

IMPRESA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

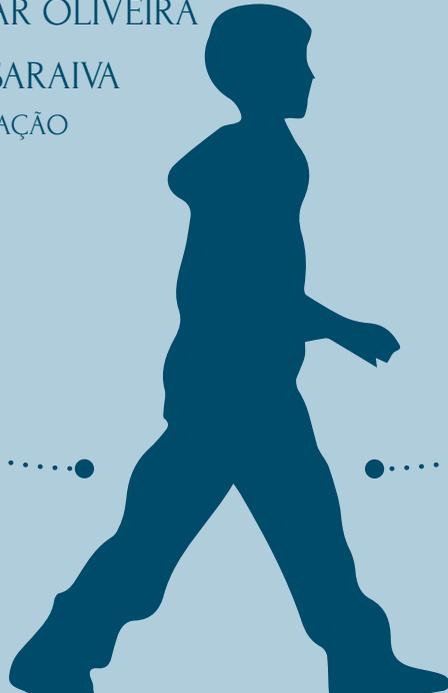
VOL. II

LIÇÕES DE
PEDIATRIA

GUIOMAR OLIVEIRA

JORGE SARAIVA

COORDENAÇÃO



Capítulo 37.
Anemias

37

Leticia Ribeiro
e Tabita Magalhães Maia

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1300-0_37

37.1 CONTEXTO

A anemia é definida como um valor de hemoglobina (Hb) dois desvios padrão (2DP) abaixo da média dos valores da população padrão, tendo em conta a idade e o sexo.

Os sintomas relacionados com a anemia são inespecíficos e dependem do ritmo de descida da Hb. Se a anemia se instala rapidamente, como na hemorragia aguda, a sintomatologia depende da hipovolémia e o doente pode entrar em choque ainda com um hematócrito (Htc) normal. No entanto, se a mesma quantidade de sangue for perdida de uma forma insidiosa, a anemia é bem tolerada, porque há um aumento compensatório dos ritmos cardíaco e respiratório e uma diminuição da afinidade da Hb para o oxigénio (O₂).

Na abordagem de um doente com anemia, para além dos dados clínicos, da história pessoal e familiar, é imprescindível a interpretação correta dos parâmetros hematológicos e o estudo morfológico do esfregaço de sangue periférico (ESP).

37.2 DESCRIÇÃO DO TEMA

37.2.1 Parâmetros hematológicos

Os níveis de Hb são mais elevados no período neonatal (Quadro 1), decrescem até por volta do segundo mês de vida, sobem gradualmente até aos 15 a 18 anos de idade e mantêm-se estáveis no adulto. A partir da adolescência a Hb é cerca de 1,5 g mais elevada no sexo masculino (Quadro 2).

A Hb e o Htc aumentam com a altitude e são mais elevados nos fumadores, em doentes com cardiopatia cianótica ou com doença respiratória crónica, nos casos de policitemia vera e na eritrocitose congénita.

O volume globular médio (VGM) e a hemoglobina globular média (HGM) são mais elevados no recém-nascido, são mais baixos nas crianças e estabilizam na adolescência.

Gestação (semanas)	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)	Reticulócitos (%)
37- 40	16.8	53	3-7
32	15.0	47	3-10
28	14.5	45	5-10
26-30	13.4	41	-

Quadro 1. Parâmetros eritrocitários no recém-nascido.

Outro parâmetro importante a considerar é o valor do *width red cell distribution* (RDW) que traduz o índice de variação do tamanho dos glóbulos vermelhos (GV). O seu valor normal situa-se entre 11,5 a14,5%, dependendo do contador celular utilizado. O RDW é especialmente útil no diagnóstico diferencial das causas de anemias hipocrómicas e microcíticas mais comuns – sideropenia e talassemia minor, Figura 1.

Os GV têm uma vida média de 120 dias, por isso o RDW deve ser interpretado de um ponto de vista dinâmico: na fase de instalação ou recuperação de uma sideropenia é elevado, porque há GV normocíticos e outros microcíticos, numa sideropenia grave e prolongada é baixo, porque já todos os GV são microcíticos, Figura 2.

