferropriva. As dosagens da vitamina B12 e ácido fólico são de grande valia na avaliação etiológica da anemia megaloblástica, assim como o **ácido metilmalônico** (maiores detalhes no capítulo 4).

Tab. 6: Principais pequilócitos (poiquilócitos) e outros achados de hematoscopia.

MICROESFERÓCITO	Esferocitose Hereditária Anemia Hemolítica Autoimune
MACROVALÓCITO	Anemia Megaloblástica
ELIPTÓCITO	Eliptocitose Hereditária Anemia Ferropriva
ESTOMATÓCITO	Estomatocitose Hereditária
EQUINÓCITO (espinhos regularmente distribuídos)	Artefato Insuficiência Renal Crônica
ACANTÓCITO (espinhos irregularmente distribuídos)	Insuficiência Hepática Abetalipoproteinemia
DACRIÓCITO (hemácia em lágrima)	Mielofibrose Metaplasia Mieloide Agnogênica

<b>LEPTÓCITO</b> (hemácia em alvo)	<i>Talassemia</i> <i>Hepatopatia</i> <i>Esplenectomia</i>	<b>QUERATÓCITO</b>	<i>Anemia Hemolítica</i> <i>Microangiopática</i>
<b>DREPANÓCITO</b> (hemácia afoiçada)	<i>Anemia Falciforme e variantes</i>	<b>HEMÁCIA IRREGULARMENTE CONTRAÍDA</b>	<i>Deficiência de G6PD</i> <i>Hemólise</i>
<b>HEMÁCIA EM FORMA DE CIGARRO OU LÁPIS</b>	<i>Anemia Ferropriva grave</i>	<b>PONTILHADO BASOFÍLICO</b>	<i>Saturnismo</i> <i>Eritropoese ineficaz</i>
<b>ESQUIZÓCITO</b> (fragmento de hemácia)	<i>Anemia Hemolítica</i> <i>Microangiopática</i>	<b>HEMÁCIAS EMPILHADAS (rouleaux)</b>	<i>Mieloma Múltiplo e outras paraproteinemias</i>

Tab. 7: Principais inclusões citoplasmáticas.

<b>CORPÚSCULO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>APARECE</b>
<b>CORPÚSCULO DE HOWELL- JOLLY</b>	<i>É um fragmento de núcleo que deveria ter sido expulso do eritrócito, antes deste deixar a medula óssea. Aparecem como inclusões grandes e redondas. Em condições normais, estes fragmentos nucleares são removidos quando as hemácias passam pelo baço. Assim, devemos esperá-lo nas condições que cursam com hipoesplenismo!</i>	<i>Nas situações de hipoesplenismo:</i> a) <i>Esplenectomia;</i> b) <i>Anemia falciforme;</i> c) <i>Doença Celíaca (15%).</i>
<b>CORPÚSCULO DE PAPPENHEIMER</b>	<i>São depósitos de ferro, que aparecem como inclusões pequenas e periféricas. Surgem tipicamente na anemia sideroblástica, relacionados à própria patogenia desta desordem (acúmulo de ferro nas mitocôndrias), mas também podem surgir nas condições que cursam com hipoesplenismo, pela mesma razão que os corpúsculos de Howell-Jolly.</i>	<i>Na anemia sideroblástica.</i>  <i>Nas situações de hipoesplenismo.</i>
<b>CORPÚSCULO DE HEINZ</b>	<i>Correspondem à Hemoglobina precipitada. Para serem detectados, precisam de um corante supravital.</i>	<i>Nas hemoglobinopatias.</i> <i>Na deficiência de G6PD.</i>

**SAIBA MAIS...****A relação Mieloide/Eritroide (M/E):**

No aspirado de medula óssea, o aumento ou diminuição de uma linhagem em relação à outra pode ser identificado pela análise da relação M/E (equilíbrio entre os setores mielóide e eritroide). Pacientes com anemias hipoproliferativas (IPR < 2), como a anemia aplásica, possuem relação M/E em torno de 2-3:1. Na hemólise ou hemorragia recente temos reticulocitose (IPR > 2) e razão M/E de 1:1 ou 1:2. A relação M/E normalmente diminui sempre que há aumento de reticulócitos, e vice-versa. Existe, contudo, uma exceção a essa regra: a *eritropoese ineficaz*. Na anemia megaloblástica e na mielodisplasia, por exemplo, apesar da reticulocitopenia, não ocorre hipoproliferação medular, pelo contrário; ocorre proliferação normal ou mesmo aumentada, porém há um distúrbio na maturação dos eritrócitos, isto é, observa-se aumento dos precursores eritroides na medula, que, no entanto, não se desenvolvem completamente e acabam sofrendo apoptose antes de serem liberados para o sangue... Como o aspecto da medula é “hiperproliferativo”, a relação M/E encontra-se reduzida (1:1 ou menos), a despeito da reticulocitopenia periférica... A eritropoese ineficaz também faz parte da fisiopatologia da anemia sideroblástica, da intoxicação por chumbo e das formas graves de anemia ferropriva.

acima, ou quando a suspeita principal é de uma neoplasia hematológica do tipo leucemia ou mieloma múltiplo. É realizado com uma agulha própria, na crista ilíaca, sendo feita a distensão do aspirado em várias lâminas, que são devidamente coradas por corantes específicos. O número absoluto e relativo dos precursores hematopoiéticos pode ser avaliado, bem como suas alterações qualitativas, destacando-se a *megaloblastose* e a *diseritropoese*, esta última caracterizando as mielodisplasias. Utilizando corantes especiais para ferro (azul da Prússia), podemos detectar os sideroblastos em anel das anemias sideroblásticas e avaliar os depósitos de ferro nos eritroblastos e macrófagos medulares, confirmando alguns casos de anemia ferropriva de difícil diagnóstico. **Os diagnósticos de anemia aplásica, leucemia, mielodisplasia, mieloma múltiplo e anemia sideroblástica só são possíveis com o exame da medula óssea.**

**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>*

**Aspirado de Medula Óssea:** este exame é restrito aos casos de anemia em que o diagnóstico não pôde ser feito pelos exames propostos

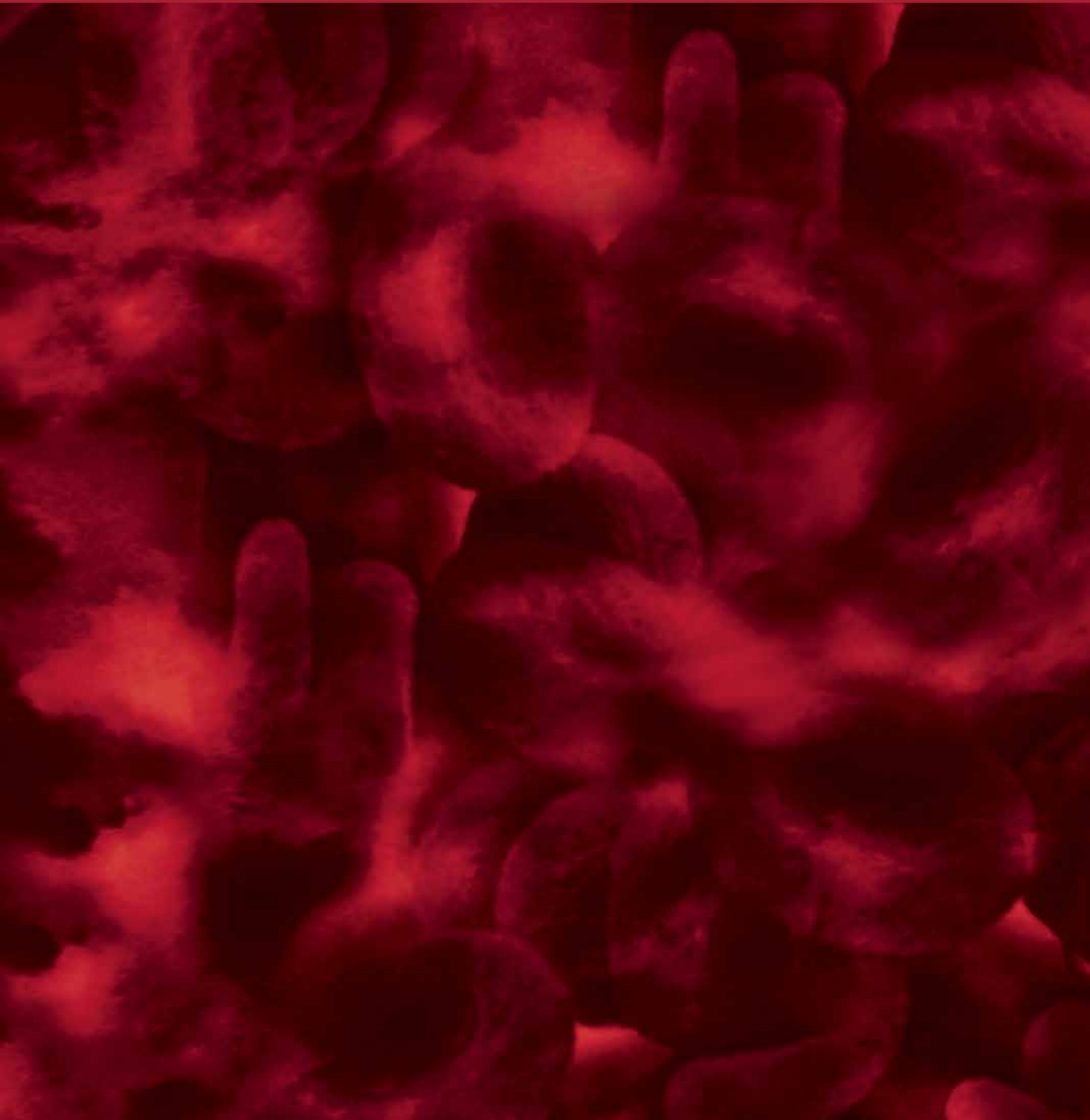
- ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.
  7. Dessypris, EN; Swyer, ST. Erythropoiesis. In Greer, JP; Foerster, J; Lukens, JN, et al – *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11ª ed. Philadelphia. Lippincott and Wilkins. 2004, p. 195-216.
  8. Denny, SD; Kuchibhatla; Cohen, HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med*, v. 119: p. 327-334. 2006.
  9. Marks, PW; Glader, B. Approach to anemia in the adult and child. In Hoffman, R; Benz EJ Jr; Shattil, SJ – *Hematology: basic principles and practice*. Philadelphia. Churchill Livingstone. 2005, p. 455-463.
  10. Schechter, GP. Differential diagnosis. In Young, NS; Gerson, SL; High, KA – *Clinical Hematology*. Philadelphia. Mosby. 2006, p. 1037-1048.
  11. Tefferi, A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc*, v. 78: p. 1274-1280. 2003.
  12. Hillman, RS; Ault, KA. *Hematology in clinical practice*. New York. McGraw-Hill. 2002.
  13. Valeri, CR; Dennis, DC; Ragno, G. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion*, v. 46: p. 365-371. 2006.
  14. Clark, SC; Nathan, DG; Sieff, CA. The anatomy and physiology of the hematopoiesis. In Nathan, DG; Orkin, SH; Ginsburg, D; Look, AT – *Hematology of infancy and childhood*, 6ª ed., Philadelphia. W. B. Saunders. 2003, p. 171-255.
  15. Izak, G. Erythroid cell differentiation and maturation. *Prog Hematol*, v. 10: p. 141. 1977.
  16. Knapp, DD. Introduction to erythrocyte abnormalities. In Stiene-Martin, EA; Lotspeich-Steininger, JA; Koepke, JA. – *Clinical hematology: principles, procedures, correlation*, 2ª ed. Philadelphia. Lippincott. 1998, p. 125-138.
  17. Spivak, JL. The blood in systemic disorders. *Lancet*, v. 355: p. 1707-1712. 2000.
  18. Tefferi, A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc*, v. 78: p. 1274-1280. 2003.
  19. Hillman, RS; Finch, CA. *Manual da série vermelha*, 7ª ed. São Paulo. Santos. 2001.
  20. Majumdar, MK, Thiede, MA, Mosca, JD, et al. Phenotypic and functional comparison of cultures of marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and stromal cells. *J Cell Physiol* 1998; 176:57.
  21. Jacobson, LO, Marks, EK, Gaston, EO, et al. Role of the spleen in radiation injury. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 70:7440.
  22. Ford, CE, Hamerton, JL, Barnes, DWH, Loutit, JF. Cytological identification of radiation-chimaeras. *Nature* 1956; 177:452.
  23. Till, JE, McCulloch, EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res* 1961; 14:213.
  24. Becker, AJ, McCulloch, EA, Till, JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies. *Nature* 1963; 197:452.
  25. Metcalf, D, Moore, MAS. *Haematopoietic cells*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam 1971, p. 1.
  26. Moore, MAS, Metcalf, D. Ontogeny of the haemopoietic system: Yolk sac origin of in vivo and in vitro colony forming cells in the developing mouse embryo. *Br J Haematol* 1970; 18:279.
  27. Huang, H, Auerbach, R. Identification and characterization of hematopoietic stem cells from the yolk sac of the early mouse embryo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:10110.
  28. Godin, I, Dieterlen-lievre, F, Cumano, A. Emergence of multipotent hemopoietic cells in the yolk sac and paraaortic splanchnopleura in mouse embryos, beginning at 8.5 days postcoitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:773.
  29. Cumano, A, Dieterlen-lievre, F, Godin, I. Lymphoid potential, probed before circulation in mouse, is restricted to caudal intraembryonic splanchnopleura. *Cell* 1996; 86:907.
  30. Medvinsky, AL, Samoylina, NL, Muller, AM, Dzierzak, EA. An early pre-liver intraembryonic source of CFU-S in the developing mouse. *Nature* 1993; 364:64.
  31. Medvinsky, A, Dzierzak, E. Definitive hematopoiesis is autonomously initiated by the AGM region. *Cell* 1996; 86:897.
  32. Xu, MJ, Tsujo, K, Ueda, T, et al. Stimulation of mouse and human primitive hematopoiesis by murine embryonic aorta-gonad-mesonephros-derived stromal cell lines. *Blood* 1998; 92:2032.
  33. Bjornson, CR, Rietze, RL, Reynolds, BA, et al. Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 1999; 283:534.
  34. Corey, SJ, Anderson, SM. Src-related protein tyrosine kinases in hematopoiesis. *Blood* 1999; 93:1.
  35. Fauser, AA, Messner, HA. Granuloerythropoietic colonies in human bone marrow, peripheral blood, and cord blood. *Blood* 1978; 52:1243.
  36. Fauser, AA, Kanz, L, et al. T cells and probably B cells arise from the malignant clone in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 1985; 75:1080.
  37. Fauser, AA, Messner, HA. Identification of megakaryocytes, macrophages and eosinophils in colonies of human bone marrow containing neutrophilic granulocytes and erythroblasts. *Blood* 1979; 53:1023.
  38. Leary, AG, Ogawa, M, et al. Single cell origin of multilineage colonies in culture. *J Clin Invest* 1984; 74:2193.
  39. Nakahata, T, Ogawa, M. Identification in culture of a new class of hematopoietic colony forming units with extreme capability to self-renew and generate multipotential colonies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79:3943.
  40. Dexter, TM, Allen, TD, Lajtha, LG. Conditions controlling the proliferation of haemopoietic stem cells in vitro. *J Cell Physiol* 1977; 91:335.
  41. Coulombel, L, Kalousek, DK, Eaves, CJ, et al. Long-term marrow culture reveals chromosomally normal hematopoietic progenitor cells in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1983; 308:1493.
  42. Greenberg, HM, Newberger, PE, Parker, LM, et al. Generation of physiologically normal human peripheral blood granulocytes in continuous bone marrow cultures. *Blood* 1981; 58:724.
  43. Sutherland, HJ, Lansdorp, PM, Henkelman, DH, et al. Functional characterization of individual human hematopoietic stem cells cultured at limiting dilution on supportive marrow stromal layers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:3584.
  44. Breems, DA, Blokland, EAW, Neben, S, Ploemacher, RE. Frequency analysis of human primitive haematopoietic stem cell subsets using a cobblestone area forming cell assay. *Leukemia* 1994; 8:1095.
  45. Bradley, TK, Hodgson, GS. Detection of

- primitive macrophage progenitor cells in mouse bone marrow. *Blood* 1979; 54:1446.
46. McNiece, IK, Stewart, FM, Deacon, DM, et al. Detection of human CFC with a high proliferative potential. *Blood* 1989; 74:609.
  47. Szilvassy, SJ, Humphries, K, Lansdorp, PM, et al. Quantitative assay for totipotent reconstituting hematopoietic stem cells by a competitive repopulation strategy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:8736.
  48. Kamel-Reid, S, Dick, JE. Engraftment of immune-deficient mice with human hematopoietic stem cells. *Science* 1988; 242:1706.
  49. Terstappen, LWMM, Huang, S, Safford, M, et al. Sequential generations of hematopoietic colonies derived from single nonlineage-committed CD34+CD38- progenitor cells. *Blood* 1991; 77:1218.
  50. Sutherland, HJ, Eaves, CJ, Eaves, AC, et al. Characterization and partial purification of human marrow cells capable of initiating long-term hematopoiesis in vitro. *Blood* 1989; 74:1563.
  51. Gunji, Y, Nakamura, M, Osawa, H, et al. Human primitive hematopoietic progenitor cells are more enriched in KITlow cells than in KIThigh cells. *Blood* 1993; 82:3283.
  52. Kim, M, Cooper, DD, Hayes, SF, Spangrude, GJ. Rhodamine-123 staining in hematopoietic stem cells of young mice indicates mitochondrial activation rather than dye efflux. *Blood* 1998; 91:4106.
  53. Osawa, M, Hanada, KI, Hamada, H, Nakauchi, H. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 1996; 273:242.
  54. Goodell, MA, Rosenzweig, M, Kim, H, et al. Dye efflux studies suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD34 antigen exist in multiple species. *Nat Med* 1997; 3:1337.
  55. Nakauchi, H. Hematopoietic stem cells: Are they CD34-positive or CD34-negative. *Nat Med* 1998; 4:1009.
  56. Civin, CI, Almeida-Porada, G, Lee, MJ, et al. Sustained, retransplantable, multilineage engraftment of highly purified adult human bone marrow stem cells in vivo. *Blood* 1996; 88:4102.
  57. Baum, CM, Weissman, IL, Tsukamoto, AS, et al. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:2804.
  58. Srour, EF, Zanjani, ED, Cornetta, K, et al. Persistence of human multilineage, self-renewing lymphohematopoietic stem cells in chimeric sheep. *Blood* 1993; 82:3333.
  59. Berenson, RJ, Bensinger, WI, Hill, RS, et al. Engraftment after infusion of CD34+ marrow cells in patients with breast cancer or neuroblastoma. *Blood* 1991; 77:1717.
  60. Dunbar, CE, Cottler-Fox, M, O'Shaughnessy, JA, et al. Retrovirally marked CD34-enriched peripheral blood and bone marrow cells contribute to long-term engraftment after autologous transplantation. *Blood* 1995; 85:3048.
  61. Zanjani, ED, Almeida-Porada, G, Livingstone, AG, et al. Human bone marrow CD34- cells engraft multilineage expression that includes giving rise to CD34+ cells. *Exp Hematol* 1998; 26:353.
  62. Bhatia, M, Bonnet, D, Murdoch, B, et al. A newly discovered class of human hematopoietic cells with SCID-repopulating activity. *Nat Med* 1988; 4:1038.
  63. Hellman, S, Botnick, LE, Hannon, EC, Vignuelle, RM. Proliferative capacity of murine hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75:490.
  64. Jones, RJ, Wagner, JE, Celano, P, et al. Separation of pluripotent haematopoietic stem cells from spleen colony-forming cells. *Nature* 1990; 347:188.
  65. Spangrude, GJ, Brooks, DM, Tumas, DB. Long-term repopulation of irradiated mice with limiting numbers of purified hematopoietic stem cells: In vivo expansion of stem cell phenotype but not function. *Blood* 1995; 85:1006.
  66. Spangrude, GJ, Johnson, GR. Resting and activated subsets of mouse multipotent hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:7433.
  67. Udomsakdi, C, Eaves, CJ, Sutherland, HJ, Lansdorp, PM. Separation of functionally distinct subpopulations of primitive human hematopoietic cells using rhodamine-123. *Exp Hematol* 1991; 19:338.
  68. Kay, HEM. Hypothesis: How many cell-generations? *Lancet* 1965; 2:418.
  69. Van Zant, G, de Haan, G, Rich, IN. Alternatives to stem cell renewal from a developmental viewpoint. *Exp Hematol* 1997; 25:187.
  70. Harrison, DE, Stone, M, Astle, CM. Effects of transplantation on the primitive immunohematopoietic stem cell. *J Exp Med* 1990; 172:431.
  71. Morrison, SJ, Wandycz, AM, Akashi, K, et al. The aging of hematopoietic stem cells. *Nat Med* 1996; 2:1011.
  72. Van Zant, G, Holland, BP, Eldridge, PW, Chen, JJ. Genotype-restricted growth and aging patterns in hematopoietic stem cell populations of allophenic mice. *J Exp Med* 1990; 171:1547.
  73. Till, JE, McCulloch, EA, Siminovich, L. A stochastic model of stem cell proliferation based on growth of spleen colony-forming cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1964; 51:29.
  74. Jacob, J, Haug, JS, Raptis, S, Link, DC. Specific signals generated by the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor are not required for G-CSF-dependent granulocytic differentiation. *Blood* 1998; 92:353.
  75. Calvo, W, Fleidner, TM, Herbst, E, et al. Regeneration of blood-forming organs after autologous leukocyte transfusion in lethally irradiated dogs. II. Distribution and cellularity of bone marrow in irradiated and transfused animals. *Blood* 1976; 47:593.
  76. Barr, RD, Wang-Peng, J, Perry, S. Hematopoietic stem cells in human peripheral blood. *Science* 1975; 109:284.
  77. Clarke, BJ, Housman, D. Characterization of an erythroid precursor cell of high proliferative capacity in normal human peripheral blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74:1105.
  78. Curry, JL, Trentin, JJ. Hemopoietic spleen colony studies. I. Growth and differentiation. *Dev Biol* 1967; 15:395.
  79. Gregory, CJ, McCulloch, EA, Till, JE. Repressed growth of C57BL marrow in hybrid hosts reversed by antisera directed against non-H-2 alloantigens. *Transplantation* 1972; 13:138.
  80. Suda, T, Suda, J, Ogawa, M. Disparate differentiation in mouse hemopoietic colonies derived from paired progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81:2520.
  81. Lansdorp, PM, Dragowska, W. Maintenance of hematopoiesis in serum-free bone marrow cultures involves sequential recruitment of quiescent progenitors. *Exp Hematol* 1993; 21:1321.

82. Shivdasani, RA, Orkin, SH. The transcriptional control of hematopoiesis. *Blood* 1996; 87:4025.
83. Shivdasani, RA. Stem cell transcription factors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11:1199.
84. Tenen, DG, Hromas, R, Licht, JD, Zhang, DE. Transcription factors, normal myeloid development, and leukemia. *Blood* 1997; 90:489.
85. Metcalf, D. Lineage commitment and maturation in hematopoietic cells: The case for extrinsic regulation. *Blood* 1998;
86. Enver, T, Heyworth, CM, Dexter, TM. Do stem cells play dice? *Blood* 1998; 92:348.
87. Chu, P, Lutzko, C, Stewart, AK, Dube, ID. Retrovirus-mediated gene transfer into human hematopoietic stem cells. *J Mol Med* 1998; 76:184.
88. Schofield, R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1978; 4:7.
89. Schofield, R. The pluripotent stem cell. *Clin Haematol* 1979; 8:221.
90. Stewart, FM, Crittenden, RB, Lowry, PA, et al. Long-term engraftment of normal and post-5-fluorouracil murine marrow into normal nonmyeloablated mice. *Blood* 1993; 81:2566.
91. Suda, T, Suda, J, Ogawa, M, et al. Disparate differentiation in mouse hematopoietic colonies derived from paired progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81:2520.
92. Axelrad, AA, McLeod, DL, et al. Properties of cells that produce erythrocytic colonies in vitro. In: *Hematopoiesis in culture*, Robinson, WA (Ed), National Institutes of Health, Washington, 1974, p. 226.
93. Emerson, SG, Sieff, CA, Wang, EA, et al. Purification of fetal hematopoietic progenitors and demonstration of recombinant multipotential colony-stimulating activity. *J Clin Invest* 1985; 76:1286.
94. Dicke, KA, Van Noord, MJ, Maat, B, et al. Identification of cells in primate bone marrow resembling the hematopoietic stem cell in the mouse. *Blood* 1973; 42:195.
95. Rosse, C. Small lymphocyte and transitional cell populations of the bone marrow: Their role in the mediation of immune and hemopoietic progenitor cell functions. *Int Rev Cytol* 1976; 45:155.
96. Finch, CA. Ferrokinesis in man. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49:17.
97. Lord, BI. Kinetics of the recognizable erythrocyte precursor cells. *Clin Haematol* 1979; 8:355.
98. Hillman, RS, Giblett, ER. Red cell membrane alteration associated with "marrow stress". *J Clin Invest* 1965; 44:1730.
99. Nathan, DG. Rubbish in the red cell (editorial). *N Engl J Med* 1969; 281:558.
100. Etlinger, JD, Goldberg, AL. Control of protein degradation in reticulocyte extracts by hemin. *J Biol Chem* 1980; 255:4563.
101. Muller-Sieburg, CE, Deryugina, E. The stromal cells' guide to the stem cell universe. *Stem Cells* 1995; 13:477.
102. Clark, BR, Keating, A. Biology of bone marrow stroma. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 770:70.
103. Patel, VP, Lodish, HF. Loss of adhesion of murine erythroleukemia cells to fibronectin during erythroid differentiation. *Science* 1984; 224:996.
104. Patel, VP, Lodish, HF. The fibronectin receptor on mammalian erythroid precursor cells: Characterization and developmental regulation. *J Cell Biol* 1986; 102:449.
105. Tsai, S, Patel, VP, Beaumont, E, et al. Differential binding of erythroid and myeloid progenitors to fibroblasts and fibronectin. *Blood* 1987; 69:1587.
106. Hamamura, K, Matsuda, H, Takeuchi, Y, et al. A critical role of VLA-4 in erythropoiesis in vivo. *Blood* 1996; 87:2513.
107. Sadahira, Y, Yoshino, T, Monobe, Y. Very late activation antigen 4-vascular cell adhesion molecule 1 interaction is involved in the formation of erythroblastic islands. *J Exp Med* 1995; 181:411.
108. Yanai, N, Sekine, C, Yagita, H, et al. Roles for integrin very late activation antigen-4 in stroma-dependent erythropoiesis. *Blood* 1994; 83:2844.
109. Shivdasani, RA, Orkin, SH. The transcriptional control of hematopoiesis. *Blood* 1996; 87:4025.
110. Begley, CG, Aplan, PD, Davey, MP, et al. Chromosomal translocation in a human leukemic stem-cell line disrupts the T-cell antigen receptor delta-chain diversity region and results in a previously unreported fusion transcript. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:2031.
111. Finger, LR, Kagan, J, Christopher, G, et al. Involvement of the TCL5 gene on human chromosome 1 in T-cell leukemia and melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:5039.
112. Begley, CG, Aplan, PD, Denning, SM, et al. The gene SCL is expressed during early hematopoiesis and encodes a differentiation-related DNA-binding motif. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:10128.
113. Mouthon, MA, Bernard, O, Mitjavila, MT, et al. Expression of tal-1 and GATA-binding proteins during human hematopoiesis. *Blood* 1993; 81:647.
114. Shivdasani, RA, Mayer, EL, Orkin, SH. Absence of blood formation in mice lacking the T-cell leukaemia oncoprotein tal-1/SCL. *Nature* 1995; 373:432.
115. Robb, L, Lyons, I, Li, R, et al. Absence of yolk sac hematopoiesis from mice with a targeted disruption of the scl gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:7075.
116. Visvader, JE, Fujiwara, Y, Orkin, SH. Unsuspected role for the T-cell leukemia protein SCL/tal-1 in vascular development. *Genes Dev* 1998; 12:473.
117. Aplan, PD, Nakahara, K, Orkin, SH, et al. The SCL gene product: A positive regulator of erythroid differentiation. *EMBO J* 1992; 11:4073.
118. Hoang, T, Paradis, E, Brady, G, et al. Opposing effects of the basic helix-loop-helix transcription factor SCL on erythroid and monocytic differentiation. *Blood* 1996; 87:102.

# Cap. 2

ANEMIA FERROPRIVA





# ANEMIA FERROPRIVA

**C**onsta da idade média a identificação e descrição de uma desordem, na época nomeada “clorose”, típica de moças adolescentes. O quadro se caracterizava por fraqueza progressiva associada a uma palidez esverdeada e frequentemente evoluía para o óbito. Os estudiosos acreditam que a clorose era uma forma grave e não tratada de anemia ferropriva. Ainda hoje a forma adulta dessa anemia carencial é típica de mulheres na menacme, especialmente as hipermenorreicas, aparecendo como resultado da perda crônica e excessiva de ferro pelo sangue menstrual.

A carência de ferro é mais prevalente nos países em desenvolvimento, onde a alimentação é pobre nesse metal e rica em cereais (que inibem a absorção intestinal de ferro), e onde a prevalência das parasitoses intestinais ainda é alta.

De fundamental importância é o conceito de que *a anemia ferropriva nunca deve ser o diagnóstico final!!!* Por trás do quadro anêmico existe quase sempre uma doença de base determinando perda sanguínea crônica de pequena monta. Devemos buscar este diagnóstico específico – embora muitas vezes a doença subjacente seja de pouca morbidade (como um leiomioma uterino ou mesmo uma hemorroida). Eventualmente, no entanto, nos deparamos com o diagnóstico de condições graves e inicialmente silenciosas, como o adenocarcinoma de cólon...

## O METABOLISMO DO FERRO

A quantidade corporal total de ferro está em torno de 50 mg/kg no homem e 35 mg/kg na mulher. A maior parte (cerca de 70-75%) é encontrada nas hemácias, ligada ao heme da hemoglobina. Uma parcela menor (25%) pode ser encontrada nas proteínas *ferritina* e *hemossiderina*, que formam os “**compartimentos armazenadores de ferro**”, especialmente nas células da *mucosa intestinal*, e nos macrófagos do *baço* e *medula óssea*. O restante (cerca de 2%) fica circulando no plasma, ligado à *transferrina* sérica.

Todas as três (ferritina, hemossiderina e transferrina) são proteínas capazes de ligar o ferro, podendo ser encontradas tanto no plasma quanto no meio intracelular.

A **apoferritina** é uma proteína sintetizada pelo fígado (um “reagente de fase aguda”). Possui

uma estrutura geométrica esférica, delimitando uma região central, capaz de armazenar os átomos de ferro. Quando ligada ao ferro, ganha o nome de **ferritina**. Essa proteína é a principal responsável pelo armazenamento de ferro no organismo: “a ferritina tem a capacidade de armazenar grandes quantidades de ferro e, ainda assim, de manter uma reserva para mais estoque – da mesma forma que armazena, é também capaz de mobilizar *rapidamente* grandes quantidades desse metal, quando necessário”.

A “ferritina” medida no plasma, na verdade, é a apoferritina (molécula sem ferro). Contudo, “ferritina sérica” é o termo mais utilizado... **A concentração sérica de ferritina é diretamente proporcional às reservas de ferro no organismo**, isto é, quanto maior o acúmulo de ferro, maior será o valor da ferritina sérica. Os níveis normais de ferritina no plasma variam de 20 a 200 ng/ml, sendo a média no homem de 125 ng/ml e, na mulher, de 55 ng/ml. De uma forma geral, cada ng/ml de ferritina sérica corresponde a 10 mg de ferro armazenado (uma ferritina de 100 ng/ml reflete 1.000 mg de ferro nas reservas corporais...).

A **hemossiderina** é um derivado da ferritina após proteólise por enzimas lisossomais. Funciona também como uma proteína “armazenadora de ferro”, porém de liberação muito mais lenta.

A **transferrina** (ou siderofilina) é uma proteína sintetizada pelo fígado responsável pelo transporte do ferro no plasma, agindo como um *link* entre os principais depósitos teciduais do metal e o setor eritroide da medula óssea.

## O CICLO DO FERRO

### NA MUCOSA INTESTINAL...

(ABSORÇÃO E ELIMINAÇÃO DO FERRO)

O **duodeno** e o **jejuno proximal** são as regiões intestinais responsáveis pela absorção de todo o ferro alimentar. Em pessoas normais, e mesmo na anemia ferropriva, o percentual de ferro absorvido pela mucosa duodenojejunal não ultrapassa 50% do ferro ingerido (na prática, varia entre 10-30%). Esse percentual sofre grande influência: (1) do tipo de alimento que contém ferro; (2) de outros alimentos que podem inibir ou estimular a absorção de ferro; (3) das necessidades do organismo (por exemplo: no estado ferropênico, o percentual de ferro absorvido aumenta, aproximando-se a 50%...).

## QUADRO DE CONCEITOS I

Deseja saber se a quantidade total de ferro corpóreo de um paciente está alta ou baixa?	Observe a ferritina sérica	Ferritina sérica alta = Reserva total de ferro aumentada
		Ferritina sérica baixa = Reserva total de ferro diminuída

Uma dieta normal ocidental contém entre **5-15 mg** de ferro por dia. Pessoas de baixa renda costumam consumir quantidades menores...

### Tipos de ferro alimentar

Existem duas formas de ferro proveniente da dieta: (1) forma *heme*, proveniente de alimentos de origem animal; (2) forma *não heme*, derivada de alimentos de origem vegetal. Na primeira forma, é a própria molécula de heme que é absorvida pela mucosa intestinal; na forma não heme, é absorvido diretamente o íon ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ).

O heme é liberado das proteínas animais no estômago por ação da pepsina, sendo em seguida absorvido no duodeno. **A forma heme é melhor absorvida do que a forma não heme**, além de não sofrer nenhuma influência de outras substâncias alimentares. De uma forma geral, cerca de **30%** do heme é absorvido, contra apenas **10%** da forma não heme. Por isso, as fontes animais (carne vermelha, frango, frutos do mar, miúdos) são as mais importantes em termos de oferta diária de ferro.

### Efeito dos alimentos

A absorção do ferro não heme é altamente influenciável pelo pH gástrico e pela composição dos alimentos. O pH ácido do estômago promove a conversão do íon férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ) em íon ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ), aumentando a sua absorção. O ácido ascórbico (**vitamina C**), por ser um ácido, é um importante agente estimulante da absorção dos sais de ferro. A proteína derivada da carne, por mecanismos desconhecidos, também aumenta a capacidade de absorção dos sais de ferro. Enquanto isso, uma série de substâncias alimentares (especialmente as derivadas de cereais) inibe a absorção devido às suas propriedades quelantes.

#### Estimulantes da Absorção de Ferro não heme:

- Ácido ascórbico (vitamina C)
- Outros ácidos orgânicos (cítrico, málico)
- Proteínas da carne

#### Inibidores da Absorção de Ferro não heme:

- Fitatos (presentes em fibras dietéticas e cereais)
- Compostos fenólicos (encontrados em bebidas como chá preto, mate, café e refrigerantes)
- Fosfato (presente em ovos e leite)
- Proteínas dos ovos (albumina) e leite (caseína)
- Aditivos (EDTA)
- Minerais (Ca, Zn, Cu, Co, Mn)

## QUADRO DE CONCEITOS II

A vitamina C estimula a absorção intestinal de ferro não heme, e pode figurar como adjuvante na prescrição de reposição oral deste metal.

A mucosa intestinal é um importante compartimento armazenador (estoque) de ferro.

A descamação das células da mucosa intestinal é a principal via de eliminação do ferro e de proteção contra uma sobrecarga dietética.

### Regulação da absorção de ferro (de acordo com as necessidades do organismo)

O ferro dietético, absorvido pelas células da mucosa intestinal, tem dois destinos básicos: (1) ser incorporado pela ferritina presente nas próprias células da mucosa; e (2) ser transportado através da célula intestinal para um transportador na membrana basolateral – a ferroportina – ligando-se, depois, à transferrina plasmática.

O ferro absorvido pelas células da mucosa intestinal só será repassado para a transferrina (e daí para todo o organismo) se as necessidades corpóreas desse metal assim determinarem. Caso contrário, ele permanece no interior da célula intestinal, sem ser de fato absorvido, e o processo normal de descamação e renovação celular se encarrega de eliminá-lo. **Uma das principais vias de eliminação corpórea de ferro é a via fecal...**

**Mas como o enterócito “sabe” se deve repassar o ferro para a transferrina ou retê-lo para eliminação?**

A hepcidina, um hormônio sintetizado no fígado, desempenha um papel central na regulação do metabolismo do ferro: ela tem a capacidade de se ligar à ferroportina, inibindo o transporte de ferro pela membrana basolateral do enterócito em direção ao plasma. A hipóxia inibe a sua síntese, ao passo que o ferro e citocinas inflamatórias estimulam sua produção. Pacientes com adenoma hepático também fazem hipersecreção de hepcidina, que resulta em uma anemia refratária à feroterapia. A descoberta dessa substância fornece explicações bastante plausíveis para os achados da cinética do ferro na anemia de doença crônica, como veremos no próximo capítulo...

## NO PLASMA...

Das células da mucosa intestinal, o ferro ganha a corrente sanguínea e se distribui para diversos tecidos do corpo, em especial a medula óssea e o fígado. Mas ele não circula entre esses compartimentos em sua forma livre (que é tóxica) – praticamente *todo* ferro plasmático circula ligado a uma glicoproteína especial: a **transferrina** (ou siderofilina), que é sintetizada no fígado e tem a capacidade de capturar e transportar *duas* moléculas de ferro.

Apesar de apenas 2% do ferro corporal total estar ligado à transferrina, ela é um elemento crucial no chamado “ciclo do ferro”. É através dela que o ferro chega aos precursores eritroides da medula óssea, que possuem grande quantidade de receptores de transferrina em sua membrana.

## NA MEDULA ÓSSEA...

A transferrina plasmática, que incorporou o ferro da mucosa intestinal e o está transportando pelo sangue, atinge receptores nas membranas dos eritroblastos. Nesse processo, ocorre

internalização do complexo transferrina-ferro-receptor. O ferro se dissocia do complexo, e a transferrina é exocitada da célula para ser novamente aproveitada, retornando ao sangue.

Nesse momento, o ferro incorporado pelas células medulares tem dois destinos básicos: (1) ser armazenado pela ferritina dentro das próprias células da medula e; (2) ser captado pelas mitocôndrias dessas células e introduzido numa protoporfirina, para formar o heme e tomar parte na composição de uma molécula de hemoglobina. Dessa maneira, a medula óssea também é, à semelhança da mucosa intestinal, um importante compartimento “armazenador” de ferro.

O ferro, então, passa a fazer parte da estrutura da hemoglobina, circulando junto com as hemácias por cerca de 120 dias.

## NO BAÇO...

Quando as hemácias se tornam senis, são fagocitadas por macrófagos nos sinusoides do baço. Esses fagócitos rompem a membrana das hemácias, e as moléculas de hemoglobina são dissociadas em globina e heme. O heme recebe a ação da heme-oxigenase, liberando ferro e biliverdina. O ferro reciclado dentro dos macrófagos esplênicos tem dois destinos básicos: (1) ser estocado pela ferritina e hemossiderina dos próprios macrófagos; e (2) ser liberado no plasma, se ligando à transferrina e sendo novamente captado pelos eritroblastos da medula óssea. Aqui, mais uma vez, a hepcidina interfere no metabolismo do ferro, pois pode inibir a liberação de ferro dos macrófagos para a transferrina plasmática, a exemplo do que ocorre nos enterócitos. Assim, o baço também é, à semelhança da mucosa intestinal e da medula óssea, um importante compartimento “armazenador” de ferro.

## PERDA E GANHO CORPORAL DE FERRO

O organismo humano não é capaz de eliminar ativamente o ferro já estocado em seu interior! Toda vez que este metal é introduzido em nosso sistema, não consegue ser fisiologicamente eliminado. De posse desse conhecimento, podemos chegar a duas conclusões:

(Conclusão 1) É por essa razão que o paciente que se submete cronicamente a diversas hemotransfusões, se intoxica pelo ferro, desenvolvendo *hemocromatose secundária*. O organismo não consegue eliminar nem mesmo a pequena fração de ferro presente em cada bolsa transfundida – a soma dessas pequenas frações, após anos ou décadas de hemotransfusão, acaba sendo significativa.

(Conclusão 2) Quem protege contra uma intoxicação pelo ferro é o próprio local responsável pela sua absorção: a mucosa intestinal. Na verdade, um excesso de ferro alimentar não

costuma causar nenhum dano, já que as células da mucosa captam o ferro e só o repassam para a circulação sistêmica se o organismo assim determinar. Caso contrário, o ferro fica ali, “estagnado” na mucosa, até que a descamação do epitélio intestinal o elimine...

Existem, entretanto, três doenças que aumentam patologicamente a absorção intestinal de ferro: as talassemias, a anemia sideroblástica e a hemocromatose primária (hereditária). Nessas desordens, a reposição inadvertida de sulfato ferroso pode levar à intoxicação pelo ferro...

Outro conceito importante sobre o metabolismo do ferro é o seguinte: como não existe nenhuma via para eliminação “ativa” desse metal, um quadro de ferropenia é atingido quase sempre através de perda sanguínea...

Em geral, os pacientes que desenvolvem carência de ferro são “aqueles que menstruam” (mulheres) ou que apresentam perda sanguínea repetida, **crônica**, suficiente para esgotar completamente os estoques de ferro dos macrófagos (geralmente após **três meses** de perda de ferro).

## O sangramento CRÔNICO é a principal causa de anemia ferropriva!!!

Qualquer que seja a origem da perda sanguínea crônica, a medula óssea desses pacientes necessita constantemente de mais ferro para a síntese de hemoglobina e, dependendo da quantidade perdida, os estoques de ferro podem se esgotar. Neste momento, pode surgir uma dúvida: *mas a dieta “normal” não contém quantidades significativas de ferro? Não seria suficiente para repor as perdas?* Já dissemos aqui que **em pessoas híidas, a capacidade da mucosa intestinal em absorver o ferro dietético não ultrapassa 50% do total ingerido**. Mas então é só o paciente aumentar a ingestão de ferro, através de um complemento alimentar! Claro, mas lembre que, em geral, o paciente não sabe que está perdendo sangue insidiosamente... Como a dieta “normal” do brasileiro contém de 5-10 mg de ferro, no máximo 5 mg/dia desse metal conseguiriam ser incorporados às reservas. Se as perdas ultrapassarem tal limite, instalar-se-á a ferropenia... Detalhe: **10 ml de sangue contêm cerca de 5 mg de ferro**... Se um tumor de cólon “oculto” sangra entre 15-30 ml/dia, a ferropenia será inevitável.

No caso de uma *hemorragia aguda*, mesmo quando volumosa, se o paciente sobrevive e o sangramento é estancado, a perda de hemácias será compensada por um aumento na produção medular de reticulócitos. Obviamente, esse processo envolve síntese de mais hemoglobina e, por conseguinte, requer mobilização de ferro – nesta situação, o ferro pode ser tranquilamente “requisitado” dos compartimentos armazenadores (como a mucosa intestinal e os macrófagos do baço e medula óssea), e o paciente não costuma evoluir com ferropenia. Exceção a essa regra seria o paciente que já possuía baixas reservas de ferro, não tendo

“estoque” suficiente para aumentar a produção de reticulócitos em face da maior requisição...

## O sangramento AGUDO nem sempre causa anemia ferropriva!!!

### O LABORATÓRIO DO FERRO

Como a anemia ferropriva é extremamente comum em todas as idades, e ainda **pode se associar** às demais formas de anemia, existe uma regra que diz: *“Todo paciente anêmico deve ter solicitada uma cinética de ferro”*.

Os exames laboratoriais para confirmar anemia ferropriva são relacionados ao ferro e às suas principais proteínas de ligação: transferrina e apoferritina. Alguns desses exames envolvem conceitos que, para serem realmente entendidos, necessitam de cautela e uma boa dose de atenção, pois passamos a lidar com uma linguagem um pouco diferente da utilizada no dia a dia de nossa profissão: a matemática.

Conversaremos neste momento sobre o ferro sérico, o TIBC (*Total Iron Binding Capacity* ou capacidade de ligação total de ferro), a transferrinemia e a saturação de transferrina.

**Conceito 1: praticamente todo o ferro sanguíneo circulante está ligado à transferrina.**

**Conceito 2: não interprete a transferrina como uma única molécula, mas sim como um conjunto de moléculas contendo múltiplos “sítios ligados” ao ferro e múltiplos “sítios livres”.**

A primeira conclusão é que o ferro sérico dosado (normal = **60-150 mcg/dl**) mede o ferro ligado à transferrina e, portanto, representa a concentração dos “sítios ligados” de transferrina.

Esses conceitos serão usados para você entender como se determina o TIBC (capacidade total de ligação do ferro) e a saturação de transferrina...

A princípio parece simples, não é? Façamos um teste: analise as duas afirmativas a seguir: (afirmativa 1) quanto maior o ferro sérico, maior a saturação da transferrina e vice-versa; (afirmativa 2) na anemia ferropriva o TIBC está elevado, pois há mais sítios livres de transferrina disponíveis. Você concorda? É assim que muitos de nós aprendemos na faculdade... Mas nenhuma das duas afirmativas está correta.

*O erro surge quando mentalizamos a transferrina como uma única molécula e pensamos: quanto mais moléculas de ferro forem captadas por ela, maior será a sua saturação e menor será a sua capacidade de captar mais ferro. Isso não existe – cada molécula de transferrina só consegue captar duas moléculas de ferro! Na verdade, se pensássemos assim, os valores de saturação de transferrina seriam 0% saturada (nenhum ferro ligado), 50% saturada (um ferro ligado) e 100% saturada (duas moléculas de*

*ferro ligadas). O conceito de “saturação da transferrina” envolve especificamente a seguinte variável: quantas moléculas de transferrina existem no sangue. Talvez fosse mais adequado, por uma questão didática, substituir o termo “saturação de transferrina” por “saturação da massa total de transferrina”.*

A saturação de transferrina nem sempre aumenta com o aumento do ferro sérico, pois se a “massa total de transferrina” também aumentar (ex.: o fígado produziu mais transferrina), a saturação não sofrerá variações...

***E o TIBC? Como interpretá-lo? O TIBC não é uma espécie de “marcador” da quantidade de sítios livres da transferrina? Ou seja, aumentando o TIBC não estamos também aumentando a capacidade da transferrina em captar o ferro?*** Esse realmente é o conceito que muitos têm, mas definitivamente não é verdadeiro. Na realidade, o TIBC representa o somatório de **todos** os sítios de ligação de todas as moléculas de transferrina circulantes, ou seja, o somatório dos “sítios ligados” com os “sítios livres”. No final das contas ele traduz o seguinte: qual é a capacidade que a “massa total de transferrina” sérica tem de abarcar ferro. O somatório dos “sítios livres” das moléculas de transferrina é reconhecido como “capacidade latente de fixação do ferro”. Analisando com maior atenção, podemos concluir: **o TIBC não sofre influência direta das variações do ferro sérico. Ele representa, de forma indireta, a concentração de transferrina sérica.** Na verdade, o TIBC foi um artifício inteligente e barato criado para substituir a dosagem de transferrina sérica, um exame caro e pouco prático. Com isso, a investigação da anemia ferropriva tornou-se mais econômica...

***Como calcular o TIBC?*** Você acabou de aprender que o TIBC representa todos os sítios da “massa de transferrina sérica” e, portanto, é o somatório dos “sítios ligados” + “sítios livres”. Ora, os “sítios ligados” são representados pelo ferro sérico e os “sítios livres” são representados pela “capacidade latente de fixação do ferro”. Laboratorialmente, tanto a dosagem do ferro quanto da “capacidade latente” são exames simples, feitos por espectrofotometria (o mesmo utilizado para dosagem de sódio ou potássio). A “capacidade latente” é determinada indiretamente utilizando-se uma resina...

***TIBC = (Sítios de Transferrina ligados ao Ferro) + (Sítios de Transferrina não ligados ao Ferro), ou seja:***

***TIBC = (Ferro sérico) + (Capacidade Latente de Fixação de Ferro).***

O valor normal do TIBC é de **250-360 mcg/dl**. Observe que ele é dado na mesma unidade do ferro sérico e também poderia ser interpretado da seguinte maneira: “Qual seria o valor do ferro sérico se todos os sítios de ligação da transferrina estivessem ocupados com este elemento?”

***E a saturação de transferrina?*** Representa qual é o percentual de todos os sítios da “mas-

sa total de transferrina” que estão ocupados pelo ferro. De posse do valor do ferro sérico e do TIBC (e entendendo o que ele representa) podemos calcular saturação de transferrina:

SÍTIOS DA TRANSFERRINA LIGADOS AO FERRO
$\frac{\text{SÍTIOS TOTAIS DA TRANSFERRINA}}{\text{Ou seja:}}$
$\frac{\text{FERRO SÉRICO}}{\text{FERRO SÉRICO + CAPACIDADE LATENTE DE FIXAÇÃO}}$
$\frac{\text{Ou seja:}}{\text{FERRO SÉRICO}} \times 100$
$\frac{\text{TIBC}}$

Em indivíduos normais, apenas 1/3 dos locais de ligação de ferro da transferrina está ocupado (saturação normal da transferrina: **30-40%**).

**E a ferritina?** Como já visto, esta é a grande proteína de depósito (reserva) de ferro. Quanto maior a quantidade de ferro nos estoques celulares, maior será o valor da ferritina sérica. O contrário também é verdadeiro.

## ETIOLOGIA DAS ANEMIAS FERROPRIVAS

### Em adultos:

Já foi mencionado que os pacientes que desenvolvem quadros carenciais de ferro são as mulheres que menstruam ou qualquer indivíduo que apresenta perda sanguínea crônica. **Assim, para desenvolver-se o estado ferropênico, é necessário que haja um balanço negativo do ferro corporal, até que seja consumido todo o estoque armazenado desse metal.**

Defeitos na absorção de ferro também são causas importantes de ferropenia, tal como acontece após cirurgias como a gastrectomia subtotal com anastomose a Bilroth II, quando o trânsito digestivo “bypassa” o duodeno, importante sítio de absorção do ferro. Cerca de metade destes pacientes acaba desenvolvendo anemia ferropriva com o passar dos anos. A gastrectomia também predispõe à má absorção de ferro pelo efeito da hipo ou acloridria, pois perde-se a acidez gástrica necessária para a conversão do íon férrico no íon ferroso. As enteropatias que acometem conjuntamente o jejuno proximal e o duodeno, em especial a **doença celíaca**, também podem causar ferropenia por má absorção. Em populações carentes, a ingesta insuficiente de ferro, mesmo na ausência de defeitos na absorção, é uma causa comum de anemia ferropriva.

Durante a gestação, a mulher tem uma perda média elevada de ferro, chegando a 4 mg/dia. A perda excessiva provém dos seguintes fatores: aumento da massa de hemácias típico da gestação, perda para o feto, perda sanguínea no parto. Se a dieta não for adequada, pode instalar-se uma anemia ferropriva. **Por esse fato, a**

### reposição de sulfato ferroso tem sido rotina durante a gestação (profilaxia primária).

A hipermenorreia sem dúvida é uma das causas mais comuns de anemia ferropênica. Toda mulher com esse tipo de anemia durante a menarca deve ser avaliada pelo ginecologista, para busca de um leiomioma ou pólipos uterinos, ou então um distúrbio hormonal-funcional.

A hemodiálise e exames de sangue frequentes podem levar à depleção de ferro. Um estudo mostrou que pacientes internados perdem cerca de 15 ml de sangue diariamente para fins diagnósticos, com um total perdido na internação de 175 ml. Os pacientes da unidade de terapia intensiva fornecem cerca de 40 ml de seu sangue diariamente para exames, com um total de 760 ml durante a sua estadia. Caso as reservas de ferro já estejam depletadas previamente, uma anemia ferropriva pode se instalar nesses pacientes. A doação de sangue frequente é uma outra causa de anemia ferropriva. Cada doação corresponde a uma perda de 250 mg de ferro.

Entre vermes causadores de anemia ferropriva, destacamos os ancilostomídeos: *Necatur americanus* e *Ancylostoma duodenale* (os mais importantes no Brasil). Esses helmintos habitam o duodeno, aderidos por meio de ventosas à mucosa duodenal, alimentando-se de sangue. O *Trichuris trichiura* (tricocéfalos) pode causar múltiplas lesões hemorrágicas no cólon.

Homens ou pacientes idosos que desenvolvem anemia ferropriva, na maioria das vezes apresentam perda sanguínea crônica pelo trato gastrointestinal. A causa mais comum é a **hemorroida**, seguida pela **doença péptica ulcerosa** e finalmente pelo **câncer de cólon**.

Fundamental saber: **como o câncer de cólon direito não costuma alterar o hábito intestinal, todo paciente com mais de 50 anos com diagnóstico de anemia ferropriva deve ser submetido a uma colonoscopia, mesmo se a endoscopia digestiva alta mostrar doença péptica ou se houver hemorroidas.**

Causas mais raras de perda férrica crônica são: hematúria crônica, hemossiderose pulmonar idiopática, hemoglobinúria paroxística noturna e hemoglobinúria do marchador.

