

Anemias

Anemia Ferropriva

Anemia mais comum da prática clínica.

Causas:

Perda crônica de sangue: parasitoses intestinais, hemorróidas, úlcera péptica, neoplasias de trato gastrointestinal, Hipermenorréia, Gestação (perda para o feto), hemodiálise, hemoglobinúria parasítica noturna.

Baixa absorção de ferro: baixa ingestão de ferro; hipo/acloridria (gastrectomia, gastrite atrofica, etc); enteropatias proximais (crohn, doença celíaca, etc).

Achados clínicos:

Sinais e sintomas de anemia: Cansaço, fadiga, dispnéia aos esforços, palidez cutâneo-mucosa, etc.

Glossite; queilite angular; coiloniquia; perversão do apetite; esplenomegalia; Síndrome de Plummer-Vinson (disfagia por formação de membrana na junção da hipofaringe com o esôfago).

Diagnóstico:

Hemograma: Anemia normo-normo (mais comum) ou hipo-micro (formas mais graves)
RDW (índice de anisocitose): elevado (>14%)
Reticulócitos normais
Trombocitose leve

Hematoscopia: Anisocitose; Microcitose e hipocromia.
Poiquilocitose (hemácias em forma de lápis ou cigarro).

Cinética do Ferro:

- **Ferro sérico:** baixo (<30mcg/dL)
- **Ferritina Sérica:** baixa (< 15-30ng/mL)
- **TIBC** (capacidade total de ligação ao ferro): Elevada (>360)
- **IST** (Índice de Saturação da Transferrina) < 20%
- **Protoporfirina Eritrocitária Livre:** elevada (>100mcg/dL)
- **Receptor Solúvel da Transferrina:** Elevado.

Aspirado de Medula Óssea: **Coloração: AZUL DA PRÚSSIA. Baixos estoques de ferro medular. Método Padrão-Ouro.**

Tratamento: sempre investigar a causa

Reposição de Ferro via oral, longe das refeições e com vitamina C.
Sulfato ferroso 300mg (3 ou 4x ao dia)

Avaliar resposta ao tratamento entre o 5º e 10º dia em busca do pico reticulocitário esperado se o tratamento estiver Ok. Hemoglobina se normaliza em uma semana.

Tratar por até 6-12 meses para repor os estoques de ferro ou até ferritina > 100ng/mL.

Indicações de reposição de ferro parenteral:

Síndromes de má absorção intestinais

Intolerância às preparações orais

Anemia refratária à reposição oral

Necessidade de reposição imediata como, por exemplo, quando utilizamos eritropoetina nos pacientes renais crônicos.

Anemia de doença crônica

Segunda anemia mais comum da prática clínica.

Causada por **hipersecreção de citocinas inflamatórias** da doença de base, aprisionando o ferro nos depósitos (medula óssea, células da pele, enterócitos, fígado, músculos, etc). O quadro clínico depende da doença de base.

Diagnóstico:

Hemograma: Anemia normo-normo

VCM normal

Não há reticulocitose

Cinética do Ferro: Lembrar que na doença crônica, pela ação das citocinas inflamatórias, o ferro fica retido nos depósitos do organismo, não sendo liberado para a periferia. Os achados da cinética do ferro mostrarão isso:

Ferro sérico: Baixo

Ferritina sérica: Normal ou Elevada

TIBC: Baixo ou normal.

Ferro medular: normal ou elevado.

Aspirado de Medula Óssea: Ferro medular elevado (azul da prússia).

Tratamento:

Basicamente, tratar a doença de base.

Se hematócrito < 25%, podemos lançar mão da **eritropoetina recombinante** (10.000UI SC 3x por semana).

Anemia megaloblástica

Megaloblastose pode ser definida pela dissociação núcleo-citoplasmática causada por defeitos na síntese de DNA, havendo encontro de **neutrófilos plurissegmentados no sangue periférico** (pelo menos 1 célula com 6 ou mais segmentos nucleares ou pelo menos 5% dos neutrófilos com 5 segmentos).