	Hb g/dL		Htc %		VGM fL		HGM pg		CHGM g/dL	
Idade	Média	-2DP	Média	-2DP	Média	-2DP	Média	-2DP	Média	-2DP
1 M	14.0	10.0	43	31	104	85	34	28	33	29
2 M	11.5	9.0	35	28	96	77	30	26	33	29
3 - 6 M	11.5	9.5	35	29	91	74	30	25	33	30
0.5 - 2 A	12.0	10.5	36	33	78	70	27	23	33	30
2 - 6 A	12.5	11.5	37	34	81	75	27	24	34	31
6 - 12 A	13.5	11.5	40	35	86	77	29	25	34	31
12-18A-F	14.0	12.0	41	36	90	78	30	25	34	31
12-18A- M	14.5	13.0	43	37	88	78	30	25	34	31
18-49A-F	14.0	12.0	41	36	90	80	30	26	34	31
18-49A - M	15.5	13.5	47	41	90	80	30	26	34	31

A- anos, CHCM - concentração de hemoglobina globular média, F- feminino, Hb- hemoglobina , HGM-hemoglobina globular média, Htc-hematócrito, M-masculino, M- meses, VGM- volume globular médio.

Adaptado de Daliman, P. R.: In Pediatrics, 16th ed. Rudolph, A (ed.), New York Appleton-Century Crofts 1977, p. liii.

Quadro 2. Parâmetros eritrocitários – média e limite inferior do normal (-2DP).

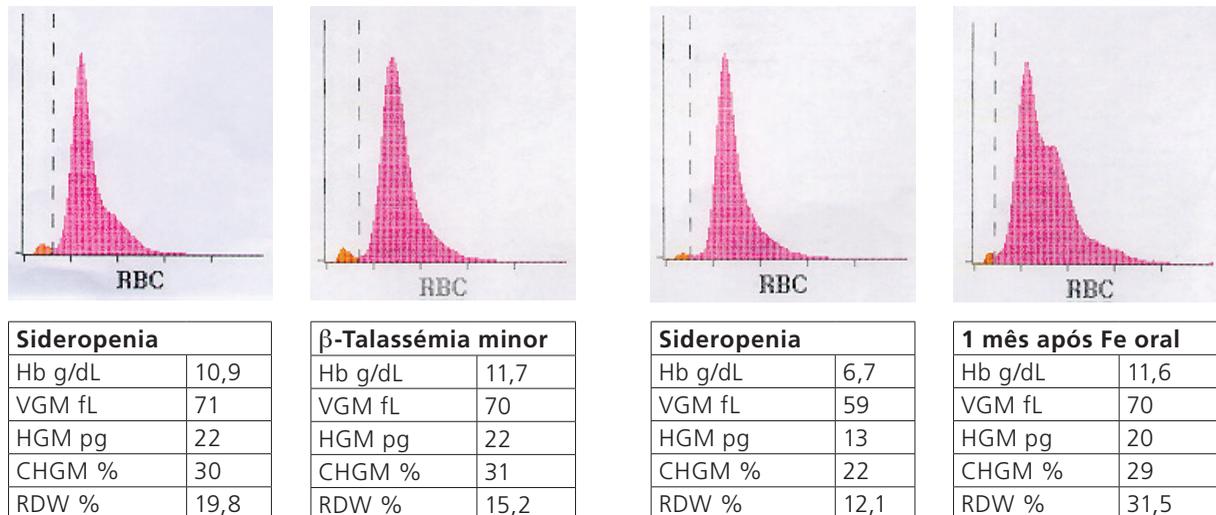


Figura 1. Parâmetros hematológicos e RDW na sideropenia e na β-talassemia minor. Na sideropenia há GV de tamanho normal e outros microcíticos (VGM baixo): RDW elevado; na talassemia os GV são uniformemente mais pequenos (VGM baixo): RDW ligeiramente elevado. Para os mesmos valores de VGM e HGM, na sideropenia os níveis de Hb são mais baixos e o RDW é mais elevado.