### Em crianças:

A anemia ferropriva é, de longe, a causa mais comum de anemia em crianças, sendo encontradas, em alguns locais, taxas tão altas quanto 50%! A criança que nasceu a termo, com peso normal, apresenta reservas corporais de ferro (estimadas em 70 mg/kg) suficientes para garantir as necessidades do metal até os **seis meses** de idade. Por isso, a anemia é menos comum nessa faixa etária. O aleitamento materno exclusivo é recomendado até essa idade, pois, apesar de conter pequena quantidade de ferro (0,26-0,73 mg/ml), a sua absorção é excelente (50%). O ferro presente no leite de vaca (*in natura* ou industrializado) é muito pouco absorvido (apenas 10%).



ATENÇÃO

Tab. 1: O ferro e a investigação laboratorial das anemias.

FERRO SÉRICO	
Valor normal	60 a 150 mcg/dl
Quando aumenta	Hemocromatose (primária ou secundária) Talassemia Hepatite aguda grave Uso de anticoncepcional à base de progesterona
Quando reduz	Anemia ferropriva Anemia de doença crônica Síndrome nefrótica (perda urinária de transferrina)
Resultados falsos	Falsa elevação em vigência de hemólise Falsa redução nos soros lipêmicos
TRANSFERRINA SÉRICA	
Valor normal	200 a 400 mg/dl
Quando aumenta	Deficiência de ferro (anemia ferropriva) Gestação e uso de anticoncepcionais à base de progesterona
Quando reduz	Anemia de doença crônica e hemocromatose Síndrome nefrótica Hipertireoidismo Desnutrição
CAPACIDADE TOTAL DE LIGAÇÃO DO FERRO	
Valor normal	250 a 360 mcg/dl (para alguns: 300-400 mcg/dl)
Quando aumenta	Em todas as situações em que há elevação da transferrina sérica (quadro)
Quando reduz	Em todas as situações em que há redução da transferrina sérica (quadro)
SATURAÇÃO DA TRANSFERRINA	
Valor normal	30 a 40%
Como calcular	Ferro sérico dividido pelo TIBC
Quando aumenta	Hemocromatose (primária e secundária) Talassemia Com o uso de anticoncepcional à base de progesterona Ingestão excessiva de ferro
Quando reduz	Anemia ferropriva; anemia de doença crônica Síndrome urêmica
FERRITINA SÉRICA	
Valor normal	20 a 200 ng/ml
Quando aumenta	<b>Nas condições que cursam com aumento do ferro corporal total:</b> Ingestão excessiva de ferro Hemocromatose (primária e secundária) Anemia de doença crônica
Quando reduz	<b>Nas condições que cursam com esgotamento do ferro corporal total:</b> Anemia ferropriva (< 15 g/ml)

Em prematuros e crianças com baixo peso ao nascer (PIG), tudo muda: estas crianças nascem com menos estoque de ferro e têm uma velocidade de crescimento maior da massa hemoglobínica no primeiro ano de vida, necessitando, portanto, de maior aporte diário de ferro (2 mg/kg/dia, comparado a 1 mg/kg/dia na criança à termo de peso normal). Daí a maior chance de desenvolver anemia ferropriva, caso não recebam suplementos de ferro.

Entre **6-24 meses** (até dois anos completos) é o período mais propenso à anemia ferropriva. Três são os motivos: (1) momento do pico de crescimento da criança, necessitando de mais ferro; (2) esgotamento dos estoques do nascimento; (3) desmame sem suplemento de ferro e sem fórmulas ou alimentos enriquecidos.

Além do *deficit* alimentar, a perda sanguínea crônica também pode contribuir para a anemia

ferropriva infantil. O uso do leite de vaca está associado à perda de sangue oculto nas fezes em **30%** dos casos (enteroproctocolite por alergia ao leite). Infestação por ancilostomídeos, tricocefaliase (comuns entre 2-5 anos de idade) e outras afecções gastrointestinais ou urinárias são fatores a ser considerados.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Eventualmente, observamos depleção de ferro acentuada em pacientes assintomáticos. Os sinais e sintomas do estado ferropênico podem ser divididos em: (1) relacionados à anemia; e (2) relacionados à ferropenia em si.

### 1- Sinais e sintomas da anemia

A anemia ferropriva é de *instalação insidiosa*, portanto, os sintomas demoram a se tornar pronunciados... São eles: astenia (fadiga, indisposição física), insônia, palpitações, cefaleia etc. Em pacientes previamente *coronariopatas*, *cardiopatas*, *pneumopatas* ou *cerebrovasculopatas*, a anemia pode desencadear, respectivamente, angina pectoris, insuficiência cardíaca, dispneia e rebaixamento da consciência! O exame clínico revela palidez cutaneomucosa e sopro sistólico de “hiperfluxo”. Hemorragias retinianas podem ser detectadas em presença de anemia grave.

### 2- Sinais e sintomas da ferropenia (independentes da anemia)

Alguns pacientes desenvolvem **glossite** (ardência e língua despapilada – ver **FIGURA 1A**), por vezes acompanhada de **queilite angular** (lesão nos ângulos da boca – ver **FIGURA 1B**). *Em todo paciente com anemia, o médico deve procurar sinais de glossite e queilite, indicativos de anemia carencial (ferropriva, megaloblástica).* Unhas quebradiças e **coiloníquia** (*unhas em colher* – ver **FIGURA 2**), são achados característicos do estado ferropênico avançado... As escleras podem assumir uma coloração azulada. Em alguns casos (15%), pode ser observada **esplenomegalia** de pequena monta (mecanismo desconhecido).

A **perversão do apetite**, representada pela *pica* ou parorexia, isto é, desejo de comer alimentos

de baixo valor nutricional, como amido, gelo e terra, constitui-se em um sintoma clássico e bastante específico, que reverte prontamente ao iniciarmos a reposição de sulfato ferroso. A afeição por gelo é chamada de *pagofagia*.



**Fig. 2:** Unhas em colher (coiloníquia).



**Fig. 3:** Síndrome de Plummer-Vinson – deve ser sempre suspeitada no paciente com anemia intensa que desenvolve disfagia.

Uma manifestação eventualmente observada, que acomete mais frequentemente mulheres idosas, é a disfagia pela formação de uma membrana fibrosa na junção entre a hipofaringe e o esôfago (**síndrome de Plummer-Vinson ou Paterson-Kelly** – ver **FIGURA 3**). A membrana muitas vezes não desaparece após a correção do estado ferropênico, necessitando de terapia endoscópica de dilatação.



**Fig. 1A:** Glossite na anemia ferropriva.



**Fig. 1B:** Queilite angular.

Há indícios de que o estado ferropênico prejudica a imunidade celular, negativamente alguns testes cutâneos (anergia). A produção de interleucina 1 e interleucina 2 está afetada, assim como o poder bactericida dos neutrófilos (pela depleção da lactoferrina leucocitária). O aumento da incidência de infecções, requerido por alguns autores, é assunto controverso para outros.

A ferropenia pode gerar fraqueza muscular desproporcional ao grau de anemia, já que a mioglobina do músculo também tem grupamentos heme em sua composição.

### Em crianças...

Anorexia e irritabilidade são os sintomas mais comuns. Pode haver prejuízo ao desenvolvimento psicomotor e alterações comportamentais. Algumas deficiências podem se tornar irreversíveis.

## ACHADOS LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de anemia ferropriva sempre deve ser cogitado em qualquer paciente com anemia. Dados do hemograma e do esfregaço periférico são de grande valia, mas a confirmação diagnóstica é feita pelo “laboratório do ferro” (ferro sérico, TIBC e ferritina sérica). Nos casos duvidosos, pode-se lançar mão do aspirado de medula óssea (mielograma), corado pelo *azul da Prússia*.

### 1- Hemograma

O hemograma na anemia ferropriva passa por duas fases evolutivas... Na primeira fase, temos uma anemia leve a moderada, com índices hematimétricos normais, ou seja, uma anemia do tipo **normocítica normocrômica**. Porém, numa segunda fase, a anemia torna-se moderada a grave, convertendo-se para o tipo **microcítica e hipocrômica**. A hipocromia costuma se instalar depois da microcitose. De uma forma geral, a hemoglobina varia entre 4-11 g/dl (média: **8 g/dl**), o VCM varia entre 53-93fL (média: **74fL**), e o CHCM, entre 22-31 g/dl (média: **28 g/dl**).

Não podemos esquecer que a anemia ferropriva se associa frequentemente à anemia megaloblástica (“anemia multicarenal”), podendo ter um VCM desde microcítico até macrocítico, na dependência de qual carência é mais grave... *Em casos de VCM normal, o RDW costuma estar bastante alterado, o que sugere a coexistência de ambas as carências!*

A anemia ferropriva cursa caracteristicamente com **trombocitose**, isto é, aumento de plaquetas na periferia, com contagem geralmente em torno de 500.000 a 600.000/mm<sup>3</sup>. A leucometria em geral está dentro dos limites da normalidade. O RDW é classicamente elevado (> 14%), sendo em média 16%. Isso ajuda a diferenciar a anemia ferropriva da talassemia minor (tam-

bém microcítica), que tem RDW normal (em torno de 13%). Diante de uma anemia com acentuada microcitose (VCM < 72 fL), a dúvida deve ficar entre anemia ferropriva ou talassemia. Não se espera um VCM nessa faixa com outras formas de anemia.

O índice de produção reticulocitária é usualmente normal, já que se trata de uma anemia hipoproliferativa.

### 2- Ferro Sérico

Deve sempre ser interpretado junto com os valores de ferritina e TIBC. Encontra-se baixo na anemia ferropriva (geralmente < **30 mg/dl**), mas eleva-se imediatamente após a reposição oral e parenteral, permanecendo, neste último caso, elevado por semanas. Na anemia de doença crônica o ferro sérico também está baixo, geralmente < 50 mg/dl. Nas talassemias e na anemia sideroblástica, o ferro sérico geralmente está normal ou elevado!!

### 3- Ferritina Sérica

**A dosagem da ferritina no soro é o teste indicado para documentar a deficiência de ferro.** É o primeiro parâmetro a se alterar na anemia ferropriva! Sabemos que os níveis de ferritina sérica refletem os estoques de ferro corporal, presentes no sistema reticuloendotelial. Níveis abaixo de **15 ng/ml** são típicos da anemia ferropriva, enquanto valores acima de 60 ng/ml praticamente afastam este diagnóstico. Na anemia de doença crônica, a ferritina sérica costuma estar entre **50-500 ng/ml**. Na associação anemia ferropriva + anemia de doença crônica, a ferritina sérica encontra-se entre **20-60 ng/ml** (raramente, entre 60-100 ng/ml). Nas talassemias e na anemia sideroblástica, ela fica acima de 200 ng/ml.

A reposição de ferro afeta os valores de ferritina e, em alguns casos, pode atrapalhar a nossa interpretação. Quando queremos diagnosticar a etiologia correta de uma anemia em indivíduos utilizando ferro oral, devemos suspê-lo e aguardar cerca de uma semana para obtermos um valor de ferritina mais confiável. A administração de ferro parenteral eleva a ferritina em vinte e quatro horas e a mantém assim por quatro a seis semanas. Dessa forma, em pacientes que utilizaram o preparado parenteral, só teremos um nível de ferritina confiável cerca de um mês após a última dose!!!

### 4- TIBC e Saturação da Transferrina

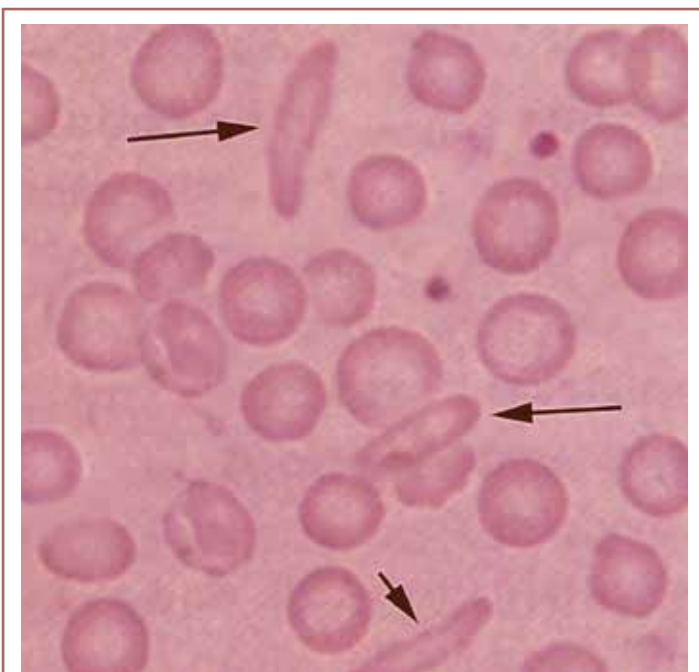
O TIBC, como já explicado, reflete os sítios totais de ligação da transferrina e, portanto, varia de acordo com a concentração da transferrina sérica. Nos casos de ferropriva, o TIBC encontra-se elevado, acima de 360 mg/dl e quase sempre acima de **400 mg/dl**, em função de um aumento na produção de transferrina pelo fígado, em resposta à carência de ferro (**Tabela 1**). *Na anemia de doença crônica, o TIBC encontra-se abaixo de 300 mg/dl...*



A saturação da transferrina (Fe/TIBC), como o próprio nome diz, espelha a porcentagem de receptores de ferro em todas as moléculas de transferrina circulante que se encontram saturados. O valor normal da saturação está em torno de **30-40%**. Valores abaixo de **15%** são consistentes com o diagnóstico de anemia ferropriva! No entanto, na anemia de doença crônica, às vezes também se encontra uma saturação de transferrina igualmente baixa, na faixa entre 10-20%.

## 5- Hematoscopia

Nas fases iniciais da deficiência de ferro, observa-se apenas **anisocitose**. Se a anemia piora, podemos encontrar **microcitose** e **hipocromia**. A **poiquilocitose** (neste caso marcada por hemácias em forma de charuto e micrócitos bizarros – **FIGURA 4**) é um achado que acompanha a anemia grave. A anemia ferropriva é aquela que mais se relaciona ao achado de **anisopoiquilocitose**!



**Fig. 4:** Esfregaço de sangue periférico na anemia ferropriva – observar a anisocitose e as hemácias (pequilocitos) em forma de charuto.

## 6- Aspirado de Medula Óssea (mielograma)

O mielograma é o exame de maior acurácia para o diagnóstico da anemia ferropriva, porém só deve ser realizado em casos duvidosos.

Os estoques de ferro das células reticuloendoteliais podem ser avaliados através de uma amostra de medula óssea, obtida por meio de aspirado ou biópsia e corado com **Azul da Prússia**. Por convenção, esses estoques são graduados numa escala de 1 a 4+. *A presença de qualquer ferro corável afasta a possibilidade de anemia ferropriva declarada.* Um aumento dos depósitos de ferro é frequente em duas situações principais: (1) pacientes submetidos a transfusões periódicas; (2) anemia de doença crônica. Concluímos então que a análise do ferro medular pode permitir a diferenciação entre anemia ferropriva e anemia de doença crônica quando os níveis de ferritina forem inconclusivos!

## 7- Outros Dados Laboratoriais

Embora pouco utilizada em nosso meio, a dosagem da **Proteína Receptora de Transferri-**

**na**, ou **TRP** (normal: 4 a 9 µg/L), através de anticorpos monoclonais, correlaciona-se muito bem com as reservas de ferro. *Seus níveis aumentam somente após depleção importante dos depósitos de ferro...* **Alguns autores a consideram o índice mais fidedigno de ferropenia!** Trata-se de outro exame excelente para diferenciar entre anemia ferropriva e anemia de doença crônica (ferropriva: TRP alta, doença crônica: TRP baixo).

A **Protoporfirina Livre Eritrocitária**, ou **FEP** (normal: até 30 µg/dl), pode ser dosada, encontrando-se aumentada na deficiência de ferro (geralmente > 100 µg/dl). Devemos lembrar que a reação final na síntese do heme envolve a incorporação do ferro à protoporfirina, sendo natural que, na presença de pouco ferro, tenhamos uma elevação de protoporfirina não ligada a este metal. A FEP também encontra-se aumentada na intoxicação por chumbo.

## ESTÁGIOS NA DEFICIÊNCIA DE FERRO

É importante compreender que a depleção dos estoques corporais de ferro *precede* o surgimento da anemia ferropriva propriamente dita! Tal conhecimento é essencial para se entender a ordem cronológica das alterações laboratoriais na “cinética de ferro”... Desse modo, podemos dividir a evolução da ferropenia nos seguintes estágios:

### 1- Depleção dos Estoques de Ferro

Quando se instala uma situação de *balanço negativo de ferro* (isto é, “sai” mais ferro do organismo do que o que “entra”), a mobilização dos estoques presentes no sistema reticuloendotelial, de forma sustentada, caminha para o esgotamento dessas reservas. Em tal estágio, o ferro sérico, a saturação de transferrina e o TIBC ainda conseguem ser mantidos dentro da normalidade (em alguns pacientes o TIBC pode estar *um pouco* aumentado), observando-se apenas uma diminuição progressiva nos níveis séricos de ferritina e no ferro corado no aspirado/biópsia de medula óssea. O estágio subsequente (“eritropoiese deficiente em ferro”) só começa quando os estoques endógenos de ferro efetivamente acabam.

### 2- Eritropoiese Deficiente em Ferro

Esse estágio é caracterizado pela ausência de ferro corável na medula óssea e pelo valor “mínimo” da ferritina, isto é, ferritina abaixo de 15 ng/ml (um patamar que reflete a ausência de ferro na medula). A partir daí, de forma progressiva, o ferro sérico diminui (< 60 µg/dl), o TIBC aumenta e a saturação de transferrina cai para valores inferiores a 20%.

Ocorre um distúrbio na capacidade proliferativa da medula traduzido por uma discreta anemia normocítica e normocrômica (índice de produção reticulocitária reduzido = anemia HIPOproliferativa), com a hemoglobina exibindo valores entre 10-12 g/dl (anemia leve).

### QUADRO DE CONCEITOS III

Qual é o exame “padrão-ouro” para o diagnóstico de anemia ferropriva?	Aspirado/biópsia de medula óssea e coloração para ferro com o corante azul da Prússia.
Qual achado confirma seu diagnóstico?	Ausência de ferro nos macrófagos e eritroblastos da medula.

Algumas hemácias se tornam microcíticas, surgindo, às vezes, os primeiros indícios de anisocitose no sangue periférico.

### 3- Anemia Ferropriva

Os achados laboratoriais observados nesta fase incluem uma ferritina persistentemente baixa (< 15 ng/ml), uma queda ainda mais acentuada do ferro sérico (< 30 µg/dl) e da saturação da transferrina (< 15%) além de francas alterações na morfologia das hemácias. Essas modificações incluem primeiramente microcitose, com níveis de hemoglobina em torno de 8-10 g/dl, e, finalmente, hipocromia e poiquilocitose, quando a anemia se agrava.

O esfregaço do sangue periférico mostra intensa anisocitose, com predomínio de células microcíticas e hipocrômicas, com alguns pecilócitos (poiquilócitos) em forma de charuto (**FIGURA 4**). A anisocitose intensa vista na periferia pode ser quantificada pelo RDW, que se encontra caracteristicamente alto, em torno de 16%. Quando os níveis de hemoglobina caem abaixo de 8 g/dl, a medula está “cheia” e com diminuição na relação mieloide/eritroide, devido à hiperplasia do setor eritrocítico – uma tentativa “desesperada” da M.O. de recuperar o *deficit* hematológico! O problema agora não é mais hipoproliferação, e sim um distúrbio de maturação (eritropoese ineficaz) pela grave deficiência na síntese do heme... Ocorre, então, acentuação da anisocitose, aumento do percentual de pecilócitos no sangue periférico e agravamento da microcitose e da hipocromia.

*Em suma: quando leve/moderada, a anemia ferropriva é classificada apenas como HIPO-PROLIFERATIVA (índice de produção reticulocitária baixo; relação mieloide/eritroide normal ou alta). No entanto, quando grave, a anemia ferropriva assume o padrão de ERI-TROPOIESE INEFICAZ, isto é, o índice de produção reticulocitária continua baixo, mas a relação M/E se torna reduzida, por hiperplasia do setor eritroide. Segundo a chamada “classificação fisiológica da anemia” (que divide as anemias em hipo ou hiperproliferativas), a eritropoese ineficaz é um subtipo especial de anemia hipoproliferativa! O que acontece é que o excesso de hemácias disformes recém-formadas acaba sendo destruído antes mesmo de deixar a medula óssea...*

### T RATAMENTO

A terapia dietética não tem valor algum quando empregada na correção da anemia ferropriva, devido à baixa biodisponibilidade do ferro

nos alimentos. Em compensação, os preparados contendo ferro em sua forma ferrosa ( $Fe^{+2}$ ) são prontamente absorvidos pelo trato gastrointestinal. *De acordo com alguns pequenos estudos nacionais, os alimentos cozidos em panela de ferro aumentam o seu conteúdo de ferro, mas o teor e a biodisponibilidade ainda não são conhecidos. Esse fato NÃO deve levar o profissional de saúde a recomendar o tratamento da anemia ferropriva apenas cozinhando os alimentos em panela de ferro!!!*

A dose recomendada para a correção da anemia ferropriva é de **60 mg** de ferro elementar (o que equivale a **300 mg** de sulfato ferroso) três a quatro vezes ao dia. *Observe a relação: quantidade de sulfato ferroso (mg) = 5x quantidade de ferro elementar (mg), ou ainda, o ferro elementar constitui 20% da massa do sulfato ferroso. Em crianças, a dose deve ser **5 mg/kg/dia** (3-6 mg/kg/dia) de ferro elementar, dividido em três tomadas.*

A absorção do sulfato ferroso é melhor quando administrado de **estômago vazio**, 1-2h antes das refeições, de preferência associado à vitamina C ou ao suco de laranja. Dessa forma, cerca de **15%** do ferro elementar é absorvido pelo duodenojejuno. Os efeitos colaterais gastrointestinais do ferro oral são bem conhecidos e incluem náuseas, vômitos, desconforto epigástrico e diarreia. Eles incidem em cerca de **15-20%** dos pacientes e geralmente são contornados quando as cápsulas passam a ser ministradas junto às refeições. Ou seja, o sulfato ferroso só deve ser dado junto com a comida em caso de intolerância gástrica... Deve-se observar a resposta terapêutica, pois a absorção do ferro elementar torna-se reduzida com o pH alcalino dos alimentos.

#### **Como saber se o tratamento está sendo eficaz e qual a duração da terapia com o ferro oral?**

*A resposta ao tratamento deve ser observada avaliando-se a contagem de reticulócitos. Ela aumenta nos primeiros dias de reposição, atingindo um pico entre **5-10 dias**. A hemoglobina e o hematócrito começam a subir em **duas semanas** (o início da melhora é mais rápido quanto mais grave for a anemia...), geralmente voltando ao normal em **dois meses** após o início da terapia. A reposição de ferro deve durar **3-6 meses** após a normalização do hematócrito (total de 6-12 meses), no intuito de reabastecer os estoques corporais desse elemento. **O controle pode ser feito com a ferritina sérica, que deve chegar a valores acima de 50 ng/ml...** Em crianças, recomenda-se uma duração de **3-4 meses** para a terapia de reposição, ou **dois meses** após a normalização da hemoglobina.*

### Quais são as causas de falha do tratamento?

A falha terapêutica pode ser secundária a: (1) o diagnóstico etiológico da anemia está errado; (2) a anemia é multifatorial; (3) má adesão terapêutica; (4) o ritmo de sangramento crônico é maior do que a reposição empregada; (5) doença celíaca, quando o ferro oral não é absorvido. Nos últimos dois casos, lançamos mão do ferro parenteral.

### Quais são as indicações de ferro parenteral?

As indicações de ferro parenteral incluem: (1) síndromes de má absorção duodenojejunais, como a doença celíaca; (2) intolerância às preparações orais; (3) anemia ferropriva refratária à terapia oral, apesar da adesão terapêutica; (4) necessidade de reposição imediata dos estoques de ferro, quando utilizamos, por exemplo, a eritropoietina recombinante humana em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento dialítico.

A preparação mais antiga de ferro parenteral é o **ferro-dextran**. Ela contém 50 mg de ferro elementar por ml de solução. A via preferencialmente utilizada é a endovenosa, mas o uso intramuscular também é possível. A injeção intramuscular pode manchar a pele no local da aplicação, o que pode persistir por anos (por isso, é indicada a técnica em “Z” de pregueamento da pele).

Nos dias de hoje dispomos de outros preparados de ferro para uso parenteral (endovenoso): o **gluconato férrico de sódio** e o **ferro-sucrose**. Tais preparados são comprovadamente mais seguros que o ferro-dextran.

A dose total requerida é diretamente proporcional ao *deficit* de ferro na hemoglobina, somado à quantidade necessária para repor os estoques de ferro (1.000 mg no homem e 600 mg na mulher).

*Deficit* de ferro da hemoglobina:

$$(15 - \text{Hb}) \times \text{peso (kg)} \times 2,3$$

*Deficit* de ferro da hemoglobina + *deficit* de estoque (dose TOTAL do ferro parenteral):

$$(15 - \text{Hb}) \times \text{peso (kg)} \times 2,3 + 1.000 \text{ (no homem).}$$

$$(15 - \text{Hb}) \times \text{peso (kg)} \times 2,3 + 600 \text{ (na mulher).}$$

O *deficit* total de ferro pode ser repostado em dose única, diluída em soro fisiológico ou glicosado a 5%, ou então (modo preferencial) em doses fracionadas. Seja como for, quanto maior a carga férrica, mais lenta deve ser a infusão (> 1h)... Um esquema muito comum em centros de hemodiálise é a administração de 100 mg de ferro parenteral 1x/semana por dez semanas consecutivas. Doses de até 100 mg podem ser administradas por via intramuscular sem riscos adicionais em relação à via intravenosa!

O principal efeito colateral do ferro-dextran é a **anafilaxia** (reação alérgica grave). Tal pro-

blema é menos provável com os novos preparados férricos... Assim, em caso de surgimento abrupto de dor torácica, sibilos, queda da pressão arterial ou outras manifestações sistêmicas, a infusão deve ser interrompida. Não é raro, alguns dias após a infusão, o aparecimento de febre baixa, artralgias e exantemas, o que não se relaciona à anafilaxia e não obriga a interrupção do tratamento (esta síndrome parece ser devida a uma leve intoxicação aguda pelo ferro, de caráter benigno e autolimitada).

### SAIBA MAIS... Feraheme® (Ferumoxitol)

O Ferumoxitol é uma nova formulação de ferro parenteral que permite a administração de uma enorme quantidade de ferro em *bolus* intravenoso. Cada ampola de 17 ml contém **510 mg de ferro elementar**, e pode ser infundida direto na veia, sem diluição. Todavia, em 2014 foi recomendado que o produto passe a ser diluído em 50-250 ml de SF 0,9% ou SG 5%, com infusão em 15min... Neste composto, o ferro é revestido por uma “capa protetora” de carboidratos complexos (poliglicose-sorbitol-carboximetil-eter), o que aumenta a absorção pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial ao mesmo tempo em que diminui a toxicidade do ferro no sangue.

### 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. Cancelo-Hildago MJ et al. *Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review*. *Curr Med Res Opin*. 2013 Apr; 29(4):291–303.
7. Short MW et al. *Iron deficiency anemia: evaluation and management*. *Am Fam Physician*. 2013 Jan 15;87(2):98–104.
8. Goodnough LT. *Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME)*. *Transfusion*. 2012 Jul;52(7):1584–92.
9. Auerbach M et al. *Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:338–47.
10. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
11. Beyan, C; Kaptan, K; Ifran, A. *Predictive value of discrimination indices in differential diagnosis of iron anemia and beta-thalassemia trait*. *Eur J Haematol*, v. 78: p. 524-526. 2007.
12. Cook, JD. *Diagnosis and management of iron-deficiency anemia*. *Best Practs Res Clin Haematol*, v. 18: p. 319-332. 2005.
13. Fleming, RE; Bacon, BR. *Orchestration of iron homeostasis*. *N Eng J Med*, v. 352: p. 1741-1744. 2005.
14. Michael, B; Coyne, DW; Fishbane, S; et al. *Sodium ferric gluconate complex on hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran*. *Kidney Int*, v. 61: p. 1830-1839. 2002.

15. Means, RT Jr. Hcpidin and anaemia. *Blood Rev*, v. 18: p. 219-225. 2004.
16. Brugnara, C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem*, v. 49: p. 1573. 2003.
17. Hillman, Rs; Ault, KA. *Hematology in Clinical practice*, 3a ed., New York. McGraw-Hill. 2002.
18. Hillman, RS; Finch, CA. *Red Cell Manual*, 7a ed. Philadelphia. Davis. 1996.
19. Aisen, P. Current concepts in iron metabolism. *Clin Haematol*, v. 11: p. 241-257. 1982.
20. Garby, L; Irnel, L; Werner, I. Iron deficiency on women of fertile age in swedush community. III Estimation of prevalence based on response to iron supplementation. *Acta Med Scand*, v. 185: p. 113-117. 1969.
21. Guerra, CCC. Patología de la deficiencia de hierro: anemias hipocrónicas. In *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. Salamanca. Universidad de Salamanca. 1992. p. 220-236.
22. Brittenham, GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and Overload. In: *Hematology Basic Principles and Practice*, 2<sup>nd</sup> ed., Hoffman, R, Benz, EJ Jr, Shattil, SJ, et al (Eds), Churchill Livingstone, New York 1995.
23. Looker, AC, Dallman, PR, Carroll, MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277:973.
24. Cook, JD, Skikne, BS. Iron deficiency: Definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 226:349.
25. Kalantar-Zadeh, K, Hoffken, B, Wunsch, H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:292.
26. Eschbach, JW, Cook, JD, Scribner, BH, Finch, CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977; 87:710.
27. Bridges, KR, Seligman, PA. Disorders of iron metabolism. In: *Blood: Principles & Practice of Hematology*, Handin, RI, Lux, SE, Stossel, TP (Eds), 1995, chap. 49.
28. Crosby, WH. Physiology and pathophysiology of iron metabolism. *Hosp Pract* 1990; 26:7.
29. Cook, JD, Skikne, BS, Lynch, SR, et al. Estimates of iron deficiency in the U.S. population. *Blood* 1986; 68:726.
30. Howell, JT, Monto, RW. Syndrome of anemia, dysphagia, and glossitis. *N Engl J Med* 1953; 249:1009.
31. Crosby, WH. Whatever became of chlorosis? *JAMA* 1987; 257:2799.
32. Osaki, T, Ueta, E, Arisawa, K, et al. The pathophysiology of glossal pain in patients with iron deficiency and anemia. *Am J Med Sci* 1999; 318:324.
33. Reynolds, RD, Binder, HJ, Miller, MB, et al. Pagophagia and iron deficiency anemia. *Ann Intern Med* 1968; 69:435.
34. Rector, WG. Pica: Its frequency and significance in patients with iron-deficiency anemia due to chronic gastrointestinal blood loss. *J Gen Intern Med* 1989; 4:512.
35. Tunnessen, WW, Smith, C, Oski, FA. Beeturia: A sign of iron deficiency. *Am J Dis Child* 1969; 117:424.
36. Fairbanks, VF. Laboratory testing for iron status. *Hosp Pract* 1990; 26:17.
37. Zanella, A, Gruidelli, L, Berzuini, A, et al. Sensitivity and predictive values of serum ferritin and free erythrocyte protoporphyrin for iron deficiency. *J Lab Clin Med* 1989; 113:73.
38. McMahon, LF Jr, Ryan, MJ, Larson, D, Fisher, RL. Occult gastrointestinal blood loss in marathon runners. *Ann Intern Med* 1984; 100:846.
39. Lok, CN, Loh, TT. Regulation of transferrin function and expression: Review and update. *Biol Signals Recept* 1998; 7:157.
40. Finch, CA, Huebers, H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982; 306:1520.
41. Cook, JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19:6.
42. Guyatt, GH, Patterson, C, Ali, M, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88:205.
43. Finch, CA, Bellotti, V, Stray, S, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145:657.
44. Cook, JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19:6.
45. Tran, TN, Eubanks, SK, Schaeffer, KJ, et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997; 90:4979.
46. van den Broek, NR, Letsky, EA, White, SA, Shenkin, A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998; 103:817.
47. Hansen, TM, Hansen, NE. Serum ferritin as indicator of iron responsive anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:596.
48. Froom, P, Kristal-Boneh, E, Benbassat, J, et al. Predictive value of determinations of zinc protoporphyrin for increased blood lead concentration. *Clin Chem* 1998; 44:1283.
49. Suominen, P, Punnonen, K, Rajamaki, A, et al. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998; 92:2934.
50. Junca, J, Fernandez-Aviles, F, Oriol, A, et al. The usefulness of serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anemia of chronic disorders. *Haematologica* 1998; 83:676.
51. Cazzola, M, Beguin, Y, Bergamaschi, G, et al. Soluble transferrin receptor as a potential determinant of iron loading in congenital anaemias due to ineffective erythropoiesis. *Br J Haematol* 1999; 106:752.
52. Rockey, DC, Cello, JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993; 329:1691.
53. Allison, JE, Tekwala, IS, Ransom, LJ, Adrain, AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334:155.
54. Till, SH, Grundmann, MJ. Prevalence of concurrent disease in patients with iron deficiency anemia. *BMJ* 1997; 314:206.
55. Bottomley, SA. Sideroblastic anemia. *Hosp Pract* 1990; 24:37.
56. Wiley, JS. Sideroblastic anemias. In: *Hematology Basic Principles and Practice*, 2d ed., Hoffman, R, Benz, EJ Jr, Shattil, SJ, et al (Eds), Churchill Livingstone, New York 1995.
57. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47(RR-3):1.
58. Crosby, WH. The rationale for treating iron deficiency anemia. *Arch Intern Med* 1984; 144:471.

# Cap. 3

ANEMIA NAS DESORDENS SISTÊMICAS



# ANEMIA NAS DESORDENS SISTÊMICAS

**A**nemia é um achado muito frequente em doenças não hematológicas, tais como neoplasias malignas, infecções sistêmicas, colagenoses, doenças granulomatosas, doença inflamatória intestinal, insuficiência renal crônica, hepatopatia crônica e endocrinopatias (hipotireoidismo, insuficiência suprarrenal).

Todavia, de forma alguma isso nos autorizaria a não investigar o desenvolvimento de um quadro anêmico nos portadores dessas condições – sabemos que tais desordens também podem complicar com outros tipos de anemia, como a ferropriva por perda sanguínea crônica (ex.: câncer de cólon, estômago, doença inflamatória intestinal), a anemia megaloblástica (ex.: hepatopatia alcoólica) e a anemia por invasão da medula óssea (ex.: câncer metastático e infecções disseminadas).

Dividiremos este capítulo nos seguintes tipos de anemia: (I) “anemia de doença crônica”; (II) anemia da insuficiência renal crônica; (III) anemia da hepatopatia crônica; (IV) anemia das endocrinopatias; (V) anemia por ocupação medular ou *mieloftísica*.

## I - “ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA”

A “Anemia de Doença Crônica” (ADC) é o estado anêmico moderado (queda de 5-15 pontos no hematócrito ou 2-5 pontos na hemoglobina) que frequentemente se desenvolve nos pacientes que apresentam condições inflamatórias (como infecções e doenças reumatológicas) ou neoplásicas, sempre quando estas se fazem presentes por um período superior a 20-60 dias. Do ponto de vista laboratorial, o que chama atenção nesta forma extremamente comum de anemia é o achado paradoxal de ferro sérico baixo associado à ferritina sérica normal ou alta – ou seja, ferro sérico baixo em um paciente com aumento das reservas totais desse metal!!! Doenças inflamatórias/infeciosas agudas, com repercussão sistêmica, também podem causar uma anemia leve (queda de até 6-9 pontos no hematócrito) em apenas 1-2 dias. A ADC é a principal etiologia de anemia em pacientes internados.

No entanto, nem todas as “doenças crônicas” justificam o desenvolvimento de ADC. Em geral são aquelas doenças que, de alguma forma, aumentam as citocinas pró-inflamatórias! Assim, anemias causadas por insuficiência hepática, insuficiência renal, endocrinopatias, hemólise e sangramento não estão incluídas no conceito de ADC, ainda que tais doenças também sejam “crônicas” e comumente provoquem anemia (por outros mecanismos que veremos adiante)... A **Tabela 1** reúne as principais etiologias de ADC.

**Tab. 1:** Condições que originam a “anemia de doença crônica”.

### 1 - Infecções Subagudas ou Crônicas

Abscesso pulmonar  
Empiema  
Tuberculose  
Pneumonia bacteriana prolongada  
Endocardite infecciosa  
Osteomielite  
Doença inflamatória pélvica  
Infecção urinária crônica  
Micoses profundas  
Meningite  
Infecção pelo HIV

### 2 - Doenças Inflamatórias Não Infecciosas

Artrite reumatoide  
Lúpus eritematoso sistêmico  
Vasculites sistêmicas  
Doenças inflamatórias intestinais  
Sarcoidose  
Trauma severo

### 3 - Neoplasias Malignas

Carcinomas  
Neoplasias hematológicas

### 4 - Idiopática

Outros sinônimos empregados para ADC incluem: “anemia inflamatória”, “anemia hipoferêmica com siderose reticuloendotelial” e “anemia citocina-mediada”. Embora esta última designação seja a mais correta, não costuma ser utilizada na prática clínica.

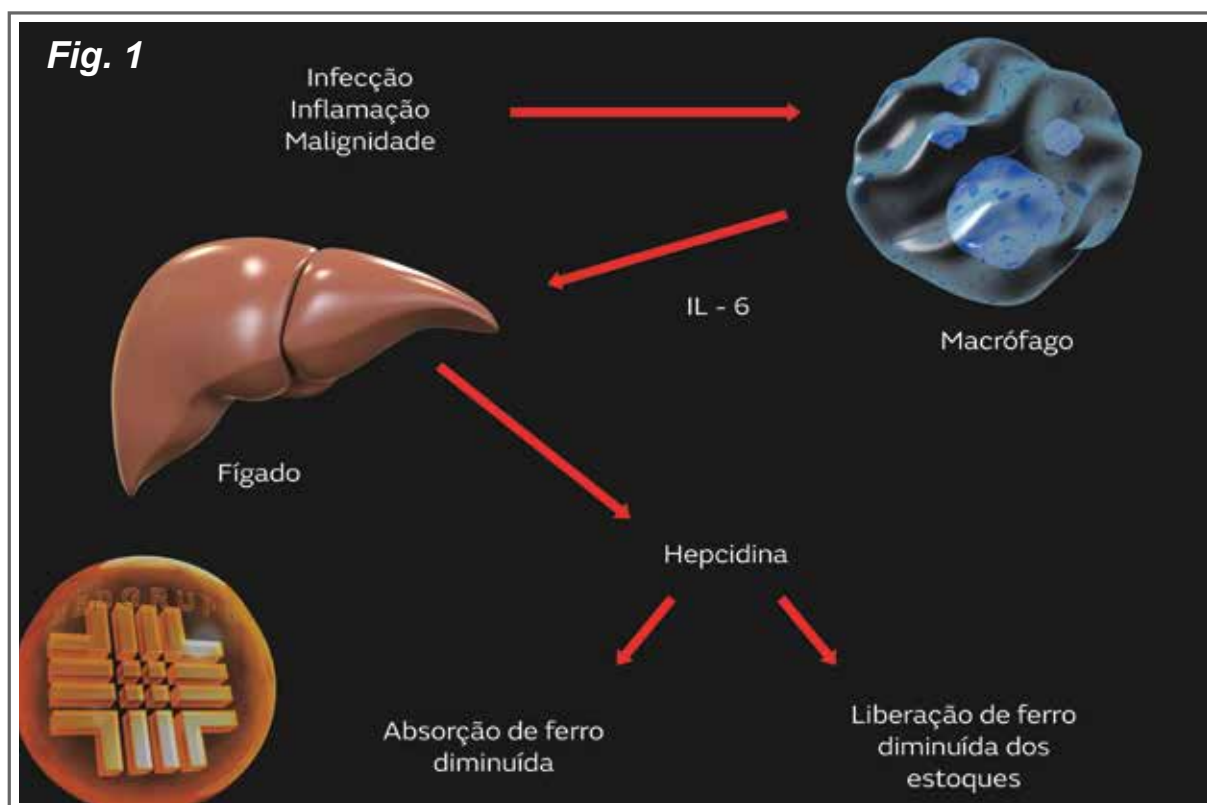
## PATOGÊNESE

Nos últimos anos, o mecanismo patogênico da anemia de doença crônica se tornou mais claro com a descoberta de um hormônio que atua no metabolismo do ferro: **hepcidina**... Veja o que acontece: os estados inflamatórios e neoplásicos promovem liberação de várias citocinas que, em conjunto, acabam levando às seguintes consequências:

- (1) redução da vida média das hemácias para cerca de 80 dias (N: 120 dias);
- (2) redução da produção renal de eritropoetina;
- (3) menor resposta dos precursores eritroides à eritropoetina;
- (4) “aprisionamento” do ferro em seus locais de depósito (principal).

As principais citocinas envolvidas nestas alterações são a Interleucina 1 (IL-1), a Interleucina 6 (IL-6), o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) e o gama-Interferon (gama-IFN).

Em condições normais a transferrina transporta o ferro dos seus locais de depósito (macrófagos do baço/ferritina) para a medula óssea. Na anemia de doença crônica esta etapa encontra-se “bloqueada”.



A IL-6 tem um papel essencial neste bloqueio, já que, após o aparecimento de uma doença inflamatória crônica, os macrófagos começam a liberar esta citocina, que estimula o fígado a produzir hepcidina (que se comporta como um reagente de fase aguda). Esta última, por sua vez, determina uma *redução na absorção intestinal de ferro* ao inibir a síntese de *ferroportina* (o “canal de ferro” responsável pela entrada deste elemento nos enterócitos). Ocorre também um “aprisionamento” do ferro no interior dos macrófagos e demais locais de depósito, comprometendo o abastecimento da produção eritrocitária – um fenômeno chamado de *eritropoiese restrita em ferro*... Tais efeitos da hepcidina justificam a **HIPOFERREMIA** encontrada na anemia de doença crônica! Conforme veremos, na ADC o ferro sérico está baixo, a ferritina sérica vai de normal a alta e a saturação da transferrina fica reduzida... Observe a **FIGURA 1**.

A IL-1 estimula a síntese, pelos polimorfonucleares, de lactoferrina, uma proteína semelhante à transferrina, que compete pelo ferro. A lactoferrina é mais ávida por ferro do que a transferrina, e não libera o ferro para a medula de forma adequada. O interferon-gama também tem papel importante na anemia de doença crônica, ao promover apoptose e fazer *down-regulation* dos receptores de eritropoetina nas células precursoras da medula óssea. Além disso, também parece antagonizar outros fatores pró-hematopoiéticos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como na maioria das vezes a ADC não é grave, o quadro clínico é marcado basicamente pelos sinais e sintomas da doença de base. Eventualmente, pacientes assintomáticos com anemia leve acabam descobrindo, no processo de investigação diagnóstica, uma doença oculta... Um paciente que apresenta perda ponderal significativa, e cujos exames revelam anemia + aumento do VHS, deve ser extensivamente investigado para uma doença sistêmica!

A “anemia de doença crônica” em geral se instala progressivamente ao longo dos primeiros 1-2 meses do quadro, estabilizando-se a partir daí. O hematócrito se mantém acima de 25% em 80% dos casos, e o quadro anêmico costuma acompanhar a atividade da doença. Por exemplo: um dos critérios de atividade da ar-

trite reumatoide e do lúpus é a anemia. Quando os sinais e sintomas da colagenose melhoram – fase da remissão – a anemia também melhora, e o hematócrito pode voltar ao normal.

Na maioria dos casos, a ADC não cursa com hematócrito abaixo de 25%. Se isso ocorrer, somos obrigados a investigar fatores contribuintes para a anemia (ex.: ferropenia)!!!

## LABORATÓRIO

Embora possa ser normocítica-hipocrômica, ou mesmo microcítica-hipocrômica, a ADC é, em sua forma mais característica de apresentação, **normocítica-normocrômica**. Quando existe microcitose, esta é discreta e *quase nunca o VCM fica < 72 fL*. Sem dúvida a hipocromia é mais comum e mais acentuada do que a microcitose, diferenciando esta anemia da ferropriva, na qual a microcitose é mais proeminente e se instala antes da hipocromia.

O índice de produção reticulocitária encontra-se normal. Os exames do metabolismo do ferro encontram-se da seguinte forma: (1) ferro sérico baixo (< 50 mg/dl) e ferritina sérica normal ou alta (situando-se entre 50-500 ng/ml) – essa combinação caracteriza a doença; (2) TIBC normal ou baixo (< 300 mg/dl); e (3) saturação de transferrina levemente baixa (10-20%). A Protoporfirina Livre Eritrocitária (FEP) encontra-se elevada, mas em menor grau quando comparada à anemia ferropriva. A TRP (Proteína Receptora de Transferrina), ao contrário da ferropriva está baixa...

Reparem: **o TIBC está normal ou até baixo porque, na anemia de doença crônica, há uma redução da transferrina sérica** (lembrar que o TIBC não é influenciado pela quantidade de ferro no sangue ou mesmo pela porcentagem de sítios livres da transferrina – ele é útil porque traduz, em última análise, a concentração sérica de transferrina).

A anemia ferropriva é tipicamente microcítica-hipocrômica, mas, eventualmente, em especial no início do quadro, pode ser normocítica-normocrômica... Como ela é de longe a forma mais comum de anemia, acaba sendo responsabilizada como principal causa tanto de anemia microcítica-hipocrômica quanto de anemia normocítica-normocrômica!!!

## QUADRO DE CONCEITOS I

Qual é a principal causa de anemia microcítica-hipocrômica?	Anemia Ferropriva
Qual é a principal causa de anemia normocítica-normocrômica?	Anemia Ferropriva
Qual é a segunda principal causa de anemia microcítica-hipocrômica?	Anemia de Doença Crônica*
Qual é a segunda principal causa de anemia normocítica-normocrômica?	Anemia de Doença Crônica
Qual é a principal causa de anemia em pacientes hospitalizados?	Anemia de Doença Crônica

\*Se microcitose < 72 fL, a segunda causa é talassemia.

**Anemia Ferropriva Sobreposta à “Anemia de Doença Crônica”:** alguns pacientes com ADC podem desenvolver uma anemia ferropriva sobreposta, devido à perda sanguínea crônica. Neste caso, o diagnóstico da ferropenia torna-se difícil. Os níveis séricos de ferritina, que normalmente estão < 15 ng/ml na anemia ferropriva isolada, apresentam-se superestimados por efeito da inflamação crônica (lembre-se: a ferritina também é uma “proteína de fase aguda”). Em pacientes com ADC ou doença inflamatória/infecciosa/neoplásica, o diagnóstico de anemia ferropriva sobreposta deve ser cogitado quando a ferritina sérica for inferior a 30 ng/ml... Valores entre 30-60 ng/ml (ou 30-100 ng/ml, para alguns autores) devem indicar um aspirado de medula com pesquisa de ferro, ou então uma prova terapêutica com sulfato ferroso.

## T RATAMENTO

Como geralmente a ADC é leve ou no máximo moderada, o tratamento deve focar apenas a doença de base. Nos casos incomuns de anemia grave (hematócrito < 25%), afastando-se a ferropenia e outras causas de anemia, o tratamento deve ser realizado com **eritropoietina recombinante**, de modo a evitar as hemotransfusões repetidas. A resposta costuma ser muito boa. Lembramos que o tratamento com eritropoietina deve ser acompanhado de reposição de ferro parenteral, pois aumenta significativamente o consumo deste elemento.

## II - ANEMIA DA IRC

A insuficiência renal crônica acomete cerca de 1% da população, tendo como principais causas a nefropatia diabética, a nefropatia hipertensiva e as glomerulopatias primárias ou secundárias. Muitos dos sinais e sintomas da síndrome urêmica crônica são devidos à anemia.

## P ATOGÊNESE

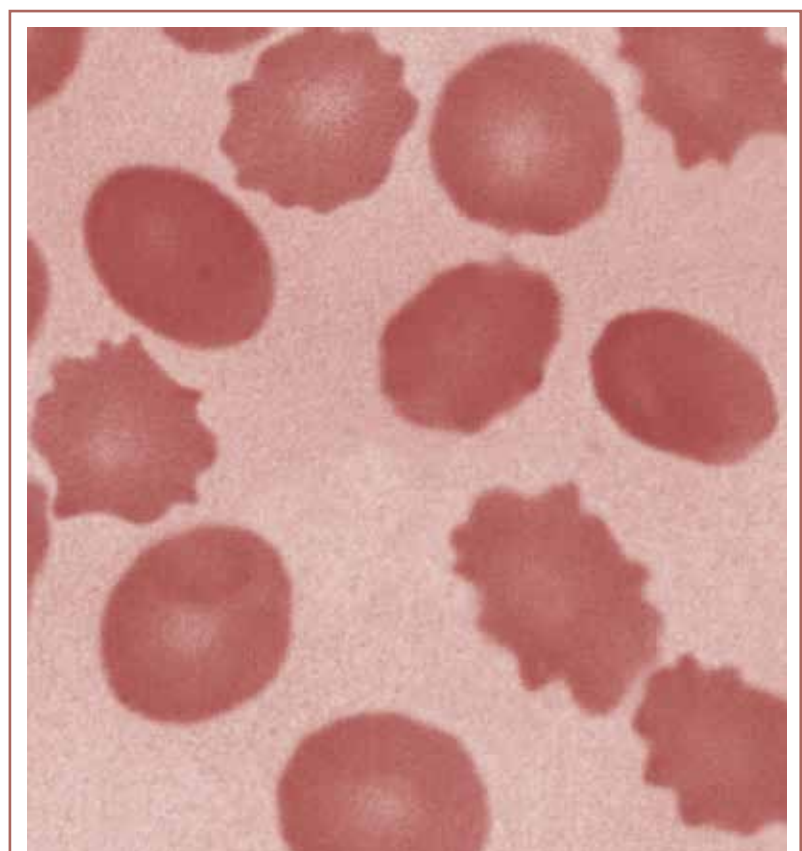
A anemia geralmente se instala de forma insidiosa quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de 30-40 ml/min (ou um *clearance* de creatinina menor que 40 ml/min). Em um indivíduo de peso médio, isso corresponde a uma creatininemia acima de 2 mg/dl ou 3 mg/dl. Embora a anemia da nefropatia crônica seja multifatorial, existe um fator principal: **a deficiência na produção de eritropoietina pelo parênquima renal!** O rim é o órgão fisiologi-

camente encarregado de produzir eritropoietina. A perda progressiva de seu parênquima reduz sua capacidade produtora.

Os outros fatores incriminados na anemia são: (1) toxinas urêmicas (como a poliamina espermina) que funcionam como inibidores da eritropoiese medular; (2) alterações enzimáticas, eletrolíticas e de membrana nas hemácias – elas se tornam mais facilmente reconhecidas pelos macrófagos esplênicos, tendo a vida média reduzida para algo em torno de 60-70 dias; e (3) efeito do paratormônio (PTH), que inibe a eritropoiese e promove mielofibrose leve a moderada.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A anemia da síndrome urêmica é progressiva, chegando a valores de hematócrito entre **15-30%**. Tipicamente é **normocítica-normocrômica**, e sua gravidade tende a ser proporcional ao grau de disfunção renal (exceções: na *doença renal policística*, a anemia tende a ser **MENOS** intensa, enquanto na IRC por *diabetes* e *mieloma múltiplo* a anemia tende a ser **MAIS** intensa do que em outras etiologias de IRC). O índice de produção reticulocitária na maioria das vezes é normal. Quando a ureia se encontra muito elevada (> 500 mg/dl), pode haver aumento dos reticulócitos. O esfregaço de sangue periférico pode revelar múltiplos **equinócitos** (ou hemácias crenadas) – **FIGURA 2** – e alguns poucos esquizócitos em capacete (fragmentos de hemácia). Os parâmetros do metabolismo do ferro são muito variáveis, com a ferritina sérica em geral superior a 100 ng/ml. Nos renais crônicos a cinética do ferro deve ser monitorada periodicamente.



**Fig. 2:** As hemácias crenadas (equinócitos) na síndrome urêmica.



## TRATAMENTO

Deve ser feito com **eritropoetina recombinante** por via subcutânea ou intravenosa, na dose de 80-120 U/kg 3x por semana, a partir do momento em que os níveis de hemoglobina caírem abaixo de 10 g/dl. O objetivo é **manter a hemoglobina em torno de 11 g/dl (entre 10-12 g/dl)**, o que equivale a um **hematócrito de 33%** (entre 30-36%). *A hemoglobina não deve ultrapassar 12 g/dl, pois isso aumenta a ocorrência de complicações cardiovasculares (ex.: eventos tromboembólicos)!!!* Caso a hemoglobina atinja este patamar, a eritropoetina recombinante deve ser suspensa e posteriormente reintroduzida com uma dose menor... O principal efeito colateral é a hipertensão arterial, e um paraefeito gravíssimo, embora raro, é a *aplasia eritroide pura* por anticorpos antieritropoetina induzidos por algumas formulações de EPO recombinante. A diálise tem pequeno papel no tratamento da anemia, ao depurar toxinas que contribuem para a sua gênese.