Principais Etiologias:

Deficiência de Vitamina B12

Deficiência de Folato

Drogas que interferem na síntese do DNA

Achados Clínicos:

Sinais e sintomas de anemia: Cansaço, fadiga, dispnéia aos esforços, palidez cutâneo-mucosa, etc.

Pode haver **glossite e queilite angular** -> presentes em qualquer anemia carencial.

Diagnóstico:

Hemograma: Anemia Macrofítica (VCM > 115-120 fl é muito sugestivo)

Pode haver pancitopenia moderada.

RDW aumentado e HCM normal.

Bioquímica: LDH elevado - pela hemólise intramedular.

Bilirrubina Indireta elevada (Hemólise intramedular: destruição de megaloblastos - Eritropoiese Ineficaz)

Sangue periférico: **Neutrófilos Plurissegmentados** e presença de macro-ovalócitos.

Aspirado de Medula Óssea: Medula **hipercelular** com células megaloblásticas.

Deficiência de Vitamina B12

Causa mais comum: *Anemia Perniciosa* - doença auto-imune contra as células parietais do corpo e fundo gástrico, causando hipocloridria e déficit de secreção de fator intrínseco. **Marcadores:** Anticorpo Anti-célula parietal e Anti-fator Intrínseco. Endoscopia com **gastrite atrófica**.

Outras causas: Ingesta inadequada; Má absorção (acloridria, uso de IBP, gastrectomia parcial, desordens de íleo terminal, Síndrome da alça cega, ressecção intestinal, etc.).

A vitamina B12 é absorvida no **íleo terminal**, contudo sua absorção depende da secreção do fator intrínseco pelas células parietais do estômago.

Diagnóstico: **Dosagem sérica de vitamina B12 (cobalamina)**

Se cobalamina < 200pg/ml - confirma deficiência de B12.

Se cobalamina > 300pg/ml - afasta o diagnóstico.

Se cobalamina duvidosa: Dosar Homocisteína e Ácido metil-malônico. Se ambos elevados, confirma deficiência de B12.

Sintomas Neurológicos:

Parestesias em extremidades - mais precoce.

Síndrome cordonal posterior (perda da sensibilidade vibratória e propriocepção)

Síndrome cerebelar

Síndrome Piramidal

Demência

Tratamento:

Reposição de Vitamina B12 IM para sempre, se a causa for irreversível (como Anemia Perniciosa).

Avaliação da resposta esperada com pico reticulocitário em 5-8 dias. Anemia melhora em 2 meses.

Atentar para **hipocalemia** por hiperprodução celular (aumento do consumo de K) durante o tratamento com reposição de B12.

Deficiência de Folato

Causas: Ingestão inadequada (alcólatras, adolescentes);

Aumento das Necessidades: Gravidez, hemólise, malignidade, diálise.

Má absorção: Espru tropical, Drogas, doença celíaca.

Prejuízo do metabolismo: Inibidores da diidrofolato redutase e álcool.

Principal causa: Alcoolismo.

O folato é absorvido no **duodeno e jejuno proximal**. Sua principal fonte encontra-se nos vegetais verdes crus.

Diagnóstico: **Dosagem sérica de Folato**

Se folato < 2ng/mL - confirma deficiência de Folato.

Se folato sérico > 4ng/mL - afasta deficiência de folato.

Casos duvidosos, dosar homocisteína e ácido metilmalônico. Se **apenas homocisteína elevada**, indica deficiência de Folato.

Tratamento:

Reposição oral de ácido fólico 1-5mg/dia com duração dependente do grau de deficiência.

A avaliação de resposta e as complicações são as mesmas da reposição de Vit B12.

Não se deve repor Folato isoladamente quando na dúvida entre deficiência de B12 ou Folato, uma vez que a reposição isolada de folato pode piorar o quadro neurológico relacionado à deficiência de B12. Lembrando que a deficiência de ácido fólico isolada não causa transtorno neurológico como na deficiência de B12.

Anemias hemolíticas

A **anemia hemolítica** é relacionada à destruição periférica das hemácias, independente do local e da etiologia, sem prejuízo à função medular de produção de novas hemácias. Portanto, é uma anemia do tipo hiperproliferativa, isto é, com aumento da produção de reticulócitos pela medula óssea para compensar a hemólise periférica.