Figura 2. O RDW é o primeiro parâmetro a subir na resposta ao tratamento com Ferro (Fe). No histograma da imagem da direita pode observar-se um alargamento da base devido à coexistência de duas populações de GV, uma microcítica e outra normocítica.

A taxa de **reticulócitos** é um bom indicador da atividade medular e é essencial a sua análise no diagnóstico diferencial entre anemias aplásicas e hemolíticas. A policromasia no Esfregaço do Sangue Periférico (ESP) indica reticulocitose.

O **estudo morfológico do sangue periférico** é imprescindível na orientação do diagnóstico de uma anemia.

37.2.2 Classificação da anemia

Os diferentes tipos de anemia (anemias) podem ser classificados com base na sua fisiopatologia

ou na morfologia dos GV. Em termos **fisiopatológicos** podemos dividir as anemias em duas categorias, que não se excluem mutuamente: anemias por alteração da produção dos GV (eritropoiese ineficaz - aplasia eritroide) e anemias por destruição aumentada dos GV (perdas hemorrágicas - hemólise).

A **classificação morfológica**, baseada nas características dos GV, é um bom suporte ao raciocínio na prática clínica, embora não tenha em conta a associação de fatores etiológicos múltiplos (Quadro 3).

Hipocrómicas e microcíticas	Adquiridas	sideropenia processo inflamatório crónico intoxicação pelo chumbo
	Congénitas	talassemia algumas Hbs instáveis alterações congénitas do metabolismo do heme - anemias sideroblásticas alterações congénitas do metabolismo do ferro - IRIDA
Macrocíticas	Megaloblásticas	défice de vitamina B ₁₂ défice de ácido fólico
	Não megaloblásticas	doença hepática alcoolismo hipotireoidismo secundárias a drogas algumas anemias hemolíticas falência medular - anemia deseritropoiética congénita anemia aplástica síndrome mielodisplásico anemia de Blackfan-Diamond
Normocrómicas e normocíticas	anemias hemolíticas hemorragia aguda hiperesplenismo doença renal crónica	

Quadro 3. Classificação morfológica das anemias mais frequentes na prática clínica.

37.3 ANEMIAS HIPOCRÓMICAS E MICROCÍTICAS

A hemoglobina é formada por dois pares de cadeias globínicas (2 α e 2 não α) e um grupo heme constituído por um ião de ferro (Fe) num anel de protoporfirina. Quando há falta de ferro para a formação do grupo heme, ou há poucas cadeias globínicas disponíveis, há uma diminuição da síntese da hemoglobina, os glóbulos vermelhos são mais pequenos (microcitose) e menos corados (hipocromia).

Causas da hipocromia e/ou microcitose: sideropenia; doença inflamatória; intoxicação pelo chumbo; talassemia; algumas formas de hemoglobinas instáveis; alterações congénitas do metabolismo do heme (*i.e.*: anemias sideroblásticas) e alterações congénitas do metabolismo do ferro (*i.e.* IRIDA).

37.3.1 Anemia sideropénica

A deficiência em Fe é a causa mais frequente de anemia em todo o mundo. Em Portugal diversos estudos populacionais revelam que a sideropenia é frequente em todos os estratos sócio-económicos, com maior prevalência nas populações com poucos recursos.

O Fe é um nutriente essencial para o crescimento e o desenvolvimento psicomotor, e a sua carência tem sido associada a uma diminuição da capacidade de aquisição de conhecimentos, insucesso escolar, irritabilidade, alterações do sono, assim como a uma diminuição da tolerância ao esforço e da imunidade celular. Vários estudos demonstram que crianças com deficiência de Fe moderada ou grave nos primeiros anos de vida têm um desenvolvimento cognitivo inferior ao das crianças não carentes ou com carência ligeira. Esta desvantagem intelectual mantém-se ao

longo da infância, independentemente da posterior correção da sideropenia.