**Reposição de ferro em renais crônicos:** nos usuários de EPO recombinante, estima-se que o consumo médio de ferro para levar o hematócrito de 24 a 33% seja da ordem de 1.000 mg (praticamente todo o estoque corporal de ferro!). Ainda há perda crônica de sangue na hemodiálise e nas frequentes coletas de sangue. Dessa forma, é fundamental a monitoração laboratorial periódica da cinética de ferro nesses pacientes, sendo a primeira dosagem imediatamente antes do início da terapia com EPO. A presença de **saturação de transferrina  $\leq 20\%$**  ou **ferritina  $\leq 100$  ng/ml (paciente pré-dialítico ou em diálise peritoneal) ou  $\leq 200$  ng/ml (paciente em hemodiálise)**, a qualquer momento durante a terapia com EPO, autoriza o início da reposição de ferro, primeiro em doses de reposição, depois em doses de manutenção. A ferroterapia deve ser interrompida somente se atingida uma saturação de transferrina  $> 50\%$  ou ferritina  $> 500$  ng/ml, pelo risco de hemocromatose secundária. Alguns nefrologistas recomendam a reposição rotineira de ferro em todos os renais crônicos em hemodiálise, e alguns ainda recomendam a reposição em todos os doentes com resposta insatisfatória à EPO recombinante. Um dos esquemas mais utilizados em nosso meio para reposição de ferro nos pacientes em hemodiálise é descrito na **Tabela 2**.

Como a perda de *ácido fólico* na hemodiálise pode originar anemia megaloblástica, a reposição desta vitamina também é necessária (1 mg/dia). Finalmente, a intoxicação pelo alumínio, proveniente da água para hemodiá-

lise não adequadamente tratada, pode causar uma anemia microcítica refratária à eritropoetina e ao sulfato ferroso. O tratamento deve ser com o quelante *desferoxamina*. Felizmente, as modernas máquinas de hemodiálise impedem a contaminação pelo alumínio, o que faz com que a intoxicação por esse metal não faça mais parte do dia a dia do nefrologista como fazia há alguns anos.

## III - ANEMIA DA HEPATOPATIA CRÔNICA

A hepatopatia crônica frequentemente cursa com anemia, em geral leve a moderada. Apesar da prevalência de anemia nos hepatopatas crônicos girar em torno de 75%, na maioria dos casos o mecanismo é meramente dilucional, como resposta à retenção hidrossalina característica da hipertensão portal. Apenas 40% desses pacientes possui uma redução absoluta da massa de hemácias circulante.

## PATOGÊNESE

O principal mecanismo de anemia na hepatopatia crônica é a hemodiluição. Contudo, vários outros mecanismos podem levar à “anemia verdadeira”, isto é, redução da massa de hemácias circulante, nos hepatopatas crônicos. Dois fatores costumam estar associados: (1) redução da vida média das hemácias para 20-30 dias; (2) redução da resposta medular à eritropoietina.

A justificativa para uma menor vida média do eritrócito é multifatorial, estando entre os principais fatores (1) o hiperesplenismo (devido à esplenomegalia congestiva); (2) alterações no metabolismo eritrocitário, tornando as hemácias instáveis e (3) alterações da composição lipídica de suas membranas, com aumento do teor de colesterol e lecitina.

A menor resposta eritropoiética pode ser explicada por (1) efeito direto do álcool na medula óssea – no caso da hepatopatia alcóolica; (2) anemia megaloblástica por carência de folato – também típica da hepatopatia alcóolica; (3) anemia ferropriva por sangramento crônico, geralmente proveniente do trato digestivo alto (varizes, doença ulcerosa); e (4) talvez uma queda da produção da eritropoetina hepática. Na verdade, a anemia da hepatopatia crônica pode até ser resultante diretamente de uma doença hepática, mas, frequentemente, tem como causa principal um distúrbio associado (etilismo, ferropenia pelo sangramento, megaloblastose pela carência de folato).

**Tab. 2:** Reposição de ferro para renais crônicos em programa de hemodiálise.

<b>Esquema de reposição</b>	Ferro IV 1.000 mg, divididos em dez aplicações em sessões consecutivas de HD.	Iniciar se St transf $\leq 20\%$ ou ferritina $\leq 200$ ng/ml. Objetivo: atingir St transf entre 30-50% e ferritina entre 200-500 ng/ml.
<b>Esquema de manutenção</b>	Ferro IV 25-100 mg 1x/semana.	Objetivo: manter St transf entre 30-50% e ferritina entre 200-500 ng/ml. Interromper se St transf $> 50\%$ ou ferritina $> 500$ ng/ml.

**Síndrome de Zieve:** episódios autolimitados de anemia hemolítica aguda podem se desenvolver em etilistas crônicos que apresentam hepatopatia leve ou incipiente, geralmente com predomínio de esteatose hepática. Esses pacientes podem desenvolver esplenomegalia, icterícia e hiperlipidemia, quadro que conhecemos como síndrome de Zieve. Sua patogênese é desconhecida.

**Anemia Hemolítica com Acanócitos:** cerca de 5% dos pacientes com degeneração hepatocelular avançada desenvolve uma anemia hemolítica grave, marcada pela presença de múltiplos acanócitos na periferia. O mecanismo parece ser o aumento do teor de colesterol na membrana eritrocítica, sem um aumento correspondente da lecitina. A esplenectomia pode corrigir apenas parcialmente esta anemia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Como, na maioria das vezes, a anemia é leve ou moderada, o quadro clínico é marcado pelos sinais e sintomas da hepatopatia crônica. Os achados laboratoriais característicos são de uma anemia normocítica ou **macrocítica**, com índice de produção reticulocitária elevado, em torno de 8,5% (variação entre 2,5-24%). A *macrocitose* ocorre em 30-50% dos casos, geralmente não excedendo o limite de 110 fL. O esfregaço do sangue periférico pode mostrar uma série de alterações sugestivas: (1) **macrócitos finos** – hemácias com diâmetro aumentado, porém, volume corpuscular normal – este achado é comum, ocorrendo em cerca de 60% dos casos; (2) **hemácias em alvo** (**FIGURA 3**) – idênticas àquelas encontradas nas hemoglobinopatias e na esplenectomia – o mecanismo é o aumento da superfície da hemácia, em razão do acúmulo de lipídeos na membrana, em relação ao volume corpuscular; e (3) **acantócitos** – 5% dos pacientes. Pancitopenia ou bicitopenia (leve a moderada) pode ocorrer, em virtude do hiperesplenismo frequentemente coexistente.

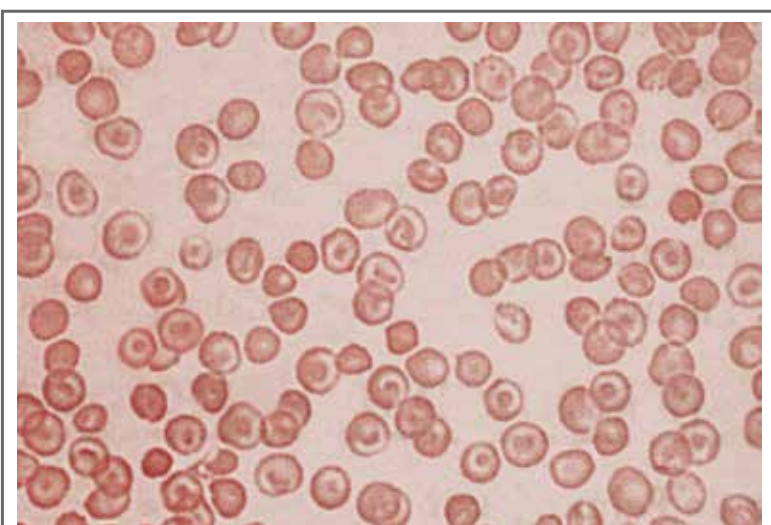


Fig. 3: Hemácias em alvo nas hepatopatias.

## IV - ANEMIA DAS ENDOCRINOPATIAS

### HIPOTIREOIDISMO

É bastante variável a ocorrência de anemia no hipotireoidismo – oscilando entre 20-60% dos casos. A anemia é leve, o hematócrito quase sempre superior a 30%. Valores inferiores in-

dicam outras causas de anemia, em especial a ferropriva (ex.: hipermenorreia associada).

A tireoidite de Hashimoto pode estar associada à anemia perniciosa, uma vez que ambas são doenças autoimunes. Neste caso, teremos os achados clássicos da anemia megaloblástica por carência de B12. Caracteristicamente, a anemia do hipotireoidismo é normocítica-normocrômica ou discretamente macrocítica. A macrocitose também pode ocorrer sem anemia, como uma resposta fisiológica à redução do consumo de O<sub>2</sub> pelos tecidos, típica do estado hipometabólico. A menor necessidade de O<sub>2</sub> leva à queda dos níveis de eritropoietina. O efeito direto da queda do T3, reduzindo a eritropoiese medular, também pode contribuir. A reposição hormonal melhora a anemia vagarosamente, sem haver um pico reticulocitário.

### HIPERTIREOIDISMO

Cerca de 10-25% dos pacientes com hipertireoidismo apresenta anemia. A anemia é discreta, e seu mecanismo é desconhecido. Um componente de hemodiluição parece contribuir.

Classicamente, é do tipo normocítica-normocrômica ou **microcítica**. A microcitose não responde à reposição de ferro. Com o tratamento da doença, a anemia é corrigida.

### OUTRAS ENDOCRINOPATIAS

Uma anemia leve pode aparecer no hipoadrenalismo (ex.: doença de Addison), hipogonadismo masculino, hipopituitarismo e hiperparatireoidismo. Geralmente, trata-se de uma forma normocítica-normocrômica que reverte após a correção hormonal.

No caso do hipogonadismo masculino, a falta de androgênio reduz a produção renal de eritropoietina, trazendo o hematócrito para os níveis normais do sexo feminino.

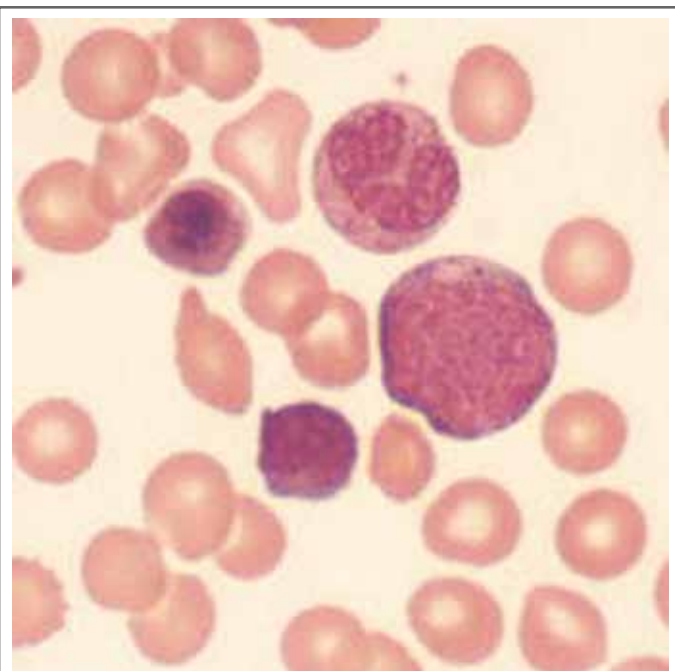
## V - ANEMIA POR OCUPAÇÃO MEDULAR

### (ANEMIA MIELOFTÍSICA)

O termo **mieoftise** (tise = tuberculose) foi criado numa época em que a tuberculose não apresentava tratamento, evoluindo, com frequência, para a forma disseminada ou miliar. A infecção atingia uma série de órgãos, entre eles fígado, baço, meninges, linfonodos, rins, coração e medula óssea. A medula apresentava múltiplos focos de granuloma caseoso e áreas de fibrose, e o paciente desenvolvia pancitopenia progressiva associada ao aparecimento de células jovens na periferia (eritroblastos e granulócitos imaturos), o que se denomina **leucoeritroblastose** (**FIGURA 4**).

Felizmente, nos dias atuais, a grande maioria dos casos de tuberculose é tratada e curada, evitando esse tipo de evolução, que se tornou raridade. Entretanto, a experiência médica tem mostrado que uma série de doenças, especial-

mente as neoplasias malignas, pode ter comportamento semelhante à mielofíse, tornando-se uma causa importante de pancitopenia com leucoeritroblastose.



**Fig. 4:** Leucoeritroblastose. À esquerda hemácias imaturas (nucleadas), à direita formas jovens de leucócito. Essas células foram “expulsas” da medula óssea devido à infiltração desta última por algum processo patológico. Podemos observar também a presença de um dacriócito (“hemácia em lágrima”).

As neoplasias malignas (hematológicas ou não hematológicas) podem infiltrar a medula óssea, principalmente quando em seu estágio mais avançado de disseminação. As células neoplásicas estimulam a liberação de substâncias fibrosantes pelos megacariócitos medulares, levando à mielofibrose progressiva.

Nos estágios mais avançados, o aspirado de medula pode ser “seco” e a biópsia demonstrar apenas extenso grau de fibrose. Existe uma neoplasia hematológica, classificada no grupo das síndromes mieloproliferativas, denominada *metaplasia mieloide agnogênica* ou *mielofibrose idiopática*, cujo quadro é caracterizado por intensa mielofibrose desde o início da doença.

O quadro clínico da anemia por ocupação medular é marcado pelos sinais e sintomas da doença neoplásica metastática, da neoplasia hematológica ou da infecção disseminada. É comum a pancitopenia. A anemia (*normocítica*, ou, menos frequentemente, *macrocítica*) é o achado mais precoce (e mais comum) na mielofibrose secundária. O achado característico no sangue periférico é, como já dito, a **leucoeritroblastose**, definida pela presença de eritroblastos e granulócitos jovens (mielócitos, metamielócitos e bastões) em grande quantidade, na vigência de anemia e leucopenia. Também podem estar presentes *hemácias em lágrima* (dacriócitos).

O tratamento é voltado para a doença de base. Alguns casos de carcinoma de mama respondem bem à quimioterapia, mas de modo geral a cura é muito difícil. O prognóstico baseia-se na condição responsável pela infiltração medular.

**Tab. 3:** Causas de anemia por ocupação medular – “mielofílica”.

<b>1 - Neoplasias Malignas Hematológicas</b>
Leucemias agudas ou crônicas Linfomas Mieloma múltiplo Metaplasia mieloide agnogênica Policitemia vera Trombocitemia essencial
<b>2 - Neoplasias Malignas Não Hematológicas</b>
Carcinomas Metastáticos – principais: - Mama - Pulmão - Próstata - Estômago
<b>3 - Infecções Granulomatosas Disseminadas</b>
Tuberculose miliar Micoses profundas
<b>4 - Doenças Inflamatórias Não Infecciosas</b>
Sarcoidose Lúpus Eritematoso Sistêmico (Mielofibrose)
<b>5 - Miscelânea</b>
Osteopetrose Doença de Gaucher

## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

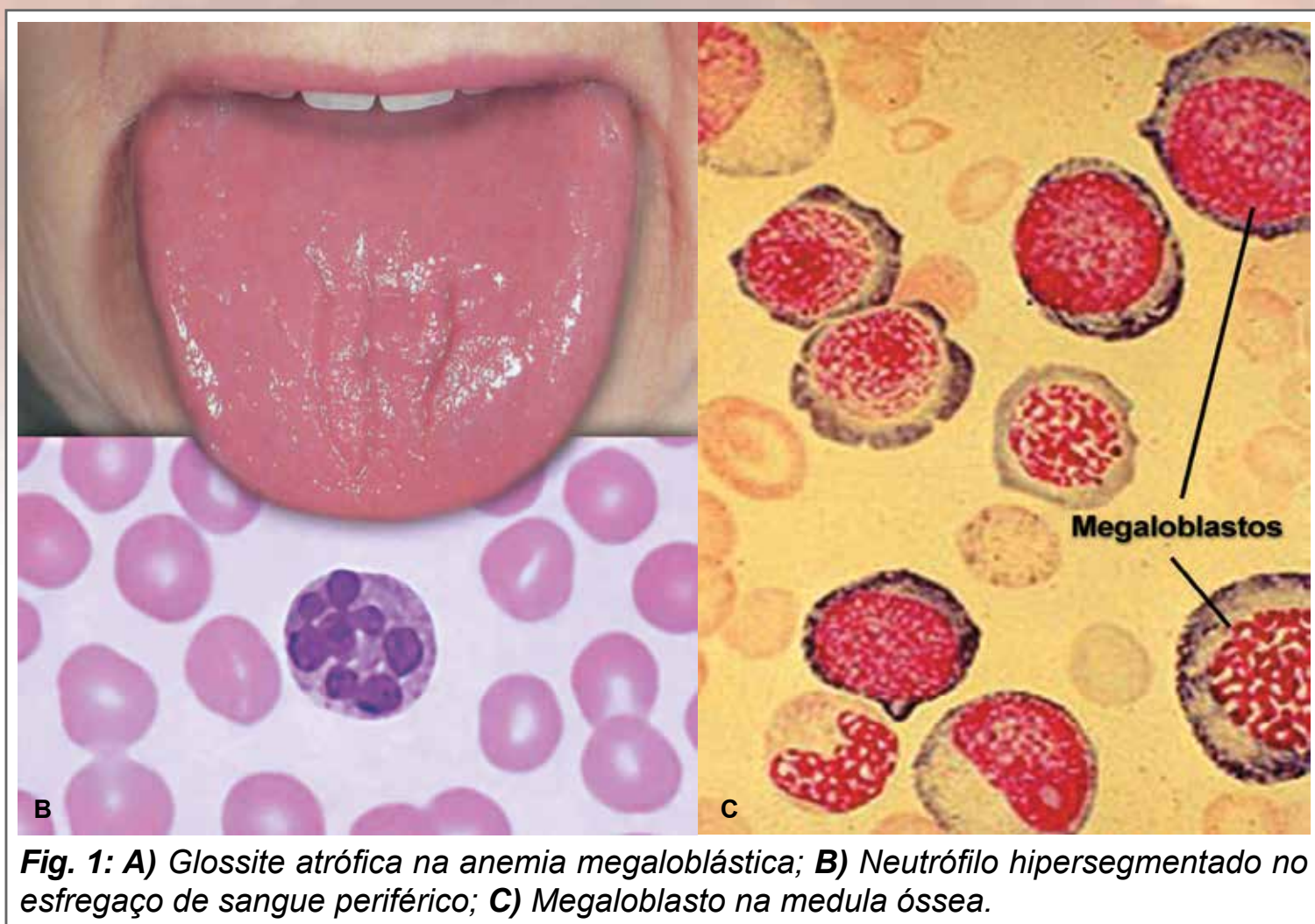
1. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> 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. Cheng PP et al. *Hepcidin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia*. *Clin Exp Med*. 2011 Mar;11(1):33–42.

# Cap. 4

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA



# ANEMIA MEGALOBLÁSTICA



**Fig. 1:** A) Glossite atrófica na anemia megaloblástica; B) Neutrófilo hipersegmentado no esfregaço de sangue periférico; C) Megaloblasto na medula óssea.

**A** anemia megaloblástica é um distúrbio ocasionado por um bloqueio na síntese do DNA, que se caracteriza por um estado em que a divisão celular se torna lenta, a despeito do crescimento citoplasmático. Esta anormalidade nada mais é do que uma assincronia da maturação do núcleo em relação ao citoplasma – as células se preparam para uma divisão que não ocorre e, como resultado, acabam se tornando maiores.

As células mais afetadas são aquelas que possuem renovação mais rápida, como as precursoras da Medula Óssea (MO) e as células da mucosa do trato gastrointestinal.

**Anemia megaloblástica é o mesmo que anemia macrocítica?** Não, anemia macrocítica é qualquer anemia com hemácias de tamanho e volume aumentado, ou seja, com VCM (Volume Corpuscular Médio) alto. Anemia megaloblástica é apenas uma das causas de anemia macrocítica! Dividimos as anemias macrocíticas em dois grupos: (1) anemia megaloblástica; e (2) anemias macrocíticas não megaloblásticas (ex.: anemias hemolíticas com reticulocitose acentuada, síndromes mielodisplásicas, anemia do alcoolismo, do hipotireoidismo etc.).

O termo “Megaloblastose” não se refere a uma alteração no tamanho das hemácias circulantes, mas sim a uma *anormalidade morfológica nos núcleos dos progenitores eritroides no interior da medula óssea*. Os eritroblastos que desenvolvem essa alteração nuclear são reconhecidos como **megaloblastos (FIGURA 1C)**.

Os megaloblastos são reconhecidos como células defeituosas pelos macrófagos da medula óssea, sendo destruídos no interior da própria medula, um fenômeno que chamamos de **eritropoiese ineficaz**.

Até prova em contrário, uma anemia megaloblástica deve ser atribuída à carência de vitamina B12 (cianocobalamina) e/ou ácido fólico (folato), importantes cofatores para a síntese de DNA... Outras condições que podem causar esse distúrbio são o uso de medicamentos que bloqueiam a síntese de DNA (antagonistas de purinas e pirimidinas – p. ex.: certos quimioterápicos e imunossupressores) ou que interferem no metabolismo do ácido fólico (metotrexato, anticonvulsivantes).

## FISIOLOGIA DO ÁCIDO FÓLICO E VITAMINA B12

### ÁCIDO FÓLICO

O ácido fólico (folato ou ácido pteroilglutâmico) tem como principal fonte natural os **vegetais verdes frescos** (fonte mais importante), fígado, aveia e algumas frutas, nas quais ele se encontra sob a forma de poliglutamato (o cozimento prolongado pode destruir até 90% do folato alimentar). A necessidade mínima diária da vitamina gira em torno de 50-200 µg, entretanto, durante períodos de demanda metabólica, como gravidez, lactação ou hemólise, as necessidades podem aumentar para 200-800 µg/dia. O folato da dieta é absorvido pelo **duodeno e jejuno proximal** (mesmo local da absorção do ferro) que contêm enzimas em suas microvilosidades, chamadas carboxipeptidases, capazes de converter o poliglutamato em mono ou diglutamato, permitindo assim uma pronta absorção.

Logo após ser absorvido, o folato circula no plasma como *Metiltetraidrofolato* (MHTF) sob a forma de monoglutamato, ligado a proteínas. Ao penetrar nas células, o grupamento metil é retirado por uma enzima dependente da vitamina B12 (metionina sintase), liberando no

citoplasma o *Tetraidrofolato* (THF), já na forma de poliglutamato – a forma ativa da vitamina. O maior reservatório corpóreo de folato é o **fígado**, responsável por metade das reservas. O folato é secretado na bile, para ser reabsorvido no jejuno (ciclo êntero-hepático do folato), além de ser excretado na urina.

O balanço negativo de folato geralmente é decorrente de uma dieta inadequada, da má absorção ou da utilização exagerada da vitamina. O estoque de folato dura pouco (como na maioria das vitaminas hidrossolúveis). Na maioria das vezes, os sinais clínicos de deficiência de folato se desenvolvem cerca de **4-5 meses** após o início das perdas.

A má absorção de folato pode ser consequência de um distúrbio primário da mucosa duodeno-jejunal (ex.: doença celíaca, espru tropical), ou do uso de determinados fármacos que interfiram com o processo de absorção como a sulfasalazina e alguns anticonvulsivantes. A hemodiálise também causa perda excessiva do folato através da membrana do dialisador.

Existe uma interdependência do metabolismo do ácido fólico e da cobalamina, uma vez que a vitamina B<sub>12</sub> é necessária para a manutenção do folato no meio intracelular (conversão do monoglutamato metiltetraidrofolato em poliglutamato tetraidrofolato).

## VITAMINA B<sub>12</sub> (FIGURA 2)

A vitamina B<sub>12</sub> ou cobalamina tem uma estrutura semelhante ao heme, mas, ao contrário deste último, não consegue ser sintetizada no corpo humano, devendo fazer parte da dieta (por isso, é uma vitamina).

A cobalamina não é encontrada em plantas, e as únicas fontes dietéticas são os compostos de origem animal, como **carnes, ovos e laticínios**. Dessa forma, vegetarianos estritos, que não ingerem nenhum tipo de carne ou outros compostos animais (como leite, ovos e queijo), acabarão desenvolvendo deficiência de cobalamina caso não utilizem suplementos multivitamínicos.

A necessidade mínima de vitamina B<sub>12</sub> (que corresponde às perdas) é de cerca de 2,5 µg/dia (2,5 unidades/dia), e a quantidade corpórea total dessa vitamina é de aproximadamente 2-4 mg, com metade das reservas presentes no **fígado**. O estoque corporal de cobalamina é bastante duradouro... Seriam precisos: 10-15 anos com dieta pobre em cobalamina para haver sinais clínicos de deficiência, caso a absorção não se encontre prejudicada; e **3-6 anos**, caso a absorção da vitamina esteja prejudicada.

A cobalamina está amplamente presente (e em quantidades elevadas) nos vários alimentos de origem animal. Esse fato, somado aos requerimentos mínimos dessa vitamina, nos faz concluir que a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> tem como etiologia mais frequente a má absorção, em vez da pobre ingestão alimentar.

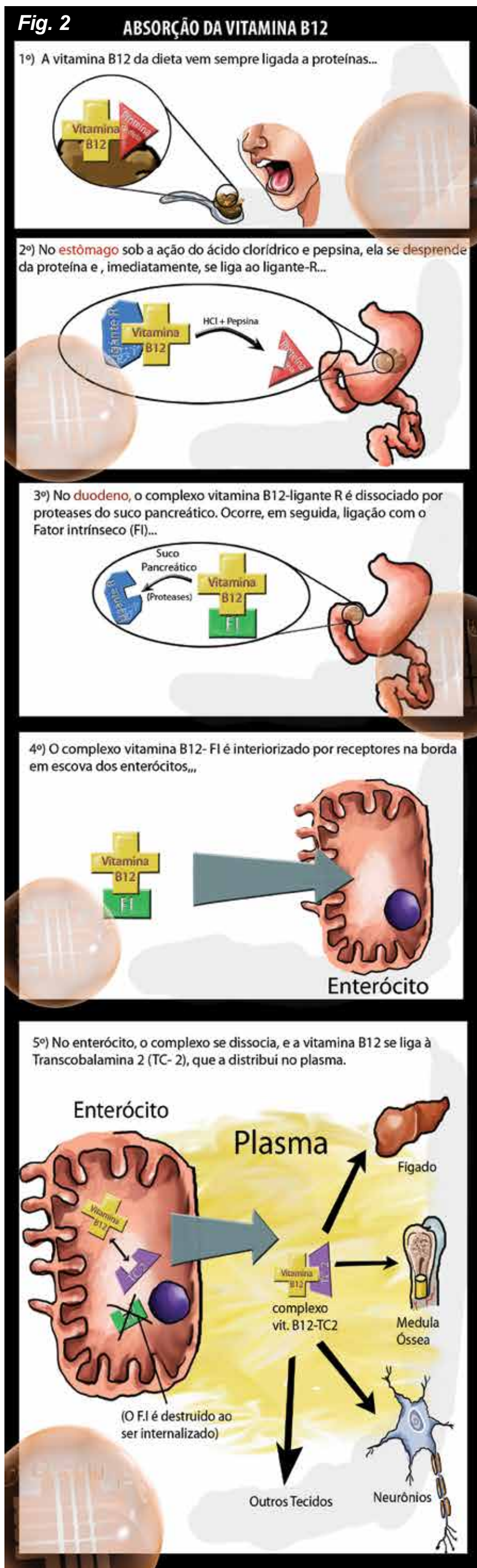
*Como acontece a absorção da vitamina B<sub>12</sub>?*  
A cobalamina da dieta vem sempre ligada às proteínas alimentares, precisando sofrer a ação do ácido gástrico e da pepsina para se desprender. Durante a digestão gástrica, a vitamina B<sub>12</sub> é liberada e imediatamente se liga a uma glicoproteína: o **ligante R**, secretado na saliva e na mucosa gástrica.

No duodeno, o complexo vitamina B<sub>12</sub>-Ligante R é dissolvido sob a ação das proteases secretadas pelo pâncreas. Dessa forma, a vitamina B<sub>12</sub> é liberada, sendo então captada pelo **Fator Intrínseco** (FI). O FI é uma glicoproteína produzida pelas células parietais do fundo e corpo gástricos, secretada em paralelo com o ácido clorídrico.

O complexo vitamina B<sub>12</sub>-FI é resistente à degradação proteolítica e prossegue até o **íleo distal**, onde receptores específicos situados na borda em escova da mucosa ligam o complexo e possibilitam finalmente a absorção da vitamina. Além de evitar a degradação, o FI também funciona como um verdadeiro “guia” para a vitamina B<sub>12</sub> alcançar o epitélio ileal. Cerca de 99% da absorção da vitamina B<sub>12</sub> só se dá ligada ao FI. Uma pequena parcela (1%) é absorvida sem o FI, por difusão passiva por entre as células da mucosa intestinal.

## QUADRO DE CONCEITOS I

Por que na anemia megaloblástica temos hemácias aumentadas de tamanho?	Na anemia megaloblástica temos uma alteração da síntese do DNA. Com isso, o núcleo da célula amadurece de forma lenta, e a divisão celular se dá mais tardiamente. Entretanto, o citoplasma não sofre alterações e “cresce” à espera da divisão celular, que não vem...
O que quer dizer exatamente “megaloblastose”?	É uma alteração no núcleo dos precursores eritroides (que só pode ser observada na medula óssea).
Quando pensamos em anemia megaloblástica, quais são as principais etiologias?	Deficiência de <b>vitamina B12</b> (Cobalamina) e <b>Ácido Fólico</b> .
Qual é a alteração no sangue periférico que mais sugere anemia megaloblástica?	Além da macrocitose, existe outra alteração clássica: <b>A Hipersegmentação do núcleo dos Neutrófilos</b> (Fig. 1B) - como a alteração básica da anemia megaloblástica é nuclear e nem as hemácias nem as plaquetas têm núcleo, no sangue periférico só poderíamos procurá-la nos leucócitos...



No interior da célula da mucosa ileal, a cobalamina (vit. B12) se liga a uma proteína transportadora, a transcobalamina II (TC-II), que a transporta para o plasma. Entretanto, a meia-vida da TC-II é muito curta, e a cobalamina que se desprende do carreador recém-destruído passa a ser carreada pela TC-I (quantitativamente, o maior carreador de vitamina B12 no plasma) e TC-III.

## BIOQUÍMICA DO ÁCIDO FÓLICO E DA VITAMINA B12

### 1- Ácido Fólico

O folato tem como função primordial transferir “fragmentos de 1 carbono” (metileno) para

aceptores, que darão origem a bases nitrogenadas (purinas e pirimidinas), constituintes do DNA. O folato “doador” é o **tetraidrofolato – THF** (na forma de poliglutamato) – *Não é difícil imaginar que, sem a metilação adequada do DNA, os precursores hematopoiéticos começam a ter dificuldades na maturação do núcleo. É exatamente o que ocorre na deficiência de ácido fólico!* Ao doar grupamentos metileno, o THF é convertido em **diidrofolato – DHF**. Para regenerar novamente o THF, a partir do DHF, é necessária a ação de uma importante enzima celular, denominada *diidrofolato redutase*.

### 2- Vitamina B12

A cobalamina (vit. B12) é cofator de duas importantes reações...

*A primeira reação é extremamente ligada ao metabolismo do folato...* O Metiltetraidrofolato (MTHF) é a forma circulante do folato que precisa ser convertida na forma celular, o Tetraidrofolato (THF), ou “folato ativo”. Isso é feito pela enzima metionina sintase, utilizando a cobalamina (vitamina B12) como cofator. Perceba, portanto, que a deficiência de B12 impede a formação de THF a partir do MTHF, logo, reduz a forma ativa, intracelular, do folato. Em outras palavras: a deficiência de B12 provoca um “estado de deficiência celular de folato”... É através deste mecanismo que a deficiência de B12 prejudica a síntese de DNA, e isso explica porque a reposição de altas doses de ácido fólico pode resolver *parcialmente* a anemia megaloblástica por carência de B12! Todavia, conforme veremos adiante, mesmo que altas doses de ácido fólico amenizem parcialmente as alterações hematológicas da carência de B12, as *alterações neurológicas* persistem se a reposição de B12 não for realizada, pois tais alterações dependem de uma reação bioquímica diferente, que não tem qualquer relação com o metabolismo do folato...

Na reação da metionina sintase, o grupamento metil do MTHF é transferido para a **homocisteína** (um aminoácido), formando a metionina. Por isso, tanto na deficiência de folato, como na deficiência de cobalamina, esta reação fica prejudicada, aumentando os níveis celulares e plasmáticos de homocisteína. A hiper-homocisteinemia é lesiva ao endotélio, podendo aumentar o risco de aterosclerose.

*A segunda reação não é ligada ao folato.* É a conversão do metilmalonil CoA em succinil CoA. Na deficiência de B12 (mas não na de ácido fólico), os níveis séricos e urinários de ácido metilmalônico aumentam significativamente e isso pode ser utilizado para fins diagnósticos.

O quadro neurológico, próprio da carência de B12, deve-se provavelmente a dois mecanismos: (1) os níveis aumentados de metilmalonil CoA promoverão a síntese de ácidos graxos não fisiológicos, que irão se incorporar aos lipídios neuronais; (2) a metionina, quando não formada adequadamente, promove uma dimi-

nuição da produção de fosfolípidios contendo colina, que são elementos fundamentais na formação da bainha de mielina.

## ORIGEM DAS DEFICIÊNCIAS VITAMÍNICAS

As causas de deficiência de ácido fólico e vitamina B12 estão na **Tabela 1**.

### 1- CAUSAS DE DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO

A deficiência de ácido fólico é vista em indivíduos que não se alimentam adequadamente, alcoólatras, gestantes e portadores de síndromes disabsortivas no jejuno proximal, como a doença celíaca e o espru tropical. O alcoolismo predispõe à deficiência de folato por dois mecanismos: (1) como o álcool tem alto valor calórico, o alcoólatra geralmente consome poucos alimentos, inclusive os ricos em folato; (2) o álcool dificulta a absorção e recirculação de folato através do ciclo entero-hepático. Anticonvulsivantes (fenitoína, ácido valproico, primidona) e barbitúricos prejudicam a absorção, enquanto pirimetamina, trimetoprim em altas doses e metotrexate inibem o metabolismo da vitamina.

Condições como gestação, anemia hemolítica crônica (qualquer causa), câncer e doenças cutâneas esfoliativas (ex.: psoríase) predispõem à carência de ácido fólico simplesmente por aumentarem a utilização desta vitamina.

**Tab. 1:** Causas de anemia megaloblástica.

I - DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12
1- INGESTA INADEQUADA (RARO)
2- MÁ ABSORÇÃO
<b>2.1- Prejuízo da Liberação da Vitamina do Alimento</b> <i>Acloridria</i> <i>Gastrectomia parcial</i>
<b>2.2- Produção Inadequada de Fator Intrínseco</b> <i>Anemia perniciosa</i> <i>Gastrectomia total</i> <i>Ausência congênita do fator intrínseco</i>
<b>2.3- Desordens do Íleo Terminal</b> <i>Ressecção intestinal</i> <i>Ileíte regional (doença de Crohn)</i> <i>Outras ileopatias</i> <i>Má absorção seletiva de Cobalamina (doença de Imerslund)</i>
<b>2.4 - Competição pela Cobalamina</b> <i>Síndrome de alça cega – hiperproliferação bacteriana</i> <i>Diphyllobothrium latum (“verme do peixe”)</i>
<b>2.5 - Drogas</b> <i>Colchicina, Ácido paraminossalicílico, Neomicina</i>
3- OUTRAS CAUSAS
<b>3.1 - Deficiência de Transcobalamina II</b>
<b>3.2 - Exposição ao Óxido Nitroso</b>
<b>3.3 - Defeitos Enzimáticos</b>

## II - DEFICIÊNCIA DE FOLATO

- 1- INGESTA INADEQUADA (ALCOÓLATRAS, ANOREXIA NERVOSA)
- 2- AUMENTO DAS NECESSIDADES
  - 2.1 - Gravidez
  - 2.2 - Hemólise
  - 2.3 - Malignidade
  - 2.4 - Doenças exfoliativas crônicas da pele
  - 2.5 - Hemodiálise
- 3- MÁ ABSORÇÃO
  - 3.1 - Espru tropical
  - 3.2 - Doença celíaca
  - 3.3 - Drogas  
*Fenitoína*  
*Barbitúricos*
- 4- PREJUÍZO NO METABOLISMO
  - 4.1 - Inibidores da diidrofolato redutase  
*Metotrexato*  
*Pirimetamina*  
*Pentamidina*  
*Trimetoprim*
  - 4.2 - Álcool
  - 4.3 - Deficiências enzimáticas (raras)

## III - OUTRAS CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

- 1- DROGAS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE DO DNA
  - 1.1 - Antagonistas das pirimidinas  
*5-fluoracil*
  - 1.2 - Antagonistas das purinas  
*Azatioprina*  
*6-mercaptopurina*
  - 1.3 - Outras drogas  
*Zidovudina*  
*Procarbazina*  
*Aciclovir*  
*Hidroxiureia*
- 2 - DESORDENS METABÓLICAS
- 3 - ETIOLOGIA DESCONHECIDA
  - 3.1 - Anemia megaloblástica refratária
  - 3.2 - Síndrome de Di Guglielmo (eritroleucemia)
  - 3.3 - Anemia diseritropoiética congênita

**Na gestação**, a reposição de ácido fólico também é recomendada para a prevenção dos Defeitos do Tubo Neural (DTN). A dose recomendada para prevenção de DTN é de 400 µg/dia de folato, não se devendo ultrapassar a dosagem de 1 mg/dia, pois essa quantidade poderia mascarar uma deficiência de vitamina B12, retardando seu tratamento e podendo desencadear lesões neurológicas. Estudos têm demonstrado que a suplementação de ácido fólico, desde três meses antes da concepção até a 12ª semana da gestação, pode prevenir a DTN no feto. A razão para a administração antes da gestação se deve ao fato do tubo neural se formar entre o 25º e 27º dia após a concepção, antes que a maioria das mulheres se dê conta de que está grávida.



**Lactentes:** as reservas de folato são reduzidas ao nascimento, e podem ser rapidamente depletadas em função do crescimento acelerado nessa fase... Na criança prematura as necessidades são ainda mais elevadas, uma vez que a maior parte do armazenamento de folato ocorre ao final da gestação. A concentração de ácido fólico no leite materno depende das reservas de folato da mulher e da duração da lactação. Comparado com o colostro, o leite maduro possui uma maior concentração desta vitamina. O folato do leite humano se encontra em maior proporção como monoglutamato, que seria mais bem absorvido, o que explicaria o melhor estado nutricional de ácido fólico de crianças alimentadas com o leite materno. A suplementação de ácido fólico (50 µg/dia) e ferro é indicada em regiões onde a prevalência de anemia carencial na infância supera os 40%. Outra situação na qual a suplementação ou fortificação torna-se necessária para evitar a deficiência de folato é nos lactentes sem aleitamento materno e com intolerância ao leite de vaca, cuja única fonte alimentar passa a ser o **leite de cabra**, que possui quantidades muito reduzidas de ácido fólico.

## 2- CAUSAS DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

A deficiência de cobalamina pode resultar de causas diversas. Veja as principais: (1) acloridria gástrica quando não ocorre a separação da vitamina B12 das proteínas alimentares; (2) deficiência de Fator Intrínseco (**anemia perniciosa**, **gastrectomia** total); (3) insuficiência exócrina pancreática (pancreatite crônica), em que não há a separação do complexo vitamina B12-Ligante R no lúmen duodenal; (4) microrganismos competitivos (hiperproliferação bacteriana), que geralmente ocorre em “alças cegas” – pós-gastrojejunostomias e em alças atônicas, como observamos na esclerodermia e no diabetes melito; (5) doença primária ou ausência da mucosa ileal (doença de Crohn, linfoma intestinal e ressecção ileal) e (6) vegetarianos e populações de baixa renda, que não consomem, ao longo de anos, alimentos de origem animal, como carne, ovos e laticínios, em quantidades adequadas.

Em nosso meio, a **Anemia Perniciosa** é a doença que mais comumente causa deficiência de cobalamina, enquanto que o alcoolismo, a gestação e a desnutrição figuram como os principais fatores associados à carência de folato (baixa ingestão de frutas e vegetais).

Uma causa de má absorção de B12 rara no Brasil é a infestação pela “tênia do peixe” *Diphyllobothrium latum*, mais frequente em países escandinavos. Este parasita consome a B12 alimentar presente no lúmen intestinal.

### QUADRO DE CONCEITOS II

Qual é a principal causa de deficiência de B12 em nosso meio?	Anemia perniciosa
Qual é a principal causa de deficiência de Folato?	Alcoolismo

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### 1- DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B<sub>12</sub>

*Anemia megaloblástica*  
*Distúrbios neuropsiquiátricos*  
*Glossite*

Grande parte dos pacientes afetados pela carência de B12 apresenta manifestações hematológicas, na mucosa gastrointestinal e, principalmente, neuro-psiquiátricas.

#### Manifestações Hematológicas

Decorrem de queixas referentes à anemia, como palpitações, fraqueza, cefaleia, irritabilidade etc. É interessante notarmos que estes pacientes são capazes de tolerar baixíssimos níveis de hemoglobina, pois a anemia megaloblástica é uma anemia de instalação insidiosa... Eventualmente, notamos petéquias e púrpuras devido à presença de trombocitopenia.

#### Manifestações Digestivas

Podemos observar diarreia e perda ponderal, ambos decorrentes de má absorção. Os pacientes muitas vezes queixam-se de uma sensação dolorosa na língua, que se mostra avermelhada e com atrofia de papilas (**glossite** – **FIGURA 1A**). A queilite angular, semelhante à observada na anemia ferropriva, também pode ser encontrada.

#### Manifestações Neurológicas

**Estas podem ocorrer com o hemograma absolutamente normal** e somente com a vitamina B12 sérica baixa. Entretanto, na maioria dos casos, existe anemia megaloblástica associada. Os achados neurológicos ou, melhor dizendo, neuropsiquiátricos, incluem: (1) parestesia em extremidades (alteração mais precoce) decorrente de uma polineuropatia; (2) diminuição da sensibilidade profunda (proprioceptiva e vibratória); (3) desequilíbrio, marcha atáxica, sinal de Romberg, refletindo a perda da propriocepção inconsciente nos membros inferiores; (4) fraqueza e espasticidade nos membros inferiores, com sinal de Babinski, hiperreflexia profunda, refletindo uma síndrome piramidal nos membros inferiores; (5) *deficits* cognitivos, demência e psicoses. O acometimento da sensibilidade profunda (cordão posterior da medula espinhal) associado ao comprometimento dos feixes piramidais dá o nome de “síndrome dos sistemas combinados” ou “mielinose funicular” ao *deficit* neurológico da carência de B12.

Obs.: **Propriocepção** = noção de posição segmentar (pode ser consciente ou inconsciente). A propriocepção consciente é testada pedindo-se para o paciente, de olhos fechados, dizer qual a posição do hálux (para cima ou para baixo). A propriocepção inconsciente é monitorada pelo teste de Romberg: o paciente coloca os pés juntos, os braços junto ao corpo e fecha os olhos – se ele cair, o teste é positivo, denotando a falta de “informação” da posição segmentar inconsciente para o cerebelo pelas fibras do cordão posterior da medula...

*Fica claro que em todo paciente que abre um quadro demencial, a dosagem de vitamina B12 deve fazer parte da investigação laboratorial inicial.*



É importante termos em mente que as manifestações neuropsiquiátricas só respondem à reposição de cobalamina se esta for iniciada de maneira precoce, de preferência dentro dos **primeiros seis meses** após o início dos sintomas! Reposições iniciadas mais tardiamente costumam apresentar uma resposta parcial ou ausência de resposta. No entanto, mesmo nos pacientes que não apresentam melhora clínica, a vitamina B12 deve sempre ser repostada, já que evita a progressão da doença...

### 1.1- ANEMIA PERNICIOSA

A anemia perniciosa é uma doença caracterizada pelo desenvolvimento de autoanticorpos que atacam as células do corpo e fundo gástricos (células parietais), reduzindo tanto a produção de ácido e pepsina quanto de Fator Intrínseco. O resultado é o desenvolvimento de hipocloridria e anemia megaloblástica por má absorção de B12.

A anemia perniciosa é a causa mais comum de deficiência de cobalamina descrita na literatura. Afeta indivíduos entre **45-65 anos**, sendo rara antes dos 30 anos. É ligeiramente mais comum em **mulheres** (1.6:1) de origem nórdica, com olhos azuis e que possuem cabelos brancos precocemente. A anemia perniciosa é fator de risco para o **adenocarcinoma gástrico**.

Os anticorpos **anticélulas parietais** estão presentes em **90%** dos pacientes, enquanto os anticorpos **anti-Fator Intrínseco** são encontrados em **60%**, inibindo a ligação do FI com a vitamina B12. Alguns apresentam uma outra variedade de anticorpo, que age bloqueando a molécula de fator intrínseco em seu sítio de ligação ileal. **A anemia perniciosa está associada a outras afecções autoimunes**, como a tireoidite de Hashimoto (hipotireoidismo), o vitiligo, a insuficiência suprarrenal idiopática (doença de Addison), o hipoparatiroidismo e a doença de Graves.

Além dos fenômenos imunológicos, a própria hipocloridria resultante dificulta a liberação de vitamina B12 da proteína alimentar para união com o Ligante R, etapa anterior à sua captação pelo fator intrínseco.

### 2- DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO

*Anemia megaloblástica  
Glossite*

Os pacientes com deficiência de folato geralmente estão mais desnutridos do que aqueles deficientes em cobalamina. As manifestações clínicas são semelhantes às da anemia por deficiência de vitamina B12, exceto por dois fatores importantes: (1) os achados do aparelho digestivo são mais exuberantes; e (2) **não ocorrem manifestações neurológicas**. A deficiência de

folato (e a deficiência de cobalamina também) pode cursar com hiperpigmentação difusa da pele, ou somente das pregas cutâneas.

## LABORATÓRIO

Dividiremos os achados laboratoriais da anemia megaloblástica como referentes ao hemograma e sangue periférico, à medula óssea e à bioquímica e imunologia.

### 1- HEMOGRAMA

O VCM está caracteristicamente aumentado, podendo atingir valores de até 140 fL. **Embora existam outras causas de macrocitose que não a anemia megaloblástica, quando nos deparamos com um VCM superior a 110 fL, o diagnóstico é bem provável, quando além de 120 fL, praticamente não há outro diagnóstico.** O CHCM encontra-se com valores normais, uma vez que a síntese da hemoglobina continua e muitas vezes preenche toda a célula. É comum a anisocitose, com aumento do RDW. Uma análise dos hemogramas anteriores frequentemente revela aumento progressivo do VCM ao longo de meses ou anos...

É importante salientarmos que o VCM pode permanecer elevado por um longo período (meses a anos), sem que tenhamos anemia propriamente dita. Por outro lado, é possível também que um paciente com anemia megaloblástica apresente VCM normal (entre 80-100 fL). **Este último fenômeno pode ser observado na coexistência de deficiência de ferro com deficiência de vit. B12 e/ou ácido fólico, ou então na associação entre anemia megaloblástica e talassemia...**

A **neutropenia** e a **trombocitopenia** podem se associar à anemia (**pancitopenia**), mas geralmente são de intensidade leve a moderada.

### 2- SANGUE PERIFÉRICO

A alteração mais característica de anemia megaloblástica no esfregaço de sangue periférico é a chamada **hipersegmentação do núcleo dos neutrófilos (FIGURA 1A)**, que pode ser definida pelos seguintes critérios: (1) achado de apenas um neutrófilo contendo seis ou mais lobos; e (2) presença de pelo menos 5% de neutrófilos com cinco lobos. O achado desses neutrófilos plurissegmentados é quase patognômico de anemia megaloblástica.

Outras alterações incluem presença de anisocitose e poiquilocitose e dos **macroovalócitos**, que são eritrócitos grandes e ovais, completamente hemoglobinizados. Os macrócitos das outras anemias não possuem essa característica...

Quando o hematócrito está muito baixo, frequentemente podemos encontrar hemácias nucleadas no sangue periférico. Nesses casos, a morfologia nuclear megaloblástica pode ser evidenciada sem o aspirado ou a biópsia de medula óssea.

**QUADRO DE CONCEITOS III** *A anemia perniciosa*

Qual é a sua importância?	É a causa mais comum de deficiência de vitamina B12.
Qual é o grupo tem maior chance de desenvolvê-la?	Mulheres brancas de meia-idade.
Qual é seu mecanismo patogênico?	É uma condição autoimune – destruição e atrofia da mucosa do estômago, levando à redução da produção de FI.
Quais são os principais autoanticorpos?	Anticélula parietal: 90% dos casos. Anti-FI: 60% dos casos.
Existe associação a alguma doença neoplásica?	Sim, com o câncer gástrico.
Existe associação a outras doenças autoimunes?	Sim, com a doença de Graves, Hashimoto, vitiligo, insuficiência adrenal idiopática e hipoparatiroidismo.

**QUADRO DE CONCEITOS IV** *A anemia megaloblástica*

Existem outras causas de macrocitose que não a anemia megaloblástica?	Sim. As principais são: mielodisplasias, anemia aplástica (eventualmente), anemia sideroblástica (forma secundária), anemia da hepatopatia, alcoolismo, hipotireoidismo, anemia hemolítica grave e toxicidade de algumas medicações.
Quando, então, devemos pensar em anemia megaloblástica?	Em toda anemia macrocítica, principalmente aquelas que cursam com o VCM muito aumentado (VCM > 120 fL é virtualmente patognomônico de megaloblastose).
Qual é o achado no sangue periférico considerado quase patognomônico de anemia megaloblástica?	Em toda anemia associada a manifestações do TGI ou SNC. Neutrófilos plurissegmentados.
Quais são os outros achados laboratoriais?	Leucopenia, trombocitopenia, elevação da LDH e bilirrubina indireta.
O ácido metilmalônico está elevado na...	...deficiência de Cobalamina.
A homocisteína está elevada na...	...deficiência de Cobalamina e Folato.

**3- MEDULA ÓSSEA (MIELOGRAMA)**

A medula geralmente é **hipercelular**, com uma diminuição da relação mieloide/eritroide. Podemos identificar ferro corável em teores expressivos.

As alterações morfológicas megaloblásticas (nucleares) costumam ser vistas em todos os tipos celulares, porém são mais intensas e frequentes na linhagem vermelha. Os eritroblastos estão aumentados de volume, com importante assincronia núcleo/citoplasma, isto é, um atraso na maturação do núcleo quando comparado ao citoplasma. O núcleo imaturo apresenta uma cromatina granulada, ou com aspecto “em peneira”, enquanto que o citoplasma encontra-se desproporcionalmente hemoglobinizado (“avermelhado”) – **FIGURA 1C**. Observamos também alterações nos precursores dos granulócitos e plaquetas.

**4- DOSAGEM DE COBALAMINA E FOLATO SÉRICOS**

Os teores de vitamina B12 e folato no sangue devem ser solicitados. Níveis normais de vita-

mina B12 encontram-se entre **200 e 900 pg/ml**. Uma B12 sérica acima de 300 pg/ml torna improvável o diagnóstico de carência da vitamina, enquanto que uma dosagem **abaixo de 200 pg/ml** praticamente o confirma. Entre 200-300 pg/ml (normal baixa) é a faixa de incerteza. *A dosagem da B12 pode sofrer influência de artefatos provocados pelo radioimunoensaio e por hepatopatia crônica – valores falsamente elevados. A presença de mieloma, gravidez, deficiência concomitante de folato, anemia aplástica e altas doses de vitamina C nos fornecem valores falsamente baixos.*

O folato sérico apresenta níveis de **2,5 a 20 ng/ml**. Um folato sérico **abaixo de 2 ng/ml** torna provável o diagnóstico de carência de folato, enquanto que acima de 4 ng/ml, em termos práticos, exclui este diagnóstico. *O folato sérico deve ser colhido sempre em jejum e em pacientes sem história de anorexia, caso contrário, não é um exame confiável (o folato sérico varia agudamente com a alimentação).* Mais uma vez há uma faixa de incerteza: entre 2-4 ng/ml. Neste caso, dosamos o **folato eritrocitário** (mais confiável).

**Devemos lembrar, também, que a deficiência de vitamina B12 pode levar a aumentos do folato no sangue:** como a cobalamina é necessária para a manutenção do folato no interior das células, em sua ausência, este se “desvia” para o soro.

É importante que seja realizada a dosagem sérica das duas vitaminas, pois não é incomum haver carência concomitante de ambas (25% dos casos).

## 5- DOSAGEM DE ÁCIDO METILMALÔNICO E HOMOCISTEÍNA

Estas dosagens laboratoriais, ainda pouco empregadas em nosso meio, *são o melhor parâmetro para o diagnóstico e diferenciação entre as deficiências de vitamina B12 e ácido fólico.*

O ácido metilmalônico encontra-se elevado apenas na deficiência de cobalamina. Seus valores normais situam-se entre 70 e 270 nmol/L. Em pacientes deficientes em cobalamina, podemos encontrar níveis de 3.500 até 2.000.000 nmol/L. Os valores podem estar falsamente baixos em pacientes com carência de vitamina B12, quando são utilizados antibióticos de amplo espectro.

A homocisteína (n = 5-14 nmol/L) tem seus valores elevados tanto na deficiência de cobalamina quanto na de folato. Níveis de até 50 a 250 nmol/L podem ser encontrados em estados de carência dessas vitaminas. A insuficiência renal e a depleção do volume intravascular podem ocasionar elevação nos valores de homocisteína e ácido metilmalônico.