Há dois tipos de hemólise: Intravascular e Extravascular (fígado e baço).

Alterações laboratoriais das Anemias Hemolíticas:

Aumento de LDH

Aumento de bilirrubina indireta

Diminuição da Haptoglobina

Hemossiderinúria e hemoglobinúria (apenas na intravascular)

Aumento do urobilinogênio urinário.

Alterações Sanguíneas das Anemias Hemolíticas:

Anemia Normo-Normo (podendo haver macrocitose pela reticulocitose)
Policromatofilia no sangue periférico
Medula óssea hiperplásica com hiperplasia eritróide.

Quadro clínico geral das Anemias Hemolíticas:
Síndrome anêmica (fadiga, cansaço, dispnéia aos esforços, mucosas hipocoradas)
Esplenomegalia
Icterícia leve
Litíase biliar por cálculos de bilirrubinato de cálcio

Qualquer processo hemolítico crônico pode desencadear crises anêmicas, uma vez que dependendo do grau de hemólise e da meia-vida das hemácias (pior se < 20 dias) , a medula óssea torna-se incapaz de compensar o quadro hemolítico com reposição de novas hemácias jovens (reticulócitos), causando assim as chamadas crises anêmicas.

Tais crises ocorrem principalmente na Esferocitose Hereditária e na Anemia Falciforme.

Crise Aplásica: é a mais comum das crises anêmicas.
Associada à infecção por Parvovírus B19.
Identificada por piora da anemia e redução dos reticulócitos.
Geralmente autolimitada.
Tratamento: hemotransfusões de suporte.

Crise Megaloblástica: hemólise crônica consome Folato.
Identificada por piora da anemia + megaloblastose em pacientes com quadro hemolítico crônico.
Devemos fazer reposição profilática de Ácido Fólico em pacientes portadores de anemia hemolítica crônica a fim de evitar a crise megaloblástica.

Crise Hiper-hemolítica: piora do grau de hemólise basal do indivíduo.
Geralmente relacionada a infecções ou à deficiência de G6PD associada ao quadro hemolítico de base.

Crise de Sequestro Esplênico: Restrita à Anemia Falciforme

Podemos dividir as anemias hemolíticas de três maneiras:

Anemia hemolítica Extravascular x Intravascular - A primeira ocorre no sistema reticuloendotelial e a segunda nos vasos sanguíneos. Os achados de hemoglobinúria, hemossiderinúria e hemoglobina no plasma e não no soro indicam emolise intravascular.

Anemia Hemolítica Imune x Não Imune - A positividade do teste de Coombs Direto define hemólise imune. Se o Coombs for negativo, deve-se de tratar hemólise não-imune.

Anemias Hemolíticas Hereditárias x Adquiridas - Geralmente pacientes com anemia hereditárias possuem histórico de longa data de icterícia, cálculos biliares e crises anêmicas. É uma divisão mais didática.

1- Anemia hemolítica auto-imune (AHAI)

São as anemias que cursam com **Coombs Direto positivo**.

AHAI por Anticorpo Quente (IgG)

Ocorre opsonização da hemácia pela IgG -> fagocitose no baço.

Causa mais comum: Idiopática.

Pode ser associada a doenças auto-imunes como Lupus, Artrite reumatóide, Retocolite, além de Tuberculose, CMV, neoplasias malignas sólidas e hematológicas (LLC, Linfoma).

Quadro clínico: Variável. Pode haver hemólise compensada ou anemia grave. Há esplenomegalia pois a hemólise ocorre no baço. Pode haver trombocitopenia associada (Síndrome de Evans) até pancitopenia auto-imune. Presença de macro-esferócitos na periferia. Coombs direto positivo.

Tratamento:

Corticóide (Prednisona 1-2mg/Kg/dia).

Caso refratário ao corticóide: Esplenectomia (pela hemólise ocorrer no baço)

Se não responder: Rituximab (anticorpo monoclonal Anti-CD20)

Se ainda não responder: Imunossupressão com Azatioprina ou Ciclofosfamida.