O Fe existente no organismo resulta de um equilíbrio entre a quantidade que é absorvida e a fração necessária para o crescimento tecidual, a expansão do volume sanguíneo e a compensação das perdas fisiológicas ou outras. Há vários fatores que alteram este equilíbrio e a sua importância varia de acordo com as diferentes fases do desenvolvimento: no primeiro ano de vida, na adolescência e na gravidez há maior utilização tecidual do Fe; na mulher em idade fértil as perdas menstruais representam um grande risco de sideropenia, Quadro 4.

Factos a reter:

Grupos de risco para sideropenia: primeiro ano de vida e adolescência.

A anemia por carência de ferro é, muitas vezes, o primeiro sinal de alerta da doença celíaca ou da doença inflamatória intestinal. A infeção da mucosa gástrica por *helicobacter pylori* também tem sido associada a anemia sideropénica por micro hemorragias.

Vários estudos demonstraram que uma taxa elevada de mulheres com fluxo menstrual abundante tem alterações hereditárias da hemostase, nomeadamente doença de *Von Willebrand*. Nestes casos, se a história pessoal e familiar for compatível com tendência hemorrágica, deve ser feita pesquisa de coagulopatia.

Avaliação diagnóstica – laboratorial e clínica

O diagnóstico de sideropenia baseia-se numa história clínica precisa, tendo em atenção a etiologia mais frequentemente associada aos diferentes grupos de risco:

0-12 meses	Baixo peso ao nascimento Hemorragias feto-maternas Erros na diversificação alimentar Intolerância às proteínas do leite de vaca Introdução precoce do Leite de vaca
2 anos - adolescência	Erros alimentares – quantidade excessiva de leite, dieta sem carne ou peixe Parasitas (giardia) Doença celíaca (sideropenia pode ser a primeira manifestação) Doença inflamatória do tubo digestivo Divertículo de Meckel Malformações vasculares
Adolescência	Erros alimentares - baixo teor de ferro na alimentação, Ingestão excessiva de leite e/ou chá Hemorragias menstruais abundantes Crescimento rápido Doença celíaca Patologia do tubo digestivo

Quadro 4. Idades de risco e causas de sideropenia.

- Na **criança** o peso de nascimento e a história alimentar nos primeiros anos de vida são dados essenciais para o diagnóstico de anemia por carência de Fe. A palidez, anorexia, irritabilidade, alterações do sono ou a pica são os sinais que mais frequentemente chamam a atenção dos pais.

- Na **adolescência** são as menorragias, muitas vezes pouco valorizadas pela própria, o crescimento rápido e a alimentação inadequada os motivos de sideropenia. A sintomatologia é inespecífica com queixas de astenia, fraqueza muscular, fadiga, palpitações, lesões das mucosas (estomatite, glossite, queilite) e dos fâneros (coiloníquia e queda do cabelo).

Os valores dos **parâmetros hemotológicos** e da **ferritina** são suficientes, na maioria

dos casos, para se estabelecer o diagnóstico: a anemia sideropénica é, tipicamente, hipocrômica e microcítica, com um valor de RDW elevado; a ferritina sérica tem uma boa correlação com as reservas de Fe do organismo, exceto nos primeiros meses de vida. Uma ferritina inferior a 12 mg/mL é sinónimo de sideropenia. Na infeção ou inflamação a ferritina pode estar inespecificamente elevada. Na intoxicação pelo chumbo e na anemia sideroblástica congénita há hipocromia e microcitose com ferritina elevada, por incapacidade de formação do heme.

Outras análises disponíveis para avaliação do *status* do ferro têm limitações e são pouco fidedignas na avaliação de sideropenia. O Fe sérico apenas indica o Fe em circulação no plasma

num determinado momento, sofrendo variações diurnas consideráveis. A taxa de saturação da transferrina tem baixa sensibilidade e especificidade, deve ser determinada em jejum e pode ter interesse na avaliação da sobrecarga de ferro, no diagnóstico da anemia das doenças inflamatórias e de algumas alterações congênitas do metabolismo do ferro. A dosagem da concentração de zinco-protoporfirina está aumentada quando há diminuição da síntese do heme: sideropenia, anemia das doenças inflamatórias e na intoxicação pelo chumbo.