*Lembramos que as elevações da homocisteína e do ácido metilmalônico só fazem o diagnóstico de deficiência de ácido fólico e vitamina B12 na vigência de manifestações clínicas e/ou hematológicas compatíveis! A homocisteína, por exemplo, também pode estar elevada no hipotireoidismo e em distúrbios primários de seu metabolismo.*

## 6- OUTROS ACHADOS

Os níveis de **LDH** e **bilirrubina indireta** encontram-se aumentados, pois estamos diante de uma destruição aumentada de precursores das células vermelhas no interior da medula óssea (*eritropoiese ineficaz*). Devemos tomar cuidado na interpretação desses dados e não confundi-los com aqueles da anemia hemolítica, já que esta última pode ser também macrocítica, caso a medula lance muitas formas jovens de hemácia (reticulócitos) na periferia.

Por incrível que pareça, a anemia megaloblástica é aquela que mais eleva os níveis de LDH, mais do que a própria hemólise periférica. Enquanto nas anemias hemolíticas a média está em torno de **580 U/ml**, na megaloblastose encontra-se um LDH ao redor de **3.800 U/ml** (normal = até 240 U/ml). Embora tenha níveis elevados de LDH e de bilirrubina indireta, a anemia megaloblástica possui contagem de reticulócitos normal ou baixa, diferenciando-

-a definitivamente das anemias hemolíticas macrocíticas...

## 7- ORIENTAÇÃO PARA O DIAGNÓSTICO (POR ONDE COMEÇAR?)

Sempre que suspeitamos de anemia megaloblástica, seja pelos achados no hemograma e no esfregaço do sangue periférico, ou pelas manifestações clínicas descritas acima, devemos solicitar a dosagem sérica de vitamina B12 e folato. Se o sangue periférico não for diagnóstico, um mielograma deve ser providenciado (padrão-ouro para confirmar a megaloblastose...).

Uma B12 sérica inferior a 200 pg/ml e um folato sérico inferior a 2 ng/ml confirmam, em termos práticos, o diagnóstico de carência de B12 e o de folato, respectivamente. Uma B12 sérica entre **200-300 pg/ml** não afasta a deficiência da vitamina, ao mesmo tempo que um valor do folato sérico entre **2-4 ng/ml** também não exclui a carência de ácido fólico. Nesses casos, a confirmação deve ser realizada pela dosagem do **ácido metilmalônico** no soro ou urina e pela pesquisa do **folato eritrocitário**. Só para lembrar: o ácido metilmalônico só aumenta na deficiência de B12 e não na de folato!!! *Este é considerado o exame de maior acurácia diagnóstica para tal carência vitamínica... A homocisteína sérica pode também ser solicitada, mas estará elevada nas duas deficiências (mais na de folato...).*

*Como os baixos níveis séricos de folato podem gerar uma “falsa queda” da vitamina B12 nos exames laboratoriais, o achado concomitante de baixos níveis séricos de cobalamina e folato indicam a solicitação da dosagem do ácido metilmalônico. A presença de níveis aumentados do ácido metilmalônico confirmaria a deficiência de B12 (simultânea à de ácido fólico), enquanto o achado de níveis normais fala a favor de uma “falsa queda” da vitamina B12 provocada pelos baixos níveis de ácido fólico.*

Esses exames bioquímicos têm substituído, na maioria dos casos, o aspirado de medula óssea, por possuírem uma elevada especificidade para o diagnóstico.

A distinção entre a deficiência de cobalamina e de folato é de capital importância, porque o uso de folato pode corrigir as anormalidades hematológicas, mas não as neurológicas da deficiência de cobalamina, podendo até agravá-las.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de anemia megaloblástica por carência de vitamina B12, o diagnóstico de anemia perniciosa deve ser pesquisado através da dosagem do **anticorpo antifator intrínseco**. A sensibilidade deste marcador é de 50-70%, e sua especificidade beira os 100% (quer dizer, quando positivo essencialmente confirma o diagnóstico). O *anticélula parietal* é mais sensível (presente em 90% dos pacientes), porém, menos específico (isoladamente não confirma o diagnóstico).

A *biópsia gástrica* não é obrigatória (por possuir pouca especificidade), mas quando realizada revela a existência de uma gastrite atrófica tipo A (atrofia acentuada da mucosa do corpo e do fundo gástrico)... O famoso **teste de Schilling** não é mais empregado de rotina (trabalhoso, pouco disponível, não-padronizado). Seu valor é mais histórico do que prático, uma vez que nos ajudou a compreender a fisiologia da absorção de vitamina B12. A título de curiosidade, segue abaixo sua descrição...

### Teste de Schilling

O primeiro passo consiste na administração de 1.000 µg de cianocobalamina intramuscular, a fim de saturar os sítios receptores no organismo. Isso se torna necessário, pois em indivíduos com reservas baixas de vitamina B12, se administrássemos somente a cobalamina marcada (**1ª fase** do teste), esta poderia ser incorporada para suprir as próprias deficiências corpóreas, não sendo excretada na urina e dando a falsa impressão de não ter sido absorvida. Alguns autores recomendam que se inicie o tratamento dois meses antes do teste.

Duas horas após, administra-se de 0,5 a 2 µg de cianocobalamina por via oral marcada radioativamente. A radioatividade é avaliada e medida na urina de 24 ou de 72 horas. Se, após a ingestão de cianocobalamina marcada por via oral, obtivermos cerca de pelo menos 34% da dose em análise urinária, consideramos o teste normal. Em casos associados à baixa radioatividade excretada na urina (0,5 a 8%), devemos afastar a possibilidade de má absorção intestinal, insuficiência pancreática exócrina, hiperproliferação bacteriana e, principalmente, de anemia perniciosa (deficiência de FI), sempre a etiologia mais provável para a carência de B12.

Para isso, prosseguimos a **2ª fase** do teste, que é dividida em três etapas: na primeira, administramos vitamina B12 marcada ligada ao FI. Se a vitamina B12 marcada for detectada na urina, diagnostica-se *anemia perniciosa*, e o teste está concluído. Se, mesmo com a administração de FI, obtivermos contagens urinárias de vitamina B12 radioativa baixa, o problema não deve ser a carência desse fator... Devemos então realizar a segunda etapa, que consiste na ingestão de vitamina B12 marcada junto com extrato pancreático (seis a oito comp. ou três caps. com cobertura entérica). Se a vitamina B12 marcada for detectada na urina, estamos diante de um caso de *insuficiência pancreática exócrina*, mas, caso ela ainda não consiga ser detectada na urina, não se trata nem de anemia perniciosa nem de insuficiência pancreática... Nesse ponto, para afastarmos a suspeita de hiperproliferação bacteriana, partimos para a terceira etapa e iniciamos tratamento empírico com metronidazol (250 mg, de 8/8h) + cefalexina (250 mg de 6/6h), e o teste com a vitamina B12 oral marcada deve ser repetido depois de quatro dias de antibioticoterapia. Se a contagem urinária baixa a indetectável de vitamina B<sub>12</sub> radioativa persistir, devemos finalmente suspeitar de lesão dos receptores ileais, como

ocorre na doença de Crohn, linfoma, ressecção ileal, tuberculose extensa do íleo, etc.

O teste de Schilling, no entanto, só é solicitado quando a origem da deficiência de cobalamina não é esclarecida nas avaliações iniciais, o que é raro. A dosagem dos anticorpos antifator intrínseco e anticélulas parietal costuma esclarecer o diagnóstico de anemia perniciosa.

## TRATAMENTO

### DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA

Na grande maioria dos pacientes com deficiência de cobalamina o problema está na má absorção dessa vitamina. Assim, a via de administração tradicional é a **parenteral**. A vitamina B12 é prescrita sob a forma de cianocobalamina ou hidroxicobalamina.

Existem vários esquemas de reposição parenteral, todos eles muito parecidos. O mais clássico consiste numa dose **intramuscular** de **1.000 µg** (1.000 unidades), inicialmente uma vez ao dia durante sete dias, seguida da mesma dose uma vez por semana por quatro semanas, e daí em diante uma dose mensal para o resto da vida do paciente.

Já foi descrito também um tratamento bem sucedido com a forma **oral** de cobalamina, a vitamina B12 cristalina, 2 mg (2.000 µg) por dia, baseando-se no princípio de que 1% da vitamina é absorvido mesmo na ausência do FI. Estudos recentes demonstraram respostas satisfatórias...

Quando a carência de vitamina B12 e anemia megaloblástica são decorrentes de supercrescimento bacteriano, devemos indicar a antibioticoterapia. Nos pacientes com diagnóstico de anemia perniciosa, deve ser feito acompanhamento regular com endoscopia, pelo risco de desenvolvimento de Ca de estômago a partir da gastrite atrófica.

A resposta ao tratamento é fantástica! Logo após seu início e, mesmo alguns dias antes de uma resposta hematológica evidente, o paciente sente-se melhor disposto.

### DEFICIÊNCIA DE FOLATO

A deficiência de folato é tratada com terapia de reposição, na dose usual de **1-5 mg/dia** por via oral. Se o problema estiver na absorção, doses de até 15 mg/dia podem ser utilizadas, sendo rara a necessidade do folato parenteral. A duração da terapia depende do grau de deficiência. A dieta deve ser corrigida, para que não haja recidiva do quadro carencial após o fim do tratamento.

Os pacientes com necessidades continuamente aumentadas (anemia hemolítica ou má absorção) devem continuar recebendo ácido fólico oral indefinidamente, juntamente com uma dieta rica em folato.

**QUADRO DE CONCEITOS V***O tratamento da anemia megaloblástica.*

Como devemos acompanhar a resposta à terapia de reposição com vitamina B12?	Através da contagem de Reticulócitos. Ela começa a subir por volta do 4º ou 5º dia após o início da terapia e atinge um pico no 7º dia.
Qual é a posologia de vitamina B12 a ser administrada?	1.000 µg IM por dia por sete dias, em seguida, semanal, durante quatro semanas, e depois, mensal, indefinidamente (na maioria dos pacientes).
Quais são as principais complicações da reposição de vitamina B12?	<b>Hipocalemia.</b> Congestão Volêmica.
Qual é a razão da diminuição do Potássio?	As células novas que estão se formando em resposta à vitamina B12 captam potássio para o seu citoplasma – afinal, ele é o principal eletrólito do meio intracelular.
Qual é o perigo da administração de folato em pacientes com Anemia Megaloblástica?	Se o diagnóstico estiver errado ou incompleto, e o paciente apresentar deficiência de cobalamina, as anormalidades hematológicas podem ser corrigidas enquanto as manifestações neurológicas não melhoram e podem progredir. Dessa forma, a reposição de ácido fólico pode “mascarar” uma deficiência de vitamina B12.

**RESPOSTA AO TRATAMENTO*****Qual é o acompanhamento laboratorial da resposta à reposição de vitamina B12 ou de folato?***

Assim como na anemia ferropriva, em indivíduos que respondem à reposição observamos um pico reticulocitário dentro de **5-7 dias**. O pico varia de 10-50% (sendo maior quanto mais grave for a anemia...), comparado a um discreto pico de 5-10% no tratamento da anemia ferropriva. A anemia começa a melhorar após **dez dias** da reposição e regride completamente após **1-2 meses**. Os níveis elevados de ácido metilmalônico (na carência de B12) e de homocisteína (na carência de ambos) começam a reduzir em 48h e retornam ao normal dentro de 5-10 dias do início da terapia. Caso o aumento dos reticulócitos não ocorra, ou se ele for pouco expressivo, devemos pesquisar outras causas capazes de contribuir para a anemia, como infecções, deficiência simultânea de folato ou hipotireoidismo.

O quadro neurológico possui uma resposta mais lenta, melhorando após 4-6 meses. Como já dito, podem ocorrer sequelas neurológicas irreversíveis se o tratamento for tardio!

**COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO**

A **hipocalemia** é um achado laboratorial que sobrevém durante a reposição, devido ao consumo de potássio pelas células hematológicas em multiplicação exagerada. Devemos ficar atentos, repondo e acompanhando o potássio sérico na primeira semana de tratamento, especialmente nas primeiras 48h, em que a queda pode chegar a 2 mEq/L.

A reposição de B12 parenteral pode provocar uma **retenção de sódio**, que eventualmente pode descompensar um paciente cardiopata.

A principal complicação da reposição de ácido fólico é a falsa melhora do paciente que, na verdade, possui deficiência de B12. Embora o quadro hematológico possa melhorar, o distúrbio neurológico não responde e costuma piorar progressivamente, caso a reposição de B12 não seja iniciada.

**PROVA TERAPÊUTICA**

Este assunto é muito explorado na prova de Residência e também nos traz uma situação comum da prática médica: Imagine um paciente com diagnóstico de anemia megaloblástica, internado num hospital público, sem os exames necessários para diferenciação entre a carência de B12 e/ou de folato... O que fazer para descobrir?!

Aí está o papel da prova terapêutica... Para entender os princípios dessa prova terapêutica, é importante compreender o seguinte fato: pela interrelação entre o metabolismo da B12 e o do folato, “a reposição de altas doses de um pode corrigir parcialmente a anemia causada pelo outro”. Esse fenômeno é mais característico quando repomos doses farmacológicas de folato (1-5 mg/dia) em pacientes com deficiência de B12. **Essa prática é extremamente perigosa, pois, embora a anemia seja parcialmente corrigida (inclusive com resposta reticulocitária), o quadro neurológico continua progredindo, podendo se tornar irreversível.**

Por isso, a prova terapêutica deve ser feita com B12 em **BAIXAS DOSES** (10 µg/dia intramuscular)!! As doses mais altas (terapêuticas) de B12 (100-1.000 µg/dia) podem corrigir parcialmente a anemia por carência de folato, atrapalhando o diagnóstico. Enfim: o paciente que não responder a baixas doses parenterais de B12 não deve ter carência dessa vitamina – neste caso, é provável que o problema seja a deficiência de folato.

Mais uma coisa importante: os pacientes que responderam a doses baixas parenterais de B12, embora esteja confirmado o diagnóstico de carência de B12, devem também ser submetidos em seguida à prova terapêutica com baixas doses de folato (200-400 µg/dia), para averiguar se eles não possuem dupla deficiência (B12 + folato). Isso é observado em **25%** de todos os pacientes com anemia megaloblástica.

## PROFILAXIA

Existem três situações para as quais é recomendada, de rotina, a **reposição profilática de vitamina B12**:

1. Em todos os vegetarianos é recomendada a reposição de cobalamina em baixas doses (5-10 µg/d).
2. RN e lactentes filhos de mães deficientes em cobalamina.
3. Pacientes com disabsorção crônica de vitamina B12 (gastrectomizados, com anemia perniciosa, acloridria ou insuficiência pancreática). Aqui, para compensar a disabsorção, as doses são maiores, cerca de 2.000 µg/d.

A **reposição profilática de ácido fólico** está indicada em todas as gestantes e em mulheres em idade reprodutiva que façam uso de anticonvulsivantes, na dose de 400 µg/d. Portadores de hemólise crônica e doenças mieloproliferativas devem receber 1 mg/d de ácido fólico. O **ácido fólico** deve ser usado de rotina em pacientes que usam metotrexato, pirimetamina ou trimetoprim, pois este composto não é metabolizado na via da diidrofolato redutase, enzima inibida por essas drogas. A dose é de 1 mg/d.

## 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. Stabler SP. *Clinical practice. Vitamin B12 deficiency*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):149-60.
7. Farrell CJ et al. *Red cell or serum folate: what to do in clinical practice*. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Mar 1;51(3):555-69.
8. Green R. *Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies*. *Am J Clin Nutr*. 2011 Aug;94(2):666S-72S.
9. Langan RC et al. *Update on vitamin B12 deficiency*. *Am Fam Physician*. 2011 Jun 15;83(12):1425-30.
10. Sanghvi TG et al. *Maternal iron-folic acid supplementation programs: evidence of impact and implementation*. *Food Nutr Bull*. 2010 Jun;31(2 Suppl):S100-7.
11. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
12. Carmel, R. *Current concepts in cobalamin deficiency*. *Annu Rev Med*, v. 51: p. 357. 2000.
13. D'Angelo, A; Selhub, J. *Homocysteine and thrombotic disease*. *Blood*, v. 90: p. 1. 1997.
14. Dhamarajan, TS; et al. *Vitamin B12 deficiency: recognizing subtle symptoms in older adults*. *Geriatrics*, v. 58: p. 30. 2003.
15. Jacques, PF; et al. *The effects of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations*. *N Eng J Med*, v. 340: p. 1449. 1999.
16. Kuzminski, AM; et al. *Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin*. *Blood*, v. 92: p. 1191. 1998.
17. Toh, BH; et al. *Pernicious anemia*. *N Eng J Med*, v. 337: p. 1441. 1997.
18. Wickramasinghe, SN. *The wide spectrum and undersolved issues of megaloblastic anemia*. *Semin Hematol*, v. 36: p. 3. 1999.
19. Snow, CF. *Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician*. *Archives of Internal Medicine*, v. 1589, n. 12: p. 1289-1298. 1999.
20. Zittoun, J; Zittoun, R. *Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency*. *Seminars in Hematology*, v. 36, n. 1: p. 35-46. 1999.
21. Hvas, AM; Ellegaard, J; Nexø, E. *Increased plasma methylmalonic acid level does not predict clinical manifestations of vitamin B12 deficiency*. *Archives of Internal Medicine*, v. 161, n. 120: p. 1534-1541. 2001.
22. Vidal-Alaball, J; Butler, CC; Cannings-john, R; et al. *Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005 (3).
23. Berry, RJ, Li, Z; Erickson, JD; et al. *Preventing neural-tube defects with folic acid in China*. *N Eng J Med*, v. 341: p. 1485-1490. 1999.
24. Andrès, A; Loukili, NH; Noel, E; et al. *Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients*. *CMAJ*, v. 171: p. 251-259. 2004.
25. Antony, AC. *Vegetarianism and vitamin B12 (cobalamin) deficiency*. *Am J Clin Nutr*, v. 78: p. 3-6. 2003.
26. Carmel, R; Green, R; Rosenblatt, DS; et al. *Update on cobalamin, folate and homocysteine*. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, p. 62-81. 2003.
27. Cherian, A; Seena, S; Bullock, RK; et al. *Incidence of neural tube defects in the least-developed area of India. A population-based study*. *Lancet*, v. 366: p. 930-931. 2005.
28. Remaekers, VT; Rothenberg, SP; Sequeira, JM; et al. *Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome*. *N Eng J Med*, v. 352: p. 1985-1991. 2005.
29. Stabler, SP; Allen, RH. *Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem*. *Annu Rev Nutr*, v. 24: p. 299-326. 2004.
30. Wickramasinghe, SN. *Diagnosis of megaloblastic anaemias*. *Blood Rev*, v. 20: p. 299-318. 2006.
31. Pruthi, RK, Tefferi, A. *Pernicious anemia revisited*. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:144.
32. Allen, RH, Stabler, SP, Savage, DG, Lindenbaum, J. *Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency*. *FASEB J* 1993; 9:1334.
33. Tefferi, A, Pruthi, RK. *The biochemical basis of cobalamin deficiency*. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:181.
34. Anthony, CA. *Megaloblastic anemias*. In: *Hematology: Basic principles and practice*, 2d ed, Hoffman, R, Benz, EJ, Shattil, SJ, et al (Eds), Churchill Livingstone, New York, 1995, p. 552.
35. Green, R, Kinsella, LJ. *Editorial: Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency*. *Neurology* 1995; 45:1435.

36. Seetharam, B, Christensen, EI, Moestrup, SK, et al. Identification of rat yolk sac target protein of teratogenic antibodies, gp280, as intrinsic factor-cobalamin receptor. *J Clin Invest* 1997; 99:2317.
37. Aminoff, M, Carter, JE, Chadwick, RB, et al. Mutation in CUBN, encoding the intrinsic-factor-vitamin B-12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. *Nat Genet* 1999; 21:309.
38. Kristiansen, M, Aminoff, M, Jacobsen, C, et al. Cubilin P1297L mutation associated with hereditary megaloblastic anemia 1 causes impaired recognition of intrinsic factor-vitamin B(12) by cubilin [In Process Citation]. *Blood* 2000; 96:405.
39. Weir, DG, Scott, JM. The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:479.
40. Koury, MJ, Horne, DW. Apoptosis mediates and thymidine prevents erythroblast destruction in folate deficiency anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:4067.
41. Wickramasinghe, SN. Morphology, biology and biochemistry of cobalamin- and folate-deficient bone marrow cells. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:441.
42. Ingram, CF, Davidoff, AN, Marais, E, et al. Evaluation of DNA analysis for evidence of apoptosis in megaloblastic anaemia. *Br J Haematol* 1997; 96:576.
43. Savage, D, Lindenbaum, J. Anemia in alcoholics. *Medicine* 1986; 65:322.
44. Girard, DE, Kumar, KL, McAfee, JH. Hematologic effects of acute alcohol abuse. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1:321.
45. Lieber, CS. Metabolism and metabolic effects of alcohol. *Semin Hematol* 1980; 17:85.
46. Seppa, K, Sillonaukee, P, Saarni, M. Blood count and hematologic morphology in non-anemic macrocytosis: Differences between alcohol abuse and pernicious anemia. *Alcohol* 1993; 10:343.
47. Conrad, ME, Barton, JC. Anemia and iron kinetics in alcoholism. *Semin Hematol* 1980; 17:149.
48. Nakao, S, Harada, M, Kondo, K, et al. Reversible bone marrow hypoplasia. *Am J Hematol* 1991; 37:120.
49. Hoffbrand, V, Provan, D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ* 1997; 314:430.
-

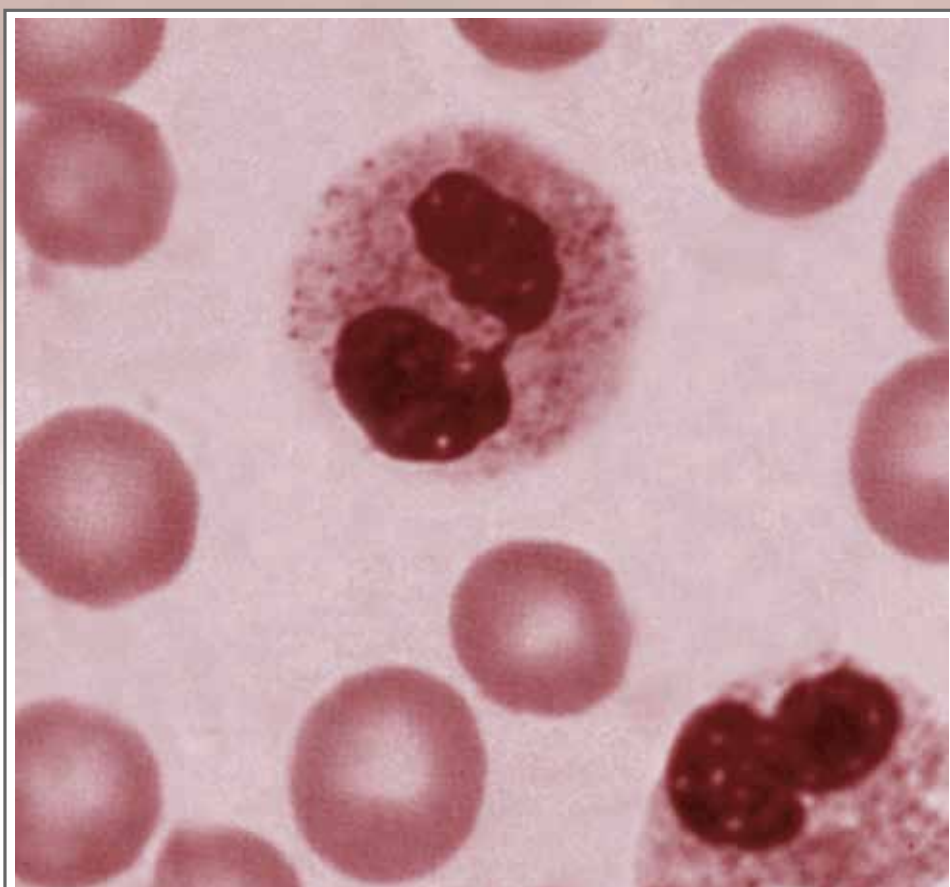


# Cap. 5

MIELODISPLASIAS E ANEMIA SIDEROBLÁSTICA



# AS MIELODISPLASIAS (SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS)



**Fig. 1:** Anomalia de Pelger-Huet – neutrófilos bissegmentados, com núcleo em forma de óculos ou halteres.

**D**escritas desde 1938 e agrupadas em 1982 pela FAB (*French American British Cooperative Group*) e mais recentemente pela OMS, as entidades clínicas denominadas síndromes mielodisplásicas (ou mielodisplasias) têm se revelado importantes causas de anemia crônica na população idosa.

Trata-se de desordens hematológicas *adquiridas*, caracterizadas pela transformação mutagênica da célula-tronco hematopoiética da medula óssea, o que dá origem a células progenitoras anômalas (displásicas), incapazes de seguirem um processo de maturação normal.

Este distúrbio origina a alteração mais característica das mielodisplasias: a coexistência paradoxal de **uma medula normo ou hiper-celular, associada à redução da produção das diversas linhagens hematopoiéticas**. Clinicamente, surge anemia, bicitopenia ou mesmo pancitopenia.

A displasia das células hematopoiéticas pode, mais cedo ou mais tarde, converter-se em uma leucemia aguda (transformação leucêmica), por uma segunda mutação, culminando num quadro agudo que evolui rapidamente para o óbito.

## **P**ATOGÊNESE, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) podem ser classificadas de duas formas, sob o ponto de vista patogênico: (1) **idiopática** ou primária, típica de pacientes idosos (> 60 anos) e com curso clínico arrastado; e (2) **secundária** (induzida por drogas), que pode ocorrer alguns anos após quimio/radioterapia para o tratamento de neoplasias malignas, independente da idade do paciente. A doença tem ligeiro predomínio

no sexo masculino. No Brasil, a média de idade ao diagnóstico é de 58 anos (possível predomínio da forma secundária).

O risco de mielodisplasia primária aumenta conforme a idade do paciente. Exposição ao **benzeno** e à **radiação ambiental** (aumentada em certas localidades) são os fatores que mais consistentemente se associam à mielodisplasia primária. Outras exposições ambientais têm associação causal menos consistente, como a exposição a certos *pesticidas*.

*A forma secundária possui uma chance maior de evoluir para leucemia mieloide aguda e, portanto, guarda um pior prognóstico.* As drogas quimioterápicas mais comumente associadas são os agentes **alquilantes** (clorambucil, bussulfan, melfalan, nitrosureias e ciclofosfamida), também chamados de agentes “radio-miméticos” (por produzirem quebras na cadeia de DNA, à semelhança da radiação ionizante), e os **inibidores da topoisomerase**. Foi relatada uma incidência de até 15% de mielodisplasia secundária na primeira década após tratamento combinado com agentes alquilantes + radioterapia. Após transplantes autólogos de medula, nos quais se utiliza quimio e radioterapia para obter aplasia total da medula, as SMD acometem mais de 20% dos pacientes!

O caráter clonal da doença está bem estabelecido, considerando-se as mielodisplasias exemplos de doenças pré-leucêmicas. A doença se inicia após uma mutação nos genes relacionados à síntese e duplicação do DNA, promovendo um desarranjo na maturação celular. As células das diversas linhagens hematopoiéticas, então, dão origem a progenitores defeituosos que se proliferam e substituem os precursores normais. As células displásicas apresentam uma capacidade prejudicada de se transformarem em células

maduras (hemácias, granulócitos e plaquetas). O setor mais comprometido geralmente é o eritroide. Por isso, quase sempre o quadro clínico predominante é o de uma anemia crônica, refratária ao tratamento medicamentoso.

Uma série de alterações citogenéticas tem sido descritas nas síndromes mielodisplásicas, tais como a deleção do braço longo (q) dos cromossomos 5, 7 ou 20 e a trissomia do 8 (as *deleções* predominam nas mielodisplasias, ao passo que as *translocações* são mais típicas da LMA). Acredita-se que a maioria das alterações citogenéticas que acompanham as mielodisplasias resulte em inativação de genes supressores tumorais. Tais mutações são mais comumente encontradas na forma secundária (80%) em relação à primária (40%).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Devemos suspeitar de mielodisplasia em todo paciente idoso que se apresente com anemia normocítica ou macrocítica, bicitopenia ou pancitopenia, uma vez descartada a anemia megaloblástica por carência de vitamina B12 ou folato. A mesma conduta vale para pacientes mais jovens que possuem história prévia de quimio e/ou radioterapia.

A anemia tanto pode ser um achado laboratorial num paciente totalmente assintomático quanto determinar um quadro característico: astenia, tonteira, cefaleia, dispneia e angina. A leucopenia pode provocar infecções bacterianas ou fúngicas. A chance de infecção é desproporcional ao grau de neutropenia, devido à disfunção dos neutrófilos gerados pelos mielócitos displásicos... A causa mais comum de óbito na mielodisplasia é a infecção! Petéquias e púrpuras podem ser encontradas em 25% dos casos, decorrentes da plaquetopenia ou disfunção plaquetária (mesmo com plaquetometria normal).

Linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia são achados incomuns nas mielodisplasias, com exceção da LMMC (Leucemia Mielomonocítica Crônica), que pode apresentar esplenomegalia de grande monta em 25% dos casos.

Nas mielodisplasias, manifestações autoimunes (vasculites, artrite) podem ser observadas em 15% dos pacientes. A **síndrome de Sweet** (dermatose neutrofílica febril) é outra complicação das mielodisplasias, sendo geralmente um prenúncio de evolução para LMA. Nesta síndrome, surgem placas eritematosas predominando no tronco e face, febre alta e leucocitose neutrofílica. Esta síndrome parece ser causada pela liberação local de fator estimulante de Granulócitos (G-CSF) e Interleucina 6 (IL-6).

Algumas vezes faz-se o diagnóstico de uma Leucemia Mieloide Aguda (LMA), que, na verdade, é uma complicação evolutiva de uma mielodisplasia. Há uma piora abrupta da anemia, trombocitopenia e surge leucocitose à custa de blastos mielóides. Em comparação com as leucemias agudas primárias, o prognóstico é muito pior, e a

resposta à quimioterapia é precária. A LMA é a segunda causa de morte nas mielodisplasias!

## Laboratório

A **anemia sem reticulocitose** é um achado praticamente universal, sendo de grau variável (leve, moderada ou grave). Os índices hematimétricos são normais (“normo-normo”) ou, mais comumente, revelam macrocitose, raramente superior a 115 fL. A leucopenia com neutropenia ocorre em 50% dos casos; e a plaquetopenia, em 25%. O sangue periférico pode mostrar alterações sugestivas da doença (**Tabela 1**). As mais frequentes são: macroovalócitos, neutrófilos hipossegmentares e hipogranulares, anomalia de pseudo-Pelger-Huet (neutrófilo com núcleo em forma de halteres), ver (**FIGURA 1**).

**Tab.1** O ESFREGAÇO DE SANGUE NAS MIELODISPLASIAS

<b>SÉRIE VERMELHA</b>	Macroovalócitos
	Eliptócitos
	Acantócitos
	Estomatócitos
	Hemácias em lágrima
	Pontilhado basofílico
	Corpúsculos de Pappenheimer
<b>SÉRIE BRANCA</b>	Neutrófilos hipossegmentados (menos de três segmentações nucleares)
	Anomalia pseudo-Pelger-Huet
	Neutrófilos hipo ou agranulares
	Bastonetes de Auer
<b>SÉRIE PLAQUETÁRIA</b>	Megatrombócitos (plaquetas gigantes)
	Plaquetas hipo ou agranulares

### Confirmação:

#### Estudo da medula óssea

A confirmação do diagnóstico só pode ser feita através da **biópsia de medula óssea**, *embora não exista achado patognomônico de mielodisplasia*. O aspirado de medula (mielograma) pode sugerir o diagnóstico, ao mostrar algumas displasias... A análise qualitativa das células hematopoiéticas irá demonstrar as alterações displásicas características da doença (**Tabela 2**). A medula encontra-se **hiper ou normocelular**. Em um pequeno número de casos, a medula está hipocelular, fazendo diagnóstico diferencial com anemia aplásica. As alterações mielodisplásicas mais valorizadas são a **diseritropoiese** e a “localização anormal dos precursores mielóides”, também chamada de **ALIP** (*Abnormal Localization of Immature Precursors*), na qual os mielócitos tomam uma posição central na medula, em vez de situarem-se na região paratrabecular, isto é, adjacentes às trabéculas ósseas (como na medula normal...). A presença da ALIP confere um pior

**Tab. 2** A MEDULA ÓSSEA NAS MIELODISPLASIAS

<b>LINHAGEM ERITROIDE (DISERITROPOIESE)</b>	<b>Megaloblastose</b> (assincronia de maturação núcleo-citoplasma)
	<b>Diseritropoiese</b> (Eritroblastos bilobulados ou multilobulados, apresentando cariorrexix, vacuolização citoplasmática)
	<b>Sideroblastos em Anel</b>
<b>LINHAGEM MIELOIDE (DISGRANULOPOIESE)</b>	<b>Localização anormal dos precursores mielóides (ALIP)</b>
	Parada da maturação no estágio de mielócito
	Aumento das formas monocitoides
	Hipogranulação e anomalia de Pelger-Huët
<b>LINHAGEM MEGACARIOCÍTICA (DISMEGACARIOPOIESE)</b>	Micromegacariócitos (megacariócito “anão”)
	Múltiplos pequenos núcleos
	Hipogranulação

prognóstico... Dentro da diseritropoiese, entre outras alterações, podem-se observar eritrócitos com núcleos megaloblásticos e hemoglobinição deficiente, além dos **sideroblastos em anel**. São eritroblastos que acumulam ferro em suas mitocôndrias, dispostas em volta do núcleo (formando uma espécie de “anel de ferro”). Quando representam mais de 15% dos eritroblastos da medula, caracterizam a **anemia sideroblástica**, que será descrita adiante... Um leve grau de mielofibrose pode ser encontrado em até 50% dos casos; um grau acentuado é descrito em 10-15%.

### Estudo das alterações citogenéticas

A análise das alterações citogenéticas pode fornecer dados importantes para o diagnóstico das SMD, através da identificação de alterações clássicas, como as deleções 7 e 20q. O achado da deleção 5q na presença de uma medula compatível com mielodisplasia identifica a **síndrome 5q**, que será descrita adiante.

## CLASSIFICAÇÃO E PROGNÓSTICO

A FAB classificou as síndromes mielodisplásicas em cinco grupos, de acordo com características clínicas, laboratoriais e prognósticas (**Tabela 3**). Observe nesta classificação que uma das formas de anemia sideroblástica adquirida pertence ao grupo das síndromes mielodisplásicas, bem como um tipo especial de leucemia crônica – a LMMC.

O defeito na síntese do heme responsável pela formação dos sideroblastos em anel é uma forma de displasia eritroide. Estes pacientes possuem uma clínica semelhante à anemia sideroblástica adquirida idiopática, também apresentando aumento importante da saturação de transferrina e da ferritina sérica, bem como um dimorfismo na população eritrocitária do sangue periférico. Raramente ocorre resposta a altas doses de piridoxina.

A LMMC, apesar de apresentar uma série de alterações medulares compatíveis com mielodisplasia, funciona, na verdade, como uma síndrome mieloproliferativa. O quadro clíni-

co é semelhante ao da LMC (Leucemia Mieloide Crônica), havendo esplenomegalia de grande monta e leucocitose significativa, neste caso, com o predomínio de monócitos no diferencial. Segundo a classificação da FAB, as LMMC com menos de 12.000 monócitos/mm<sup>3</sup> são classificadas como síndromes mielodisplásicas; as LMMC com mais de 12.000 monócitos/mm<sup>3</sup> são classificadas como síndromes mieloproliferativas.

Em relação ao prognóstico, a anemia refratária sideroblástica tem sobrevida média entre 2-6 anos, evoluindo para leucemia aguda em apenas 5% dos casos. A sobrevida média e a chance de transformação leucêmica das outras entidades são: anemia refratária (2-5 anos; 10%); anemia refratária com excesso de blastos (7-15 meses; 25%); anemia refratária com blastos em transformação (5-12 meses; 50%); LMMC (1-5 anos; 20%). Os pacientes com anemia refratária ou com anemia refratária sideroblástica acabam morrendo de infecções bacterianas em razão da neutropenia e imunodepressão, enquanto os demais grupos acabam falecendo de leucemia aguda.

Atualmente, os hematologistas têm utilizado a classificação da OMS, considerada mais representativa das alterações histopatológicas e do prognóstico. Essa classificação separa os casos de displasia eritroide isolada (com ou sem sideroblastos em anel), de melhor prognóstico, da displasia multilinhagem (acompetendo as três séries hematológicas). Por exemplo, o acometimento restrito ao setor eritroide confere uma sobrevida média de **6-7 anos versus 2 anos** na displasia multilinhagem... Outra diferença é o percentual de blastos (progenitores com nucléolo) que define uma Leucemia Mieloide Aguda (LMA), neste caso acima de 20% (enquanto que na FAB seria acima de 30%...). Caracteriza também um grupo de mielodisplasias não classificáveis bem como a **síndrome da deleção 5q**. Esta síndrome é mais comum em mulheres e manifesta-se com grave anemia macrocítica refratária (transfusão-dependente), associada à leucopenia, trombocitose, megacariócitos hipolobulados na medula e um prognóstico favorável, com baixa taxa de conversão em

LMA (apenas 10%). Uma rara síndrome infantil, a síndrome da monossomia do cromossomo 7, possui prognóstico reservado, pelo alto risco de infecções bacterianas mesmo na ausência de neutropenia (disfunção dos neu-

trófilos). A classificação da OMS não incluiu a LMMC, pois resolveu classificá-la como síndrome mieloproliferativa, independente da contagem de monócitos. A **Tabela 4** representa de forma didática a classificação da OMS.

### As Duas Classificações das Mielodisplasias (FAB e OMS)

**Tab. 3** MIELODISPLASIAS: CLASSIFICAÇÃO DA FAB

1- ANEMIA REFRATÁRIA	< 5% blastos mieloides na M.O.; < 15% sideroblastos em anel na M.O. < 1.000 monócitos/mm <sup>3</sup> na periferia
2- ANEMIA REFRATÁRIA COM SIDEROBLASTOS EM ANEL	< 5% blastos mieloides na M.O.; > 15% sideroblastos em anel na M.O. < 1.000 monócitos/mm <sup>3</sup> na periferia
3- ANEMIA REFRATÁRIA COM EXCESSO DE BLASTOS (AREB)	5-20% blastos mieloides na M.O. < 1.000 monócitos/mm <sup>3</sup> na periferia
4- ANEMIA REFRATÁRIA COM EXCESSO DE BLASTOS EM TRANSFORMAÇÃO (AREB-T)	20-30% blastos mieloides na M.O., com ou sem bastonetes de Auer
5- LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA (LMMC)	> 1.000 monócitos/mm <sup>3</sup> na periferia

**Tab. 4** MIELODISPLASIAS: CLASSIFICAÇÃO DA OMS (2002)

Anemia refratária sem sideroblastos em anel	< 5% blastos mieloides na M.O.; < 15% sideroblastos em anel na M.O.
Anemia refratária com sideroblastos em anel	< 5% blastos mieloides na M.O.; <b>≥ 15% sideroblastos em anel na M.O.</b>
Anemia refratária com displasia multilinhagem	<b>Atipia &gt; 10% em duas ou mais linhagens</b> < 5% blastos na M.O. < 1.000 monócitos/mm <sup>3</sup> na periferia <sup>(*)</sup>
Anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1)	Várias atipias na M.O. <b>5-9% de blastos na M.O.</b> < 1.000 monócitos/mm <sup>3</sup> na periferia
Anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2) <i>Obs.: ≥ 20% blastos = Leucemia Mieloide Aguda secundária à mielodisplasia <sup>(**)</sup></i>	Várias atipias na M.O. <b>10-19% de blastos na M.O.</b> Presença ou não de bastonetes de Auer < 1.000 monócitos/mm <sup>3</sup> na periferia
Síndrome da deleção do 5q (subtipo de prognóstico favorável)	Megacariócitos hipolobulados < 5% de blastos na M.O. <b>Deleção do 5q apenas</b>
Síndrome mielodisplásica não classificável	<b>Atipias só na série granulocítica ou megacariocítica</b> < 5% de blastos na M.O.

(\*1) O achado de mais de 1.000 monócitos na periferia caracteriza a LMMC, não incluída pela OMS na classificação das mielodisplasias.

(\*2) Tanto na LMA quanto na AREB-2 podem ser encontrados bastonetes de Auer na M.O.

### Você ainda não entendeu o que é uma síndrome mielodisplásica? Vamos explicar de novo...

O termo **mielodisplasia** abrange um espectro heterogêneo de alterações observadas nas células progenitoras da medula óssea, que acarreta consequências clínicas como o surgimento de anemia refratária e/ou Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Sua origem está em mutações genéticas da célula-tronco hematopoiética. As mutações mais comuns são as deleções 5q, 7q ou 20q. A consequência dessas mutações, em última instância, é a criação de clones *displásicos* de precursores hematopoiéticos! Tais precursores displásicos têm **dificuldade de maturação**. Assim, a medula fica normo ou hiperclular, porém, repleta de **células displásicas**, isto é, células com morfologia aberrante (ex.: citoplasma desproporcional ao núcleo, hipossegmentação do núcleo de mielócitos, entre outras). Apesar de uma “medula cheia”, com a dificuldade de maturação ocorre apoptose de grande parte das células geradas e, com isso, surgem citopenias... Como o setor mais acometido é o eritroide, a manifestação mais comum é a **anemia**. As principais complicações são infecções bacterianas, já que alguns pacientes desenvolvem neutropenia, e a evolução para LMA (mutações adicionais podem transformar uma *displasia* em *neoplasia*). Apesar de não haver achados patognomônicos, a **biópsia de medula óssea** é o único exame capaz de confirmar o diagnóstico (veja a **Tabela 2**). É sempre importante excluir diagnósticos diferenciais como deficiência de B12 e/ou ácido fólico... A análise citogenética pode revelar mutações características e, com isso, corroborar o diagnóstico.

Os fatores prognósticos nas SMDs estão listados nos quadros abaixo:

#### Fatores de mau prognóstico:

- Mielodisplasia secundária (quimioterápicos)
- Maior percentual de blastos (> 5%) na medula
- Localização anormal dos precursores imaturos (ALIP)
- Displasia multilineagem e/ou múltiplas citopenias
- Imuno-histoquímica CD34+
- Deleção 7q, trissomia 8, monossomia 7

#### Fatores de prognóstico favorável:

- Menor percentual de blastos (< 5%) na medula
- Displasia apenas do setor eritroide, hemograma com anemia isolada
- Deleção 5q, deleção 20q

Em 1997, com o intuito de facilitar a identificação dos pacientes de maior risco, foi criado o IPSS (*International Prognostic Scoring System*) – **Tabela 5**. Como veremos adiante, esse *score* é de grande importância na seleção do tratamento adequado das mielodisplasias.

## T R A T A M E N T O

A escolha do tratamento de qualquer mielodisplasia se baseia num tripé:

- Idade do paciente.
- *Performance status*.
- Escore IPSS.

### SAIBA MAIS...

#### PERFORMANCE STATUS (PS)

É um instrumento extremamente utilizado em hematologia e oncologia, que serve para avaliar de forma bem simplificada o estado clínico do paciente. Um PS ruim (alto) normalmente contraindica tratamento quimioterápico. Veja a escala:

**PS 0:** Atividade normal.

**PS 1:** Sinais e sintomas de doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal.

**PS 2:** Fora do leito mais de 50% do tempo.

**PS 3:** No leito mais de 50% do tempo. Carece de cuidados mais intensivos.

**PS 4:** Restrito ao leito.

Com base na combinação de todos esses dados, escolheremos entre *cuidados de suporte*, *terapia de baixa intensidade* ou *alta intensidade*.

### Cuidados de Suporte

Indicados a todos os pacientes com SMD como terapia complementar. Pacientes com *performance status* ruim ou pacientes de baixo risco acima dos 60 anos devem receber **somente as medidas de suporte**. Estas consistem na transfusão de hemocomponentes, quando indicado, e no uso de quelantes de ferro nos pacientes politransfundidos (ex.: obrigatório a partir de 50 bolsas de hemácias), como profilaxia ou tratamento da sobrecarga de ferro. A *desferoxamina* é o quelante de ferro tradicionalmente utilizado pela via parenteral, mas hoje dispomos do *deferasirox*, que pode ser dado pela via oral.

A terapia com fatores de crescimento hematopoéticos também se inclui nesta classe. Alguns indivíduos (15-30%), especialmente aqueles com baixa necessidade de hemotransfusão e níveis séricos de eritropoetina abaixo de 200 U/ml, respondem à administração de *Eritropoetina Recombinante* (EPO). A associação de *G-CSF* (um fator estimulante de colônias de granulócitos) pode oferecer benefício adicional, não só por elevar a contagem de neutrófilos em pacientes neutropênicos como também por potencializar a resposta da série vermelha à EPO. Fatores de estimulação da síntese de plaquetas (agonistas do receptor de trombopoietina, como o *romiplostin* e o *eltrombopag*) podem reduzir a necessidade de transfusão de plaquetas e a ocorrência de sangramentos.

### Terapia de Baixa Intensidade

Normalmente recomendada a todos os pacientes com mais de 60 anos e bom *performance status*, **ou** pacientes com menos de 60 anos e risco baixo a intermediário-1. Consiste no uso de baixas doses de *Azacitidina*, quimioterápico citotóxico análogo das pirimidinas. Tal droga, quando em doses baixas, interfere na metilação do DNA (o que altera a expressão gênica e pode induzir a maturação celular), além de atrasar a progressão das SMDs para

Tab. 5

### IPSS

Variável	Score	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blastos na medula óssea (%)	< 5	5-10	-	11-20	21-30	
Cariótipo*	Favorável	Intermediário	Ruim	-	-	
Citopenias**	0/1	2/3	-	-	-	
Grupo de Risco	Pontuação					
Baixo	0					
Intermediário-1	0.5-1.0					
Intermediário-2	1.5-2.0					
Alto	2.5-3.5					

**Como Funciona?** O *score* é obtido somando os *scores* das três variáveis. De acordo com o valor da soma, o paciente será incluído em uma das quatro categorias de risco.

\* Definições de cariótipo:

Favorável: Normal; -Y; del (5q); del (20q)

Ruim: ≥ 3 anormalidades; mutação do cromossomo 7

Intermediário: Todos os outros

\*\*Definições de citopenia:

Céls. vermelhas: Hemoglobina < 10 g/dl

Céls. brancas: < 1800 neutrófilos/μL

Plaquetas: < 100,000 plaquetas/μL

LMA, aumentando, com isso, o tempo de sobrevivência. Reduz também a necessidade de transfusões repetidas... A **Decitabina** possui ação hematológica semelhante, porém, as evidências de ganho de sobrevivência e atraso no surgimento de LMA são menos contundentes...

### Terapia de Alta Intensidade e Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Pacientes de risco intermediário-2 e alto risco no IPSS, com até 60 anos e bom performance status, são os candidatos ideais à terapia de alta intensidade. O esquema quimioterápico de escolha é a combinação de citarabina + etoposídeo + idarrubicina, cujo objetivo é “preparar” a medula (aplasiando-a) para receber o **transplante de células-tronco hematopoiéticas** (antigo “transplante de medula óssea”).

Muitos pacientes não conseguem realizar o transplante devido à ausência de doadores compatíveis... Nestes, pode-se lançar mão da terapia de manutenção com citarabina + mitoxantrona. O uso de QT de intensidade reduzida pode permitir o transplante em pacientes com até 75 anos ou portadores de comorbidades, embora à custa de uma menor taxa de resposta em relação ao protocolo tradicional. *O transplante de células*

*tronco hematopoiéticas é a única chance de CURA da mielodisplasia, mas, devido ao alto risco inerente ao tratamento, reserva-se esta opção somente para casos bem selecionados!*

### Situações Especiais

A maioria dos pacientes refratários à terapia com fatores de crescimento hematopoiéticos, incluindo aqueles com grande necessidade de transfusões, respondem à *lenalidomida*, um análogo da talidomida com mecanismo de ação desconhecido. Sabemos que a lenalidomida pode restaurar o cariótipo normal em até 75% dos pacientes com a **síndrome de deleção 5q**, sendo a droga de escolha nestes casos.

O tratamento imunossupressor, como a combinação de globulina antitimócito e ciclosporina, também se mostrou uma opção terapêutica válida, particularmente em pacientes jovens (< 60 anos) com IPSS favorável e presença do antígeno de histocompatibilidade HLA-DR15. O anticorpo monoclonal antiCD52 (*Campath*) é igualmente útil nestes casos.