AHAI por Anticorpo Frio (IgM)

Ocorre opsonização da hemácia pela IgM -> fagocitose no fígado.

Causa mais comum: Infecção por *Mycoplasma sp.*

Pode ser associada com infecção por CMV, mononucleose, Caxumba, Linfoma, Lupus,

macroglobulinemia de Waldenstrom e idiopática (Doença das Crioaglutininas).

Quadro clínico: Geralmente autolimitada. Mais leve que na AHAI por IgG. **Não causa esplenomegalia.** Teste da crioaglutinina positivo. Coombs direto só é positivo quando utilizamos o Anticorpo anti-C3 humano.

Tratamento:

Não adianta corticóide e esplenectomia

Imunossupressão com Clorambucil

Rituximabe

Principais drogas que podem causar AHAI

Alfametildopa; Hidralazina; Penicilinas; Cefalosporinas; Sulfonamidas; Isoniazida; Clorpromazina; Quinidina; Paracetamol; Dipirona; Diclofenaco; Tiazídicos; Omeprazol; Ranitidina; Procainamida.

2- Anemia hemolítica microangiopática

Causada por fragmentação de hemácias na periferia vascular: **hemólise mecânica** (estresse de cisalhamento na microcirculação), com oclusão microvascular generalizada causada pela deposição de trombos ricos em plaquetas (envolvimento renal é comum), e trombocitopenia.

Achado Característico: Esquizócitos no sangue periférico.

Presença clássica de **hemoglobinúria** pois a hemólise é intravascular.

Causas Principais:

Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU)

Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)

Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD)

Eclâmpsia e Síndrome HELLP

Hipertensão Maligna

Carcinomatose Disseminada

Crise Renal da Esclerodermia

Síndrome de Kassabach-Merrit (hemangiomas gigantes)

Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU):

Tríade Clássica: Anemia Hemolítica Microangiopática; Plaquetopenia e Insuficiência

Renal Aguda.

Causada por: Infecção por *Escherichia coli* sorotipo O157:H7 ou *Shigella dysenteriae*, produtoras de Shigatoxina, levando a dano endotelial na microcirculação. 90% das crianças têm diarreia com sangue como pródromo da doença pela ação da Shigatoxina. A insuficiência renal aguda manifesta-se em 55% a 70% dos casos; entretanto, a função renal se recupera na maioria deles (mais de 70% em várias séries).

A mortalidade da doença é de cerca de 3%, devido a isso raramente é necessário tratamento com Plasmaférese.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT):

Pêntade Clássica: Anemia Hemolítica Micronagiopática; Plaquetopenia; Insuficiência Renal Aguda; **Febre e Alteração Neurológica.**

Quadro clínico semelhante à SHU.

Causa: Deficiência severa (< 5% de atividade) da protease **ADAMTS13**.

A **ADAMTS13** cliva os multímeros grandes do Fator de von Willebrand (FvW) que são sintetizados e secretados pelas células endoteliais. Quando a ADAMTS13 não está presente, o resultado é uma formação anormal de multímeros grandes do FvW no plasma e uma grande habilidade de reagir com plaquetas e causar trombos de plaquetas disseminados, característicos da PTT.

Tratamento:

O tratamento com **Plasmaférese** é essencial para todos os pacientes que são diagnosticados como portadores de PTT, com ou sem insuficiência renal, mas o número de sessões de plasmaférese para a remissão é extremamente variável.

A plasmaférese deve ser realizada diariamente e ser mantida até a contagem de plaquetas voltar ao normal. Níveis de LDH, a qual reflete isquemia tecidual tanto quanto hemólise, são também marcadores de resposta ao tratamento.

3- Anemia hemolítica por deficiência de g6pd:

A enzima **Glicose 6-Fosfato Desidrogenase (G6PD)** é responsável pela estabilização da membrana eritrocitária contra o estresse oxidativo. Quando há deficiência de G6PD, a membrana do eritrócito torna-se sensível aos radicais livres, fazendo com que em situação de estresse oxidativo ocorram crises hemolíticas que podem ser graves.

Quadro Clínico: Hemólise intravascular de gravidade variável (hemoglobinúria) após

exposição a fatores desencadeantes.