Após exclusão de sideropenia, uma hipocromia e microcitose, com ou sem anemia, é fortemente sugestiva de talassemia e deve ser realizado um estudo de Hbs com doseamento de Hb A₂ e de Hb F.

Perante uma anemia hipocrômica e microcítica ligeira a moderada, uma prova terapêutica com Fe oral é a forma mais eficaz de confirmar o diagnóstico de sideropenia, Figura 3. Deve-se reavaliar a Hb e o RDW entre duas a quatro semanas depois do início da terapêutica marcial; nos casos em que a anemia é mais grave a reavaliação deve ser feita dentro de uma semana.

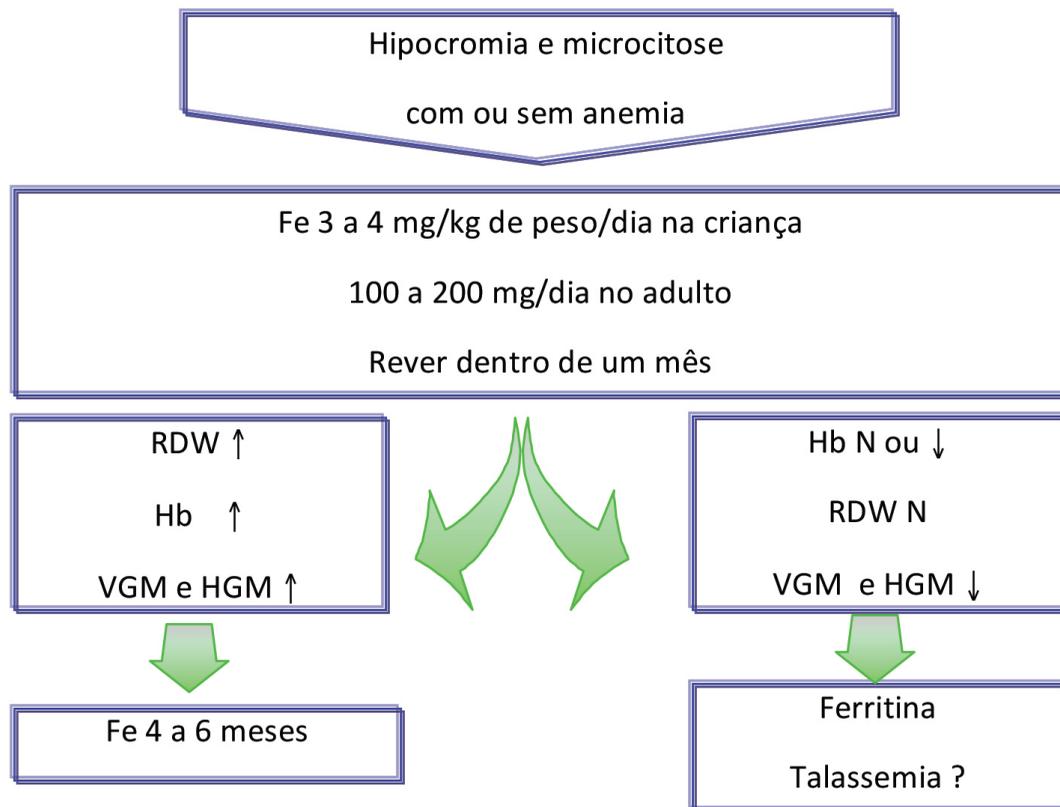


Figura 3. Prova terapêutica com Fe oral.

Se não houver resposta, e a ferritina for normal ou elevada, suspeitar de uma talassemia ou de uma anemia das doenças inflamatórias (em caso de proteína C reativa e/ou velocidade de sedimentação elevadas); se ferritina reduz é porque o Fe não está a ser administrado ou não está a ser absorvido em quantidade que supere as perdas. Verificar se o ferro está a ser tomado de forma correta (excluir erros alimentares), se há perdas hemorrágicas abundantes e, se necessário, investigar doença celíaca ou perdas sanguíneas ocultas.