Estude a **Tabela 6**, que resume as principais recomendações para o tratamento das mielodisplasias:

Tab. 6 TRATAMENTO DAS MIELODISPLASIAS	
≤ 60 anos + bom PS + risco intermediário-2 ou alto	Terapia de alta intensidade + Tx células-tronco hematopoiéticas
≤ 60 anos + bom PS + risco intermediário-1 ou baixo	Terapia de baixa intensidade ou Medidas de suporte - <i>Opção (principalmente se HLA-DR15+):</i> Imunossupressão (globulina antitimócito + ciclosporina ou <i>Campath</i> )
≥ 60 anos + bom PS + risco intermediário-2 ou alto	Terapia de baixa intensidade
≥ 60 anos + bom PS + risco intermediário-1 ou baixo	Medidas de suporte ou Terapia de baixa intensidade
Síndrome de deleção 5q	Lenalidomida

### SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

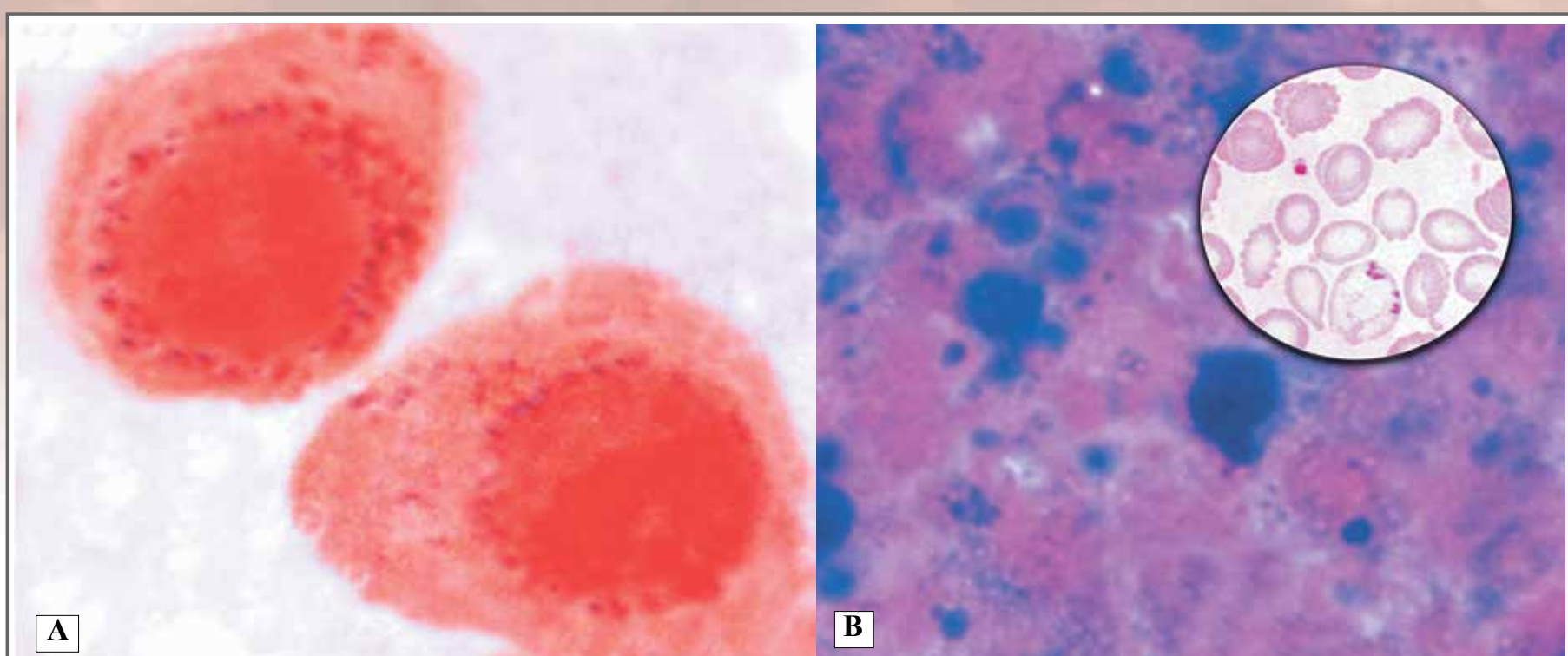
- Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
- Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2016.
- Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Roca, 2016.
- Fenaux P et al. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013 May 23;121(21):4280–6.
- Foran JM et al. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7 Suppl):S6–13.
- Kröger N. Allogeneic stem cell transplantation for elderly patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2012 Jun 14;119(24):5632–9.
- Lyons RM. Myelodysplastic syndromes: therapy and outlook. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7 Suppl):S18–23.
- Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
- Bridges, KR; Alcindor, T. Sideroblastic anemias. *Br J Haematol*, v. 116: p. 733-743. 2002.
- Estey, EH; Schrier, SL. Treatment and prognosis of the myelodysplastic syndromes. *UpToDate Online*. 2007.
- Molldrem, JJ; et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med*, v. 137: p. 156. 2002.
- Silverman, JR; et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*, v. 20: p. 2429. 2002.
- Bartram, CR. Molecular genetic aspects of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*, v. 33: p. 139-149. 1996.
- Park, DJ; Koeffler, HP. Therapy-related myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*, v. 33: p. 256-273. 1996.
- Mundle, S. Venugopal, P; Shetty, V; et al. The

- relative extend and propensity of CD34+ vs. CD34- cells to undergo apoptosis in myelodysplastic marrows. *Internation Journal of Haematology*, v. 9: p. 152-159. 1999.
18. Witherspoon, RP; Deeg, HJ. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia or myelodysplasia. *Haematologica*, v. 84: p. 1085-1087. 1999.
  19. Nösslinger, T; Reisner, R; Grüner, H; et al. Dysplastic versus proliferative CMML-a retrospective analysis of 91 patients from a single institution. *Leuk Res*, v. 25: p. 741-747. 2001.
  20. Vardiman, JW; Harris, NL; Brunning, RD. The World Health Organization classification of the myeloid neoplasm. *Blood*, v. 100: p. 2292-2302. 2002.
  21. List, A; Kurtin, S; Roe, DJ; et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *N Eng J Med*, v. 352: p. 549-557. 2005.
  22. Bowen, DT. Treatment strategies and issues in low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome (MST) patients. *Semin Oncol*, v. 32: S16-S23. 2005.
  23. de Witte, T; Oosterveld, M; Muus, P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Blood Rev*, v. 21: p. 49-59. 2007.
  24. Hofmann, WK; Koeffler, HP. Myelodysplastic syndrome. *Annu Rev Med*, v. 56: p. 1-16. 2005.
  25. List, A; Dewald, G; Bennett, J; et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Eng J Med*, v. 355: p. 1456-1465. 2006.
  26. Mano, H. DNA micro-array analysis of myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma*, v. 46: p. 9-14. 2006.
  27. Steensma, DP; Bennett, JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, v. 81: p. 104-130. 2006..
  28. Greenberg, PL. The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features. *Blood* 1983; 61:1035.
  29. Koeffler, HP, Golde, DW. Human preleukemia. *Ann Intern Med* 1980; 93:347.
  30. Noel, P, Solberg, LA Jr. Myelodysplastic syndromes. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1992; 12:193.
  31. Doll, DC, List, AF. Myelodysplastic syndromes. *West J Med* 1989; 151:161.
  32. Levine, EG, Bloomfield, CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992; 19:47.
  33. Rhoades, CP, Barker, WH. Refractory anemia: An analysis of one hundred cases. *JAMA* 1938; 110:794.
  34. Hamilton-Paterson, JL. Pre-leukemia anemia. *Acta Haematol* 1949; 2:309.
  35. Block, M, Jacobsen, LO, Bethard WF. Preleukemic acute human leukemia. *JAMA* 1953; 152:1018.
  36. Bjorkman, SE. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow. *Blood* 1956; 11:250.
  37. Rheingold, JJ, Kaufman, R, Adelson, E, et al. Smoldering acute leukemia. *N Engl J Med* 1963; 268:812.
  38. Miescher, PA, Farguet, JJ. Chronic myelomonocytic leukemia in adults. *Semin Hematol* 1974; 11:129.
  39. Geary, CG, Catovsky, D, Wiltshaw, E, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1975; 30:289.
  40. Zittoun, R. Annotation: Subacute and chronic myelomonocytic leukaemia: A distinct haematological entity. *Br J Haematol* 1976; 32:1.
  41. Dreyfus, B. Preleukemic states. I. Definition and classification. II. Refractory anemia with an excess of myeloblasts in the bone marrow (smoldering acute leukemia). *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells* 1976; 17:33.
  42. Bennett, JM, Catovsky, D, Daniel, MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33:451.
  43. Bennett, JM, Catovsky, D, Daniel, MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189.
  44. Aul, C, Gattermann, N, Schneider, W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; 82:358.
  45. Williamson, PJ, Kruger, AR, Reynolds, PJ, et al. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; 87:743.
  46. Weisdorf, DJ, Oken, MM, Johnson, GJ, Rydell, RE. Chronic myelodysplastic syndrome: short survival with or without evolution to acute leukaemia. *Br J Haematol* 1983; 55:691.
  47. Foucar, K, Langdon RM, 2d, Armitage, JO, et al. Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathologic analysis of 109 cases. *Cancer* 1985; 56:553.
  48. Vallespi, T, Torrabadella, M, Julia, A, et al. Myelodysplastic syndromes: A study of 101 cases according to the FAB classification. *Br J Haematol* 1985; 61:83.
  49. Juneja, SK, Imbert, M, Jouault, H, et al. Haematological features of primary myelodysplastic syndromes (PMDS) at initial presentation: A study of 118 cases. *J Clin Pathol* 1983; 36:1129.
  50. May, SJ, Smith, SA, Jacobs, A, et al. The myelodysplastic syndrome: Analysis of laboratory characteristics in relation to the FAB classification. *Br J Haematol* 1985; 59:311.
  51. Tricot, G, Vlietinck, R, Boogaerts, MA, et al. Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes: Importance of initial data on peripheral blood counts, bone marrow cytology, trephine biopsy and chromosomal analysis. *Br J Haematol* 1985; 60:19.
  52. Yunis, JJ, Rydell, RE, Oken, MM, et al. Refined chromosome analysis as an independent prognostic indicator in de novo myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986; 67:1721.
  53. Kuriyama, K, Tomonaga, M, Matsuo, T, et al. Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1986; 63:665.
  54. Knapp, RH, Dewald, GW, Pierre, RV. Cytogenetic studies in 174 consecutive patients with preleukemic or myelodysplastic syndromes. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:507.
  55. Gold, EJ, Conjalka, M, Pelus, LM, et al. Marrow cytogenetic and cell-culture analyses of the myelodysplastic syndromes: Insights to pathophysiology and prognosis. *J Clin Oncol* 1983; 1:627.
  56. Jacobs, RH, Cornbleet, MA, Vardiman, JW, et al. Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986; 67:1765.
  57. French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of the 4496 cases recorded during 1982-1983 and classified according to FAB criteria. *Groupe Francais de Morphologie Hematologique. Cancer* 1987; 60:1385.
  58. Beris, P. Primary clonal myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1989; 26:216.



59. Michels, SD, McKenna, RW, Arthur, DC, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: A clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 1985; 65:1364.
60. Bader-Meunier, B, Mielot, F, Tchernia, G, et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: Report of 49 patients from a French multicentre study. *French Society of Paediatric Haematology and Immunology. Br J Haematol* 1996; 92:344.
61. Hasle, H, Jacobsen, BB, Pedersen, NT. Myelodysplastic syndromes in childhood: A population based study of nine cases. *Br J Haematol* 1992; 81:495.
62. Tuncer, MA, Pagliuca, A, Hicsonmez, G, et al. Primary myelodysplastic syndrome in children: The clinical experience in 33 cases. *Br J Haematol* 1992; 82:347.
63. Passmore, SJ, Hann, IM, Stiller, CA, et al. Pediatric myelodysplasia: A study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood* 1995; 85:1742.
-

# ANEMIA SIDEROBLÁSTICA



**Fig. 1:** A) Aspirado de medula óssea revelando os típicos eritroblastos com grânulos de ferro perinucleares – os sideroblastos em anel; B) Biópsia de medula óssea evidenciando fartos depósitos de ferro e, em close, sangue periférico revelando os corpúsculos de Pappenheimer.

**A**nemia Sideroblástica (AS) representa um grupo de desordens heterogêneas que possuem como característica comum, além de anemia, a presença de **depósitos de ferro nas mitocôndrias dos eritroblastos**. Como vimos no capítulo de introdução às anemias, a mitocôndria “carregada” de ferro assume localização perinuclear nessas células vermelhas jovens, que recebem por isso o nome de **sideroblastos em anel (FIGURA 1A)**.

## PATOGÊNESE E FISIOPATOLOGIA

A patogênese das anemias sideroblásticas (independente da causa) tem como base um **distúrbio da síntese do heme, desde que não seja a carência de ferro**. Lembre-se de que o heme é formado pela incorporação do ferro (no seu estado de íon ferroso, ou  $Fe^{+2}$ ) à protoporfirina IX. Todo esse processo, desde a síntese da protoporfirina até a incorporação do ferro, ocorre no interior da mitocôndria dos eritroblastos. Deficiências enzimáticas ou defeitos mitocondriais podem prejudicar a síntese do heme. Duas consequências surgem nesse momento: (1) prejuízo à síntese de hemoglobina, levando à hipocromia e anemia; (2) acúmulo de ferro na mitocôndria. Veja o que acontece... Fisiologicamente, o heme inibe a captação de ferro pelo eritroblasto (um tipo de *feedback* negativo) – como pouco heme é formado, o ferro continua se acumulando cada vez mais na célula, culminando com a formação dos sideroblastos em anel.

O ferro mitocondrial acumulado é potencialmente lesivo ao eritroblasto, eventualmente levando à sua destruição na própria medula – um mecanismo chamado **eritropoiese ineficaz**. Isso explica o encontro de uma leve

hiperplasia eritroide na medula óssea, sem elevação da contagem de reticulócitos periférica. A anemia megaloblástica e as talassemias são outros exemplos de anemia relacionada à eritropoiese ineficaz.

A redução da síntese do heme, em conjunto com a eritropoiese ineficaz, estimula (por mecanismos desconhecidos) a absorção intestinal de ferro. Após vários anos, o paciente evolui com um estado de sobrecarga de ferro – chamado de hemossiderose ou hemocromatose. Para diferenciar da hemocromatose primária e da secundária a múltiplas transfusões, este tipo de sobrecarga corporal de ferro é denominada **Hemocromatose Eritropoiética**. É o mesmo fenômeno que ocorre nas talassemias... Por isso, grande parte da morbidade das anemias sideroblásticas (especialmente as hereditárias) vem da sobrecarga de ferro nos órgãos e tecidos, manifestando-se como hepatoesplenomegalia, lesão hepática e cardíaca.

**Finalmente, cabe uma pergunta: de onde vem o distúrbio na síntese do heme?** Não há um distúrbio único para todas as anemias sideroblásticas... Veja os exemplos...

**No tipo hereditário (ligado ao cromossomo X)**, há uma mutação na primeira enzima da síntese protoporfirínica – a *ALA sintase*. Essa enzima cataliza a reação limitante do processo: a síntese do ALA (ácido aminolevulínico), a partir da glicina e do succinil-CoA. Essa enzima tem como principal cofator a *vitamina B6* (sob a forma de piridoxal 5-fosfato). O mutante da ALA sintase só “funciona” quando altas doses (suprafisiológicas) de vitamina B6 são oferecidas ao paciente. Existe ainda um tipo de anemia sideroblástica hereditária causada por uma mutação na proteína *hABC7*, que auxilia a enzima ferroquelatase a incorporar o ferro ao heme.

Mais recentemente, foram descobertas anemias sideroblásticas hereditárias por herança autossômica, dominante e recessiva. O mecanismo dessas anemias ainda permanece desconhecido.

**No tipo adquirido idiopático**, não se conhece bem onde está o distúrbio na síntese do heme. Contudo, há fortes indícios de que mutações no DNA mitocondrial (lembre-se de que a mitocôndria também contém ácido nucleico) prejudicam a ação de uma enzima que converte o íon férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ) em íon ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ). O íon férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ) não consegue ser incorporado à protoporfirina IX. Tais mutações podem determinar outras consequências nas células hematopoiéticas da medula, provocando uma síndrome mielodisplásica, que pode fazer parte do contexto das anemias sideroblásticas adquiridas (ver capítulo anterior).

**No tipo adquirido reversível**, determinadas drogas ou distúrbios de oligoelementos podem atingir diretamente ou indiretamente a síntese do heme. O *etanol* é o principal exemplo... Essa substância pode: (1) interferir na interação entre a piridoxina (vitamina B6) e a ALA sintase; (2) inibir diversas enzimas da síntese protoporfírica; e (3) promover disfunção mitocondrial. Outras drogas implicadas são: *isoniazida*, *pirazinamida* e *cloranfenicol*. A *deficiência de cobre* provoca anemia sideroblástica, provavelmente pelo fato da enzima mitocondrial que converte  $\text{Fe}^{+3}$  em  $\text{Fe}^{+2}$  (citocromo oxidase) conter cobre em sua composição. As principais causas de deficiência de cobre na prática médica são nutrição parenteral total, gastrectomia e reposição desnecessária de *sais de zinco*. O excesso de zinco induz à formação de uma proteína intestinal (metalotioneína) capaz de quelar todo o cobre da dieta.

## QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Antes de descrevermos separadamente os tipos de anemia sideroblástica, vamos apresentar algumas características comuns a todos os tipos... Por exemplo, as hemácias circulantes, provenientes dos sideroblastos em anel da medula óssea, caracterizam-se por **microcitose** e **hipocromia**, o que reflete a produção inadequada de hemoglobina (existe pouco heme). Entretanto, o que frequentemente observamos na prática são duas populações de eritrócitos:

uma hipocrômica e microcítica e outra normocítica e, eventualmente, macrocítica. A isso denominamos **dimorfismo eritrocitário**. Esse dimorfismo (ou bimorfismo) pode ser identificado por um RDW aumentado, pela curva de anisocitose “bífida”, ou na própria hematoscopia do sangue periférico.

“Um momento! Afinal de contas, a anemia sideroblástica é micro ou macrocítica?” Na verdade, a anemia sideroblástica se caracteriza por apresentar, no esfregaço de sangue periférico, tanto hemácias microcíticas quanto macrocíticas – ocorre que, na forma herdada de doença, predominam os micrócitos (típica redução do VGM), enquanto que, na forma adquirida, geralmente predominam os macrócitos (aumento do VGM). Os macrócitos são decorrentes da eritopoiese acelerada dos eritroblastos não afetados pela doença, por estímulo da eritropoietina.

Um outro aspecto importante é a cinética do ferro. Como há um estímulo à absorção intestinal de ferro, ele se acumula no organismo (hemocromatose eritropoiética). Como consequência, teremos **ferro sérico alto** ( $> 150 \mu\text{g/dl}$ ), ferritina sérica normal alta ou alta ( $> 100\text{-}200 \text{ ng/ml}$ ), TIBC normal e saturação de transferrina alta (30-80%).

### Quando devemos suspeitar da presença de anemia sideroblástica?

Guardem esta dica, especialmente para as provas: devemos suspeitar de anemia sideroblástica sempre quando houver a coexistência paradoxal de **hipocromia** com **ferro sérico alto**, saturação da transferrina elevada e ferritina elevada. As talassemias (major e intermedia) também podem determinar esse padrão. Uma eletroforese de hemoglobina pode excluir esta última entidade.

### O que são os corpúsculos de Pappenheimer?

Em alguns pacientes com AS, as hemácias circulantes podem reter as mitocôndrias sideróticas por um breve período. Nesses casos, um esfregaço de sangue periférico identifica precipitados de ferro conhecidos como corpúsculos de *Pappenheimer* (**FIGURA 1B**). *Note: os sideroblastos em anel aparecem no aspirado de medula; enquanto os corpúsculos de Pappenheimer, no sangue periférico.*

Tab.1

## FORMAS DE ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

HEREDITÁRIA	<i>Herança ligada ao X</i>
	<i>Herança autossômica dominante</i>
	<i>Congênita – síndrome de Pearson</i>
ADQUIRIDA	<i>Idiopática pura</i>
	<i>Associada à mielodisplasia, doenças mieloproliferativas e quimioterapia</i>
	<i>Alcoolismo</i>
	<i>Drogas (isoniazida, pirazinamida, cloranfenicol)</i>
	<i>Deficiência de cobre (nutricional, toxicidade pelo zinco)</i>
	<i>Hipotermia</i>

## Como confirmar o diagnóstico?

Só há uma forma: **aspirado de medula óssea (mielograma)**, pelo encontro de mais de 15% de eritroblastos do tipo Sideroblastos em Anel. Este achado é sempre confirmatório...

### SAIBA MAIS...

O diagnóstico de anemia sideroblástica nos pacientes com anemia ferropriva coexistente pode ser extremamente difícil, pois, nessa situação, os níveis séricos de ferro e ferritina não estão elevados como deveriam estar, e a medula óssea, por estar depletada de ferro, pode não revelar os sideroblastos em anel. Diante da suspeita clínica dessa coexistência, devemos fazer a reposição de ferro e, quando o hematócrito estiver subindo, repetir o exame de medula óssea.

## 1- ANEMIA SIDEROBLÁSTICA HEREDITÁRIA

Apesar de ser menos comum do que as formas adquiridas, a anemia sideroblástica assume uma grande importância clínica, pela sua potencial reversibilidade com o tratamento, na forma hereditária (altas doses de piridoxina) e adquirida reversível, e pela sua semelhança laboratorial com a anemia ferropriva (microcitose e hipocromia). Perceba que uma “confusão” diagnóstica poderá ser fatal: **a reposição de sulfato ferroso para um paciente com anemia sideroblástica, além de não corrigir a anemia, pode acelerar o processo de hemocromatose (ou hemossiderose), culminando em doença grave, com risco de óbito por arritmia ou disfunção miocárdica.**

Esta anemia é mais comum em *homens* (herança ligada ao X), tal como a hemofilia e o daltonismo. O grau de anemia é variável, podendo ser leve, moderada ou grave (Hb < 7 g/dl). Os casos leves a moderados podem ser descobertos somente na idade adulta, já quando existe hemossiderose, representada por hepatoesplenomegalia ao exame físico. A anemia é microcítica (o VCM podendo chegar na faixa entre 50-60 fL) e hipocrômica, com intensa anisocitose (aumento do RDW) e poiquilocitose. Os casos mais graves podem evoluir com as lesões orgânicas da hemossiderose (cardiomiopatia, cirrose hepática, hiperpigmentação, *diabetes mellitus* secundário). Mulheres heterozigotas podem apresentar uma leve anemia ou apenas uma curva de anisocitose “bífida” no hemograma.

Nem toda anemia sideroblástica hereditária é de herança ligada ao X. Existem casos de comprovada herança autossômica dominante e recessiva. Nesse caso, não há preferência de sexo. Existe um tipo relacionado à porfíria eritropoiética, pela deficiência da enzima ferroquelatase. Nessa doença, pode haver tanto a anemia sideroblástica (pela redução da síntese

do heme) quanto lesões cutâneas de porfíria (fotossensibilidade), pelo acúmulo de protoporfirina. Uma forma muito rara de AS é a *síndrome de Pearson*, resultante de um distúrbio mitocondrial congênito. Trata-se de uma síndrome bastante grave que cursa com anemia severa na infância relacionada à insuficiência exócrina do pâncreas. Na maioria dos casos, as crianças não sobrevivem além dos dois a três anos de idade.

## 2- ANEMIA SIDEROBLÁSTICA ADQUIRIDA IDIOPÁTICA

Há grandes indícios de que a anemia sideroblástica adquirida idiopática seja uma desordem mielodisplásica. Este conceito foi estabelecido no capítulo anterior, mas vamos rever alguns pontos importantes... Após uma mutação de um clone progenitor hematopoiético (que pode ser a própria célula-tronco) ou eritroide, este ganha uma “vantagem proliferativa” sobre as outras células da hematopoiese normal. Portanto, um grupo de células derivadas do mesmo clone começa a se sobressair na medula óssea. O que caracteriza uma síndrome mielodisplásica é o fato de este clone ser “defeituoso” – neste caso com um distúrbio na síntese do heme.

Estes pacientes geralmente são adultos de meia-idade ou idosos (raramente jovens e crianças), sem preferência de sexo. A anemia é leve a moderada, lentamente progressiva até um grau de estabilidade (o paciente mantém aquele hematócrito por longos anos). Também existe hemocromatose eritropoiética, justificando o achado de hepatoesplenomegalia em 1/3 a 1/2 dos casos.

O hemograma mostra anemia *normocítica* ou levemente *macrocítica*. Pode ser normocrômica ou hipocrômica. A macrocitose vem do predomínio dos macrócitos sobre os micrócitos no sangue periférico, dentro de uma população eritrocitária dimórfica. Os micrócitos são derivados dos sideroblastos em anel, enquanto que os macrócitos são provenientes de progenitores normais, mas que possuem um tempo de maturação reduzido num ambiente de hiperplasia eritroide medular (níveis aumentados de eritropoietina).

Podemos dividir os pacientes com AS adquirida idiopática em dois subgrupos:

(1) “**Anemia sideroblástica pura**”, em que as demais alterações displásicas medulares são inexistentes.

(2) “**Forma verdadeiramente mielodisplásica**”, também chamada de “anemia refratária com sideroblastos em anel”, nas quais a displasia medular é encontrada em sua forma típica.

Na primeira, a sobrevida média é semelhante à da população hígida e a chance de transformação leucêmica é praticamente nula. Na segunda, a sobrevida média está reduzida e há risco para transformação leucêmica (em torno de 5%).

### 3- ANEMIA SIDEROBLÁSTICA ADQUIRIDA REVERSÍVEL

**Alcoolismo:** a anemia associada ao alcoolismo geralmente tem inúmeras causas. A presença de sideroblastos em anel geralmente não se constitui em causa isolada, entretanto pode ocorrer em 25-30% dos alcoólatras, sobretudo na presença de desnutrição. Anemia é geralmente macrocítica. É importante termos em mente que a lesão medular ainda persiste por 7-10 dias após a interrupção do uso do álcool.

**Outras Causas:** a incidência de AS associada ao uso de *isoniazida* e, eventualmente, de *pirazinamida* é fato extremamente raro. A INH age no metabolismo da piridoxina, além de inibir diretamente a atividade da ALA sintetase. A evidência laboratorial da anemia pode ocorrer a partir do 1º mês de uso até o 10º mês. A anemia geralmente é microcítica e hipocrômica. O *cloranfenicol*, mesmo em concentrações terapêuticas, pode inibir diretamente a eritropoiese e levar ao surgimento de sideroblastos em anel na medula óssea. Este último efeito se deve à sua ação inibitória sobre a ALA sintetase. A anemia induzida pela deficiência de cobre (ou intoxicação pelo zinco) costuma ser grave. É caracteristicamente microcítica e hipocrômica.

## TRATAMENTO

### Como tratar a anemia sideroblástica?

A princípio, existem duas preocupações: (1) correção da anemia; e (2) correção ou prevenção da hemocromatose (hemossiderose).

No primeiro caso, um conceito deve ser passado: a anemia sideroblástica hereditária (especialmente aquela ligada ao X) é corrigida em **40-60%** dos casos pela reposição de doses suprafisiológicas de **piridoxina (vitamina B6)**. A dose proposta é de 100-200 mg/dia por três meses. Após 2-3 semanas de tratamento, já é observada reticulocitose no sangue periférico.

A anemia sideroblástica adquirida idiopática não costuma responder a nenhum tratamento. A resposta aos androgênios é muito discreta e inconsistente. Alguns pacientes com baixa necessidade de hemotransfusões e níveis séricos de eritropoetina abaixo de 200 U/ml respondem à administração de **Eritropoetina (EPO)** recombinante. Nos pacientes refratários à EPO sozinha, a associação de *G-CSF* (um fator estimulante de colônias de granulócitos) pode oferecer benefício adicional.

Em relação à hemocromatose eritropoiética, o paciente deve ser acompanhado pela sua *ferritina sérica*. Caso esse parâmetro esteja superior a 500 ng/ml, está indicada a terapia para reduzir o acúmulo corporal de ferro. Quando a anemia é leve (Hg > 9 g/dl), o método escolhido pode ser a **flebotomia repetida**. Nos casos mais graves, refratários, ou com anemia moderada ou grave, indicamos o quelante de

ferro **desferoxamina** (por via parenteral). A dose recomendada é de 40 mg/kg/dia (SC em infusão contínua).

*A esplenectomia é contraindicada nas anemias sideroblásticas, pelo alto risco de eventos tromboembólicos no pós-operatório. Não se sabe bem o mecanismo...*

## 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. Bridges, KR; Alcindor, T. Sideroblastic anemias. *Br J Haematol*, v. 116: p. 733-743. 2002.
8. Aul, C, Gattermann, N, Schneider, W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; 82:358.
9. Estey, EH; Schrier, SL. Treatment and prognosis of the myelodysplastic syndromes. *UpToDate Online*. 2007.
10. Molldrem, JJ; et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med*, v. 137: p. 156. 2002.
11. Silverman, JR; et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*, v. 20: p. 2429. 2002.
12. Bartram, CR. Molecular genetic aspects of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*, v. 33: p. 139-149. 1996.
13. Park, DJ; Koeffler, HP. Therapy-related myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*, v. 33: p. 256-273. 1996.
14. Mundle, S. Venugopal, P; Shetty, V; et al. The relative extend and propensity of CD34+ vs. CD34- cells to undergo apoptosis in myelodysplastic marrows. *Internation Journal of Haematology*, v. 9: p. 152-159. 1999.
15. Witherspoon, RP; Deeg, HJ. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia or myelodysplasia. *Haematologica*, v. 84: p. 1085-1087. 1999.
16. Nösslinger, T; Reisner, R; Grüner, H; et al. Dysplastic versus proliferative CMML-a retrospective analysis of 91 patients from a single institution. *Leuk Res*, v. 25: p. 741-747. 2001.
17. Vardiman, JW; Harris, NL; Brunning, RD. The World Health Organization classification of the myeloid neoplasm. *Blood*, v. 100: p. 2292-2302. 2002.
18. List, A; Kurtin, S; Roe, DJ; et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *N Eng J Med*, v. 352: p. 549-557. 2005.
19. Bowen, DT. Treatment strategies and issues in low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome (MST) patients. *Semin Oncol*, v. 32: S16-S23. 2005.

20. de Witte, T; Oosterveld, M; Muus, P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Blood Rev*, v. 21: p. 49-59. 2007.
  21. Hofmann, WK; Koefler, HP. Myelodysplastic syndrome. *Annu Rev Med*, v. 56: p. 1-16. 2005.
  22. List, A; Dewald, G; Bennett, J; et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Eng J Med*, v. 355: p. 1456-1465. 2006.
  23. Mano, H. DNA micro-array analysis of myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma*, v. 46: p. 9-14. 2006.
  24. Steensma, DP; Bennett, JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, v. 81: p. 104-130. 2006..
  25. Greenberg, PL. The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features. *Blood* 1983; 61:1035.
  26. Koefler, HP, Golde, DW. Human preleukemia. *Ann Intern Med* 1980; 93:347.
  27. Noel, P, Solberg, LA Jr. Myelodysplastic syndromes. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1992; 12:193.
  28. Doll, DC, List, AF. Myelodysplastic syndromes. *West J Med* 1989; 151:161.
  29. Levine, EG, Bloomfield, CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992; 19:47.
  30. Rhoades, CP, Barker, WH. Refractory anemia: An analysis of one hundred cases. *JAMA* 1938; 110:794.
  31. Hamilton-Paterson, JL. Pre-leukemia anemia. *Acta Haematol* 1949; 2:309.
  32. Block, M, Jacobsen, LO, Bethard WF. Preleukemic acute human leukemia. *JAMA* 1953; 152:1018.
  33. Bjorkman, SE. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow. *Blood* 1956; 11:250.
  34. Rheingold, JJ, Kaufman, R, Adelson, E, et al. Smoldering acute leukemia. *N Engl J Med* 1963; 268:812.
  35. Miescher, PA, Farguet, JJ. Chronic myelomonocytic leukemia in adults. *Semin Hematol* 1974; 11:129.
  36. Geary, CG, Catovsky, D, Wiltshaw, E, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1975; 30:289.
  37. Zittoun, R. Annotation: Subacute and chronic myelomonocytic leukaemia: A distinct haematological entity. *Br J Haematol* 1976; 32:1.
  38. Dreyfus, B. Preleukemic states. I. Definition and classification. II. Refractory anemia with an excess of myeloblasts in the bone marrow (smoldering acute leukemia). *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells* 1976; 17:33.
-

# Cap. 6

ANEMIA APLÁSICA



# ANEMIA APLÁSICA

Tab. 1

CAUSAS DE PANCITOPENIA

DOENÇAS PRIMÁRIAS DA MEDULA ÓSSEA	APLASIA SECUNDÁRIA A DOENÇAS SISTÊMICAS
Anemia Aplásica Idiopática Anemia Aplásica Secundária Anemia Aplásica Congênita (Anemia de Fanconi e outras) Disceratose Congênita Mielodisplasias Pancitopenia autoimune idiopática Hemoglobinúria Paroxística Noturna Mielofibrose Idiopática (Metaplasia Mieloide Agnoscênica) Leucemia Aguda Aleucêmica Mieloma Múltiplo Tricoleucemia Linfo-histiocitose hemofagocítica	Anemia por ocupação medular (“Mielofítica”) <i>Linfomas</i> <i>Carcinoma Metastático</i> <i>Tuberculose disseminada</i> <i>Sarcoidose</i> Anemia Megaloblástica Hiperesplenismo Lúpus Eritematoso Sistêmico Infecção Bacteriana ou Viral grave SIDA (mielodisplasia relacionada ao HIV)

**A** pesar do nome, a “anemia” aplásica é uma doença marcada pelo surgimento de **pancitopenia**, isto é, redução das três séries de células hematológicas da periferia: hemácias, leucócitos e plaquetas.

Existem diversas causas de pancitopenia (**Tabela 1**) ou mesmo de bicitopenia (redução de duas séries), e dificilmente um médico não irá se deparar com um paciente pancitopênico em algum momento de sua vida profissional.

A anemia aplásica está entre as principais causas de pancitopenia, devendo, portanto, ser bem conhecida, pois pode acometer pacientes jovens numa forma grave e com letalidade alta, caso a terapia definitiva não seja administrada. Com o advento da terapia imunossupressora (globulina antitimócito – ATG – associada à ciclosporina) e, especialmente, com o transplante de células-tronco hematopoiéticas, o prognóstico a curto e longo prazos e até mesmo a cura da doença podem ser alcançados em um grande número de pacientes.

## DEFINIÇÃO

A anemia aplásica é definida como o estado de pancitopenia associado a uma biópsia de medula óssea acelular ou hipocelular, contendo **menos de 30%** do espaço medular ocupado por células hematopoiéticas. O restante da medula contém apenas células adiposas (medula óssea amarela).

## EPIDEMIOLOGIA

Existe uma distribuição etária bifásica na incidência de anemia aplásica. *O maior pico ocorre entre a segunda e a terceira décadas de vida, e um segundo pico é observado em idosos.* Uma incidência maior em países asiáticos é relatada

em estudos populacionais. Essa maior incidência em asiáticos parece se dever aos hábitos de vida naqueles países, uma vez que orientais que migram para o ocidente apresentam incidência de aplasia medular similar a das populações ocidentais... Não há preferência por sexo.

No Brasil, a incidência anual é de 2,4 casos por milhão, similar às grandes nações ocidentais. A baixa renda e o contato com derivados da sulfonamida constituem fatores de risco independentes.

## ETIOLOGIA

A anemia aplásica pode ser classificada em **adquirida** ou **hereditária** (referente à síndrome de Fanconi e à disceratose congênita). Nos próximos parágrafos, falaremos apenas das formas *adquiridas* de aplasia medular.

Em cerca de 50% dos casos a anemia aplásica adquirida não tem causa conhecida: é a chamada anemia aplásica/hipoplásica *idiopática*. No restante, a aplasia da medula se relaciona a algum fator desencadeante, que pode ser: (1) radiação ionizante; (2) benzeno ou outros produtos químicos (ex.: inseticidas); (3) uma série de drogas, especialmente cloranfenicol, fenilbutazona e quimioterápicos citotóxicos; (4) infecções virais do tipo hepatite não-A/não-B/não-C (o agente desta forma de hepatite ainda é desconhecido), mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr) ou infecção pelo HIV; (5) reação transfusional enxerto *versus* hospedeiro; e (6) outros fatores, como fasciite eosinofílica, transplante hepático na hepatite fulminante etc.

A **radiação ionizante** age produzindo grandes quantidades de radicais livres derivados do O<sub>2</sub>, que promovem a desestruturação ou quebra das cadeias de DNA. As células que se multiplicam constantemente, como as células



da medula óssea, trato gastrointestinal e pele, são as mais suscetíveis. A exposição pode ser de várias formas: radioterapia com doses superiores a 2,5 Gy (Gy = Grey; 1 Gy = 100 rads), sem a devida proteção da medula, acidentes nucleares, radiação proveniente dos serviços de radiodiagnóstico ou radioterapia, caso não seja feito um controle adequado da dose de exposição permitida.

O **benzeno** é um derivado do petróleo, utilizado como solvente em diversas indústrias. Uma concentração atmosférica maior do que 1 ppm já traz risco de anemia aplásica, mielodisplasia ou leucemia aguda. Os trabalhadores expostos ao benzeno frequentemente apresentam alterações no hemograma, apesar de apenas raramente evoluírem com o quadro clássico de anemia aplásica. A principal alteração hematológica induzida pelo benzeno é a anemia, seguida pela trombocitopenia.

As **drogas** que podem causar aplasia de medula são classificadas em dois grupos: (1) *drogas regularmente aplasiantes*, em que a aplasia de medula é dose-dependente – são os agentes citotóxicos, utilizados em quimioterapia; e (2) *drogas ocasionalmente aplasiantes*, em que a aplasia ocorre de forma dose-independente, isto é, trata-se de uma “idiosincrasia” (reação inesperada). Neste último grupo, a droga mais importante é o cloranfenicol. Apesar de frequentemente ocorrer anemia ou pancitopenia discretas durante o tratamento com cloranfenicol, reversíveis com a sua suspensão, em cerca de 1/60.000 casos o paciente evolui tardiamente (meses após) para uma anemia aplásica grave e irreversível, geralmente fatal. Por esse motivo, o cloranfenicol não é mais utilizado como antibiótico de primeira escolha para nenhum tipo de infecção. Embora ainda não esteja totalmente estabelecido, o colírio de cloranfenicol tem sido incriminado em alguns casos isolados de aplasia medular relatados na literatura (algo em torno de 1/500.000 casos). Outras drogas incriminadas são: *fenilbutazona, sulfonamidas, fenitoína, carbamazepina, sais de ouro, salicilatos, inibidores da ECA, diclofenaco, fenotiazinas*, etc.

Cerca de 5% dos casos de aplasia grave de medula podem ser atribuídos à *Hepatite Viral Aguda*, geralmente na fase de convalescência (1-2 meses após o quadro hepático), acometendo mais jovens do sexo masculino. Curiosamente, quase sempre as sorologias para hepatite A, B e C são negativas. Trata-se aparentemente de um novo vírus da hepatite (não-A, não-B, não-C, não-G). A infecção pelo vírus Epstein-Barr e pelo HIV são causas raras de aplasia medular.

A *doença do enxerto versus hospedeiro associada à hemotransfusão*, que pode ocorrer após a infusão de hemocomponentes em receptores imunodeficientes, e a *fasciíte eosinofílica*, uma rara doença do colágeno em que ocorre enduração dolorosa dos tecidos subcutâneos, são causas imunológicas de aplasia de medula. A *Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN)*,

doença que será descrita com maiores detalhes na próxima apostila, pode induzir aplasia medular em pacientes portadores da doença há muitos anos. Curiosamente, anos após o tratamento de uma anemia aplásica de qualquer etiologia e da recuperação das contagens hematológicas, é possível o surgimento de HPN por uma eventual seleção de clones defeituosos com o tratamento.

Há relatos de casos de anemia aplásica iniciada durante a gravidez. Em algumas pacientes, houve regressão espontânea do quadro ao término da gestação. Nestas pacientes, a aplasia sempre retorna em gestações subsequentes. O mecanismo fisiopatogênico permanece um mistério.

## PATOGÊNESE

A anemia aplásica ocorre geralmente devido a uma lesão da célula-tronco (*stem cell*) – **injúria tipo I**. A aplasia idiopática, a anemia de Fanconi, a lesão por radiação ionizante, benzeno e cloranfenicol são exemplos deste mecanismo. Outras drogas e as infecções virais provavelmente acometem os progenitores mais tardios, isto é, que já sofreram algum grau de maturação – **injúria tipo II**. Em qualquer dos dois tipos, o mecanismo de injúria parece ser de natureza autoimune, dependente de linfócitos T ricos em interferon-gama. A resposta ao tratamento imunossupressor corrobora tal impressão. O interferon-gama é uma citocina capaz de induzir apoptose nas células progenitoras da medula óssea...

## APLASIAS CONGÊNTAS

### 1- ANEMIA DE FANCONI

Trata-se de uma doença genética, com herança autossômica recessiva, que se caracteriza por uma forte “instabilidade genômica”, isto é, o DNA das células é suscetível a quebras e translocações. Esses pacientes desenvolvem uma anemia aplásica severa associada a uma série de anomalias congênitas: polegares anômalos ou ausentes, baixa estatura (nanismo), manchas café com leite na pele, anomalias renais (ex.: rim pélvico, hipoplasia renal), microcefalia, retardo mental. Também há *risco aumentado de câncer*, especialmente de cabeça e pescoço e leucemias. Nem todas as anomalias estão presentes em determinado paciente, pois a expressão fenotípica da doença é variável. A aplasia de medula geralmente se manifesta por volta dos sete anos de idade. *O diagnóstico é dado na presença das manifestações clínicas típicas ou por estudos de cariótipo, revelando “quebras cromossômicas”, quando o material é cultivado em um meio contendo diepoxibutano*. O uso de androgênios nestes pacientes tem tido bons resultados, no entanto, a melhor chance de cura é o **transplante de células-tronco hematopoiéticas**. Mesmo os pacientes que respondem ao tratamento continuam com risco aumentado de câncer não hematológico...

## 2- DISCERATOSE CONGÊNITA

É uma rara síndrome hereditária, de herança autossômica dominante ou recessiva, caracterizada por anormalidades ungueais, hiperpigmentação, leucoplasia das mucosas e anemia aplásica. O retardo de crescimento também é comum.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico da anemia aplásica é semelhante ao de uma leucemia aguda, caracterizado pela tríade: (1) **astenia**; (2) **hemorragia**; (3) **febre**. Os sintomas de anemia dependem, além de sua gravidade, do seu tempo de instalação. A indisposição física, a fadigabilidade e o cansaço aos esforços predominam. O sangramento espontâneo ou causado por pequeno trauma é consequência da plaquetopenia, sendo esperado quando a contagem de plaquetas se reduz abaixo de  $10.000/\text{mm}^3$ . O tipo de sangramento reflete um distúrbio da hemostasia primária: sangramento gengival, epistaxe, menorragia, petéquias e equimoses. Eventualmente, pode ocorrer hemorragia digestiva e, mais raramente, um AVE hemorrágico.

A febre é secundária à neutropenia, que se associa às infecções bacterianas ou fúngicas. O paciente neutropênico é propenso a infecções por bactérias Gram-negativas, como *Pseudomonas*; bactérias Gram-positivas, como o *S. aureus*, e fungos dos gêneros *Candida* e *Aspergillus*. Lesões do tipo faringoamigdalite (angina de Plaut-Vincent), abscesso perirretal e celulite não são incomuns. Contudo, como as principais células necessárias para desenvolver uma reação inflamatória estão depletadas, é comum a febre por bacteremia sem o encontro de um foco infeccioso.

O exame físico pode revelar palidez cutâneo-mucosa, petéquias na pele ou conjuntivas, equimoses, sangramento gengival ou algum sinal de infecção.

A presença de **hepatoesplenomegalia** não é esperada, devendo sugerir outro diagnóstico (ex.: leucemia aguda).

## LABORATÓRIO

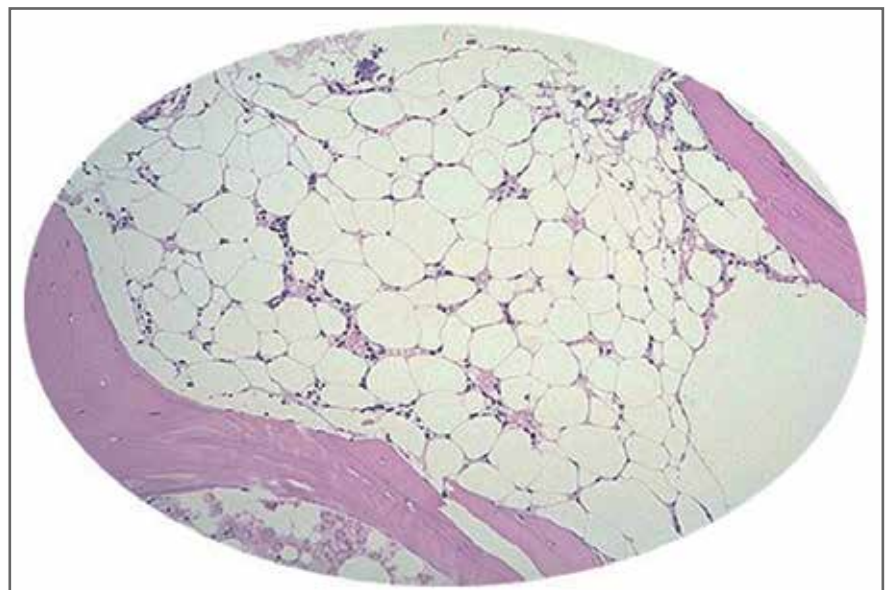
A pancitopenia é a regra. A anemia geralmente é moderada ou grave, sendo frequentes valores de hematócrito abaixo de 25%. A anemia pode ser **normocítica** ou **macrocítica**. A macrocitose é comum, porém, os valores do VCM são inferiores a 115 fL. A plaquetometria pode estar baixa ou muito baixa, na maioria das vezes  $< 50.000/\text{mm}^3$  e algumas vezes  $< 10.000/\text{mm}^3$ . A contagem de leucócitos está reduzida, variando de  $150/\text{mm}^3$  a  $1.500/\text{mm}^3$ . O diferencial da série branca revela predomínio de linfócitos, com queda expressiva de neutrófilos. Consideramos neutropenia quando temos neutrófilos  $<$

$1.000/\text{mm}^3$  e neutropenia grave quando temos neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ . Portanto, é fundamental que calculemos o número de neutrófilos utilizando o percentual de segmentados + bastões sobre o número total de leucócitos. O esfregaço do sangue periférico é “inocente”, mas é um exame importantíssimo para afastar diagnósticos diferenciais! O encontro de *blastos* indica leucemia aguda, e o encontro de granulócitos jovens e eritroblastos ou hemácias nucleadas (*leucoeritroblastose*) indica uma anemia por ocupação medular (“mieloftise”). O aspirado de medula geralmente é aquoso, revelando hipocelularidade, com predomínio de linfócitos ou ausência de células nucleadas.

## CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

A confirmação do diagnóstico de anemia aplásica é feita pela **biópsia de medula óssea** (e não pelo aspirado ou mielograma!), que irá revelar menos de 30% do espaço medular ocupado por células e o restante ocupado por tecido adiposo (**FIGURA 1** – a medula está “seca”). Eventualmente, podem ser encontradas algumas “ilhas” de hematopoiese entremeadas em áreas acelulares. As células predominantes são os linfócitos e os mastócitos.

*Em pacientes jovens, com menos de 20 anos, é recomendável a pesquisa de quebras cromossômicas no sangue periférico, em um meio contendo diepoxibutano, para excluir a possibilidade de anemia de Fanconi, que, às vezes, se manifesta sem os outros comemorativos (manchas café com leite, retardo mental e de crescimento...).*



**Fig. 1:** Observe a escassez de células hematopoiéticas na biópsia de medula óssea de um paciente com anemia aplásica. Os grandes espaços “vazios” representam a substituição do tecido hematopoiético normal por tecido adiposo (a gordura, no entanto, é dissolvida durante a preparação da lâmina, e por isso não está visível neste corte histológico).

### SAIBA MAIS...

O diagnóstico diferencial entre anemia aplásica e mielodisplasia com medula hipocelular pode ser um desafio: a presença, na medula óssea, de atipias celulares abundantes e de ALIP (Abnormal Localization of Immature Precursors), bem como o estudo citogenético positivo para as mutações descritas no capítulo 5, falam a favor de mielodisplasia.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O prognóstico da anemia aplásica não tratada é bastante sombrio. Cerca de 25% evolui de forma agressiva e fulminante, com sobrevida média de quatro meses. Os demais casos evoluem progressivamente para o óbito, com uma sobrevida média em cinco anos de 30%. Apenas 10% apresenta uma evolução favorável, com recuperação completa ou parcial da função medular.

Os principais determinantes do prognóstico são a idade e a contagem de células hematológicas. Considera-se **aplasia grave** quando pelo menos dois dos seguintes critérios são encontrados: (1) reticulocitopenia  $< 20.000/\text{mm}^3$  ou  $< 1\%$  na contagem corrigida; (2) plaquetas  $< 20.000/\text{mm}^3$ ; (3) neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ . Considera-se **aplasia muito grave** quando a neutropenia é inferior a  $200/\text{mm}^3$ .

Felizmente, com a terapia atual, a sobrevida em cinco anos pode chegar a **90%** em alguns casos, especificamente aqueles pacientes mais jovens ( $< 30$  anos) e que são candidatos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Esses pacientes podem atingir a cura! A suspensão do fator incriminado como causa da aplasia é obrigatória. Assim, suspensão de medicamentos, cessação imediata da exposição ao benzeno e interrupção da gravidez (por antecipação do parto ou abortamento) fazem parte da terapia na anemia aplásica!

Podemos dividir o tratamento da anemia aplásica em duas partes: (1) terapia de suporte; e (2) terapia definitiva:

### 1- TERAPIA DE SUPORTE

Os pacientes se apresentam ao médico, como já descrito, com uma pancitopenia grave, com sintomas de *anemia* (fraqueza, cansaço), *plaquetopenia* (sangramento) e/ou *neutropenia* (infecção). A terapia de suporte, portanto, consiste fundamentalmente na transfusão de hemoderivados conforme a necessidade, bem como no tratamento da *síndrome de neutropenia febril*. Maiores detalhes sobre estes assuntos serão encontrados nas apostilas 4 (transfusão de hemocomponentes) e 3 (neutropenia febril) do bloco de Hematologia do MEDCURSO.

Antes de prosseguirmos, vale ressaltar um fato importantíssimo... Um estudo demonstrou que pacientes que recebem transfusão de concentrado de hemácias três dias antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas têm sobrevida significativamente inferior aos que recebem transfusões após o transplante (80% *versus* 45%). A transfusão de hemácias ativa o sistema imunológico do receptor contra antígenos do grupo HLA. O uso do filtro de leucócitos reduziu a incidência desta complicação, pois são os leucócitos presentes na bolsa de hemácias as principais fontes para a *aloimunização* contra o HLA (maiores detalhes em Hemato 4).

Sendo assim, **na suspeita de anemia aplásica (devido a uma possível necessidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas) só devemos realizar a transfusão de hemácias quando for estritamente necessário**, isto é, na presença de sintomas graves atribuídos à anemia! Medidas como a suspensão dos ciclos menstruais com anticoncepcionais nas mulheres em idade reprodutiva devem ser consideradas, visando uma menor necessidade de transfusões.

### 2- TERAPIA DEFINITIVA

#### *Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas*

Diante do diagnóstico confirmado de anemia aplásica grave ou muito grave, devemos primeiramente nos perguntar: “*este paciente é um potencial candidato ao transplante de células-tronco hematopoiéticas?*”.

Se o paciente for jovem (idade  $< 40$  anos, especialmente  $< 30$  anos) e tiver irmãos, a resposta é sim. O sangue do paciente e seus parentes de primeiro grau (pais, filhos, irmãos) devem ser colhidos para a tipagem sanguínea e HLA. Se houver um doador HLA compatível (a chance é de cerca de 30%), o tratamento de escolha é o transplante. A faixa etária ideal, isto é, com os melhores resultados, é  $< 30$  anos. Nos pacientes entre 20-40 anos, primeiro se faz uma terapia “condicionante” com globulina antitimócito e ciclofosfamida, com o objetivo de “aplasiar por completo” a medula. Em seguida, com a M.O. Já despovoada, são “semeadas” as células-tronco (o transplante em si), que vão recolonizar “do zero” a medula. No pós-transplante, prescreve-se a associação ciclosporina + metotrexate para prevenir a doença do enxerto *versus* hospedeiro, uma das principais complicações do tratamento. As taxas de sobrevida a longo prazo ultrapassam 80% em condições ideais, especialmente nos pacientes com  $< 30$  anos que não foram hemotransfundidos nos três dias prévios ao transplante!

**Acima de 40 anos, o transplante não está indicado, pois os riscos de complicações são muito grandes.** As principais são: doença do enxerto *versus* hospedeiro, rejeição, má tolerância à terapia de ablação medular.

Em pacientes sem doadores totalmente compatíveis, para os quais a terapia imunossupressora (que veremos em seguida) não surtiu efeito, vem sendo empregado o transplante de células-tronco hematopoiéticas de doador parcialmente compatível, com relativo sucesso. As taxas de resposta giram em torno de 30-50%... Isso está longe do sucesso obtido com doadores totalmente compatíveis, mas é bem superior à sobrevida dos pacientes em terapia de suporte isolada.

#### *Terapia Imunossupressora*

Nos pacientes não candidatos ao alotransplante, o tratamento deve ser iniciado com o esquema:

**1- Globulina antitimócito (ATG), por via venosa, em infusão lenta. Existem dois tipos: ATG de cavalo (dose: 40 mg/kg/dia por quatro dias) e ATG de coelho (dose: 3,5 mg/kg/dia por cinco dias). A ATG de cavalo é considerada mais eficaz do que a de coelho (maior taxa de resposta e maior sobrevida).**

+

**2- Ciclosporina, começar com a dose de 6 mg/kg/dia, por via oral, ajustando-a em seguida para manter níveis séricos entre 200-400 ng/ml. O tratamento é mantido, em média, por seis meses.**

A ATG, na verdade, é um anticorpo que se liga à superfície dos linfócitos T humanos, levando à sua destruição, enquanto a ciclosporina é um potente imunossupressor de linfócitos T (muito utilizada em transplantes de órgãos sólidos). Para reduzir os efeitos adversos da ATG (hipersensibilidade, doença do soro, anafilaxia), alguns hematologistas associam metilprednisolona no início do tratamento.

Com a terapia imunossupressora otimizada, cerca de **60-70%** apresentam boa resposta. Desses pacientes, 1/3 normaliza as contagens hematológicas, e neste grupo a sobrevida em cinco anos chega aos 90%. Os 2/3 restantes respondem apenas parcialmente e mantêm citopenias, embora sem necessidade transfusional. Nesse último grupo, a sobrevida é menor, da ordem de 50%. Nos pacientes não responsivos (30-40%), pode-se tentar o resgate com transplante de células-tronco hematopoiéticas de doador parcialmente compatível, mas o prognóstico, em geral, é muito ruim.

## APLASIA ERITROIDE ISOLADA

É uma patologia menos comum do que a anemia aplásica propriamente dita, na qual apenas a série eritrocítica apresenta-se depletada. Estes pacientes cursam apenas com anemia, sem plaquetopenia ou leucopenia. O prognóstico é muito melhor quando comparado ao da anemia aplásica. Uma série de etiologias está por trás desta desordem.

A infecção pelo *parvovírus B19* (parvovirose) é uma causa importante de aplasia eritroide pura *transitória*. Esse é o vírus do eritema infeccioso, uma doença exantemática que acomete crianças. No adulto, pode causar uma síndrome febril leve com poliartralgia/poliartrite. Os pacientes costumam desenvolver uma anemia de leve a moderada, embora mais raramente a aplasia eritroide possa ser intensa. A medula óssea pode mostrar pronormoblastos gigantes com inclusões virais, muito sugestivos da doença. O curso geralmente é autolimitado, não causando maiores problemas. No entanto, quando se instala em pacientes com anemia

hemolítica crônica (ex.: esferocitose hereditária, anemia falciforme) leva a uma anemia grave, a chamada *crise aplásica*, de caráter transitório. O que caracteriza a crise aplásica é a combinação de queda súbita do hematócrito + reticulocitopenia. Em pacientes com imunodeficiência do tipo hipogamaglobulinemia, a parvovirose pode tornar-se crônica, levando à anemia permanente com necessidade de hemotransfusões repetidas.

O timoma pode estar relacionado a este tipo de aplasia, por mecanismos imunológicos. É uma síndrome muito rara, mas pode ser grave e se comportar como uma aplasia eritroide crônica que não responde à timectomia. Os imunossupressores têm sido utilizados com algum sucesso no tratamento. Doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, raramente podem causar aplasia eritroide pura, bem como alguns tumores malignos, como os linfomas. Uma forma congênita também é descrita: a **síndrome de Diamond-Blackfan**, que se caracteriza por uma anemia normo ou macrocítica, associada a altos níveis de adenosina-deaminase nas células vermelhas, e hemoglobina F, tudo isso na presença de uma medula com elementos eritroides ausentes ou bastante depletados...

Uma forma de aplasia eritroide pura que vem sendo cada vez mais relatada é aquela relacionada ao uso de eritropoetina humana recombinante. Alguns pacientes desenvolvem *anticorpos anti-eritropoetina*, bloqueando a ação fisiológica deste importante fator estimulador da síntese de hemácias.