Fatores desencadeantes: Infecções e Drogas.

Principais Drogas que desencadeiam Hemólise da na Def. de G6PD: Sulfas, Dapsona, Primaquina, Nitrofurantoína e ingestão de Naftalina.

Diagnóstico: **Dosagem da Atividade de G6PD** -> se for baixa, confirma a doença.

Encontramos marcadores de hemólise (LDH elevado, bilirrubina indireta elevada, Haptoglobina baixa, etc) e podemos encontrar no sangue periférico os **Corpúsculos de Heinz e células “mordidas”**.

Tratamento: Suporte clínico durante as crises e suspensão do fator desencadeante.

4- Hemoglobinúria paroxística noturna (hpn):

Tipo de anemia hemolítica intravascular adquirida, que decorre de uma mutação no Gene (PIG-A) responsável pela produção de glicosilfosfatidilinositol (GPI), a qual é uma proteína âncora que liga outras proteínas à membrana das hemácias. Dentre essas proteínas que se ligam às hemácias através do GPI, temos a **CD55** e a **CD59**, responsáveis por inativar o complemento endógeno. Dessa forma, sem o gene PIG-A, não há a produção de GPI, não havendo ancoramento de **CD55 e CD59** na membrana das hemácias, tornando-as suscetíveis à lise intravascular pelo complemento endógeno.

Quadro Clínico: Episódios de hemólise intravascular principalmente à noite, produzindo hemoglobinúria na manhã seguinte. Tais episódios podem ser acompanhados de dor abdominal, cefaléia e febre.

Esses pacientes possuem um estado de **hipercoagulabilidade crônico**, predispondo a trombozes cerebrais e intra-abdominais (ex: Síndrome de Budd-Chiari - Trombose das veias supra-hepáticas). Os fenômenos trombóticos são as principais causas de óbito nos pacientes com HPN.

Pode haver também outras citopenias com risco de evolução para leucemia e anemia aplásica.

Exames Laboratoriais: Hemoglobinúria e Ferropenia

Diagnóstico: Clássico: **Teste de HAM** -> se positivo, confirma o diagnóstico.

Atualmente: pesquisa da deficiência de CD55 e CD59 por citometria de fluxo.

Tratamento:

Corticóides

Resposição de Ácido Fólico e Sulfato Ferroso

Hemotransfusão quando necessário.

Profilaxia de Tromboses venosas com anticoagulação *ad eternum*.

Transplante alogênico de medula óssea nos pacientes jovens com histórico de tromboses ou citopenias graves.

Eculizumab (anticorpo Anti-C5) - Droga Nova.

Anemia falciforme - Drepanocitose

Anemia hemolítica crônica hereditária por **defeito qualitativo** da Hemoglobina, devido à mutação no gene da **cadeia beta da globina** que se localiza no cromossomo 11. A mutação acarreta a troca o ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta, gerando a hemoglobina S.

Definição:

Anemia Falciforme - Homozigose para Hemoglobina S (Doença SS).

Traço Falcêmico - Heterozigose para Hemoglobina S.

A hemoglobina S possui a característica de se polimerizar em determinadas condições, deformando a hemácia (forma de foice = Drepanócitos), gerando duas consequências principais:

- 1- Anemia hemolítica.
- 2- Vasoclusão com isquemia.

Fatores que predisõem à polimerização da hemoglobina S:

Desoxigenação (ex: grandes altitudes, medula renal, etc)

Aumento da concentração de hemoglobina na hemácia (ex: Desidratação)

pH mais ácido (redução da afinidade da Hgb pelo O₂).

Manifestações Clínicas:

Crises Vasoclusivas:

Crise Álgica Óssea: Mais comum em ossos longos, vértebras e arcos costais. Presença de grande dor local, podendo simular Artrite Séptica.

Dactilite Falcêmica ou Síndrome Mão-Pé: Dor com edema digital. Mais comum até os 3 anos de idade.

Síndrome Torácica Aguda: Dor torácica, febre, taquidispnéia, leucocitose e infiltrado pulmonar. ao Rx de tórax. Indistinguível de pneumonia bacteriana.

Priapismo: Ereção peniana prolongada e dolorosa.