Tratamento da sideropenia

Sideropenia, com ou sem anemia, deve ser tratada com sulfato ou gluconato ferroso oral, na dose de 3 a 4 mg/kg/dia na criança e 100 a 200 mg/dia nos adolescentes. A prescrição de doses elevadas de Fe é contraproducente, uma vez que a capacidade de absorção é limitada e provoca efeitos secundários que levam ao abandono da terapêutica. Para ser mais bem tolerado, e bem absorvido, o Fe deve ser acompanhado com uma refeição que contenha alimentos ricos em ácido ascórbico (vitamina C), nomeadamente citrinos e saladas. Os fitatos, o leite e o chá inibem a sua absorção.

A terapêutica deve ser mantida entre 4 a 6 meses, findos os quais se houver recidiva da anemia é porque a quantidade de Fe administrada não foi suficiente para preencher os depósitos no sistema reticulo-endotelial (SRE), ou porque as perdas continuam a ser abundantes ou o aporte/absorção de ferro são deficientes.

Na sideropenia prolongada e grave a capacidade de absorção de Fe no intestino é baixa, por atrofia da mucosa intestinal, e pode ser necessário administrar o Fe por via parenteral. A terapêutica

deve iniciar-se com doses baixas e infusões lentas, porque podem ocorrer reações anafiláticas graves.

Profilaxia da sideropenia

A anemia por carência de Fe na criança pode ter consequências nocivas a curto e a longo prazo, pelo que a sua profilaxia é prioritária. No primeiro ano de vida há algumas normas básicas que devem ser seguidas: i) promover o aleitamento materno, sempre que possível, ou o leite de fórmula suplementado com Fe; ii) ingerir cereais enriquecidos com Fe na altura da diversificação alimentar, ou fazer suplementação com Fe oral (2 a 3 mg/kg/dia) entre os 6 e os 24 meses; iii) não administrar leite de vaca em natureza antes do ano de vida, nos casos em que não seja possível evitá-lo, proceder a suplementação de Fe oral; iv) os RN de baixo peso devem ser suplementados com Fe oral na dose de 2 mg/kg/dia a partir do primeiro ou segundo mês de vida.

O leite materno tem um bom teor de Fe que é facilmente absorvível (elevada biodisponibilidade), no entanto, alguns estudos sugerem que mesmo as crianças alimentadas com leite materno necessitam de suplementação com Fe.

Nas crianças que vivem em más condições socioeconómicas é aconselhável fazer um hemograma para rastreio de anemia. Se é detetada sideropenia, para além da terapêutica com Fe oral e desparasitação, devem ser corrigidos os erros alimentares.

Nas jovens com menorragias é aconselhável que, para além de um seguimento por ginecologia, sejam aconselhadas a tomar Fe pelo menos um a dois meses por ano, para evitar recidiva da anemia.

Factos a reter

A anemia sideropénica é a forma de anemia mais comum, a sua prevenção é um problema de saúde pública que levou vários países a suplementar os alimentos com Fe. É de considerar o seu rastreio no primeiro e segundo ano de vida em prematuros não suplementados com Fe, em crianças com deficiências nutricionais e nas adolescentes com menorragias. O tratamento preventivo com suplemento de Fe é recomendado: nos prematuros e RN de baixo peso com início ao mês de vida; e nas crianças no primeiro ano de vida, se na altura da diversificação alimentar não for introduzido devidamente a carne ou o peixe, ou cereais suplementados com Fe, ou se o leite de vaca for introduzido precocemente.

Se uma anemia sideropénica não melhorar com o tratamento com Fe oral em dose adequada é porque há aporte insuficiente, erros alimentares, má absorção ou perdas abundantes.

Em resumo:

uma anemia hipocrómica e microcítica que não responde à administração de Fe oral:

Se o valor de ferritina for baixo, considerar:

1. toma inadequada do Fe – esquecimento? má adesão por intolerância? toma incorreta (com leite ou chá)? Doentes com sideropenias graves manifestam com frequência uma melhoria excelente após umas semanas de tratamento com Fe e abandonam a terapêutica.
2. toma de preparados com doses insuficientes de Fe ou com baixa biodisponibilidade? Sugerir a ingestão do Fe numa

refeição que inclua alimentos ricos em ácido ascórbico. Prescrever outro preparado de Fe. Doses elevadas não melhoram a absorção, causam efeitos secundários e abandono da terapêutica.