O tratamento da aplasia eritroide isolada consiste na remoção do fator desencadeante, se possível (ex.: timoma, drogas, câncer). Portadores de hipogamaglobulinemia cronicamente infectados pelo parvovírus B19 se beneficiam de imunoglobulina humana endovenosa. Para os demais casos (ausência de fator desencadeante identificável), o tratamento é semelhante ao da anemia aplásica, combinando globulina antitimócito (ATG) + ciclosporina. A forma relacionada ao uso de eritropoetina humana recombinante têm sido experimentalmente tratada com anticorpo monoclonal anti-CD20 (*Rituximab*).

## SÍNDROME DE SCHWACHMAN-DIAMOND

É raro distúrbio autossômico recessivo constituído pela tríade: (1) baixa estatura; (2) insuficiência pancreática; e (3) neutropenia. Mais de 1/3 dos pacientes evolui para anemia aplásica, mielodisplasia ou LMA até os 30 anos de idade. O tratamento consiste na administração contínua de G-CSF. Nos pacientes que evoluem para aplasia medular, a única opção curativa é o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

## 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. Crabol Y et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2013 Apr;56(7):968–77.
7. Olnes MJ et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):11–19.
8. Dezern AE et al. Clinical management of aplastic anemia. *Expert Rev Hematol*. 2011 Apr;4(2):221–30.
9. Eapen M. Allogeneic transplantation for aplastic anemia. *Hematology*. 2012 Apr;17(Suppl 1):S15–7.
10. Rauff B et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Virology*. 2011 Feb 28;8:87–92.
11. Scheinberg P et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):430–8.
12. Scheinberg P et al. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012 Aug 9;120(6):1185–96.
13. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
14. Bridges, KR; Alcindor, T. Sideroblastic anemias. *Br J Haematol*, v. 116: p. 733-743. 2002.
15. D'Andrea, AD; Grompe, M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nat Rev Cancer*, v. 3: p. 23. 2003.
16. Fisch, P; Handgretinger, R; Schaefer, HE. Pure red cell plasia. *Br J Haematol*, v. 111: p. 1010. 2000.
17. Young, NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med*, v. 136: p. 534-536. 2002.
18. Young, NS; Brown, KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*, v. 350: p. 586-597. 2004.
19. Young, NS; Maciejewski, JP. Aplastic anemia. In Hoffman, R; Benz, EJ; Shattil, SJ; Furie, B; Cohen, HJ; Silberstein, LE; McGlave, P – *Hematology: basic principles and practice*, 3a ed. New York. Churchill Livingstone/Hacourt Brace. 2000, p. 297-331.
20. Nishimura, J; Kanakura, Y; Ware, RE; et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*, v. 83: 193-207. 2004.
21. Marsh, JC; Ball, SE; Darbyshire, P; et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol*, v. 123: p. 782-801. 2003.
22. Tichelli, A; Socie, G; Henry-Amar, M; et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European group for blood and marrow transplantation severe aplastic anemia working party. *Ann Intern Med*, v. 130: p. 193-201. 1999.
23. Robbins, GK. Fever in the neutropenic adult patient with cancer. *UpToDate Online*. 2007.
24. Tichelli, A; Socie, G; Marsh, J; et al. Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med*, 137: p. 164-172. 2002.
25. Frickhofen, N; Heimpel, H; Kaltwasser, JP; et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*, v. 101: p. 1236-1242. 2003.
26. Young, NS; Calado, RT; Scheinberg, P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*, v. 108: p. 2509-2519. 2006.
27. Brodsky, RA; Jones, RJ; Aplastic anemia. *Lancet*, v. 365: p. 1647-1652. 2005.
28. Federman, N; Sakamoto, KM. The genetic basis of bone marrow failure syndromes in children. *Mol Genet Metab*, v. 86: p. 100-109. 2005.
29. Kahl, C; Leisenring, W; Deeg, HJ; et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anemia: a long-term follow-up. *Br J Haematol*, v. 130: p. 747-751. 2005.
30. Lipton, JM; Aatsidaftos, E; Zyskind, I; Vlachos, A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan anemia registry. *Pediatr Blood Cancer*, v. 46: p. 558-564. 2006.
31. Yamaguchi, H; Calado, RT; Ly, H; et al. Mutations in TERT the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med*, v. 352: p. 1413-1424. 2005.
32. Young, NS. Aplastic anaemia. *Lancet* 1995; 346:228.
33. Wallerstein, RO, Condit, PK, Kasper, CK, et al. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 1969; 208:2045.
34. Jacobson, LO, Marks, EK, Gaston, EO, et al. Role of the spleen in radiation injury. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 70:7440.
35. Ford, CE, Hamerton, JL, Barnes, DWH, Lautes, JF. Cytologic identification of radiation chimeras. *Nature* 1956; 177:452.
36. Till, JE, McCulloch, EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res* 1961; 14:213.
37. Jurashova, V, Tkadlicek, L. Character of primary and secondary colonies of hematopoiesis in the spleen of irradiated mice. *Nature* 1965; 206:951.
38. Baum, CM, Weissman, IL, Tsukamoto, AS, et al. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:2804.
39. Brugger, W, Heimfeld, S, Berenson, RJ, et al. Reconstitution of hematopoiesis after high-dose chemotherapy by autologous progenitor cells generated ex vivo. *N Engl J Med* 1995; 333:283.
40. Goss, JA, Schiller, GJ, Martin, P, et al. Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26:865.
41. Wolport, MJ, Hubbard, WN, Hughes, GRV. Reversal of aplastic anemia secondary to systemic lupus by high dose intravenous cyclophosphamide. *Br Med J* 1982; 285:769.
42. Nissen, C. The pathophysiology of aplastic anemia. *Semin Hematol* 1991; 28:313.
43. Oosterkamp, HM, Brand, A, Kluin-Nelemans, JC, Vandenbroucke, JP. Pregnancy and severe aplastic anemia: Causal relation or coincidence?

- Br J Haematol* 1998; 103:315.
44. D'Andrea, AD, Grompe, M. *Molecular biology of Fanconi anemia: Implications for diagnosis and therapy. Blood* 1997; 90:1725.
45. Clarke, AA, Marsh, JW, Gordon-Smith, EC, Rutherford, TR. *Molecular genetics and Fanconi anemia: New insights into old problems. Br J Haematol* 1998; 103:287.
46. Li, Y, Youssoufian, H. *MxA overexpression reveals a common genetic link in four Fanconi anemia complementation groups. J Clin Invest* 1997; 100:2873.
-



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 – A morfologia da hemácia auxilia no diagnóstico diferencial das anemias. Assinale a alternativa em que ambas as anemias são hipocrômicas e microcíticas:

- Microesferocitose e alfatalassemia.
- Anemia ferropriva e betatalassemia.
- Talassemia beta e anemia falciforme.
- Deficiência de G6PD e anemia ferropriva.
- Microesferocitose e deficiência de G6PD.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

2 – Lactente de 13 meses, dá entrada no pronto-socorro com febre e tosse há 3 dias, sendo diagnosticada broncopneumonia. O hemograma mostrou: hemoglobina: 4,5 g/dl; hematócrito: 14%; Volume Corpuscular Médio (VCM): 68 fl; Concentração de Hemoglobina Média (HCM): 22%; glóbulos brancos: 16.000/mm<sup>3</sup> (6% bastões, 56% segmentados, 0% eosinófilos, 0% basófilos, 34% linfócitos, 4% monócitos); plaquetas: 800.000/mm<sup>3</sup>. Antecedentes pessoais: recém-nascido a termo, peso ao nascimento: 2.300 gramas, recebeu leite materno até o final do 1º mês de vida, sem outras intercorrências. Mãe não fez pré-natal. Nega uso de medicamentos ou vitaminas desde o nascimento. A principal hipótese diagnóstica, além da broncopneumonia é:

- Microesferocitose.
- Anemia falciforme.
- Anemia ferropriva.
- Leucemia.
- Anemia aplástica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ**

3 – Paciente com pancitopenia apresentando degeneração combinada da medula espinhal, com degeneração do sistema cordonal posterior e do trato piramidal. Para este indivíduo, deve-se investigar uma condição precursora da síndrome neurológica. A resposta mais provável para o caso é:

- Anemia ferropriva.
- Doença de Parkinson.
- Leucemia mieloide crônica.
- Deficiência de cobalamina.
- Lúpus eritematoso sistêmico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ**

4 – Pré-escolar, 2 anos, sexo feminino, apresenta diagnóstico de anemia por deficiência de ferro, sendo prescrito sulfato ferroso - 5 mg/kg/dia de ferro elementar. O parâmetro laboratorial mais específico para aquele diagnóstico e o parâmetro laboratorial de resposta mais precoce ao tratamento são, respectivamente:

- Ferritina e reticulócitos.
- Ferritina e hematócrito.
- Ferro sérico e hemoglobina.
- Ferro sérico e reticulócitos.
- Saturação de transferrina e hemoglobina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL MUNICIPAL DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS – SP**

5 – A pagofagia (compulsão por chupar gelo) é sugestiva de que alteração hematológica?

- Anemia por *deficit* de ácido fólico.
- Anemia ferropriva.
- Anemia por *deficit* de vitamina B12.
- Deficiência de eritropoetina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE LIMEIRA – SP**

6 – Qual das situações abaixo comumente NÃO é causa de anemia com VCM > 100 fl?

- Abuso de álcool.
- Mielodisplasia.
- Hipotireoidismo.
- Anemia sideroblástica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1) HOSPITAL****NACIONAL DO CÂNCER – RJ**

7 – As causas de anemias podem ser diferenciadas em dois grandes grupos de acordo com os mecanismos que dão origem a elas, podendo ser divididas em hipoproliferativas ou hiperproliferativas. Assinale abaixo a assertiva que contém uma causa de anemia hipoproliferativa.

- Esferocitose hereditária.
- Anemia carencial.
- Hiperesplenismo.
- Sangramento agudo evidente.

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



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG**

8 – Paulo, 35 anos, apresenta quadro clínico de anemia. O esfregaço sanguíneo revelou hemácias microcíticas e hipocrômicas. Qual das alternativas abaixo demonstra o mecanismo da anemia?

- Índices hematimétricos, VCM, HCM, CHCM.
- Contagem de reticulócitos.
- Dosagem da ferritina.
- Dosagem da vitamina B12.
- Pesquisa do *Coombs* direto.

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



**ALIANÇA SAÚDE – PR**

9 – Caso clínico: dois anos de idade, masculino, branco, com histórico de prematuridade, alimentação inadequada (não come carne, poucas verduras e poucas frutas), hiporexia e astenia. Exame físico: palidez ++, anictérico, afebril. Abdome sem visceromegalias e sem outras alterações no exame físico. Hemograma: hemoglobina: 8 g/dl; hematócrito: 24%; volume corpuscular médio: 110 fl; hemoglobina corpuscular média: 26 pg; leucograma e plaquetas normais. O diagnóstico mais provável é:

- Anemia megaloblástica.
- Anemia aplástica.
- Anemia ferropriva.
- Leucemia linfocítica aguda.
- Leucemia mielocítica aguda.

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



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ – PR**

10 – Uma biópsia de medula óssea foi realizada como parte de um protocolo de estadiamento para um paciente com linfoma de Hodgkin. Apesar de não existir evidência de neoplasia na medula óssea, outros achados foram encontrados, incluindo uma relação mielóide/eritroide levemente aumentada. Séries vermelha e branca morfológicamente normais. A coloração do azul da Prússia mostra uma quantidade de ferro corado em grande intensidade em macrófagos medulares. O he-

mograma mostrou uma HB: 10,8 g/dl, mas as hemácias estavam nos valores de referência. A morfologia das hemácias não apresentava alterações. Estes achados são consistentes com:

- Anemia de doença crônica.
- Anemia sideroblástica.
- Talassemia.
- Anemia por deficiência de ferro.
- Anemia mielofítica.

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



**FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL**

11 – Você está atendendo em uma Unidade Básica de Saúde e recebe uma mãe trazendo seu filho de 1 ano para consultar dizendo que o menor tem falta de apetite e está muito pálido. A imunização está em dia e sua alimentação atual é leite com arrozina. Não refere outras queixas. Ao exame apresenta bom estado geral, eupneico, hidratado, afebril. Palidez cutâneo-mucosa (+++/4+). Ouvido, nariz e garganta normais. AC = bulhas normofonéticas e normorrítmicas. AP = Pulmões limpos. Abdome flácido, sem megalias. Genitais e membros inferiores sem alterações. Qual a principal hipótese diagnóstica?

- Anemia de doenças crônicas.
- Anemia megaloblástica.
- Anemia ferropriva.
- Anemia macrocítica.
- Anemia falciforme.

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



**COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

12 – A carência nutricional de ferro afeta o desenvolvimento mental de 40 a 60% das crianças. Assinale a alternativa com as principais alterações bioquímicas encontradas na depleção de ferro SEM anemia:

- Hgb, VCM, RDW normais; ferro sérico e ferritina baixos.
- Hgb, ferro sérico e ferritina baixos; RDW e VCM normais.
- Hgb, ferro sérico, ferritina e VCM baixos; RDW normal.
- Hgb, VCM normais; RDW elevado; ferro sérico e ferritina baixos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

13 – Mulher, 52 anos, no período de climatério, queixa-se de cansaço em suas atividades diárias, sem outros sintomas. O exame clínico é normal, exceto pelas mucosas discretamente hipocoradas. O hemograma mostra hemoglobina = 10 g/dl; hematócrito = 31%; VCM = 76 fl; ferritina = 10 ng/ml; ferro = 60 µg/dl e capacidade total de ligação do ferro = 420 µg/dl. O procedimento necessário para o diagnóstico da síndrome anêmica é:

- Investigar presença de sangue oculto nas fezes e o trato digestivo.
- Solicitar ureia e creatinina para o diagnóstico de insuficiência renal.
- Solicitar TSH, pois é comum hipotireoidismo em mulheres nesta faixa etária.
- Iniciar sulfato ferroso e acompanhar com hemograma seriado.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ – CE**

14 – Mulher de 65 anos de idade, T.U.E., acompanhada por sua médica de família, com a seguinte lista de problemas crônicos: Chega com resultado de hemograma solicitado na consulta anterior:

PROBLEMA	DATA DE IDENTIFICAÇÃO
1 - Depressão	13/03/1990
2 - <i>Diabetes Mellitus</i>	05/12/1992
3 - Fumante	22/02/1965

hemácias: 5.100.000/mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 10,3 g/dl; hematócrito: 34,7%; VCM: 85 fl; HCM: 27 pg; CHCM: 33 g/dl; RDW: 11.2%; HDW: 2.6 g/dl. Diante dos dados informados, qual é a principal hipótese diagnóstica a se considerar?

- Anemia normocítica por insuficiência renal crônica.
- Anemia microcítica por deficiência de ferro.
- Anemia hemolítica intrínseca.
- Anemia megaloblástica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIEVANGÉLICA DE ANÁPOLIS – GO**

15 – De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), anemia é um problema de saúde pública global, que afeta a capacidade laborativa e a qualidade de vida de cerca de 2 bilhões de pessoas, sendo que a deficiência de ferro é responsável por 75% dos casos de anemia. O achado laboratorial esperado na anemia ferropriva é:

- Capacidade total de ligação do ferro à transferrina aumentada.

- Macrocitose.
- RDW diminuído.
- Índice de saturação da transferrina maior que 55%.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO JULIÃO – MS**

16 – O primeiro exame laboratorial a se alterar na anemia ferropriva é:

- Ferro sérico.
- Capacidade de ligação do ferro.
- Ferritina.
- Saturação da transferrina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PARÁ SANTARÉM – PA**

17 – Lactente de 3 meses, sexo masculino, cor branca, nascido a termo, peso de nascimento: 2.600 g. Em tratamento para toxoplasmose congênita, em aleitamento materno exclusivo. Desenvolvimento neuropsicomotor: sustenta a cabeça e apresenta sorriso social. Em consulta ambulatorial de puericultura, devido a dados de anamnese e palidez cutâneo-mucosa ++/4+, o médico solicitou hemograma com os resultados obtidos citados abaixo: hemoglobina: 9,0; hematócrito: 27; VCM: 110; núcleos dos neutrófilos plurisegmentados; normocromia com anisocitose. Diante do caso clínico exposto, a etiologia da anemia é:

- Anemia fisiológica do lactente.
- Anemia por deficiência de ácido fólico.
- Anemia por erro inato do metabolismo.
- Anemia por falta de profilaxia com ferro elementar.
- Anemia falciforme.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – PB**

18 – Mulher, 65 anos, portadora de hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto, em uso regular de levotiroxina 150 mcg/dia, com quadro de adinamia progressiva com palidez cutâneo-mucosa ao exame. Ausência de hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia. Negava sangramentos. Hemograma evidenciou hemácias de 2.200.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 7,2 g/dl, hematócrito de 36%, leucócitos de 2.200/mm<sup>3</sup> e plaquetas de 98.000/mm<sup>3</sup>. Contagem de reticulócitos de 20.000/mm<sup>3</sup>. TSH e T4 livre normais. DHL = 1.220 UI/L e bilirrubina indireta de 1,9 mg/dl. Considerando os aspectos descritos, o achado mais provável na hematoscopia desta paciente será:

- Células em lágrima.
- Esquizócitos.
- Neutrófilos hiperlobulados.
- Blastos com bastonetes de Auer.
- Corpos de Howell-Jolly.

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



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

19 – A anemia na doença crônica é uma manifestação que pode estar associada a várias condições, tais como: neoplasias, infecções, doenças autoimunes, *diabetes mellitus* etc. Nos achados laboratoriais, pode-se encontrar, EXCETO:

- Ferro sérico e transferrina baixos.
- A transferrina sempre está elevada nesta condição.
- Saturação da transferrina reduzida.
- Precursosores eritroides com redução dos sideroblastos, na medula óssea.
- A anemia costuma ser de intensidade leve a moderada.

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



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC**

20 – Paciente do sexo masculino, 56 anos, apresenta quadro de anemia. Queixa-se de fraqueza, tontura e sensação de formigamento nos pés. O hemograma revela hemoglobina de 10 g/dl, volume corpuscular médio de 108 fl, leucometria e contagem de plaquetas dentro da normalidade e hipersegmentação de neutrófilos. Apresenta história de internação hospitalar prévia devido a trauma abdominal, tendo sido submetido a laparotomia exploradora e ressecção cirúrgica de íleo terminal. Não apresenta outras comorbidades e nega consumo de álcool. Assinale a alternativa CORRETA, que apresenta, respectivamente, a hipótese diagnóstica mais provável e o tratamento mais apropriado para a condição.

- Anemia ferropriva – Sulfato ferroso por via oral.
- Anemia perniciosa – Vitamina B12 por via oral.
- Anemia por deficiência de folato – Ácido fólico por via oral.
- Anemia por deficiência de vitamina B12 – Vitamina B12 por via parenteral.
- Anemia multicausal – Ácido fólico, vitamina B12 e sulfato ferroso por via oral.

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



**FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA**  
**HOSPITAL DE CIRURGIA – SE**

21 – Uma jovem de 18 anos se consulta no ambulatório da residência médica com história de fadiga, dispneia aos esforços e relata vontade recente de “chupar gelo”. Informa que seu período menstrual tem se prolongado por 7 dias com fluxo sanguíneo elevado. Ao exame físico, podem-se notar mucosas hipocoradas, leve taquicardia e exame do abdome normal. Traz um resultado de hemograma cuja hemoglobina foi 9,0 g/dl e hematócrito de 26%. Volume corpuscular médio de 76 (normal de 82 a 100). Qual das alternativas abaixo apresenta o (s) teste (s) diagnóstico (s) com maior acurácia para o problema da paciente?

- Contagem de reticulócitos.
- Ferritina sérica.
- Saturação de transferrina.

- Eletroforese de hemoglobina.
- Aspirado ou biópsia de medula óssea com pesquisa das reservas de ferro.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 2)



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE**  
**FEDERAL DO TOCANTINS – TO**

22 – Paciente chega ao pronto atendimento com quadro de palidez intensa, astenia e queda do estado geral. Sem outras queixas. Antecedente de realização de cirurgia bariátrica. Hemograma apresentando anemia moderada hipocrômica, microcítica com anisocitose, leucócitos normais e plaquetas levemente aumentadas. Estável hemodinamicamente. Baseado no quadro acima qual a principal hipótese diagnóstica e conduta indicada?

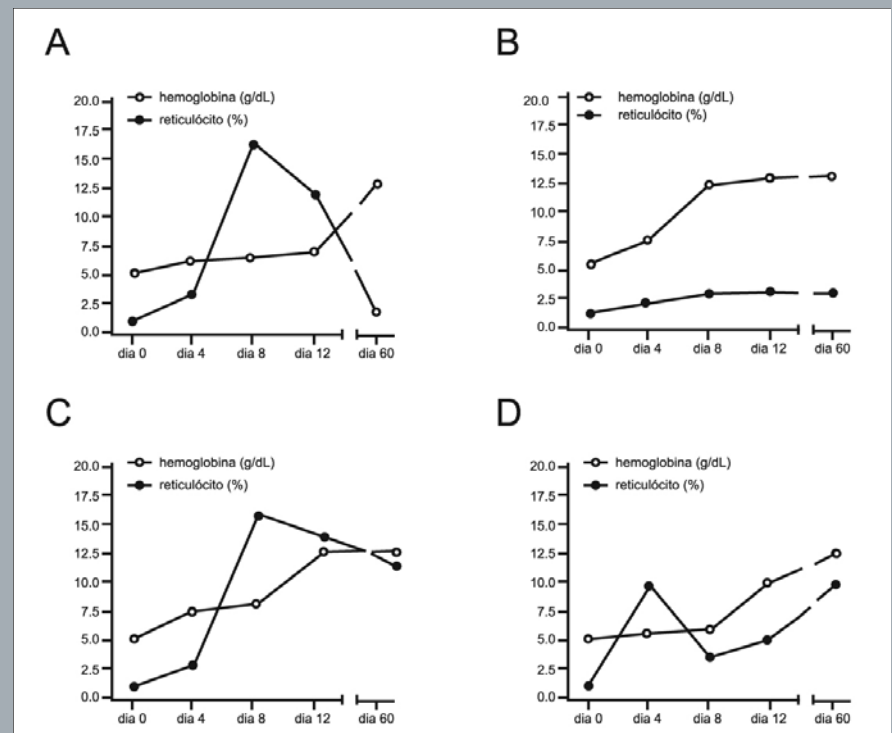
- Anemia ferropriva; reposição de ferro oral.
- Anemia ferropriva; reposição de ferro parenteral.
- Anemia megaloblástica; reposição parenteral de vitamina B12.
- Anemia ferropriva; transfusão de concentrado de hemácias.
- Anemia megaloblástica; reposição de ácido fólico.

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



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

23 – Mulher, 45 anos, queixa-se de fraqueza há três meses, com piora nos últimos 15 dias. Antecedente de cirurgia bariátrica há cinco anos. Exame físico: palidez cutâneo-mucosa moderada, sem outras alterações significativas. Hemograma: Hb: 5 g/dl; VCM: 111 fl; leucócitos:  $4,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; neutrófilos:  $3,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Cianocobalamina 5.000 mcg intramuscular 1x/dia durante 7 dias, a seguir 1x/semana durante 7 semanas, a seguir 1x/mês. Qual é o gráfico que melhor representa a resposta hematológica esperada?



- VER IMAGEM.
- VER IMAGEM.
- VER IMAGEM.
- VER IMAGEM.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

24 – Mulher, 35 anos, G3P2(C2)A0, idade gestacional = 29 semanas. Refere antecedente de cirurgia bariátrica há 14 meses. Faz pré-natal regularmente, com tratamento para anemia com sulfato ferroso (800 mg/dia) desde as 16 semanas. Exames laboratoriais às 28 semanas de gestação: Hb = 10,5 g/dl; VCM = 110 fl; leucócitos = 3.200/mm<sup>3</sup>; com presença de neutrófilos hipersegmentados; plaquetas = 150.000/mm<sup>3</sup>. A causa da anemia é:

- a) Deficiência de cobalamina.
- b) Deficiência de tiamina.
- c) Deficiência de niacina.
- d) Deficiência de piridoxina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PEDRO ERNESTO – RJ**

25 – Mãe leva sua filha de oito anos à consulta ambulatorial com queixa de baixa estatura, informando que a menina come pouco e frequentemente queixa-se de náuseas. Ao exame físico, o pediatra constatou a baixa estatura, *Z-score* -3 de estatura para a idade, e notou palidez cutâneo-mucosa ao que solicitou hemograma de urgência, o qual mostrou: Hm = 2,51; Hb = 7,4; Ht = 21,1; VCM = 90 e RDW = 13%. Esse resultado sugere anemia por:

- a) Hemólise.
- b) Carência de B12.
- c) Doença crônica.
- d) Carência de ferro.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA  
DE SÃO PAULO – SP**

26 – Mulher de 52 anos encaminhada ao ambulatório de hematologia para investigar causa de anemia que vem apresentando há oito meses. Considerando os exames diagnósticos e os diferentes tipos de anemia, assinale a alternativa com a correlação CORRETA:

- a) Ferritina diminuída: talassemia beta menor.
- b) Saturação de transferrina normal: anemia ferropriva.
- c) Ferro sérico normal: anemia ferropriva.
- d) Transferrina sérica diminuída ou normal: anemia de doença crônica.
- e) Contagem de reticulócitos diminuída: talassemia beta menor.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 2)****FACULDADE DE MEDICINA  
DE PETRÓPOLIS – RJ**

27 – Em relação às anemias aplásicas, pode-se afirmar que:

- a) A irradiação corporal total aguda excedendo 70 a 100 cGy pode induzir anemia aplásica persistente.
- b) Independente da dose, a exposição aguda a benzeno associa-se ao desenvolvimento de anemia aplásica



e leucemias.

c) Anticonvulsivantes e diuréticos são listados como causa de anemia aplásica induzida por drogas.

d) Vírus Epstein-Barr e vírus da hepatite C podem suprimir a eritropoiese, induzindo aplasia secundária.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

28 – H.M., sexo feminino, 42 anos, comparece ao ambulatório relatando fraqueza. Foram solicitados exames laboratoriais que evidenciaram anemia (Hb = 10,2 mg%). À anamnese e ao exame físico, não foi evidenciada nenhuma alteração. Dentre as opções abaixo, assinale a MELHOR conduta:

- a) Solicitar pesquisa de sangue oculto nas fezes.
- b) Prescrever sulfato ferroso por via oral.
- c) Prescrever ferro por via parenteral.
- d) Solicitar endoscopia digestiva alta e colonoscopia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG**

29 – Jorge, 45 anos, apresenta ao hemograma hemoglobina de 8.0 g/dl e hematócrito de 29%. O esfregaço periférico apresenta eritrócitos hipocrômicos e microcíticos. Dos exames laboratoriais abaixo, qual não se relaciona com o mecanismo de anemia do paciente?

- a) Ferritina.
- b) Capacidade de fixação do ferro.
- c) Eletroforese de hemoglobina.
- d) Índice de saturação de ferro.
- e) Ferro sérico.

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

30 – 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. Diante do quadro apresentado, indique o significado clínico do RDW.



**Questão discursiva**

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO RIO GRANDE DO SUL – RS**

31 – A deficiência de ferro é a carência nutricional mais prevalente no mundo, causando importantes problemas de saúde na infância. No diagnóstico laboratorial de anemia ferropriva na criança, considerando-se o 1º estágio da doença em que ocorre depleção de estoques de ferro no organismo, o hemograma mostrará:

- Hemoglobina diminuída, Volume Corpuscular Médio (VCM) diminuído, ferro sérico baixo e ferritina diminuída.
- Hemoglobina normal, VCM aumentado, ferro sérico baixo e ferritina diminuída.
- Hemoglobina diminuída, VCM normal, ferro sérico baixo e ferritina diminuída.
- Hemoglobina normal, VCM normal, ferro sérico normal e ferritina diminuída.
- Hemoglobina normal, VCM diminuído, ferro sérico baixo e ferritina diminuída.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR**

32 – Paciente de 32 anos procura assistência médica devido à anemia secundária à hipermenorreia. Qual dos achados laboratoriais abaixo NÃO é compatível com esse quadro?

- Ferritina: 10 ng/ml.
- Volume Corpuscular Médio (VCM): 74 fl.
- Concentração hemoglobínica corpuscular média: 30%.
- Vitamina B12: 424 pg/ml.
- RDW: 13,5%.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL**

33 – A deficiência de ferro em lactentes e crianças maiores, acompanha-se clinicamente de todos os sinais e sintomas, EXCETO:

- Irritabilidade.
- Geofagia.
- Hipertrofia das papilas gustativas.
- Anorexia.
- Palidez.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS – AM**

34 – Qual o possível diagnóstico?

Homem de 55 anos procura atendimento médico no ambulatório Araújo Lima, informa que tem se sentido mal, relata astenia, às vezes, soluços, “tique nervoso”, e que ao escrever sente sua mão tremendo. Trouxe hemograma com Hto = 26% e Hb = 6,8. Sua urina é “normal”. É diabético há 15 anos.

- Anemia ferropriva.
- Neuropatia a esclarecer. Encaminhar ao neurologista.
- Anemia a esclarecer. Possível insuficiência renal.
- Alcoolismo crônico. Encaminhar ao gastro.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO BANCO DE OLHOS DE GOIÁS – GO**

35 – Correlacione as colunas segundo a classificação fisiopatológica das anemias e, em seguida, marque a sequência CORRETA.

- Falta de produção.
  - Alteração na maturação eritroide e eritropoiese ineficaz.
  - Perdas hemorrágicas.
  - Excesso de destruição de eritrócitos.
- ( ) Agudas ou crônicas.  
( ) Deficiência de ferro.  
( ) Defeito na membrana do eritrócito.  
( ) Anemia aplásica congênita e adquirida.
- 1, 2, 3 e 4.
  - 3, 2, 4 e 1.
  - 4, 3, 2 e 1.
  - 1, 4, 3 e 2.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE SAÚDE DA SAÚDE DO MARANHÃO – MA**

36 – Sobre a investigação das anemias, é INCORRETO:

- Dacriócitos podem ser visualizados no sangue periférico de pacientes com mielofibrose.
- Se o volume corpuscular médio estiver superior a 100 fl, o diagnóstico é de anemia megaloblástica.
- Na anemia ferropriva, a capacidade total de ligação de ferro estará elevada.
- Os níveis de haptoglobina se reduzem na anemia hemolítica.
- A síndrome mielodisplásica promove anemia hipoproliferativa.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS**

37 – Paciente do sexo masculino, 63 anos, procura serviço médico por fraqueza progressiva há 6 meses. Refere ainda perda de 8 kg nesse período e diarreia recorrente. Ao exame físico: pálido ++/4+, anictérico, emagrecido, PA = 150 x 80 mmHg, RCR2T, FC: 100 bpm. Abdome: flácido, com massa móvel, dolorosa, palpável em FID. Ausência de edemas. Seu hemograma inicial mostra Hb: 8,2 g/dl, VCM: 70 fl e HCM: 21, leucócitos: 6.800/mm<sup>3</sup> (eosinófilos: 2%, segmentados: 68%, linfócitos: 22%, monócitos: 8%), plaquetas: 580.000/mm<sup>3</sup>. Qual dos perfis abaixo é adequado ao caso?

- Ferro sérico normal, índice de saturação de transferrina aumentado, ferritina baixa.
- Ferro sérico baixo, índice de saturação de transferrina aumentado, ferritina baixa.
- Ferro sérico, índice de saturação de transferrina e ferritina diminuídos.
- Ferro sérico baixo, índice de saturação de transferrina diminuído e ferritina elevada.
- Ferro sérico e índice de saturação normais, ferritina elevada.

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



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA**

38 – Paciente do sexo feminino, 69 anos, apresenta quadro de apatia com três meses de duração e, há um mês, parestesias em membros inferiores e sensação indefinida de mal-estar. Ao exame físico, descorada +3/+4; icterícia +1/+4; pressão arterial: 124 x 75 mmHg; frequência cardíaca: 104 bpm; temperatura: 36,8°C; cavidade oral: língua atrófica; restante do exame físico sem anormalidades. Exames complementares, ureia: 32 mg/dl; creatinina: 0,7 mg/dl; bilirrubina total: 3,2 mg/dl, sendo a fração indireta 2,7 mg/dl; hemoglobina: 7,3 g/dl; VCM: 125 fl; leucócitos: 2.780/mm<sup>3</sup>, com 50% de segmentados; plaquetas: 98.000/mm<sup>3</sup>; reticulócitos: 0,9% (0,5 – 2,5%); eletrocardiograma: taquicardia sinusal. A principal hipótese diagnóstica é:

- Deficiência de ácido fólico.
- Anemia hemolítica.
- Anemia de doença crônica.
- Deficiência de vitamina B12.
- Deficiência de ferro.

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



**SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE  
DE JOÃO PESSOA – PB**

39 – Paciente, sexo feminino, 70 anos, com quadro de astenia, parestesias e tontura ortostática. Diagnóstico de hipotireoidismo (uso de levotiroxina 50 µg/dia). Ao exame: hipocorada, discreto edema em membros inferiores. Realizou os seguintes exames. Hemograma: Hg = 8,5; HCT = 25; VCM = 110; leucopenia (2.000); plaquetas = 90.000; TSH = 2,0 (1,5-4,0); TGO = 30; TGP = 28; DHL = 800; endoscopia digestiva alta - gastrite atrófica de antro; colonoscopia normal. Qual a principal etiologia da anemia?

- Anemia ferropriva.
- Anemia aplásica.
- Anemia por deficiência de ácido fólico.
- Anemia por doença crônica.
- Anemia perniciosa.

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



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

40 – Paciente de 7 anos, sexo masculino, apresenta quadro de palidez intensa e história de ingesta de barro, astenia e sonolência há 2 meses, além de quadro recente de IVAS. Ao exame físico, apresentava apenas palidez sem visceromegalias, frequência cardíaca e respiratória dentro da normalidade. O pediatra solicitou exames, que apresentaram os seguintes resultados: Hb = 5,0 g/dl; VCM = 53; RDW = 18; leucócitos = 4.500; plaquetas = 650.000/mm<sup>3</sup>; ferritina = 55; ferro sérico = 15. O diagnóstico e a conduta para esse caso são, respectivamente:

- Talassemia beta e transfundir concentrado de hemácias.
- Anemia sideroblástica e transfundir concentrado de hemácias.
- Anemia ferropriva e sulfato ferroso VO.
- Talassemia alfa e repor ácido fólico.

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



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
ANA BEZERRA UFRN – RN**

41 – Mulher com 50 anos de idade procura ambulatório de clínica médica com queixa de fadiga e dispneia aos esforços. Informa ser portadora de refluxo gastroesofágico, em uso frequente de cimetidina para alívio sintomático. Tem endoscopia digestiva normal. Não tem outras queixas. Ao exame físico apresenta palidez cutâneo-mucosa e não há outros achados relevantes. Hemograma mostra: Ht = 22%; Hb = 7,1 g/dl; VCM = 102 fl; CHCM = 33%; leucócitos = 2.500/mm<sup>3</sup> (neutrófilos = 1.200, linfócitos = 800, monócitos = 500); plaquetas = 95.000/mm<sup>3</sup>; reticulócitos ausentes. Com base nestes achados, qual o diagnóstico mais provável?

- Anemia perniciosa.
- Anemia aplásica.
- Anemia hemolítica.
- Anemia de doença crônica.

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



**SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE  
DE FLORIANÓPOLIS – SC**

42 – O aumento da hepcidina, que é uma proteína de síntese hepática que atua no aumento da absorção de ferro no intestino, pode ser um fator para explicar a anemia:

- Megaloblástica.
- Ferropriva.
- De doença crônica.
- Sideroblástica.

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



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO TOCANTINS – TO**

43 – São causas de anemia hipocrômica e microcítica, normocrômica e macrocítica e normocrômica e normocítica:

- Anemia sideroblástica, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
- Anemia sideroblástica, anemia ferropriva, anemia induzida por fármacos.
- Anemia da doença crônica, anemia megaloblástica, talassemia.
- Anemia hemolítica, anemia do hipotireoidismo, anemia da insuficiência renal crônica.
- Anemia hemolítica, talassemia, anemia ferropriva.



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

44 – Mulher, 51 anos, procura atendimento ambulatorial devido a formigamento nas duas pernas há 3 meses. Não faz uso de nenhum medicamento. Antecedentes pessoais: vitiligo há 4 anos; doença diverticular do cólon com episódios frequentes de sangramento nas fezes. Exames laboratoriais: Hb = 11,0 g/dl; volume corpuscular médio = 91 fl; contagem de reticulócitos = 25.000/mcl; leucócitos = 2.800/mcl; segmentados = 1.200/mcl; plaquetas = 120.000/mcl. Descrição do esfregaço sanguíneo: ausência de células imaturas e presença de neutrófilos hipersegmentados. A etiologia mais provável para a queixa da paciente é:

- Deficiência de vitamina B6.
- Deficiência de vitamina B12.
- Deficiência de ácido fólico.
- Deficiência de ferro.

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

45 – Criança apresenta anemia microcítica, diminuição da hemoglobina e do número de células vermelhas; RDW e capacidade total de ligação do ferro aumentados. A etiologia mais provável é:

- “Alfatalessemia”.
- Anemia ferropriva.
- Betatalessemia.
- Anemia da doença crônica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PEDRO ERNESTO – RJ**

46 – Umbelina, 75 anos, realizou alguns exames, que revelaram hematócrito de 22%, VCM de 116 fl, macrovalócitos e pluri-segmentação dos neutrófilos à hematoscopia. A endoscopia digestiva alta mostrou acentuada atrofia de mucosa em corpo e fundo gástricos. Outras anormalidades podem ser esperadas nesta paciente, com a EXCEÇÃO de:

- LDH alta.
- Leucopenia.
- Gastrina baixa.
- Plaquetopenia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA  
DE SÃO PAULO – SP**

47 – Mulher, 52 anos, com antecedente de hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e infecção urinária de repetição procura atendimento por quadro de fraqueza, cansaço e dispneia aos grandes esforços há 4 meses. Ao exame clínico, apresenta-se em bom estado geral, descorada 2+/4+, eupneica, PA: 160 x 90 mmHg, bulhas rítmicas normofonéticas sem sopro, murmúrio vesicular bilateral sem ruídos adventícios, abdome e extremidades sem alterações. Laboratorialmente apresenta: Hb = 8,0 g/dl; Ht = 24%; ferritina = 20 ng/ml; saturação

de transferrina = 10%; creatinina = 2,0 mg/dl; ureia = 49 mg/dl; Na = 140 mEq/L; K = 4,8 mEq/L; *clearance* estimado de creatinina de 65 ml/min/m<sup>2</sup>. Ecodopplercardiograma normal. Qual a melhor estratégia terapêutica inicial para o tratamento dos sintomas da paciente?

- Hemotransfusão.
- Administração de diuréticos.
- Sulfato ferroso.
- Reposição de eritropoetina.
- Administração de betabloqueador adrenérgico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP**

48 – Homem de 56 anos, assintomático, apresenta o hemograma seguinte: GV = 4.990.000/mm<sup>3</sup>; Hb = 10,0 g/dl; Ht = 32,8%; VCM = 66 fl; HCM = 20,1 pg; CHCM = 30,5 g/dl; RDW = 21%; plaquetas = 362.000/mm<sup>3</sup>; GB = 7.400/mm<sup>3</sup>; neutrófilos segmentados = 4.960/mm<sup>3</sup>; linfócitos = 1.630/mm<sup>3</sup>; monócitos = 740/mm<sup>3</sup>; eosinófilos = 70/mm<sup>3</sup>. A melhor conduta é:

- Iniciar com orientação alimentar.
- Dosar perfil de ferro, folato e B12.
- Iniciar tratamento com reposição de sal de ferro.
- Iniciar com reposição de folato, vitamina B12 e ferro.
- Pedir Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e baixa (colonoscopia).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL MUNICIPAL DR. MÁRIO GATTI – SP**

49 – Homem, 30 anos, etilista importante, vem com queixa de cansaço progressivo. Foi realizado o exame de sangue que mostrou anemia macrocítica, leucopenia, plaquetopenia, sem alterações na função renal e tireoidiana. Assinale a alternativa cujo resultado do exame não é esperado para este paciente:

- Presença de hipersegmentação de neutrófilos.
- DHL aumentado.
- Aumento da bilirrubina indireta.
- Aumento da bilirrubina direta.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
DE TAUBATÉ – SP**

50 – Paciente de 35 anos procura pronto atendimento com queixa de cansaço e dificuldade para deambular, há 1 mês, com piora progressiva. Nega outras queixas, faz uso apenas de medicação para hipotireoidismo. Ao exame, está descorada, língua despapilada, teste de Romberg positivo. Exames: hemoglobina: 7,5 g/dl (12-16); VCM: 116 fl (80-100); RDW: 19% (11,5-14,5); leucócitos: 2.300/mm<sup>3</sup> (4.500-10.000) com descrição de neutrófilos hipersegmentados; plaquetas: 65.000/mm<sup>3</sup> (150.000-450.000); DHL: 980 U (180-480); reticulócitos: 2,5% (1,5-2,5); bilirrubina total: 2,8 mg/dl (0,4-1,5); bilirrubina direta: 0,4 mg/dl. A hipótese diagnóstica que melhor explica os achados clínicos e laboratoriais é:

- Deficiência de ácido fólico.
- Deficiência de ferro.
- Deficiência de vitamina B12.
- Sífilis secundária.
- Anemia hemolítica autoimune.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)  
FUNDAÇÃO JOÃO GOULART  
HOSPITAIS MUNICIPAIS - RJ



51 - A característica mais frequentemente encontrada na anemia das doenças crônicas é:

- Normocitose e ferro sérico elevado.
- Macroцитose e ferro sérico elevado.
- Normocitose e ferritina elevada.
- Macroцитose e ferritina normal.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)  
FUNDAÇÃO JOÃO GOULART  
HOSPITAIS MUNICIPAIS - RJ



52 - Uma síndrome com anemia grave e transitória associada à importante diminuição dos reticulócitos pode ocorrer em crianças híginas entre 6 meses e 3 anos de idade. Possui evolução benigna e, em até a metade dos casos, pode estar associada a uma infecção viral. É a aplasia adquirida da série vermelha mais comum na infância, sendo denominada:

- Síndrome de Pearson.
- Anemia hipoplásica congênita.
- Eritroblastopenia transitória da infância.
- Anemia transitória hemolítica crônica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)  
CASA DE SAÚDE NOSSA  
SENHORA DO CARMO - RJ



53 - Qual das opções abaixo aponta uma forma de anemia a ser considerada no diagnóstico diferencial das anemias microcíticas?

- Anemia aplásica.
- Anemia megaloblástica.
- Anemia hemolítica autoimune.
- Anemia sideroblástica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)  
FACULDADE DE MEDICINA  
DE PETRÓPOLIS - RJ



54 - As seguintes situações clínicas são causas secundárias de pancitopenia:

- Deficiência de cianocobalamina e folato; mielodisplasia; lúpus eritematoso sistêmico.
- Lúpus eritematoso sistêmico; deficiência de cianocobalamina e folato; sarcoidose.
- Sarcoidose; deficiência de cianocobalamina e folato; mielofibrose.
- Mielodisplasia; alcoolismo crônico; mielofibrose.

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



55 - Homem de 19 anos em convalescença de episódio de hepatite aguda não A, não B, não C, evolui com cansaço, fraqueza, epistaxe, hemorragia gengival, além de petéquias e equimoses. Está pancitopênico e a biópsia de

medula óssea evidencia marcante hipocelularidade, com menos de 30% do espaço medular ocupado por células hematopoiéticas (o restante contém apenas células adiposas). Em relação à abordagem terapêutica desta afecção, assinale a afirmativa ERRADA:

- A terapia imunossupressora, quando indicada, é composta pela associação entre imunoglobulina antitimócito e ciclosporina.
- A tipagem do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) deve ser feita tão logo é diagnosticada a doença.
- O transplante de medula óssea constitui-se na primeira opção terapêutica, quando há doador compatível.
- Quando comparada à terapia imunossupressora, a mortalidade associada ao transplante é menor, contudo o risco de evolução para a neoplasia é maior.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 2)  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU - MG



56 - Paciente do sexo feminino, de 35 anos de idade, deu entrada no pronto-socorro. Ao exame físico palidez cutâneo-mucosa (+++/++++). Solicitado hemograma que revelou hemácias: 1.750.000/mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 5.0 g%; hematócrito: 21%; leucócitos: 4.000/mm<sup>3</sup>; plaquetas: 100.000/mm<sup>3</sup>. Assinale a alternativa INCORRETA:

- A anemia aplásica é crônica, por exposição à irradiação, e a anemia tem características morfológicas tipo normocítica e normocrômica, embora não seja o caso da paciente acima.
- A anemia ferropriva é crônica, por espoliação do sangue. A hipocromia e a microcitose sugerem o diagnóstico, embora não seja o caso da paciente acima.
- A anemia por perda aguda de sangue é aguda e a anemia tem características morfológicas tipo normocítica e normocrômica, embora não seja o caso da paciente acima.
- A anemia hemolítica é aguda, relacionada ao uso de medicamento. O hemograma apresenta características morfológicas tipo macrocítica, embora não seja o caso da paciente acima.
- A anemia megaloblástica é crônica. O hemograma apresenta tendência a pancitopenia periférica, embora não seja o caso da paciente acima.

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



57 - Sobre anemias, considere as assertivas abaixo.

I - A anemia da doença crônica cursa com nível sérico de ferro reduzido, porém o nível de ferro de estoque encontra-se elevado.

II - Anemia com VCM inferior a 70 fl e RDW normal ou baixo está associada à deficiência de ferro.

III - Na anemia megaloblástica, tanto a deficiência de folato quanto a de cianocobalamina estão associadas à desmielinização. Quais são CORRETAS?

- Apenas I.
- Apenas II.
- Apenas III.
- Apenas I e II.
- I, II e III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA ULBRA – RS

58 – Paciente feminina com 44 anos de idade refere diagnóstico há 2 meses de câncer de mama metastático por carcinomatose pleural. No exame físico, nota-se bom estado geral e a paciente não apresenta queixas pulmonares ou cardiovasculares. Ela mostra hemograma realizado recentemente: hemoglobina de 8,7 g/dl, VCM de 84 fl. Exames complementares: o ferro sérico é de 21 g/dl, a ferritina sérica é de 730 g/L e a contagem de reticulócitos corrigida é de 1%. Qual a alternativa CORRETA sobre a anemia dessa paciente?

- É relacionada à neoplasia maligna.
- Ocorre por deficiência relacionada a baixos estoques mobilizáveis de ferro.
- Há suspeita de síndrome hemolítica.
- Deve ser tratada com transfusão de concentrado de hemácias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR

59 – A causa mais frequente de anemia no mundo é a deficiência de ferro. Assinale a alternativa CORRETA quanto às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

- No tratamento da anemia ferropriva, é importante lembrar que os componentes da dieta não interferem na absorção do ferro.
- Os estoques fetais de ferro acumulados durante a gestação, importante fonte de ferro endógeno, são formados principalmente no segundo e terceiro trimestres da gravidez.
- Fitatos, oxalatos, fosfatos e taninos auxiliam na absorção do ferro.
- A deficiência de ferro pode causar irritabilidade e desinteresse, *deficit* intelectual e predisposição a infecções.
- Para crianças, considera-se anemia um valor de hemoglobina < 12 g/dl, independentemente da faixa etária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DO AÇÚCAR – AL

60 – Lactente feminino, 20 meses de idade, é levado para consulta de puericultura sem queixas. Usou leite materno até o quarto mês de vida, quando começou a usar a alimentação complementar adequada e também leite de vaca 6 vezes ao dia. Não usa ou usou medicamento algum. Trouxe um hemograma que mostra Hb = 9,2 g/dl, VCM = 61 micro<sup>3</sup>, RDW = 18%. Assinale a alternativa que apresenta o diagnóstico MAIS PROVÁVEL para o quadro acima.

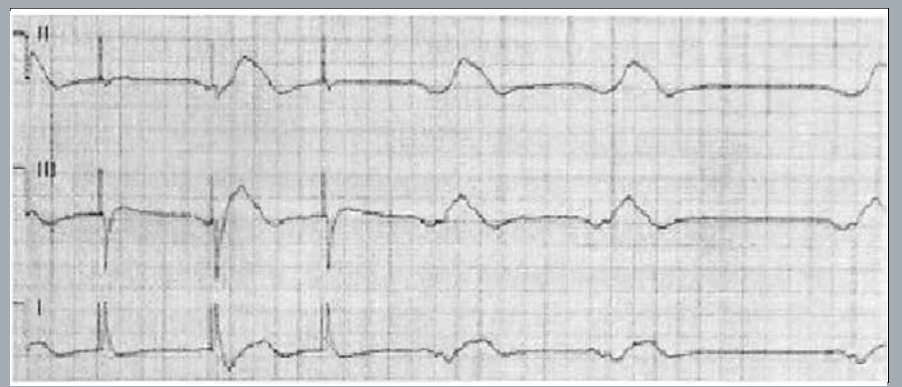
- Anemia falciforme.
- Talassemia *minor*.
- Esferocitose hereditária.
- Anemia ferropriva.
- Anemia hemolítica autoimune.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014  
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS

61 – J.S.X., 73 anos, HAS prévia, deu entrada na emergência do hospital com quadro de edema de membros inferiores, astenia, anorexia nos últimos 3 meses, evoluindo com tontura, dispneia, sensação de morte iminente há alguns minutos. Ao exame físico inicial, paciente encontra-se pálido ++/4+, desorientado, bradicárdico (FC: 50 bpm), MV diminuído em bases, taquidispneia (FR: 35 irpm), abdome inocente e membros inferiores com edema ++/4+. Solicitados exames iniciais: Hb: 6,2; Ht 19; VCM: 89,2; HCM: 29,1; CHCM: 32,63; leucócitos: 6.100 (sem desvio); plaquetas: 139.000; creatinina: 8,2 mg/dl; ureia: 264 mg/dl; sódio: 138 mEq/L; potássio: 8,5 mEq/L; glicemia: 82 mg/dl; HCO<sub>3</sub>: 11,2; ECG:



A anemia do paciente está associada a:

- Deficiência de ferro.
- Deficiência de vitamina B12.
- Doença crônica.
- Hemólise.
- Hemodiluição.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014  
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

62 – As principais causas de anemia na Doença Renal Crônica (DRC) são:

- Inflamação, carência de ácido fólico, deficiência de eritropoetina, carência de vitamina B1 e hipoparatiroidismo secundário.
- Inflamação, carência de ácido fólico, deficiência relativa de eritropoetina, carência de vitamina B12 e hiperparatiroidismo secundário.
- Infecção, carência de ácido fólico, deficiência relativa de eritropoetina, carência de vitamina B12 e hipoparatiroidismo secundário.
- Inflamação, carência de vitamina C, deficiência de eritropoetina, carência de vitamina B1 e hiperparatiroidismo secundário.
- Infecção, carência de vitamina C, deficiência relativa de eritropoetina, carência de vitamina B12 e hiperparatiroidismo secundário.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****LAURO VANDERLEI - PB**

63 – A deficiência de vitamina B12 pode ser causada pela anemia perniciosa que é resultante de uma gastrite atrófica autoimune com subsequente diminuição ou falta de fator intrínseco. Sobre a deficiência de vitamina B12, assinale a resposta ERRADA:

- a) A gastrite autoimune com deficiência na absorção de vitamina B12 pode ser precedida de má absorção de ferro, antes mesmo do aparecimento de deficiência da B12.
- b) Outras doenças autoimunes, como doenças tireoidianas, diabetes tipo I e vitiligo podem estar associadas à anemia perniciosa.
- c) Deficiência de vitamina B12 pode causar hiperpigmentação da pele.
- d) Condições menos comuns associadas à deficiência de vitamina B12 incluem glossites, má absorção, infertilidade e trombozes em sítios não usuais, sendo esta última atribuída a hiper-homocisteinemia, vista na deficiência de vitamina B12.
- e) A causa mais frequente de deficiência de vitamina B12 é a baixa ingestão desta vitamina, ou a ingestão alcoólica exacerbada que contribui para o aparecimento de anemia microcítica hipocrômica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE****DE JOÃO PESSOA - PB**

64 – Em relação às anemias, assinale a alternativa INCORRETA:

- a) Hiperparatireoidismo, hipotireoidismo e doença de Addison são doenças endócrinas que podem evoluir com anemia.
- b) O aparecimento de picilócitos no esfregaço sanguíneo ocorre na fase inicial da anemia por carência de ferro.
- c) Infecção pelo HIV, doença celíaca, síndrome de Zollinger-Ellison e o uso de metformina são causas secundárias que podem promover anemia megaloblástica por deficiência de cobalamina.
- d) Uso de anticonvulsivantes, alcoolismo, doença de Crohn e linfomas são causas de anemia megaloblástica por deficiência de folato.
- e) Atrofia óptica, demência e neuropatia periférica bilateral são manifestações neurológicas associadas à deficiência de cobalamina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - PI**

65 – Lactente com diagnóstico de anemia carencial ferropriva. Nunca fez suplementação com ferro. Marque a opção CORRETA sobre os achados laboratoriais para esse paciente.

- a) Ferritina diminuída, ferro sérico diminuído, protoporfirina eritrocitária livre aumentada, capacidade de ligação de ferro aumentada, Volume Corpuscular Médio (VCM) diminuído e reticulócitos diminuídos.

- b) Ferritina diminuída, ferro sérico diminuído, protoporfirina eritrocitária livre diminuída, capacidade de ligação de ferro aumentada, Volume Corpuscular Médio (VCM) diminuído e reticulócitos diminuídos.