Acidente Vascular Isquêmico por oclusão macrovascular.

Anemia Hemolítica Crônica:

Crises anêmicas já citadas (aplásica, megaloblástica, etc).

Crise de Sequestro Esplênico com autoesplenectomia nos primeiros 5 anos de vida - Ocorre um sequestro de sangue no baço por vasclusão desde órgão, gerando hipovolemia com aumento abrupto do tamanho do órgão e queda sensível do hematócrito com reticulocitose.

Envolvimento Osteoarticular:

Necrose Asséptica da Cabeça do Fêmur
Risco de Osteomielite por Salmonella
Vértebras em “boca de peixe”

Predisposição a Infecções (pela auto-esplenectomia):

Germes encapsulados: Pneumococo, Salmonella sp e Haemophilus influenzae tipo B.
Mais comum: Pneumococo.
Lembrar sempre da Osteomielite por Salmonella.

Alterações Renais:

1. **Isostenúria:** Incapacidade de concentrar a urina. Mais comum e mais precoce.
2. Hematúria: em geral, decorrente de **Necrose de Papila**.
3. Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (**GESF**): **Causa de IRC com rins de tamanho normal ou aumentados**.
4. Acidose Tubular Renal tipo I.
5. Hipoadosteronismo Hiporreninêmico por lesão do aparelho justaglomerular.

Outras manifestações:

1. Infarto pulmonar
2. Alterações do crescimento e desenvolvimento
3. Cálculos de bilirrubinato de cálcio
4. Úlcera isquêmica de membros inferiores
5. Retinopatia

Diagnóstico:

Método confirmatório: **Eletroforese de Hemoglobina com mais de 85% de HbS** e mais de 5% de HbF (hemoglobina fetal).

Hemograma: Anemia normo-normo e VCM normal ou elevado. Caso VCM baixo, pode haver associação com Talassemia ou Anemia Ferropriva.

Bioquímica: Marcadores de hemólise -> LDH elevado, bilirrubina indireta elevada e haptoglobina baixa.

Teste do afoçamento positivo

Hematoscopia com Drepanócitos, leptócitos (hemácias em alvo), Corpúsculos de Howell-Jolly (pelo hipoesplenismo) e Corpúsculos de Pappenheimer.

Tratamento:

Todos os pacientes devem fazer uso de Ácido Fólico 1-5mg/dia para evitar crise megaloblástica pela hemólise crônica.

Devido à auto-esplenectomia que esses pacientes sofrem até os 5 anos de idade, todos devem receber vacinação contra Pneumococo e Haemophilus influenzae tipo B, além de hepatite B.

Terapia Transfusional: Objetiva reduzir a HbS para menos de 30%.

1. **Hemotransfusão Simples:** Indicada nas crises anêmicas e em crises álgicas refratárias.
2. **Exsanguineotransfusão:** Indicada na fase aguda do AVE, síndrome torácica aguda e priapismo.
3. **Hipertransfusão Crônica:** Indicada após eventos graves para prevenção de recorrência. Objetiva manter HbS < 30% nos primeiros 2 anos e, após, < 50%.

Tratamento das Crises Álgicas:

- a. Hidratação venosa vigorosa
- b. Tratar causa de base (ex: Infecção)
- c. Analgesia com AINE e opióide se necessário
- d. Suplementação com oxigênio
- e. Transfusão simples nos casos refratários.

A **Síndrome Torácica Aguda** deve ser tratada sempre com antibioticoterapia uma vez que o quadro clínico é indistinguível de uma pneumonia bacteriana (febre, infiltrado pulmonar, leucocitose, sintomas respiratórios, etc). Além disso, o suporte com hidratação venosa vigorosa e a já citada exsanguineotransfusão são importantes para resolução do quadro que pode ser grave.

O uso de **Hidroxiuréia** tem o objetivo de reduzir a polimerização da hemoglobina S através do aumento percentual da Hemoglobina fetal. Está indicado seu uso quando houver história de crises álgicas recentes, síndrome torácica aguda, AVE e anemia grave.

Já o transplante de medula óssea é indicado a pacientes jovens com quadro graves.