- c) Ferritina diminuída, ferro sérico diminuído, protoporfirina eritrocitária livre aumentada, capacidade de ligação de ferro diminuída, Volume Corpuscular Médio (VCM) diminuído e reticulócitos diminuídos.

- d) Ferritina diminuída, ferro sérico diminuído, protoporfirina eritrocitária livre aumentada, capacidade de ligação de ferro aumentada, Volume Corpuscular Médio (VCM) diminuído e reticulócitos aumentados.

- e) Ferritina aumentada, ferro sérico diminuído, protoporfirina eritrocitária livre aumentada, capacidade de ligação de ferro diminuída, Volume Corpuscular Médio (VCM) diminuído e reticulócitos diminuídos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****ANA BEZERRA UFRN - RN**

66 – Em relação à terapia de reposição de ferro em anemias comprovadamente ferropênicas, é CORRETO afirmar:

- a) A resposta ao tratamento pode ser medida pela contagem de reticulócitos que, inicialmente, aumenta na primeira semana e tem seu pico após 30 dias do início da reposição.

- b) O paciente deve receber em torno de 300 mg/dia de ferro elementar (divididos em 3 ou 4 comprimidos de ferro), administrados durante o dia, longe das refeições (estômago vazio) para melhorar a absorção.

- c) O hidróxido de ferro III endovenoso é seguro em pacientes dialíticos, mas tem alto índice de complicações, como anafilaxia.

- d) A transfusão de hemácias é o tratamento ideal para anemias mais graves, porém não ajuda a repor as reservas de ferro, apenas corrigindo a anemia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE -****SUS - RORAIMA - RR**

67 – Lactente de 15 meses apresenta palidez das palmas das mãos que motivou a solicitação de hemograma, cujo resultado revelou Hb = 7,5 g/dl, VCM = 68  $\mu$ 3, RDW = 18% e reticulócitos corrigidos = 0,9%. São achados esperados para o caso em questão:

- a) Ferritina  $\leq$  15, porcentagem de saturação em ferro da transferrina  $\geq$  12, anisocitose e hipocromia.

- b) Ferritina  $<$  10  $\mu$ g/L, porcentagem de saturação em ferro da transferrina  $<$  12, HCM diminuído e anisocitose.

- c) Ferritina diminuída, porcentagem de saturação em ferro da transferrina  $>$  16 e HCM  $\leq$  25 pg e anisocitose.

- d) Ferritina  $\leq$  10  $\mu$ g/L, porcentagem de saturação em ferro da transferrina entre 10 e 16, anisocitose e HCM diminuído.

- e) Ferritina normal, porcentagem de saturação de ferro da transferrina  $>$  16, HCM normal.

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



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC**

68 – Paciente masculino, 63 anos, procura ambulatório de clínica médica por queixa de “cansaço” progressivo no último ano. Há quatro meses percebeu que não estava conseguindo fazer atividades habituais; consultou-se no posto de saúde e foi diagnosticado com anemia, sendo receitado sulfato ferroso. Usou por um mês e parou por conta de estar sentindo epigastralgia. Hipertenso, em uso de atenolol. Sem outros antecedentes pessoais ou familiares significativos. Nega vícios e relata boa alimentação. Ao exame físico, chama atenção apenas palidez cutâneo-mucosa ++/4. Laboratório: Hb = 8.7 g/dl; Ht = 26.4%; VCM = 112; leucócitos = 3.300/mm<sup>3</sup> e plaquetas = 165.000/mm<sup>3</sup>. Perfil de ferro dentro da normalidade. Assinale a alternativa CORRETA com relação ao caso clínico e à interpretação da síndrome anêmica.

- A dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico auxiliam na investigação de anemia macrocítica.
- Pela análise do perfil de ferro, a reposição está sendo eficaz e este tratamento deve ser mantido, devendo o paciente ser orientado a associar omeprazol ao sulfato ferroso.
- Anemia megaloblástica por deficiência de folato deve ser considerada e pode se manifestar com sintomas neurológicos.
- A anemia por deficiência de cobalamina nos idosos ocorre principalmente pela baixa ingestão desta vitamina na dieta.
- Pacientes que tiveram ressecção do íleo terminal podem desenvolver anemia perniciosa.

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



**FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL DE CIRURGIA – SE**

69 – Um homem previamente saudável com 32 anos realizou dieta por conta própria durante 4 meses. Após esse período, relatou fadiga. Seu nível de hemoglobina está em 10 g/dl e o volume corpuscular médio é 105 fl (normal de 80 a 100). Qual das etiologias abaixo é a mais provável?

- Deficiência de ferro.
- Deficiência de vitamina B12.
- Talassemia.
- Deficiência de folato.
- Anemia sideroblástica.

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



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

70 – S. José Eduardo, 77 anos, é trazido por familiares com um quadro insidioso de fraqueza, palidez, parestesias, lentificação psicomotora e de pensamento, com impressão de piora nas últimas semanas. O exame revelou emagrecimento e confirmou as queixas. Foi apresentado o seguinte hemograma realizado recentemente: Hb: 8,0 g/dl; VCM: 111 fl; leucócitos: 4.100/mm<sup>3</sup>; plaquetas: 85.000/mm<sup>3</sup>. A análise do esfregaço sanguíneo revelou

neutrófilos hipersegmentados e macrovalócitos. Descreva em linhas genéricas a principal hipótese diagnóstica, etiologia, causas possíveis e conduta para este caso.

**Questão discursiva**

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



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

71 – Mulher, 65a, procura atendimento médico com queixa de fraqueza, adinamia, palpitações e falta de ar aos esforços há 2 meses. Exame físico: descorada 3+/4+. PA = 110 x 78 mmHg, FC = 91 bpm, ausculta cardíaca com sopro pansistólico suave, restante do exame físico sem alterações. Hemograma: Hb = 7,8 g/dl, Htc = 21%, VCM = 72 fl, HCM = 23 pg, leucócitos = 8.600/mm<sup>3</sup>, plaquetas = 340.000/mm<sup>3</sup>. Ferro sérico = 100 µg/dl, TIBC = 650 µg/dl. PARA A INVESTIGAÇÃO DA CAUSA DESSA ANEMIA ESTÁ INDICADA:

- Eletroforese de hemoglobina.
- Tomografia abdominal.
- Endoscopia digestiva.
- Biópsia de medula óssea.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2016 - Acesso Direto Discursiva - Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp - SP. Questões 72 e 73 a seguir:

Menino, 6 meses, negro, retorna à unidade básica de saúde para verificar resultado de hemograma que foi colhido há 20 dias e recebe o diagnóstico de anemia ferropriva. Sua mãe tem 16 anos e passa o dia inteiro com o filho. O acompanhamento pré-natal foi irregular e o parto foi cesárea, Capurro = 35 semanas, Apgar = 8 e 9, peso = 2.200 g. Recebeu alta com a mãe no 3º dia de vida, sem intercorrências. Fez uso de leite materno por apenas 15 dias (chorava muito), depois mais 15 dias de fórmula. No segundo mês de vida passou a receber leite de vaca integral (inicialmente 120 ml de 3 em 3 horas) e papas de frutas e logo após, papas salgadas. Hoje se alimenta com duas papas salgadas por dia (carne desfiada uma vez por semana); fruta duas vezes por semana e leite de vaca integral 240 ml, 4 vezes por dia. Nega uso de medicações. Toma banho de sol de vez em quando.

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



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

72 – CITE 3 INFORMAÇÕES DA HISTÓRIA QUE JUSTIFICAM O DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FERROPRIVA.

**Questão discursiva**

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



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

73 – EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO, CITE O FÁRMACO, A DOSE E A DURAÇÃO.

Questão discursiva

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



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

74 – Criança, 7 anos, com doença de Crohn, alguns meses após estar sob tratamento, apresenta nos exames laboratoriais hemoglobina de 8 g/dl. Considerando a possibilidade de anemia por doença crônica, o principal motivo para manutenção dessa anemia é:

- a) Resposta medular inadequada.
- b) Eritrofagocitose macrofagiana.
- c) Baixa absorção do ferro alimentar.
- d) Lise eritrocítica pela interleucina 1.

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



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

75 – Um paciente com doença de Crohn apresentou, no último ano, alguns episódios de hematoquezia leve. Sua hemoglobina é de 8 g/dl. A ferritina sérica está normal. Com isso, o melhor exame, dentre os a seguir, para tentar diferenciar o mecanismo responsável pela anemia, entre ferropriva e inflamatória, é:

- a) Saturação da transferrina.
- b) Ferro sérico.
- c) TIBC.
- d) VCM.

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



**FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – RJ**

76 – Você está investigando a causa da anemia de um paciente de 50 anos de idade, cuja avaliação de rotina mostrou hematócrito de 25%. Há 1 ano, o hematócrito era de 47%. O volume corpuscular médio é de 80, a concentração de hemoglobina corpuscular é 25%, a hemoglobina corpuscular é 25 e a contagem de reticulócitos é 5%. A avaliação do esfregaço de sangue periférico mostra grande número de macrócitos policromatófilos. A dosagem de ferritina é de 340 ug/ml. Qual é a causa da anemia deste paciente?

- a) Defeito na proliferação de eritrócitos na medula óssea.
- b) Hemólise extravascular.
- c) Hemólise intravascular.
- d) Anemia por deficiência de ferro.
- e) Sangramento gastrointestinal oculto.

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



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS**

77 – Com relação à anemia com macrocitose:

I. O álcool pode causar macrocitose por dano direto no precursor eritroide.

II. A deficiência de vitamina B12 pode causar alteração/defeito de tubo neural.

III. A deficiência de ácido fólico pode causar sintomas neurológicos por desmielinização da bainha de mielina.

Assinale a opção com a (s) assertiva (s) CORRETA (S):

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

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



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR**

78 – Durante o tratamento da anemia ferropriva, a normalização dos exames laboratoriais ocorre na seguinte ordem, iniciando do primeiro a apresentar recuperação até o último:

- a) Ferritina, ferro sérico, VCM e hemoglobina.
- b) Hemoglobina, ferritina, VCM e ferro sérico.
- c) Ferritina, ferro sérico, hemoglobina e VCM.
- d) Hemoglobina, VCM, ferro sérico e ferritina.
- e) Ferritina, VCM, hemoglobina e ferro sérico.

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



**ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

79 – Anemia é uma manifestação comum de distúrbios primários da medula óssea, anomalias primárias de eritrócitos, distúrbios imunológicos, deficiências nutricionais e um amplo espectro de doenças sistêmicas. A respeito da classificação das anemias de acordo com a fisiopatologia causadas pela diminuição da produção de eritrócitos pela medula, analise:

- ( ) Talassemias.
- ( ) Insuficiência renal.
- ( ) Mielofibrose.
- ( ) Deficiência de folato.
- A. Deficiência de eritropoetina.
- B. Deficiência quantitativa de células progenitoras.
- C. Deficiência na síntese de DNA e na divisão de precursores eritroides.
- D. Deficiência na síntese de globina.

Assinale a coluna de acordo com sua correspondência:

- a) D, A, B, C.
- b) A, B, C, D.
- c) B, C, D, A.
- d) C, D, A, B.
- e) D, B, C, A.

*RESIDÊNCIA MÉDICA 2013  
(ACESSO DIRETO 2)*



*ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR*

80 – Um paciente de 65 anos diagnosticado recentemente com artrite reumatoide se consulta por anemia de 6 meses de evolução. O hemograma mostra um Hb: 8.5 g/dl; VCM: 68 fl; leucócitos: 7.250; plaquetas: 230.000/mm<sup>3</sup>; ferro: 32 mcg/dl (N 50-150); ferritina: 500 ng/dl (N 20-250). Qual poderia ser a hipótese mais apropriada para esta anemia?

- a) Anemia ferropriva.
  - b) Anemia perniciosa.
  - c) Anemia por deficiência de vitamina B12.
  - d) Anemia de doença crônica.
  - e) Anemia por deficiência de folato.
-



**1 COMENTÁRIO** O fato de a criança em questão apresentar uma alimentação inadequada, com baixa ingestão de alimentos de origem animal e vegetal, a coloca sob risco de cursar com deficiência tanto de vitamina B12 como de ácido fólico! E sabemos que a deficiência

destes elementos pode levar ao aparecimento de anemia megaloblástica, a qual se caracteriza pela presença de macrocitose ( $VCM > 100$  fl), neutrófilos pluri-segmentados e hiperplasia eritroide megaloblástica ao exame da medula óssea. Alternativa A correta.





**73 QUESTÃO** Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.

---

**2 COMENTÁRIO** O tratamento de escolha para a anemia ferropriva é a suplementação de ferro pela via oral, cuja dose na criança deve ser calculada como 3-6 mg/kg/dia de ferro elementar, em 3-4 tomadas diárias. A duração do tratamento deve ser estendida na criança por pelo menos 8 semanas após a resolução da anemia, a fim de repor os estoques endógenos de

ferro. Vale lembrar que o composto de escolha para a reposição oral de ferro é o *sulfato ferroso*, que tem 20% de seu peso como ferro elementar. Os comprimidos, idealmente, devem ser ministrados entre as refeições e acompanhados de um suco de frutas cítricas (ex.: laranja ou limão), visando facilitar a absorção intestinal do ferro ao mantê-lo no estado ferroso, em meio ácido.

---



**3 COMENTÁRIO** Todas as condições citadas poderiam justificar uma anemia microcítica. No entanto, nas talassemias o RDW (índice de anisocitose) é normal, e na anemia ferropriva este parâmetro fica muito aumentado (> 16%). Na anemia de doença crônica o RDW também tende a ser normal, e o TIBC (capacidade total de ligação ao ferro) encontra-se por definição *reduzido*. Lembre-se de que o TIBC reflete a quantidade de transferrina circulante, e a transferrina funciona como um “marcador NEGATIVO de fase aguda”, isto é, seus

níveis DIMINUEM na vigência de processos inflamatórios sistêmicos! Na anemia ferropriva, por outro lado, o TIBC aumenta muito, pois com pouco ferro disponível para ser transportado até a medula óssea, a síntese de transferrina é aumentada na tentativa de compensar essa carência e levar o máximo possível de ferro para a medula. Logo, o quadro descrito (microcitose + RDW e TIBC aumentados) é condizente com o diagnóstico de **anemia ferropriva**, a forma mais comum de anemia no mundo, principalmente em crianças. Resposta certa: B.



**4 COMENTÁRIO** Criança de 8 anos, portadora de anemia (Hb < 12 g/dl), com VCM (VR: 80-100 fl) e RDW (VR: 10 a 14%) normais. A anemia ferropriva costuma se manifestar como anemia hipo/micro, apesar de também ser do tipo normo/normo em fases iniciais, porém, o RDW encontra-se caracteristicamente ELEVADO nesta última. A anemia de doença crônica aparece como normo/normo em 80% dos casos, podendo ter padrão micro/hipo no

restante. O RDW é tipicamente NORMAL neste tipo de anemia. A carência de B12 ocasiona anemia megaloblástica com VCM elevado, em geral > 110 fl, com RDW aumentado. A hemólise causa anemia com reticulocitose, VCM costuma estar normal, mas pode estar elevado devido ao aumento de reticulócitos. O RDW encontra-se elevado. Assim, a alternativa que melhor se encaixa é a letra C.



**5 COMENTÁRIO** Dentro de 5 a 10 dias após o início de uma reposição adequada de ferro, no portador de anemia ferropriva, a *contagem de reticulócitos* apresenta um pico, pois a medula estava “ávida” por produzir hemácias (devido aos elevados níveis de eritropoetina sintetizados em resposta à anemia). Após cerca de 2 semanas aquele pico surte efeito: começam a subir os números de hemácias circulantes e o hematócrito. As novas hemácias produzidas começam logo em seguida

a recuperar seu VCM, e os níveis de ferro sérico circulante voltam ao normal. A ferritina é sempre o último parâmetro a se normalizar: ela representa a magnitude dos estoques corporais de ferro, logo, só se normaliza quando esses estoques são plenamente repostos, o que acontece por volta de 3 a 6 meses após o início do tratamento (daí a importância de se manter a reposição de ferro oral por um período prolongado mesmo após a correção da anemia). Resposta certa: D.

---



**6 COMENTÁRIO** O tratamento da toxoplasmose é feito com sulfadiazina + pirimetamina (idealmente acrescentando reposição de ácido fólico). A pirimetamina é um antagonista de ácido fólico, acarretando, por conseguinte, risco de anemia megaloblástica se o paciente não tomar

ácido fólico direito. Ora, nosso paciente está fazendo esse tratamento e apresenta anemia macrocítica (VCM > 100 fl) e neutrófilos plurisegmentados (achado patognomônico de anemia megaloblástica). Logo, temos que pensar em anemia por deficiência de ácido fólico! Resposta certa: B.

---



**7 COMENTÁRIO** Temos aqui uma paciente jovem do sexo feminino que se apresenta com um quadro de *pancitopenia*. Por tal motivo, não vamos pensar em anemia ferropriva, perda aguda de sangue e nem em anemia hemolítica, já que nestas condições não se espera diminuição das *três linhagens hematológicas ao mesmo tempo*, apenas uma queda isolada na série vermelha. Agora, tanto a anemia aplásica quanto a anemia megaloblástica poderiam explicar o quadro em tela! Sabemos que até metade dos portadores de anemia aplásica não possui qualquer fator de risco conhecido! No entanto, do grupo em que

algum fator é identificado, é possível que a exposição à radiação ionizante seja a causa. A anemia aplásica se manifesta por meio de pancitopenia, com série vermelha morfolologicamente normal ou discretamente macrocítica. Na anemia megaloblástica por definição existe macrocitose, e o hemograma apresenta tendência à pancitopenia periférica: o problema básico nessa patologia é a dissincronia de maturação entre o núcleo e o citoplasma, o que afeta todas as três linhagens hematopoiéticas. O gabarito oficial da banca foi a letra E, mas, a nosso ver, essa questão possui duas respostas possíveis e merecia ter sido anulada.



**8 COMENTÁRIO** Paciente de 63 anos apresentando quadro clínico altamente sugestivo de câncer colorretal (perda ponderal involuntária, alteração recente de hábito intestinal com massa palpável no exame do abdome e anemia intensamente microcítica). Que perfil pode ser esperado em sua cinética de ferro? Ora, na anemia ferropriva temos um **ESGOTAMENTO DAS RESERVAS CORPORAIS DE FERRO**, o que gera um processo de

**ERITROPOIESE DEFICIENTE EM FERRO**. O grande marcador da magnitude das reservas corporais de ferro é a **ferritina** sérica, que portanto deverá estar baixa neste caso. Na indisponibilidade endógena de ferro, o ferro sérico diminui e o TIBC (que é uma medida indireta dos níveis de transferrina) aumenta. Como resultado, a saturação de transferrina cai vertiginosamente. Resposta certa: C.

---



**9 COMENTÁRIO** Temos uma paciente com cirurgia bariátrica prévia e uma síndrome anêmica. Imediatamente, pensaremos numa das causas de anemia carencial, como a deficiência de vitamina B12 ou a deficiência de ferro. Temos todas as características hematimétricas da anemia ferropriva (microcitose, hipocromia e anisocitose). Há ainda a trombocitose

reativa típica da anemia ferropriva. Logicamente, a reposição de ferro deverá ser venosa, uma vez que as modificações do tubo digestivo impostas pela própria técnica de cirurgia bariátrica reduzem a superfície de absorção intestinal do ferro (ou seja, a reposição oral, na vigência de anemia instalada, provavelmente será ineficaz). Resposta certa: B.

---





**10 COMENTÁRIO** Temos aqui o item mais cobrado entre todos de Hematologia: anemia ferropriva. De forma bem direta, vamos analisar as opções: A e C INCORRETAS. Os componentes da dieta interferem sim na absorção do ferro. A forma mais facilmente absorvível é o ferro ferroso (proveniente do anel heme nas carnes), sendo que alguns fatores, como a vitamina C e outros ácidos orgânicos (ex.: ácido cítrico), estimulam a absorção. Por outro lado, fitato, fosfato e refrigerantes, dentre outros, dificultam. B INCORRETA. A maior parte do ferro dos recém-nascidos está na hemoglobina circulante, pois os principais estoques de ferro são formados ao longo dos 2-3 primeiros meses de vida e não ao longo da

gestação. Além disso, na gestação, os estoques são gerados principalmente no terceiro trimestre, razão pela qual os prematuros são um grupo de risco para anemia ferropriva. E INCORRETA. Em crianças, os valores de hemoglobina, para o diagnóstico da anemia, variam de acordo com a idade. E, entre 6 meses e 5 anos, o valor de corte é de 11 g/dl. Ficaremos então com a letra D. Apesar de a maioria das crianças com deficiência de ferro ser assintomática, de fato, esta carência pode causar irritabilidade e predisposição a infecções. Assim, a grande preocupação com crianças e adolescentes é o possível *deficit* intelectual decorrente da deficiência do elemento, que pode ser irreversível.



**11 COMENTÁRIO** A anemia de doença crônica - que quando isolada geralmente não chega a ser grave (E certa) - tem como seu principal mecanismo fisiopatogênico a liberação pelo fígado da *hepcidina*, que “tranca” o ferro nos macrófagos da medula óssea e reduz sua absorção intestinal.

Com o ferro preso, não é possível alimentar o setor eritroide da medula (D certa), sobrevivendo anemia, e nem fazê-lo circular (A e C certas). Geralmente, o paciente cronicamente inflamado também tem certo grau de desnutrição, por isso a transferrina também pode estar baixa (B errada). Resposta: B.

---



**12 COMENTÁRIO** Estatisticamente, a anemia ferropriva representa a principal causa de anemia em crianças, principalmente abaixo dos 2 anos de idade. Numa criança de 1 ano de idade que apresenta um padrão alimentar absolutamente deficiente (ele só toma leite com arroz!), a hipótese de anemia carencial se torna ainda mais pro-

vável, isto é, dificilmente outro diagnóstico explicará a anemia do paciente, e mesmo que exista outra doença, é virtualmente certo que este paciente tem um componente de ferropenia importante. Vale lembrar que o ferro no leite de vaca é relativamente menos biodisponível para o ser humano. Logo, resposta certa: C.

---



**13 COMENTÁRIO** A ferritina é o parâmetro laboratorial que melhor reflete os estoques corporais de ferro, substituindo a mensuração de ferro medular como padrão-ouro para o diagnóstico de deficiência de ferro na maioria dos pacientes. Quando iniciamos o tratamento de pacientes com anemia

moderada a grave por deficiência de ferro, o melhor parâmetro para se avaliar a resposta ao tratamento é a ocorrência de reticulocitose entre o sétimo e décimo dia de tratamento (indício de recuperação da hematopoiese que precede a normalização dos níveis de ferritina). Resposta certa: A.

---



**14 COMENTÁRIO** A eritroblastopenia transitória da infância é a forma de anemia aplásica mais COMUM DA INFÂNCIA, superando a anemia de Diamond-Blackfan e a anemia de Pearson. Afeta crianças previamente híidas entre 6 meses e 3 anos, e a incidência estimada é de 4,3 para cada 100.000 crianças. A supressão da eritropoiese parece estar relacionada a mecanismos autoimunes mediados por IgM, IgG e pelo braço celular da imunidade.

Com frequência ela sucede um quadro viral, muito embora os estudos não tenham mostrado qualquer participação direta do herpesvírus humano 6, parvovírus - B19, EBV, ou do CMV. Desenvolve-se uma anemia normocrômica, normocítica, com reticulocitopenia, neutropenia em 20% dos casos, e trombocitose (> 400.000) em 45% dos casos. Todas as crianças recuperam-se dentro de 1 a 2 meses. Gabarito: letra C.



**15 COMENTÁRIO** Temos uma paciente hipertensa e diabética que vem se queixando de um quadro de cansaço e dispneia aos esforços iniciado há 4 meses, sendo que, ao exame físico, a única alteração encontrada consiste em palidez cutânea. Laboratorialmente, constatamos uma anemia, com sinais de ferropenia (ferritina e saturação de transferrina reduzidas), aumento de escórias com um *clearance* renal estimado de 65 ml/min/m<sup>2</sup> e com um ECO normal. Dessa forma, vamos fazer esta questão por eliminação. Por mais que esta paciente possua fatores de risco para desenvolver uma miocardiopatia dilatada (hipertensiva/isquêmica), a mesma possui, ao exame, pulmões limpos e um ECO normal; logo, na ausência de congestão e disfunção, tanto os diuréticos quanto os betabloqueadores não possuem nenhuma indicação terapêutica neste caso. “Esta paciente possui indicação de hemotransfusão?” Não. Ela não tem uma hemoglobina < 7 g/dl, tampouco se encontra agudamente descompensada (dispneia em repouso, taquicárdica, angina), o que torna dispensável uma hemotransfusão de urgência. Com

base na análise laboratorial, podemos ver que a paciente em questão possui uma anemia ferropriva (ferritina e saturação de transferrina baixas), o que nos implica a investigar algumas etiologias, sendo que, por conta da idade, é mandatória a solicitação de uma colonoscopia e uma EDA para afastar a presença de neoplasias colônicas e gástricas, respectivamente. Mas, enquanto tal investigação é feita, devemos realizar um tratamento inicial com sulfato ferroso. “E a disfunção renal da paciente? Poderia ser a causadora dessa anemia?” Pouco provável! A anemia costuma ser mais proeminente em paciente com doença renal crônica estágio 3 (30-59 ml/min/m<sup>2</sup>), e em pacientes não dialíticos costuma ser normocítica e normocrômica. Sabemos que no caso da nefrite intersticial crônica (que pode ser causada por infecções urinárias de repetição), a anemia costuma ser mais precocemente observada, sendo desproporcional ao *clearance*. Mas independente disso, devido às evidências de ferropenia, a reposição de ferro deve ser iniciada antes de pensarmos em iniciar eritropoetina. Alternativa correta: C.



**16 COMENTÁRIO** As duas principais etiologias de anemia *microcítica* e *hipocrômica* são, em primeiro lugar, a anemia ferropriva (uma anemia carencial adquirida ao longo da vida) e a betatalassemia (uma hemoglobinopatia

hereditária). Um dado do hemograma que ajuda nessa diferenciação é o RDW (índice de anisocitose). Na ferropriva o RDW está *aumentado*, ao passo que na betatalassemia ele é absolutamente normal. Resposta certa: B.

---



**17 COMENTÁRIO** Temos um paciente com 55 anos de idade, com diagnóstico de DM há 15 anos, anemia, e queixa de astenia, soluços, “tique nervoso” e tremores. Esses sinais e sintomas apresentados pelo paciente, possivelmente, são devido à Doença Renal Crônica (DRC) ainda não diagnosticada. Vejamos que ele tem DM de longa data, a causa mais comum de DRC no mundo e a 2ª maior causa no Brasil, só perdendo para a hipertensão arterial. A DRC em estágios avançados

(uremia) cursa, comumente, com anemia. Logo, nosso paciente tem uma anemia a esclarecer e uma provável insuficiência renal. Não temos a cinética de ferro para afirmar que a anemia é ferropriva. Não encaminharemos o paciente ao neurologista porque a provável causa dos sintomas neurológicos é a piora da função renal. Não foi dito que o paciente é alcoolista, e, além disso, pelas razões mencionadas ficamos com DRC como o possível diagnóstico. Melhor resposta aqui: C.

---





**18 COMENTÁRIO** Não podemos nos esquecer desta fórmula: anemia com índices hematimétricos evidenciando macrocitose, associada à síndrome neurológica SEMPRE deve nos fazer pensar em deficiência de B12. A leucopenia e plaquetopenia corroboram com o diagnóstico. A anemia perniciosa é a causa mais comum de deficiência de vitamina B12 descrita na literatura. Nesta doença há ataque autoimune às células parietais de corpo e fundo gástrico, reduzindo a produção de ácido, pepsina e fator intrínseco. Como outras doenças autoimunes, associa-se a outros distúrbios imunitários,

como tireoidite de Hashimoto (que deve estar implicado na gênese do hipotireoidismo de nosso paciente). Como esperado, a endoscopia digestiva alta pode revelar a presença de atrofia gástrica. Ora, mas se temos um paciente com anemia megaloblástica, por que não pode se tratar de deficiência de ácido fólico? Os sintomas neurológicos apenas ocorrem nas anemias megaloblásticas associadas à falta de cobalamina. Esta paciente tem necessidade de reposição de vitamina B12, com boa probabilidade de melhora dos sintomas neurológicos em alguns meses.

---



**19 COMENTÁRIO** Vamos analisar as alternativas. Letra D - A indicação de se transfundir hemácias é baseada na presença de comorbidades, sintomas. Mas, em adultos, existe um ponto de corte que pode ser marcado para a transfusão: hemoglobina menor que 7 g/dl. Letra D incorreta. Letra C - Não há suspeita de hemólise, já que a contagem de reticulócitos é normal (entre 0,5% e 2%). Letra C incorreta. Letra B - O principal estoque de ferro no corpo é a ferritina que, no caso desta paciente, está elevada.

Letra B incorreta. Letra A - Observe que, no caso da nossa paciente, verificamos paradoxalmente FERRO SÉRICO BAIXO com FERRITINA ALTA! O que acontece aqui é a ação de uma molécula chamada hepcidina, que impede a saída do ferro de dentro das células que o armazenam, como as células hepáticas, fazendo com que não haja ferro circulante, apesar do armazenamento normal da substância. A causa para esta ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA é a neoplasia maligna mamária. Resposta certa: letra A.

---



**20 COMENTÁRIO** As principais causas de anemia microcítica hipocrômica na população são a anemia ferropriva, anemia de doença crônica, as talassemias e a anemia sideroblástica. Dentre essas, a anemia ferropriva é a mais prevalente, sendo a causa mais frequente de anemia no mundo. Dentre as alternativas apresentadas, a única que pode apresentar um mecanismo que explique a formação de anemia microcítica hipocrômica é a dosagem de ferritina, que em geral está alterada nos diversos tipos de anemia citados e nos dá a pista para o diagnóstico. Por exemplo, na anemia ferropriva os estoques corporais de ferro estão reduzidos, reduzindo os níveis de ferritina. Na anemia de doença crônica, ao contrário, o organismo tem seu estoque de ferro preservado, com níveis normais ou até elevados de ferritina, já que essa é uma proteína de fase aguda e tem sua produção aumentada nos estados

inflamatórios sistêmicos. Nas talassemias e anemia sideroblástica, ocorre aumento dos níveis de ferro e ferritina sistêmicos devido a uma maior absorção intestinal de ferro. Os índices hematimétricos ajudam a classificar a anemia de acordo com a morfologia das hemácias, mas não demonstram o mecanismo da anemia (A incorreta). A contagem dos reticulócitos serve para diferenciar as anemias em hipo ou hiperproliferativas (B incorreta). A dosagem de vitamina B12 seria útil caso suspeitássemos de anemia megaloblástica, porém esta é uma causa de anemia macrocítica (D incorreta). Já a pesquisa de *Coombs* direto teria valor para pesquisa de anemia hemolítica autoimune, que é em geral normocítica e normocrômica (E incorreta). Portanto, o único exame útil para confirmar o mecanismo da anemia microcítica e hipocrômica apresentada pelo paciente é a dosagem de ferritina. Resposta correta: letra C.



**21 COMENTÁRIO** Estamos diante de um paciente idoso, com antecedentes de doença autoimune (tireoidite de Hashimoto) e um quadro de pancitopenia. Sua anemia é do tipo hipoproliferativa (contagem absoluta de reticulócitos  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) e há indícios laboratoriais de hemólise, por aumento do LDH e bilirrubina indireta. Esse quadro é mais típico de uma anemia megaloblástica por deficiência carencial de vitamina B12, que pode ser explicada pela anemia perniciosa – doença autoimune, relacionada à produção de anticorpos contra células parietais ou fator intrínseco, causando atrofia gástrica imunomediada. É mais comum em idosos e possui incidência aumentada em pacientes com outras doenças de origem imunológica, como Graves, Hashimoto e vitiligo. A deficiência de vitamina B12 é responsável por uma anemia macrocítica, que pode ser acompanhada por leucopenia e plaquetopenia.

Os reticulócitos estão diminuídos, por tratar-se de anemia carencial, hiporregenerativa ( $< 100.000$  ou  $\text{IR} < 2\%$ ). A hemólise ocorre devido à eritropoiese ineficaz (até 90% dos precursores eritroides podem ser destruídos ainda na medula), liberando hemoglobina em grandes quantidades. Essa hemoglobina é captada por macrófagos no sistema reticuloendotelial e seus produtos metabolizados até bilirrubina indireta. O achado no sangue periférico típico da anemia megaloblástica é a presença de **hipersegmentação de neutrófilos**, com 5% de neutrófilos apresentando 5 ou mais lobos, ou 1% de neutrófilos apresentando 6 ou mais lobos. Também são esperados macrovalócitos (eritrócitos grandes, ovais, cheios de hemoglobina), anisocitose (hemácias de tamanhos diferentes) e poiquilocitose (hemácias de formatos diferentes). Portanto, resposta correta: letra C.



**22 COMENTÁRIO** Um quadro de anemia secundária à hipermenorreia terá como causa, obviamente, a ANEMIA FERROPRIVA. O diagnóstico da deficiência de ferro é feito baseado nos achados dos exames laboratoriais: - VCM, HCM e CHCM baixos (anemia micro/hipo) - lembrando que estes podem se encontrar na faixa normal no início do quadro. - RDW (índice de anisocitose) aumentado (> 14%). - Reticulócitos reduzidos (pois se trata de anemia hipoproliferativa). - Achados da depleção de ferro: ferritina baixa (< 15-30 ng/ml), ferro sérico diminuído (< 30 mcg/dl), Capacidade Total de Ligação ao Ferro aumentada (TIBC) > 360 mcg/dl, saturação de transferrina diminuída

(< 20%), Receptor Solúvel da Transferrina (sTfR) aumentado (> 9 mcg/dl), protoporfirina livre eritrocítica aumentada (> 30 mcg/dl). Dessa forma, os achados de A a C são compatíveis com anemia ferropriva. A opção D (vitamina B12 em níveis normais) também é um achado laboratorial possível nesse paciente, já que não estamos suspeitando de anemia megaloblástica e sim de anemia ferropriva. A única opção que traz um achado INCOMPATÍVEL com anemia ferropriva é a opção E (RDW normal), uma vez que neste tipo de anemia caracteristicamente encontramos um índice de anisocitose elevado (o que significa, na prática, uma maior variabilidade de tamanho entre os eritrócitos). Gabarito: E.



**23 COMENTÁRIO** Começamos pelo mais fácil e óbvio. Na *anemia aplásica* (congenita ou adquirida), o paciente desenvolve anemia pura e simplesmente pela falta de produção de hemácias na medula óssea. Na *deficiência de ferro*, as hemácias conseguem ser formadas, porém, há um distúrbio na maturação eritroide levando à “eritropoiese ineficaz”. *Defeitos de membrana* criam he-

mácias que ficam “presas” na polpa vermelha do baço, o que explica o encurtamento de sua meia-vida, haja vista a remoção precoce por macrófagos esplênicos (excesso de destruição ou “hemólise”). As anemias decorrentes de *perdas hemorrágicas* podem ser agudas ou crônicas, dependendo da magnitude e da velocidade do sangramento. Resposta certa: B.

---



**24 COMENTÁRIO** Na deficiência de cobalamina (vit. B12) e folato - isto é, na anemia megaloblástica - todas as três linhagens hematológicas podem ser afetadas, justificando o surgimento de *pancitopenia* (anemia + leucopenia + plaquetopenia). Nas mielodisplasias pode haver pancitopenia, pois existem defeitos adquiridos em progenitores hematopoiéticos que resultam na formação de elementos celulares defeituosos, que podem nem chegar a ser liberados da medula para a circulação sistêmica. No LES (doença hematologicamente caracterizada pelo surgimento de uma ou mais “citopenias”), pode haver pancitopenia em alguns casos. Na sarcoidose (doença granulomatosa que pode afetar qualquer órgão e tecido, mas aparece predominantemente nos pulmões e linfonodos hilares) apesar de a pancitopenia

não ser uma complicação comum, ela PODE ocorrer! No alcoolismo crônico, igualmente, até pode ocorrer anemia macrocítica, mas pancitopenia, só pelo alcoolismo (sem outras complicações que sabidamente a justifiquem, como cirrose hepática e hipertensão porta com hiperesplenismo), não é esperada. Que opção marcar então, A ou B? A questão tem duas respostas certas? Não, não tem. Perceba que o enunciado quer saber quais seriam as causas SECUNDÁRIAS, e por este motivo não podemos marcar a letra A, uma vez que a mielodisplasia é uma doença localizada na medula óssea, constituindo uma causa PRIMÁRIA de pancitopenia. As demais causas de pancitopenia que citamos são tipicamente secundárias, decorrentes da existência de uma doença FORA da medula óssea. Resposta certa: B.

**70 QUESTÃO**

**GABARITO OFICIAL:** *Trata-se de um quadro típico de anemia macrocítica, provocada por deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico. Entre as causas se destacam a carência nutricional, síndromes de má absorção, deficiência de fator intrínseco, alcoolismo, entre outras. O tratamento consiste na reposição de vitamina B12 ou ácido fólico, sendo que a terapêutica empírica inicial com ácido fólico pode mascarar a deficiência de B12.*

.....

**25 QUESTÃO** O VCM aumentado (principalmente quando “muito aumentado”, isto é, > 110 fl) nos indica que se trata de uma anemia megaloblástica, que foi patognomonicamente confirmada pela demonstração de neutrófilos com núcleo pluri-segmentado no esfregaço de sangue periférico (> 5% das células com 5 ou mais lóbulos, ou pelo menos uma célula com 6 ou mais lóbulos). Lembre-se de que na anemia megaloblástica pode ocorrer pancitopenia, e não apenas anemia (queda de leucócitos e plaquetas também). O motivo é que o processo fisiopatológico básico

(isto é, o assincronismo entre a maturação do núcleo e do citoplasma) incide igualmente sobre todas as linhagens hematológicas. Pois bem, quais seriam as causas mais frequentes de anemia megaloblástica? Como todos sabem, são as deficiências de vitamina B12 e/ou ácido fólico! E quais são as causas dessas deficiências? Desnutrição, síndrome da má absorção intestinal, deficiência de fator intrínseco (gastrite atrófica, gastrectomia prévia), alcoolismo (só pra citar as mais comuns). O tratamento consiste em reposição do nutriente em falta (B12 e/ou folato).





**26 COMENTÁRIO** Paciente do sexo feminino, 42 anos, com anemia (Hb < 12 g/dl) a esclarecer. Não foi apresentada a cinética do ferro para desvendarmos o tipo de anemia da paciente, porém, olhando as opções, fica claro que o autor está se referindo à anemia ferropriva. Caso essa paciente esteja em idade fértil, devemos pesquisar hiper-menorreia. Homens e mulheres pós-menopausa devem ter o trato gastrointestinal investigado à procura de câncer

de cólon, uma vez que o sangramento gastrointestinal é a principal causa de anemia ferropriva nesses grupos. Mesmo que a endoscopia digestiva alta ache uma doença ulcerosa péptica, o paciente com anemia ferropriva diagnosticada deve ser submetido à colonoscopia. Somente após diagnosticada a causa da anemia é que devem ser tomadas as medidas cabíveis para a correção do distúrbio (ex.: reposição oral de ferro). Resposta certa: D.



**27 COMENTÁRIO** Temos aqui um homem de 50 anos de idade que em algum momento ao longo do último ano desenvolveu anemia. A primeira hipótese que nos vem à mente, diante de tal história, sem dúvida nenhuma, é de anemia ferropriva, que nessa faixa etária mais provavelmente deverá ser secundária a um sangramento gastrointestinal oculto, em geral, um adenocarcinoma de cólon. Mas será que esse é mesmo o caso do nosso paciente? Analisemos os dados laboratoriais. Como se pode constatar, trata-se de uma anemia normocítica e normocrômica com ferritina sérica até um pouco aumentada (em homens, o valor normal da ferritina vai de 29-249 ng/ml), o que é mais do que suficiente para DESCARTAR a possibilidade de anemia ferropriva! Analisando a resposta medular ao grau de anemia, constata-se que estamos diante de uma anemia HIPOPROLIFERATIVA, o que também permite descartar

a possibilidade de hemólise intra ou extravascular. Mas não existe reticulocitose? A resposta é NÃO! A contagem de reticulócitos informada indica apenas o percentual do total de hemácias circulantes que representa os reticulócitos. Para definir se a resposta medular ao grau de anemia é adequada ou não é preciso calcular o Índice de Produção Reticulocitária (IPR), lançando mão da fórmula:  $IPR = \text{Percentual de Reticulócitos} \times (\text{Ht}/45)/2$ . O IPR do paciente é 1.38, ou seja, baixo (para um hematócrito de 25% espera-se um IPR entre 3.0-5.0). Ora, a única explicação possível, então, é que existe algum tipo de distúrbio que prejudica a proliferação dos eritrócitos na medula óssea, o que requer investigação adicional, como a biópsia de medula. Vale dizer que uma hipótese plausível para o caso - dada a faixa etária e o quadro arrastado - é de síndrome mielodisplásica. Resposta certa: A.



**28 COMENTÁRIO** Ora, o enunciado descreve um nítido quadro de insuficiência renal provavelmente crônica, já que as queixas vêm evoluindo de forma arrastada nos últimos meses. Na anemia da IRC, o principal fator etio-

patogênico é a deficiência de eritropoetina, um hormônio produzido pelos rins cujos níveis séricos, por conseguinte, se reduzem na vigência de perda crônica da função renal. Resposta certa: C.

---



**29 COMENTÁRIO** Este portador de artrite reumatoide, como era de se esperar, apresenta um quadro anêmico cuja cinética de ferro revela um perfil clássico de ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA: anemia (que pode ser normo ou microcítica), com demais séries hematólogicas normais, acompanhada por hipoferremia (Fe sérico 250). Na vigência de uma doença inflamatória crônica o excesso de citocinas constantemente produzidas resulta em um bloqueio à liberação de ferro a partir dos estoques endógenos (ex.: sistema reticuloendotelial). Tal fenômeno justifica a menor liberação de ferro para o sangue (hipoferremia) e o aumento dos estoques endógenos (hiperferritinemia). Lembre-se de que a ferritina sérica é um marcador bastante sensível dos estoques de ferro. O excesso de citocinas também exerce outros efeitos prejudiciais sobre a eritropoiese, por exemplo: ocorre um certo grau de resistência à eritropoetina nos precursores eritroides, diminuindo, especificamente, o ritmo de produção de hemácias. Quando a ferropenia se torna pronunciada (como no caso em tela), as hemá-

cias produzidas na medula, mesmo com seu número reduzido, podem entrar num processo de eritropoiese deficiente em ferro, e desse modo elas podem se tornar microcíticas (primeiro sinal da deficiência de ferro), ainda que o padrão típico da anemia de doença crônica seja de anemia NORMOCÍTICA (VCM entre 80-100). Evidentemente, como vimos, não há, nesta situação, uma deficiência absoluta de ferro, mas, sim, RELATIVA, pois os estoques endógenos estão literalmente “abarrota- dos” de ferro - apenas o ferro sérico que se encontra reduzido. Por este motivo, outra denominação para a anemia de doença crônica - denominação essa que, diga-se de passagem, é conceitualmente mais adequada - seria ANEMIA HIPOFERRÊMICA COM SIDEROSE RETICULOENDOTELIAL. Dada à formalidade desse nome, na prática prefere-se utilizar a expressão sumária “Anemia de Doença Crônica”, ou “ADC”. Mas com vistas ao efeito didático, fazemos questão de citar também aquele termo mais científico e descritivo, pois com ele você entende a fisiopatologia da ADC. Resposta certa: D.



**30 COMENTÁRIO** Paciente com anemia (Hb < 12 g/dl) macrocítica (VCM > 100 fl) com apatia e taquicardia provavelmente devido à anemia, parestesias em membros inferiores (neuropatia periférica), língua atrófica, icterícia à custa de bilirrubina indireta, leucopenia e plaquetopenia. Atentem para o VCM da paciente: 125 fl! Com um valor de VCM tão alto, podemos considerar que praticamente está selado o diagnóstico de anemia megaloblástica - um VCM > 110 fl dificilmente teria uma explicação alternativa. As principais causas de anemia megaloblástica são a deficiência de ácido fólico e de vitamina B12, mas reparem: a paciente tem sintomas de neuropatia periférica! Somente a deficiência de vitamina B12 cursa com alterações neurológicas! A prin-

cipal causa de deficiência de vitamina B12 é a *anemia perniciosa*, uma doença autoimune em que há produção de anticorpos anti-células parietais e anti-fator intrínseco, resultando em gastrite atrófica. Sabemos que a vitamina B12 necessita desse fator para ser absorvida no íleo terminal. A endoscopia digestiva alta pode revelar uma atrofia da mucosa gástrica e a língua pode apresentar-se lisa e avermelhada. No hemograma, os leucócitos e as plaquetas podem estar normais ou diminuídos (pode haver franca pancitopenia) e no sangue periférico podem ser encontrados macrovalócitos, hipersegmentação de neutrófilos e anisocitose. Marcadores de hemólise, como bilirrubina indireta, podem estar aumentados devido à eritropoiese ineficaz. Resposta certa: D.



**31 COMENTÁRIO** Diante de um quadro de anemia microcítica (ainda mais com VCM < 75 fl), hipocrômica, e com TIBC muito aumentado, a principal hipótese diagnóstica, obviamente, recai sobre a anemia ferropriva. Se o paciente tiver mais de 50 anos e, principalmente, quando nenhum foco de hemorragia for clinicamente identificado, está mais do que indicado realizar uma

investigação endoscópica do tubo digestivo, começando – de preferência – com uma colonoscopia! Todos os anos isso cai em prova, e todos os dias vemos isso nos consultórios/ambulatórios/hospitais! Não pedir “colono” em um doente como esse, hoje em dia, é considerado um erro GROSSEIRO, infelizmente ainda muito comum na prática médica por aí. Resposta certa: C.



**32 COMENTÁRIO** Esse paciente infelizmente perdeu o íleo e é justamente nesse local onde um ingrediente importante da produção hemática é absorvido pelo corpo - a vitamina B12. Sua deficiência determina eritropoiese ineficaz, o que causa a anemia. Dentre os achados que corroboram esse diagnóstico (anemia por deficiência de B12), temos a hipersegmentação neutro-

fílica, a macrocitose e a concomitância com sintomas neurológicos. Lembre em prova: sintomas neurológicos + anemia deverá sempre suscitar a presença de anemia por deficiência de B12. Agora vem a pergunta: adianta repor vitamina B12 por via oral a pessoas que perderam o íleo? Claro que não! Nesses casos, a reposição deve ser parenteral. Resposta: D.

---



**33 COMENTÁRIO** Dentre as opções de resposta, as únicas que representam causa de MACROcitose são as letras B e D. Entre B12 e folato, o mais provável é que a causa dessa anemia macrocítica seja a carência de folato, pelo seguinte motivo: as reservas endógenas de B12 costumam durar anos, mesmo que o paciente mantenha uma ingestão cronicamente inadequada. Já no

caso do folato, as reservas duram de dias a semanas, podendo se esgotar rapidamente frente a uma dieta altamente restritiva. Como o paciente é jovem e era previamente hígido, é pouco provável que exista um esgotamento prévio das reservas de B12 de modo a “facilitar” o surgimento desta hipovitaminose. Resposta certa: D.





**34 COMENTÁRIO** As talassemias são hemoglobi-nopatias e, como tal, cursam com hemólise crônica que leva a quadros mais ou menos graves de anemia. Nesta situação não se esperam níveis de ferritina diminuídos, a não ser que por algum outro motivo o paciente tenha perda de sangue (A errada). Quando o paciente não tem outra doença hematológica, a resposta medular à hemólise é o aumento na produção de reticulócitos, logo, na talassemia é esperada uma anemia hiperproliferativa, com contagem de reticulócitos AUMENTADA (E errada). Vamos recordar que uma condição *sine qua non* para o surgimento de anemia ferropriva é a DEPLEÇÃO DOS ESTOQUES DE FERRO ENDÓGENO. Quer dizer: primeiro o ferro se esgota, e só depois sobrevém a anemia ferropriva. Ora, no decorrer do *balanço negativo de ferro*, diversas alterações vão sendo progressivamente notadas nos parâmetros da “cinética de ferro”, alterações essas que, evidentemente, estarão ainda presentes (e de forma bastante acentuada) quando franca anemia ocorrer. São elas: (1) diminuição da ferritina (principal marcador da magnitude dos estoques corporais de ferro); (2) diminuição do ferro sérico; (3) aumento da transferrina; (4) diminuição da saturação de transferrina e (5) aumento do TIBC. Logo, as letras

B e C estão ERRADAS. Enfim, na “Anemia de Doença Crônica” (ADC, o grande diagnóstico diferencial da anemia ferropriva, constituindo também uma importante causa de anemia na população) os estoques corporais de ferro não se encontram depletados, mas mesmo assim - por efeito do excesso de citocinas pró-inflamatórias - o ferro não consegue ser devidamente “aproveitado” pela medula óssea na produção de hemácias. Na realidade, o excesso de citocinas IMPEDE a liberação do ferro a partir desses estoques, o que faz com que o paciente desenvolva um quadro de *eritropoiese deficiente em ferro*, o qual pode culminar em franca anemia. As alterações na cinética de ferro na ADC evidenciam bem esse fenômeno, sendo idênticas às da anemia ferropriva, exceto por dois detalhes importantíssimos: na ADC a ferritina está normal ou aumentada, e o TIBC está normal ou reduzido. Vamos recordar que o exame chamado TIBC (capacidade total de ligação do ferro) nada mais é do que um artifício laboratorial que foi criado há muitas décadas com o intuito de facilitar (e baratear) a mensuração da transferrina, ou seja, trata-se de uma medida “indireta” dos níveis de transferrina. Então, na ADC a transferrina está normal ou diminuída. Resposta certa: D.



**35 COMENTÁRIO** Vamos por partes. Em primeiro lugar: paciente com pancitopenia associada a uma medula marcadamente hipocelular, com menos de 30% do espaço medular ocupado por células hematopoiéticas, nos sugere qual diagnóstico? Anemia aplásica! Em segundo lugar: existe alguma provável etiologia de acordo no enunciado? Sim, sabemos que 2-5% dos casos de anemia aplásica surgem após um quadro de hepatite viral. Agora, vamos analisar as alternativas da questão: a) Quando opta-se pela terapia imunossupressora, o recomendado é a combinação de imunoglobulina antitimócito com ciclosporina, visto que esta associação mostrou melhores resultados

do que a imunoglobulina antitimócito isolada. Vale a pena lembrar que a imunoglobulina antitimócito de escolha deve ser a do cavalo, e não do coelho. (Correta); b) e c) A tipagem do HLA é essencial nesses doentes, porque o melhor tratamento para a anemia aplásica é o transplante de células tronco-hematopoiéticas, um procedimento que deve ser realizado entre indivíduos HLA compatível. (Corretas); d) É justamente o contrário: a mortalidade do transplante chega a 10%, enquanto que a taxa de neoplasias hematológicas nos pacientes submetidos ao tratamento imunossupressor pode atingir até 30%. Resposta: letra D.



**36 COMENTÁRIO** Pencilócitos ou poiquilócitos são hemácias com formatos variados e bizarros. Sabemos que tais células podem ser encontradas na anemia ferropriva, porém isso só acontece em estágios muito

avançados de anemia. Nos estágios iniciais da ferropenia encontramos hemácias apenas microcíticas e hipocrômicas. As demais opções estão corretas, resposta certa: B.

---



**37 COMENTÁRIO** Guarde o conceito: a causa mais comum de anemia na infância é a anemia ferropriva! Os primeiros meses e anos de vida são caracterizados por um crescimento corporal intenso e grande aumento da massa eritrocitária. A quantidade de ferro necessária para atender a essa demanda é muito alta e frequentemente não é atendida apenas pela alimentação. Justamente por isso, a maioria absoluta das crianças é candidata ao uso de suplementos de ferro nos primeiros dois anos de idade. Apenas com base neste conceito, nossa principal hipótese já poderia ser esta, mas o enunciado nos traz mais informações. Identificamos a presença de fatores de risco para a anemia ferropriva, que é o tempo curto

de aleitamento materno e o uso excessivo de leite de vaca. O leite de vaca associa-se com a anemia ferropriva por dois motivos: em primeiro lugar, tem baixo teor de ferro e o ferro aí encontrado é mal absorvido; em segundo lugar, crianças que recebem leite de vaca têm risco de apresentarem alergia ao alimento e evoluírem com perda sanguínea intestinal. Por fim, a avaliação complementar apresentada corrobora a suspeita: além da anemia, há microcitose com índice de anisocitose aumentado, achados típicos dessa condição. Na talassemia, também haveria microcitose, mas não há RDW aumentado, pois todas as hemácias são “igualmente” pequenas. Resposta: letra D.



**38 COMENTÁRIO** A presença de *neutrófilos hipersegmentados* no esfregaço de sangue periférico (> 5% dos neutrófilos circulantes com 5 segmentos nucleares, ou pelo menos 1 neutrófilo com 6 ou mais segmentos nucleares) é considerada patognomônica da **carência de vitamina B12**. Tal hipovitaminose, aliás, justifica todos os sinais e sintomas dessa paciente, vamos lembrar? (1) a causa mais comum de deficiência de B12 em mulheres de meia-idade é a *gastrite atrófica autoimune*, uma condição tipicamente associada a outras doenças autoimunes, como vitiligo, *diabetes mellitus* tipo 1 e tireoidite de Hashimoto; (2) a deficiência de B12 pode cursar com pancitopenia (redução das três linhagens hematológicas), e não apenas anemia; (3) a anemia da deficiência de B12 é hipoproliferativa (contagem absoluta de reticulócitos < 100.000/mcl); (4) pode haver manifestações neurológicas, classicamente uma síndrome demencial e uma “síndrome de degeneração combinada de sistemas” (lesão do cordão posterior da medula espinhal, o que justifica as parestesias nos membros inferiores + lesão do trato piramidal, aparentemente ausente nesta paciente). A pergunta que não quer calar é: *a deficiência de B12 não cursaria com anemia megaloblástica (VCM > 100 fl, geralmente > 110 fl)*? A resposta, evidentemente, é SIM! Então, como explicar o VCM normal dessa paciente tão rica em manifestações clínicas (e provavelmente

portadora de uma GRAVE deficiência de B12)? Repare que há outro dado muito interessante em sua história: há relato de episódios recorrentes de hematoquezia. Ora, quando a deficiência de B12 coexiste com a deficiência de ferro, o VCM, que acompanha o quadro anêmico, pode ter um comportamento variável, na dependência de qual fator etiológico está exercendo maior impacto na anemia do paciente. Assim, se houver preponderância da carência de ferro, por exemplo, a tendência do VCM será seguir esse distúrbio, ou seja, espera-se um VCM “mais pra baixo”. O VCM aqui está relativamente “equilibrado”, pois a deficiência de B12 provavelmente exerce o mesmo “peso” que a carência de ferro para a anemia da paciente. *Como demonstrar a deficiência de ferro?* Dosando o nível sérico de ferritina (que deverá estar baixo). *Como confirmar a carência de B12?* Dosando a B12 no sangue ou, preferencialmente, dosando os níveis séricos de ácido metilmalônico (que aumentam na carência de B12). Cabe ainda mais uma ponderação sobre este caso (um alerta importantíssimo, diga-se de passagem). A despeito da história clínica de doença diverticular do cólon, essa paciente com > 50 anos e anemia ferropriva sem dúvida merece uma colonoscopia! Não podemos negligenciar a possibilidade de que exista um tumor de cólon independente da doença diverticular. Resposta certa: B.



**39 COMENTÁRIO** Sabemos que o primeiro estágio da carência de ferro se chama *balanço corporal negativo de ferro*, em que o ferro que é naturalmente perdido supera em quantidade o ferro absorvido na dieta. Nesta fase, o paciente ainda possui estoques endógenos de ferro (os quais permitem a manutenção temporária da eritropoiese), e por este motivo não desenvolve franca anemia. Acontece que mesmo assim algumas alterações passam a ser progressivamente notadas, na medida em que o estoque corporal de ferro vai se esgotando, por

exemplo: (1) a ferritina, que é o principal marcador do tamanho desses estoques, diminui; (2) o ferro sérico começa a circular em níveis cada vez mais reduzidos, pois há menos ferro sendo liberado dos estoques; (3) a transferrina aumenta, fazendo o TIBC aumentar e a saturação de transferrina diminuir. Como dissemos, pelo fato de ainda não haver franco comprometimento da eritropoiese, a contagem de hemácias e o índice hematócrito são perfeitamente normais neste momento!  
Resposta certa: A.



**40 COMENTÁRIO** A hepcidina é um hormônio produzido no fígado que regula a absorção de ferro pelos enterócitos. Quando a hepcidina está elevada, os enterócitos NÃO disponibilizam o ferro absorvido da dieta para as proteínas transportadoras na circulação sanguínea. Este ferro será então *perdido pelo tubo digestivo* assim que os enterócitos atingirem sua vida média e descamarem. Por outro lado, quando o corpo encontra-se deficiente em ferro, os níveis de hepcidina diminuem, havendo uma

maior avidéz dos enterócitos em fornecer o ferro absorvido para as proteínas transportadoras no sangue. O tipo de anemia em que o aumento da hepcidina representa um importante marco fisiopatológico é, sem dúvida, a chamada “Anemia de Doença Crônica” (ADC). Sabemos que na ADC a hepcidina aumenta por estímulo do excesso de citocinas pró-inflamatórias que caracteriza qualquer patologia crônica. Nas demais entidades citadas a hepcidina está normal ou reduzida. Resposta certa: C.



**41 COMENTÁRIO** O enunciado descreve um quadro clínico que tinha tudo para ser uma anemia ferropriva, exceto o principal: ferritina baixa! Repare que ele diz claramente que a ferritina é de “55” (subentende-se 55 ng/ml, ou 55 mcg/l), o que está dentro da faixa de normalidade... A ferritina mede a

magnitude dos estoques corporais de ferro, e simplesmente não há como ter anemia ferropriva com ferritina normal. Provavelmente o autor pensou em ferritina = “5”, mas escreveu “55”... Logo, questão inválida e incorreta, que merecia ter sido anulada. A banca deu como gabarito a letra C.





**42 COMENTÁRIO** Temos aqui um quadro de anemia normocítica e normocrômica, com ferro medular preservado e hipoplasia eritroide, num paciente portador de uma doença crônica grave. Trata-se de anemia mielofitística (infiltração medular pelo tumor)? Claro que não, pois não há descrição de células neoplásicas na biópsia de medula! Trata-se de anemia ferropriva? Claro que não também, pois esta condição tem como pré-requisito a depleção do ferro medular. Na talassemia a anemia é intensamente microcítica (VCM < 80 fl), e na anemia sideroblástica a biópsia de MO revela uma hiperplasticidade da série eritroide à custa de um aumento no número de sideroblastos em anel (formas jovens e nucleadas de hemácias repletas de mitocôndrias perinucleares sobrecarregadas de ferro). O quadro, sem dúvida, é mais

condizente com a hipótese de **anemia de doença crônica**: nesta condição existe um processo inflamatório sistêmico crônico em que o constante excesso de citocinas estimula o fígado a sintetizar *hepcidina*, substância que atua como hormônio controlador do metabolismo endógeno do ferro (cuja ação é reduzir a absorção intestinal de ferro e bloquear sua liberação a partir dos estoques da medula óssea, impedindo seu emprego na eritropoiese), mas também como reagente de fase aguda (aumentando nos estados inflamatórios). A principal consequência de um aumento sustentado da hepcidina é o “aprisionamento” do ferro em seus estoques medulares, indisponibilizando-o para a eritropoiese medular. Assim, o paciente faz uma anemia hipoproliferativa com excesso de ferro na medula. Resposta certa: A.



**43 COMENTÁRIO** Os *dacriócitos* (“hemácias em lágrima”) são patognomônicos de hematopoiese extramedular, um fenômeno que acompanha todas as doenças infiltrativas da medula óssea, sendo clássico da *mielofibrose* (onde os precursores hematopoiéticos são literalmente EXPULSOS da medula) - A CORRETA. Na anemia ferropriva, o TIBC está aumentado, como forma de resposta fisiológica à depleção do ferro endógeno (há menos ferro disponível, então a transferrina aumenta na tentativa de melhorar o transporte de ferro para a medula óssea - lembre-se de que o TIBC é uma medida “indireta” dos níveis de transferrina) - C CORRETA. A haptoglobina é uma proteína plasmática que tem como função primordial a “quelação” da hemoglobina livre, logo, seus níveis se reduzem diante de uma anemia hemolítica, principalmente se a hemólise for INTRAvascular - D CORRETA. Nas mielodisplasias a liberação de

hemácias e reticulócitos pela medula é reduzida, o que faz desta entidade uma anemia do tipo “hipoprolifera-tiva”, ainda que a celularidade intramedular possa estar aumentada na biópsia - E CORRETA. Enfim, um VCM > 100 fl define a existência de MACROCILOSE. Não vamos esquecer que macrocitose não é sinônimo de megaloblastose: existem outras causas de anemia macrocítica que não a anemia megaloblástica, ainda que esta última seja uma frequente etiologia da primeira! O termo megaloblastose se refere a um distúrbio na maturação do DNA que promove a chamada dissociação *nucleoci-toplasmática* de maturação: o núcleo não amadurece na mesma velocidade que o citoplasma, por isso a célula se divide com lentidão, resultando em anemia (menor produção de hemácias) e macrocitose importante (pois o citoplasma acumulou material suficiente para formar duas células, o que não ocorreu). Resposta certa: B.



**44 COMENTÁRIO** A anemia ferropriva se instala em estágios! Conforme o paciente vai perdendo ferro em excesso, a primeira alteração é a depleção dos estoques - queda da ferritina (C certa). Em seguida, o corpo - já sem ferro em quantidade adequada - é

incapaz de manter o ferro sérico normal (A errada) e de saturar a transferrina (D errada), mas produz mais transferrina (para tentar transportar todo o ferro que seja absorvido no trato digestivo aos estoques, elevando o TIBC - B errada). Resposta: C.

---



**45 COMENTÁRIO** A dose de radiação a partir da qual a probabilidade de anemia aplásica aumenta é 2,5 Gy (250 cGy) - A errada. No caso da exposição ao benzeno, a probabilidade de anemia aplásica também é “dose-dependente”: com exposição a uma concentração atmosférica a partir de 1 ppm (1 parte por milhão) já é possível o surgimento de anemia aplásica - B errada. O vírus Epstein-Barr é reconhecidamente uma etiologia possível para os quadros de anemia aplásica, porém, a hepatite C não. O tipo de hepatite viral mais comumente associado à anemia aplásica, na realidade, não tem o agente etiológico definido, sendo chamada de “hepatite não A, não B, não C” - D errada. Enfim, diversas drogas terapêuticas podem causar anemia aplásica. Nesse

sentido, podemos dividir os agentes farmacológicos em dois grupos: (1) drogas *regularmente* aplasiantes, em que a aplasia de medula é dose-dependente (ex.: quimioterápicos citotóxicos); (2) drogas *ocasionalmente* aplasiantes, em que a aplasia aparece como uma reação idiossincrásica (inesperada). O grande exemplo neste último grupo é o antibiótico cloranfenicol que, diga-se de passagem, justamente por este motivo não é mais utilizado na prática clínica como primeira escolha em nenhuma infecção! Outros exemplos que podem ser citados: fenilbutazona, sulfonamidas (como a FUROSEMIDA, um diurético), FENITOÍNA E CARBAMAZEPINA (anticonvulsivantes), sais de ouro, salicilatos, IECA, AINEs e fenotiazinas. Resposta certa: C.

**30 QUESTÃO**

**GABARITO OFICIAL:** *Anisocitose/Hemácias com diferentes tamanhos.*

---

**46 COMENTÁRIO** Caso floreado, mas no fim uma questão muito simples! O RDW significa índice de anisocitose. Reflete variação do tamanho das hemácias. Valores normais indicam uma população de hemácias homogênea, isto é, com tamanhos de células semelhantes. Já o índice de anisocitose aumentado indica

hemácias de tamanhos diferentes. Considera-se normal valor até 14%. Sua principal utilidade é na análise de anemias microcíticas e hipocrômicas, como adjuvante no diagnóstico diferencial entre as principais etiologias para este achado: anemia ferropriva (RDW aumentado) e betatalassemia *minor* (RDW normal).

---



**47 COMENTÁRIO** Nosso paciente está anêmico com VCM aumentado (anemia macrocítica), leucopenia e plaquetopenia, ou seja, ele se revela pancitopênico! Quando falamos de uma anemia MACROCÍTICA acompanhando as outras duas PENIAS, devemos pensar em deficiência de vitamina B12 ou folato como causadoras do quadro! Entenda: essas duas substâncias são essenciais para o metabolismo dos ácidos nucleicos, naturalmente componentes de todos os núcleos celulares. Mas, espera aí! E as plaquetas e hemácias, não são corpos celulares anucleados? Sim, mas os seus precursores todos foram dotados de núcleo, ok? Segue. Sabemos que, na deficiência dessas substâncias, acontece um fenômeno chamado de eritropoiese ineficaz, no qual as hemácias começam a ser fabri-

cadas de modo incorreto, tornando-se aumentadas e, por isso, são reconhecidas na medula óssea como defeituosas e prontamente destruídas. Essa destruição das hemácias leva à liberação de LDH e bilirrubina indireta na circulação em maior quantidade (letras B e C corretas). Na deficiência de B12 e folato, os núcleos dos neutrófilos exibem um achado denominado hipersegmentação, que pode ser definido de duas formas: (a) achado de apenas 1 neutrófilo cujo núcleo contenha 6 segmentos ou (2) achado de 5% de neutrófilos com núcleos contendo 5 segmentos (letra A correta). Já a hiperbilirrubinemia direta não é alteração esperada na anemia megaloblástica, uma vez que a bilirrubinemia está elevada por hemólise, que acarreta elevação da bilirrubina indireta. Resposta certa: letra D.



**48 COMENTÁRIO** Todo paciente com diagnóstico de anemia perniciosa deve ser rastreado para *deficiência de ferro* concomitante. A má absorção do ferro intestinal, secundária à acloridria, tende a ser mais comum em pacientes acima de 60 anos. Vale ressaltar que, devido ao fato de as reservas de cobalamina poderem durar vários anos, alguns pacientes que evoluem rapidamente com acloridria pela gastrite atrófica autoimune podem apresentar anemia de padrão essencialmente ferropriva antes do surgimento de anemia megaloblástica (A correta). Por ser uma doença autoimune, a anemia perniciosa comumente se associa a outras condições de mesma natureza. Os principais exemplos são justamente DM tipo 1, vitiligo e doença de Hashimoto (B correta).

Não se sabe exatamente como (por qual mecanismo?), mas é fato bem conhecido que na anemia megaloblástica, por deficiência de vitamina B12, pode ocorrer hiperpigmentação cutânea, geralmente de coloração amarronzada e com acentuação perifolicular, principalmente nas axilas e virilhas. Pode haver acometimento da pele sobre os nós dos dedos das mãos, bem como em regiões de dobras cutâneas e nos leitos ungueais. Todas essas manifestações se resolvem dentro de alguns meses após a reposição da vitamina (C correta). A letra D está correta também e é autoexplicativa. Enfim, a causa mais frequente de deficiência de B12 em nosso meio é a anemia perniciosa (gastrite atrófica autoimune). Resposta certa: E.



**49 COMENTÁRIO** A anemia de doença crônica é quase sempre uma anemia normocítica e normocrômica (sendo microcítica e hipocrômica em menos de 25% dos casos, com o VCM raramente inferior a 70 fl), sendo caracteristicamente uma anemia hipoproliferativa

(reticulócitos baixos). Em relação à cinética de ferro, a anemia de doença crônica geralmente se manifesta com ferro sérico e TIBC baixos e ferritina elevada, lembrando que esta última é um reagente de fase aguda que se eleva em estados inflamatórios. Alternativa C correta.





**50 COMENTÁRIO** A maioria das crianças com deficiência de ferro é assintomática. Quando sintomática, a palidez é o sinal clínico mais importante da deficiência de ferro, porém, não é normalmente visível até que a hemoglobina caia para 7-8 mg/dl. Quando o nível de hemoglobina cai para menos de 5 mg/dl, a irritabilidade, a anorexia e o desenvolvimento letárgico costumam aparecer. Pica, o desejo de ingerir substâncias não nutritivas, e o desejo

de ingerir gelo (pagofagia) são sintomas sistêmicos da deficiência de ferro. Das manifestações descritas nas alternativas, a única que não é descrita na deficiência de ferro é a HIPERTROFIA das papilas gustativas. Na realidade, em qualquer anemia carencial (ferropriva e megaloblástica) pode ser observado um quadro de ATROFIA das referidas papilas (condição conhecida como *glossite atrófica*). Resposta certa: C.

**51 COMENTÁRIO**

Vamos ver cada uma das anemias citadas nas alternativas e classificá-las de acordo com os índices hematimétricos: 1) Anemia sideroblástica: hipocrômica e microcítica (em sua forma hereditária) e normocítica e normocrômica (em sua forma adquirida). 2) Anemia megaloblástica: normocrômica e macrocítica. 3) Anemia aplásica: pode ser normocrômica e normocítica, como também normocrômica e macrocítica. 4) Anemia ferropriva: classicamente microcítica e hipocrômica; contudo, em fases

iniciais, pode ser normocrômica e normocítica. 5) Talassemia: microcítica e hipocrômica. 6) Anemia de doença crônica: normocítica e normocrômica ou hipocrômica e microcítica (VCM não chega a ser  $< 75$  fl). 7) Anemia hemolítica: macrocítica e normocrômica ou normocítica e normocrômica. 8) Anemia do hipotireoidismo: normocítica e normocrômica ou microcítica e hipocrômica. 9) Anemia da IRC: normocítica e normocrômica. 10) Anemia induzida por fármacos: macrocítica e normocrômica (AZT, metotrexato...). Alternativa A correta.



**52 COMENTÁRIO** Uma vez que a doença de Crohn é uma condição inflamatória, espera-se que os valores de ferritina (que além de marcador dos estoques corporais de ferro também é um marcador de fase aguda) sejam desproporcionalmente elevados, mesmo quando o ferro corporal estiver depletado. Isto quer dizer que existem situações em que, mesmo diante de um valor de ferritina normal (mas, por exemplo, no limite inferior da normalidade), podemos ainda assim ficar em dúvida se há ou não ferropenia. Pois bem, o padrão-ouro para esta diferenciação todos conhecem: aspirado ou biópsia de medula óssea com coloração para ferro (azul da Prússia). No entanto, antes de chegarmos a este extremo da “invasividade”, existe um simples marcador da cinética de

ferro que pode nos ajudar a identificar o distúrbio predominante, já que ele apresenta comportamentos diametralmente opostos na vigência de ferropenia ou anemia mediada por citocinas (a anemia de doença crônica). Estamos falando do TIBC (capacidade total de ligação ao ferro). O TIBC reflete de forma indireta os níveis de transferrina (molécula carreadora do ferro no sangue). A transferrina é uma proteína de fase aguda NEGATIVA, isto é, ela diminui seus níveis na vigência de inflamação crônica. Logo, na “anemia de doença crônica” o TIBC fica profundamente reduzido. Por outro lado, o TIBC aumenta muito quando o ferro corporal é esgotado! Assim, seus valores ficam extremamente altos na anemia ferropriva. Resposta certa: C.



**53 COMENTÁRIO** A anemia aplásica é aquela em que há redução da produção dos três elementos figurados no sangue, quais sejam os eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Nela, caracteristicamente observamos anemia normocítica (letra A errada). A anemia megaloblástica é marcada por ter um VCM elevado, ou seja, é uma anemia macrocítica, causada pela deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico (com VCM acima de 100 fl - letra B errada). A anemia hemolítica autoimune é hiperproliferativa: quando há destruição precoce das hemácias, a medula óssea tenta desesperadamente repor os eritrócitos, aumentando sua produção de células vermelhas, o que

acaba fazendo com que células precursoras das hemácias - ainda com volume aumentado - atinjam a periferia (*shift cells* - letra C errada). Diante de uma anemia microcítica, temos três grandes possibilidades: a anemia ferropriva (mais comum), as talassemias e a anemia sideroblástica. A anemia sideroblástica representa um grupo de desordens heterogêneas que possuem como característica comum, além de anemia, a presença de depósitos de ferro nas mitocôndrias dos eritroblastos. A mitocôndria “carregada” de ferro assume localização perinuclear nessas células vermelhas jovens, que recebem, por esse motivo, o nome de Sideroblastos em Anel. Logo, resposta certa: D.



**54 COMENTÁRIO** A anemia da doença renal crônica é sabidamente *multifatorial*, no entanto, o mecanismo PREDOMINANTE é a deficiência de eritropoetina, um hormônio sintetizado no parênquima renal! Ora, na doença renal crônica também ocorre inflamação e desnutrição (pelo distúrbio gastrointestinal associado), o que pode

levar à carência multivitamínica e de ferro. Também ocorre hiperparatireoidismo secundário, sendo que o PTH (> 100 nesses doentes) exerce efeito diretamente mielotóxico ao induzir reabsorção óssea e osteodistrofia ao nível das trabéculas da medula óssea (efeito que prejudica a hematopoiese normal). Resposta certa: B.



**55 COMENTÁRIO** A famosa “anemia de doença crônica” é o tipo mais comum de anemia associada às doenças inflamatórias crônicas de um modo geral. Sua etiopatogênese está relacionada à contínua secreção de elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, o que promove um bloqueio na liberação de ferro a partir dos

estoques endógenos, ao mesmo tempo em que reduz a resposta da medula óssea aos efeitos da eritropoetina. É por este motivo, inclusive, que muitos consideram o termo “anemia hipoferrêmica com siderose reticuloendotelial” uma designação mais apropriada (ainda que menos prática) para este fenômeno. Resposta certa: A.

---



**56 COMENTÁRIO** A anemia ferropriva apresenta hemácias com índices hematimétricos normais em sua fase inicial (normocítica normocrômica), tornando-se microcítica e hipocrômica com aumento de sua gravidade (letra B incorreta, porém lembremos que é possível o achado de macrocitose na associação de anemia ferropriva com anemia megaloblástica). Seu RDW é aumentado ( $> 14\%$ ), indicando anisocitose. Isso ajuda a diferenciar esse tipo de anemia da talassemia *minor* (também microcítica), que possui RDW normal, em torno de 13% (C incorreta). A ferritina é o teste indicado para documentar a deficiência de ferro, estando habitualmente  $< 15$  ng/ml. O ferro deve ser interpretado junto com os demais valores, encontrando-se geralmente  $< 30$  mg/dl. O TIBC (capacidade total de ligação do ferro) reflete os

sítios totais de ligação da transferrina e, portanto, varia de acordo com a concentração da transferrina sérica. Nos casos de ferropriva, o TIBC encontra-se elevado, acima de 360 mg/dl e quase sempre acima de 400 mg/dl, em função de aumento na produção de transferrina pelo fígado, em resposta à carência de ferro (A correta). A saturação de transferrina (Fe/TIBC), como o próprio nome diz, espelha a porcentagem de receptores de ferro em todas as moléculas de transferrina circulantes que se encontram saturados. O valor normal da saturação está em torno de 30-40% e valores abaixo de 15% são consistentes com o diagnóstico de anemia ferropriva (D incorreta). Portanto, o único achado laboratorial esperado na anemia ferropriva dentre os citados é a capacidade total de ligação do ferro à transferrina aumentada. Gabarito: A.



**57 COMENTÁRIO** Analisando o hemograma apresentado, podemos ver que estamos diante de uma anemia normocítica normocrômica. Logo de cara, podemos eliminar a alternativa B. A anemia megaloblástica consiste em uma anemia macrocítica, o que também não é compatível com o hemograma apresentado. A anemia hemolítica também tende a cursar com VCM alto, uma vez que o

reticulócito é uma célula grande que acaba sendo contada como hemácia pelos aparelhos automatizados (puxando a média do VCM para cima). Assim, nos resta apenas a letra A, que realmente traz uma causa de anemia normocítica a ser investigada em uma paciente com diabetes há mais de 20 anos, com conseqüente risco de nefropatia diabética. Alternativa A correta.





**58 COMENTÁRIO** Bem, anemia macrocítica + neutrófilos hipersegmentados = anemia megaloblástica, cujas principais etiologias são a deficiência de vitamina B12 (cobalamina) e a deficiência de ácido fólico. Vale lembrar que definimos macrocitose como um VCM > 100 fl, e que quando o VCM está muito acima disso (> 110-115 fl) existe ESPECIFICIDADE para o diagnóstico etiológico de deficiência de B12 e/ou ácido fólico. A plaquetopenia e a leucopenia também PODEM fazer parte do quadro, configurando franca pancitopenia em muitos doentes. Num indivíduo com história prévia

de cirurgia bariátrica a explicação mais provável para este achado é sem dúvida a deficiência de B12, pois a técnica mais utilizada na prática atualmente é a de **Fobi-Capella** (*by-pass* gástrico em y de Roux), procedimento de natureza “mista” que possui componentes restritivo (gastrectomia parcial) e disabsortivo (y de Roux). A gastrectomia, neste caso, pode predispor à má absorção intestinal de B12, na medida em que remove do corpo do paciente células produtoras de fator intrínseco (elemento necessário para a fisiologia desta vitamina). Resposta certa: A.



**59 COMENTÁRIO** Diante de um adulto com anemia microcítica e hipocrômica, o primeiro diagnóstico que nos vem à mente é o de anemia ferropriva. Neste caso, esperaríamos encontrar as seguintes alterações laboratoriais: - Ferritina baixa < 15-30 ng/ml (Normal: 40-200 ng/ml); - Ferro sérico diminuído < 30 mcg/dl (Normal: 50 a 150 mcg/dl); - Capacidade total de ligação ao ferro aumentada (TIBC) > 360 mcg/dl

(Normal: 300 a 360 mcg/dl); - Saturação de transferrina diminuída < 20% (Normal: 25 a 50%). A eletroforese de hemoglobina serviria para diagnosticar a talassemia, uma HEMOGLOBINOPATIA que também cursa com anemia micro-hipo, porém é uma condição bem menos frequente que a anemia ferropriva e dificilmente não teria sido diagnosticada até os 45 anos de idade. Melhor resposta: C.



**60 COMENTÁRIO** Hipotireoidismo, mielodisplasia e uso crônico de álcool são causas clássicas de macrocitose (VCM > 100 fl). Na anemia sideroblástica o VCM costuma estar baixo (existe um raro subtipo em que o VCM pode estar normal ou aumentado, porém, na maioria dos casos de sideroblástica isso não acontece). Logo, resposta certa: D.

---



**61 COMENTÁRIO** Criança com menos de 2 anos de vida, nascida com peso inferior a 2.500 g, não amamentada ao seio corretamente e sem uso profilaxia da anemia ferropriva (ferro oral regular em baixas doses), até prova em contrário é portadora de ANEMIA FERROPRIVA (a principal anemia do mundo, principalmente nesta faixa etária e na vigência dos referidos

fatores de risco) ainda mais frente a um perfil hematócrito característico: anemia microcítica e hipocrômica com RDW aumentado. O aumento de plaquetas, vale lembrar, também pode ser uma consequência da ferropenia extrema, assim como um certo grau de imunodepressão, aumentando o risco de infecções graves como a broncopneumonia. Resposta certa: C.



**62 COMENTÁRIO** Não há dúvidas de que estamos diante de uma paciente com anemia ferropriva (fadiga, astenia, pagofagia, anemia microcítica e história de perda sanguínea). O diagnóstico costuma ser confirmado com a simples solicitação de uma cinética de ferro mostrando

ferro sérico baixo, ferritina baixa e TIBC elevado; no entanto, o exame considerado “padrão-ouro” seria o aspirado de medula óssea corado pelo *azul da Prússia*, mostrando ausência de ferro nos precursores eritrocíticos e nos macrófagos da medula. Alternativa E correta.



**72 QUESTÃO** Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.

---

**63 COMENTÁRIO** Crianças com BAIXO PESO AO NASCER (< 2.500 g) e PREMATURIDADE possuem reservas endógenas de ferro inferiores às das crianças que nascem com peso normal. Logo, nesta situação, há risco aumentado de anemia ferropriva ao longo do primeiro ano de vida, pois os estoques se esgotam de forma rápida em face da demanda aumentada típica dessa idade. O DESMAME PRECOCE é o principal fator de risco para carência nutricional de ferro na criança pequena. O ferro presente no leite materno é extre-

mamente biodisponível, pois outros fatores presentes neste leite facilitam sua absorção intestinal. Outro fator de risco adicional ao desmame precoce é a substituição do leite materno por LEITE DE VACA, principalmente o leite de vaca INTEGRAL. O ferro presente no leite de vaca é menos biodisponível, e com o leite de vaca integral aumenta-se também o risco de proctocolite alérgica, o que pode gerar sangramento na mucosa gastrointestinal e perda oculta de sangue (e ferro) pelo tubo digestivo.

---



**64 COMENTÁRIO** O enunciado descreve um quadro clássico de *anemia megaloblástica*. Trata-se de mulher idosa com anemia importante, VCM muito elevado (> 110 fl), macrovalócitos e neutrófilos com núcleo plurissegmentado no esfregaço de sangue periférico. Sabemos que a principal etiologia de anemia megaloblástica por carência de vitamina B12 é a famosa *gastrite atrófica autoimune*, um quadro genericamente conhecido como **anemia perniciosa**. Nesta condição, ocorre uma agressão autoimune às células parietais presentes na mucosa do fundo e corpo gástrico (gastrite atrófica “tipo A”), o que gera hipo/acloridria e deficiência na síntese de fator intrínseco. Ambos os fatores concorrem para reduzir a absorção intestinal da vitamina B12: (1) a ausência de acidez gástrica dificulta a dissociação da B12 das proteínas alimentares; (2) a ausência de fator intrínseco dificulta a absorção da B12 no íleo terminal. Ora, sabemos que a anemia megaloblástica pode cursar não apenas com anemia, mas também com *pancitopenia* (diminuição das três linhagens hematológicas: anemia, leucopenia e plaquetopenia) - B e D ERRADAS. Nesta doença ocorre um dissincronismo

de maturação entre o núcleo e o citoplasma dos precursores hematopoiéticos, o que faz com que essas células anômalas sejam destruídas dentro da própria medula óssea (processo conhecido como *eritropoiese ineficaz*). Tal fato justifica dois achados característicos na bioquímica plasmática da anemia megaloblástica: aumento de LDH e bilirrubina indireta, tal qual uma anemia hemolítica convencional - A ERRADA. Enfim, por conta da hipo/acloridria decorrente da atrofia da mucosa gástrica, pode-se esperar a presença de HIPERGASTRINEMIA no portador de anemia perniciosa. Fisiologicamente, existe uma alça de retroalimentação negativa entre a acidez do suco gástrico e a secreção de gastrina pelas células G localizadas no antro gástrico. Com menos acidez, as células G tornam-se hiperestimuladas, secretando mais gastrina na tentativa de estimular as células parietais nas glândulas do fundo e corpo do estômago. Como essas glândulas são destruídas na anemia perniciosa, o paciente desenvolve hipergastrinemia importante e contínua, o que inclusive justifica o aumento no risco de adenocarcinoma de estômago observado nessa doença. Resposta certa: C.



**65 COMENTÁRIO** Estamos diante de um paciente com quadro de cansaço aos esforços, cujos exames laboratoriais revelaram a presença de uma anemia (Ht: 26,4%) macrocítica (VCM: 112 fl), com uma cinética de ferro dentro da normalidade. Baseado neste enunciado, nos surpreende o fato do paciente não ter respondido à reposição com sulfato ferroso? NÃO! A anemia ferropriva consiste em uma anemia MICROCÍTICA (VCM baixo), apresentando uma cinética de ferro caracterizada por um ferro sérico reduzido, uma ferritina baixa e um TIBC elevado. A anemia deste paciente não respondeu à reposição de ferro, pois a mesma não apareceu num contexto de depleção do ferro. Frente a uma anemia macrocítica, devemos sempre cogitar a hipótese de anemia megaloblástica, a qual, até que se prove o contrário, é causada por deficiência de folato e/ou vitamina B12. Após esta breve discussão sobre o enunciado, vamos analisar as alternativas separadamente: a) As dosagens de ácido metilmalônico e de homocisteína consistem no melhor parâmetro para o diagnóstico e diferenciação entre as deficiências de vitamina B12 e ácido fólico. O ácido metilmalônico encontra-se elevado APENAS na deficiência de vitamina B12, enquanto que a homocisteína está aumentada tanto na deficiência de vitamina B12 como na de folato (alternativa A correta). b) Em primeiro lugar, já vimos que esta anemia não se trata

de uma anemia ferropriva. Em segundo lugar, quando estamos diante de uma anemia ferropriva, a resposta ao tratamento é avaliada a partir da contagem de reticulócitos, que aumenta nos primeiros dias, atingindo um pico entre os dias 5-10. Em terceiro lugar, quando o paciente apresenta intolerância gástrica ao sulfato ferroso, o ideal é administrarmos o mesmo com as refeições (suco de laranja), mesmo sabendo que há uma redução da absorção do ferro alimentar por conta do pH alcalino dos alimentos (alternativa B incorreta). c) A causa de anemia megaloblástica que acarreta o surgimento de sintomas neurológicos é a deficiência de vitamina B12, e não de folato (alternativa C incorreta). d) Nos idosos, a deficiência de vitamina B12 ocorre principalmente por redução da absorção, no contexto de estados de acloridria gástrica (alternativa D incorreta). e) Pacientes que foram submetidos à ressecção do íleo terminal podem desenvolver ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12, o que não é a mesma coisa que anemia perniciosa. A anemia perniciosa consiste em uma causa de deficiência de vitamina B12, que se caracteriza pelo desenvolvimento de autoanticorpos que atacam as células do corpo e do fundo gástrico, reduzindo assim a produção do fator intrínseco, o qual é fundamental para a absorção da vitamina B12 (alternativa E incorreta). Alternativa A correta.





**66 COMENTÁRIO** O autor já deu diagnóstico e tratamento, e nos cobra apenas a resposta laboratorial, a qual está plotada em um dos gráficos. Vamos aproveitar para lembrar a resposta clínica e laboratorial à reposição de B12: - Hematopoiese megaloblástica retorna ao normal em 12 horas e se resolve em 48 horas. Rápida queda de bilirrubinas e LDH neste período. - Pico de reticulócitos em 5 a 8 dias, seguido por aumento de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito. A hemoglobina começa

a aumentar dentro de 10 dias e usualmente se normaliza em 8 semanas. - Redução de homocisteína e ácido metilmalônico a partir de 2 dias, com níveis normais em 5-10 dias. - A partir de 7 dias leucócitos e plaquetas sobem normalizando-se em 2 meses. - Resposta ao quadro neurológico em 4-6 meses, podendo haver sequelas. O grau de melhora possui relação inversa com a duração da doença. O gráfico que corresponde a estes marcos é o encontrado na letra A.



**67 COMENTÁRIO** Uma anemia é dita *hipoprolifera-  
tiva* quando possui uma baixa contagem de reticulócitos,  
ocorrendo sempre devido à deficiência na produção de  
hemácias a partir da medula óssea, tendo como prin-  
cipais causas: 1) Anemias carenciais (deficiência de  
ferro, folato ou vitamina B12); 2) Desordens da medula  
óssea (anemia aplásica, mielofibrose, mielodisplasia);

3) Mielosupressão (drogas, quimioterapia, irradiação);  
4) Baixo nível hormonal (hipotireoidismo, hipogonadismo,  
anemia da IRC por baixa eritropoetina); 5) Anemia de  
doença crônica. As anemias que cursam com reticuloci-  
tose, chamadas de *hiperproliferativas*, são divididas em 2  
grandes grupos: anemias hemolíticas e por sangramento  
agudo. Alternativa B correta.



**68 COMENTÁRIO** A anemia carencial ferropriva é uma anemia hipoproliferativa e, por isso, o número de reticulócitos não estará aumentado. Na fase inicial pode ser normal e com a piora do quadro tornar-se diminuído. Vamos entender os estágios da deficiência de ferro para entendermos os achados laboratoriais do paciente com esta anemia. O primeiro estágio da deficiência de ferro caracteriza-se pela depleção do estoque do mesmo sem anemia, caracterizado pela queda da ferritina e do ferro na medula óssea. A eritropoiese deficiente em ferro ocorre quando os estoques começam a ser depletados e o ferro sérico começa a diminuir, a capacidade total de ligação de ferro (TIBC) aumenta gradualmente, assim como as protoporfirinas, marcando o segundo estágio. Uma vez

que a saturação de transferrina cai abaixo de 15 a 20%, a síntese de hemoglobina passa a ser prejudicada e algumas hemácias passam a ser microcíticas, justificando o aparecimento de anisocitose no sangue periférico. No terceiro estágio, em que há anemia ferropriva propriamente dita, a hipocromia e microcitose começam a se tornar mais evidentes. A microcitose é evidenciada pelo Volume Corpuscular Médio (VCM) diminuído. Portanto, este lactente com anemia carencial ferropriva terá ferritina diminuída, ferro sérico diminuído, protoporfirina eritrocitária livre aumentada, capacidade de ligação de ferro (TIBC) aumentada, Volume Corpuscular Médio (VCM) diminuído e reticulócitos diminuídos nos exames laboratoriais. Resposta: letra A.



**69 COMENTÁRIO** A perversão do apetite, chamada de pica ou parorexia, é o desejo de comer alimentos de baixo valor nutricional, como gelo (pagofagia), amido (amilofagia) e terra (geofagia) – é um

sintoma clássico da anemia ferropriva, especialmente a pagofagia, considerada mais específica e com melhora rápida após o início da reposição com sulfato ferroso. Resposta: LETRA B.

---



**70 COMENTÁRIO** Existem três estágios na deficiência do ferro: 1º) Balanço negativo de ferro. 2º) Eritropoiese deficiente em ferro. 3º) Anemia ferropriva. No primeiro estágio (“balanço negativo”), a demanda do organismo por ferro é maior que a capacidade do mesmo em absorvê-lo na dieta, culminando na mobilização de ferro dos estoques corporais. A ferritina e o ferro da medula óssea vão se reduzindo, enquanto o ferro sérico, TIBC, protoporfirinas, a morfologia das hemácias e a síntese das hemoglobinas continuam normais. Quando os estoques de ferro começam a ser depletados, o ferro sérico começa

a cair, enquanto TIBC e as protoporfirinas aumentam. A síntese de hemoglobina começa a ser prejudicada quando a saturação de transferrina cai abaixo de 15 a 20%. A anemia é normo/normo com algumas hemácias microcíticas, aumentando progressivamente o RDW. Essa fase é chamada de “eritropoiese deficiente em ferro”. A terceira fase corresponde à “anemia ferropriva” propriamente dita, com níveis mais baixos de hemoglobina e hipocromia e microcitose mais evidentes - além é claro, da persistência e agravamento das demais alterações na cinética de ferro já citadas! Resposta certa: D.



**71 COMENTÁRIO** Estamos diante de um paciente com mais de 50 anos que, apesar de assintomático, se apresenta com uma anemia microcítica e hipocrômica, com leucograma normal (assim como o diferencial) e plaquetas normais. Dessa forma, temos que lembrar: Qual a principal causa de anemia microcítica hipocrômica? ANEMIA

FERROPRIVA! E neste contexto, em um paciente com mais de 50 anos, o que obrigatoriamente temos que investigar? Perdas crônicas pelo trato gastrointestinal (secundárias à neoplasia de cólon ou estômago, por exemplo)! Logo, devemos iniciar a investigação deste paciente com uma EDA e uma colonoscopia! Resposta: letra E.



**72 COMENTÁRIO** Diante de uma microcitose importante ( $VCM < 75$ ), o diagnóstico diferencial da anemia, na prática, acaba ficando entre duas possibilidades principais: (1) ferropriva e (2) talassemia. Sem recorrer a exames adicionais, isto é, analisando ainda apenas os índices hematimétricos, o que diferencia entre uma entidade e outra é o RDW (índice de anisocitose). Sabemos que na anemia ferropriva ele está tipicamente aumentado ( $> 14\%$ ), ao passo que na talassemia ele está sempre normal (em torno de  $13\%$ ). Outra informação útil nessa diferenciação diz respeito à resposta fisiológica da medula óssea ao grau de anemia: a anemia ferropriva é uma desordem hipoproliferativa, sem aumento dos reticulócitos, enquanto a talassemia (por ser uma anemia hemolítica crônica), por definição, deve cursar com aumento da contagem de reticulócitos se não houver

uma doença concomitante que incida sobre a medula óssea. Logo, o quadro apresentado, sem sombra de dúvida, é sugestivo de anemia ferropriva. Como podemos confirmar isso? O parâmetro mais importante é o exame de *cinética de ferro*. Sabemos que o primeiro evento na gênese da anemia ferropriva é o esgotamento completo das reservas endógenas de ferro, o que pode ser verificado, de maneira não invasiva, por meio da dosagem de ferritina (que deverá estar reduzida,  $< 10\text{-}5$  mcg/L). Há também ferropenia absoluta (Fe sérico baixo), com aumento do TIBC (que reflete indiretamente a concentração de transferrina) e, conseqüentemente, uma queda vertiginosa da saturação de transferrina. Além do VCM, sabemos que também ocorre diminuição do HCM, pois a anemia ferropriva é uma anemia microcítica e hipocrômica. Logo, resposta certa: B.



**73 COMENTÁRIO** A clássica *síndrome da degeneração combinada de sistemas*, um quadro decorrente de lesão “seletiva” da medula espinhal, com acometimento restrito ao trato piramidal e aos cordões posteriores ascendentes, comprometendo, respectivamente, a função motora e a sensibilidade “profunda” (esta última em seus componentes de *palestesia*, ou sensibilidade vibratória, e propriocepção), é

uma condição que tem duas etiologias possíveis: (1) carência de vitamina B12 (cobalamina) e (2) intoxicação pelo cobre. A carência de cobalamina, estatisticamente, é a causa mais comum do problema. Vale lembrar que esses doentes podem ou não apresentar manifestações hematológicas concomitantes, como a anemia megaloblástica (anemia macrocítica com ou sem pancitopenia). Resposta certa: D.





**74 COMENTÁRIO** O quadro laboratorial apresentado é de PANCITOPENIA, com discretíssima macrocitose. Não há indicativos nem de hemólise (icterícia e reticulocitose) nem de anemia de doença crônica (não existe relato de doença ou condição inflamatória que a justifique). Ficamos entre as duas primeiras opções. A anemia perniciosa (por deficiência de vitamina B12) resulta de ataque autoimune contra as células parietais gástricas e contra o fator intrínseco, levando à

gastrite atrófica e diminuição da absorção de vitamina B12. Assim, a endoscopia digestiva alta normal fala CONTRA este diagnóstico. Por fim, ficamos com a opção B: a anemia aplásica é caracterizada por hipofunção acentuada da medula óssea, causando pancitopenia. Pode ser congênita ou, mais comumente, adquirida, destacando-se neste grupo a exposição a drogas (dentre as quais a cimetidina), produtos químicos, radiação ionizante e alguns vírus.



**75 COMENTÁRIO** O uso de álcool pode ter um efeito mielotóxico que dificulta a maturação de precursores eritroides e resulta no surgimento de macrocitose (I correta). A deficiência de ácido fólico, ao contrário da deficiência de vitamina B12, não se associa à síntese de uma mielina defeituosa, que sabidamente pode causar lesões desmielinizantes no cordão posterior da medula espinhal e no SNC (III incorreta). O problema aqui foi a afirmativa II. Sabe-se que a deficiência de

FOLATO na gestante se associa à ocorrência de defeitos de fechamento do tubo neural, o que pode resultar em malformações congênitas do SNC como a anencefalia e a meningomielocele. Mas e a vitamina B12? A literatura afirma que sua deficiência em grávidas, assim como a carência de folato, **TAMBÉM PODE CAUSAR DEFEITOS NO TUBO NEURAL DO FETO**. A banca deu como gabarito a letra A, mas, como você pode perceber, uma melhor resposta seria a letra D.



**76 COMENTÁRIO** Analisando cada assertiva a respeito do tratamento da anemia ferropriva: A - incorreta, pois, uma vez iniciado o tratamento, os reticulócitos elevam-se em 4-5 dias e ocorre o pico reticulocitário por volta de 7-10 dias. B correta e autoexplicativa. A dose é de 180-300 mg de ferro elementar por dia (5 mg sulfato ferroso = 1 mg ferro elementar), ou seja, 900-1.500 mg de sulfato ferroso/dia, divididos em 3 tomadas e longe das refeições. C - incorreta, o hidróxido de ferro III endovenoso (*noripurum*) é um tratamento seguro em pacientes dialíticos e com BAIXO risco de complicações (não alto).

D - incorreta, a transfusão de hemácias, devido aos seus potenciais riscos (reações transfusionais, transmissão de doenças etc.), é um tratamento considerado “último recurso” na anemia ferropriva, apenas para pacientes francamente sintomáticos, que não podem “esperar” o efeito do tratamento oral. Temos 3 opções claramente erradas e uma que causou dúvidas em alguns alunos devido a dose do ferro elementar. Embora a dose clássica seja 200 mg de ferro elementar por dia (1 g de sulfato ferroso), existem referências que variam essa dose de 180 a 300 mg/dia de ferro elementar. Dessa forma, melhor resposta: letra B.



**77 COMENTÁRIO** Anemia microcítica com ferritina baixa: está dado o diagnóstico de *anemia ferropriva*. Ora, em pacientes com mais de 50 anos de idade, mesmo que haja alguma outra fonte evidente de perda crônica de sangue (e neste caso não há, até porque a paciente já está no climatério), é simplesmente obrigatório investigar a possibilidade de hemorragia digestiva oculta, avaliando o tubo digestivo. Existem diversas formas igualmente

válidas, segundo a literatura, de se fazer isso, e uma delas é justamente a solicitação de pesquisa de sangue oculto nas fezes. Na prática moderna, preferem-se os exames endoscópicos (colonoscopia e endoscopia digestiva alta), que são mais sensíveis e específicos, além de permitirem tratamento direto em alguns casos (ex.: úlceras sangrantes), bem como a coleta de biópsia em lesões suspeitas de câncer. Resposta certa: A.



**78 COMENTÁRIO** Temos aqui uma paciente jovem com duas queixas distintas: (1) cansaço - que neste caso representa um sintoma *anêmico*; (2) dificuldade para deambular - que neste caso representa um sintoma *neurológico*. A presença de língua despapilada fala a favor de anemia carencial, sendo a glossite atrófica um achado clássico da anemia megaloblástica, ainda que não seja exatamente exclusivo desta condição (pois também pode aparecer na anemia ferropriva). O teste de Romberg positivo revela apenas a existência de um distúrbio do equilíbrio corporal, que pode ser devido a uma lesão nas vias ascendentes da coluna posterior da medula, cerebelo e/ou aparelho vestibular. Pois bem, o fato é que a paciente apresenta franca *pancitopenia* (queda na contagem das três linhagens hematológicas), além

de possuir indícios de eritropoiese ineficaz (hemólise de precursores anômalos de hemácia dentro da medula óssea, antes de saírem para a circulação sistêmica) - repare que há hiperbilirrubinemia indireta e aumento de LDH. Com um VCM exageradamente alto (> 115) e presença de neutrófilos com núcleo plurisegmentado (> 5% dos neutrófilos com 5 segmentos nucleares, ou pelo menos 1 neutrófilo com 6 ou mais segmentos nucleares), o diagnóstico de anemia megaloblástica já pode ser praticamente dado, faltando apenas demonstrar o esgotamento da vitamina B12 (dosagem direta de seus níveis séricos, que pode ser complementada - se tais valores forem limítrofes - pela dosagem concomitante de ácido metilmalônico e homocisteína). Resposta certa, de toda forma: C.



**79 COMENTÁRIO** Vamos relembrar alguns conceitos? 1) Anemia de doença crônica: VCM e HCM normais (normo/normo); Reticulócitos reduzidos; RDW NORMAL; Marcadores inflamatórios elevados - VHS e PCR! FERRITINA ELEVADA (não consegue utilizar os estoques!) e ferro sérico reduzido ou normal (I Correta); TIBC reduzido ou normal/IST diminuído. 2) Anemia ferropriva: VCM e HCM - normais ou reduzidos (normo/normo >> hipo/micro); Reticulócitos reduzidos; RDW aumentado (II Incorreta). Trombocitose reativa FERRITINA e ferro sérico reduzidos/TIBC elevado (ávido por ferro)/Sat. transferrina diminuída. Padrão-

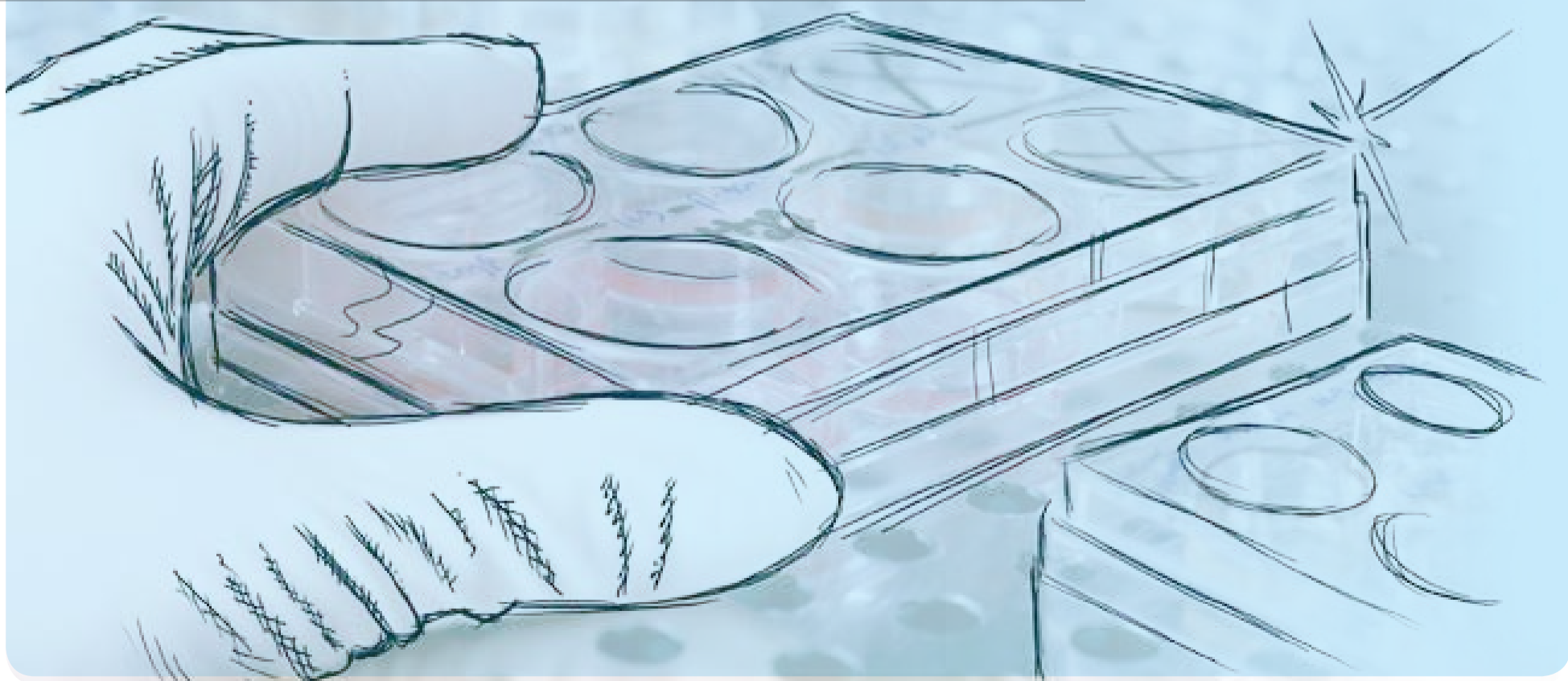
-ouro: aspirado de M.O. com ausência de ferro nos macrófagos e eritroblastos. 3) Anemia megaloblástica: VCM elevado (> 110 fl); Reticulócitos reduzidos, homocisteinemia elevada (carência de B12 e B9); Ácido Metilmalônico (AMM) elevado (exclusivo de B12); Neutrófilos hipersegmentados e macrovalócitos. Os sintomas neurológicos característicos da desmielinização tem relação unicamente com a carência da B12, visto que, essa acaba causando uma diminuição na formação da metionina, diminuindo a formação dos fosfolípidos de membrana contendo colina, fundamentais na bainha de mielina (III Incorreta). Gabarito: letra A.



**80 COMENTÁRIO** As talassemias são hemoglobino-patias, isto é, defeitos genéticos nas cadeias de globina. A anemia da insuficiência renal crônica é multifatorial, porém o fator etiopatogênico mais importante é, sem dúvida, a deficiência de eritropoetina, um hormônio secretado primariamente pelo rim (cujos níveis encontram-se relativamente reduzidos na IRC). Na mielofibrose, a microarquitetura da medula óssea (importante para uma adequada hematopoiese) é substituída por um processo fibrótico cicatricial, o que “expulsa” os progenitores hematopoiéticos da medula, gerando eritropoiese extramedular (no fígado, baço, linfonodos). Apesar da ocorrência desta última forma de adaptação, é certo que existe na mielofibrose uma deficiência quantitativa de células progenitoras. O folato é uma vitamina essencial para a maturação de todas as

células que se replicam rapidamente. Sabemos que ele é um cofator imprescindível para a síntese de DNA, logo, é preciso um aporte adequado para a maturação do núcleo celular. Na deficiência de folato ocorre um dessincronismo entre a maturação do citoplasma (que não necessita de folato) e a maturação do núcleo (que requer folato). Por este motivo, as células vermelhas têm que ser liberadas da medula óssea com certo grau de imaturidade (pois, de outro modo, não seriam liberadas, já que a maturação para em certo ponto), justificando seu tamanho aumentado (macrovalócitos). Outras células produzidas pela medula e liberadas de forma igualmente anômala para o sangue periférico são os leucócitos polimorfonucleares, que tipicamente apresentam núcleos hipersegmentados (> 5 lobulações). Resposta certa: A.

# 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; Hipoadosteronismo; 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? Hipoparatireoidismo; 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; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, 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; Hipoadosteronismo; 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 colestatas, 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 das 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: sepsis; 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: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i> )
<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-hidroxibutirato 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = 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...

TABELA 4 - CONTINUAÇÃO

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/<math>\mu</math>L = 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)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

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. Triglicérides &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 <math>\geq</math> 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) $\geq$ 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 BACTERIANA SECUNDÁRIA

<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

periton

osa é

scopia

TE

ERAD

IS

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