3. outras causas de má absorção: doença celíaca? ingestão de grandes quantidades de leite de vaca ou de *ice-tea*?
4. manutenção da perda de sangue: menstruações abundantes? hemorragia oculta? Desparasitar. Investigar patologia do tubo digestivo.

Se o valor de ferritina for normal ou alto, considerar:

1. talassemia: proceder ao estudo de Hbs com doseamento de Hb A₂ e de Hb F para pesquisa de hemoglobinopatia.
2. doença inflamatória crónica.
3. distúrbio congénito do metabolismo do heme ou ferro.

37.3.2 Anemia das doenças inflamatórias

É uma anemia ligeira a moderada, hipocrómica e microcítica, com ferritina elevada e saturação de transferrina baixa. Resulta de uma eritropoiese deficiente em Fe em consequência de um aumento da hepcidina que bloqueia a absorção de Fe no enterócito e a libertação do Fe do SRE. É relativamente frequente em crianças com infeções de repetição, doenças inflamatórias crónicas ou neoplasias. O tratamento da anemia pressupõe o tratamento da doença de base.

37.3.3 Anemia por intoxicação pelo chumbo

Na intoxicação pelo chumbo a anemia é moderada, hipocrômica e microcítica, com pontuado basófilo grosseiro nos eritrócitos. As crianças com sideropénia têm maior suscetibilidade à intoxicação pelo chumbo, e têm uma anemia mais grave que não responde adequadamente à terapêutica com ferro. A história clínica é fundamental para fazer este diagnóstico, juntamente com a observação do ESP que revela pontuado basófilo exuberante.

37.3.4 Talassémias

No feto a Hb predominante é a Hb F, que ao nascimento representa cerca de 60 a 90 % da Hb total e diminui gradualmente ao longo dos primeiros seis a 12 meses. Depois do primeiro ano de vida a Hb é constituída por Hb A ($\alpha_2\beta_2$) (≈ 97 %), Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) (2 a 2,5 %) e Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) (0,5 a 1 %).

Se há redução ou ausência de síntese de uma das cadeias globínicas a Hb é produzida em menor quantidade, há microcitose e hipocromia – **talassemias** (β e α).

β -Talassemias

A síntese de cadeias globínicas β depende da expressão de um gene localizado no cromossoma 11 (β/β). Este gene pode ter mutações, mais frequentemente pontuais, que impossibilitem a síntese de cadeias – mutações β^0 , ou que apenas reduzem a quantidade de cadeias sintetizadas – mutações β^+ .

- Se só um dos alelos do gene estiver mutado (heterozigotia), há uma anemia ligeira,

hipocrômica e microcítica, com Hb A₂ elevada ($>3,5\%$) – **β -talassemia minor**.

- Se os dois alelos do gene estiverem mutados (homozigotia ou heterozigotia composta), mas ainda sintetizarem algumas cadeias globínicas (β^+/β^+) há uma anemia moderada, hipocrômica e microcítica, com Hb A₂ e Hb F elevadas – **β -talassemia intermédia**.
- Se não houver síntese de cadeias (β^0/β^0 β^0/β^+), não há Hb A (ou há uma quantidade muito escassa), a Hb F está elevada e a anemia é grave, dependente de transfusões desde o primeiro ano de vida

- β -talassemia major.

Grandes deleções no *cluster* dos genes β podem originar $\delta\beta$ - $\gamma\delta\beta$ -talassemia, que em heterozigotia têm parâmetros hematológicos semelhantes à β -talassemia minor, mas com Hb F mais elevada no caso da $\delta\beta$ -talassemia.

A β -talassemia tem uma elevada prevalência nas populações mediterrânicas; em Portugal tem uma distribuição heterogénea, com zonas de maior prevalência nas regiões centro e sul.

α -Talassemias

Para a síntese das cadeias globínicas α há dois genes homólogos, α_2 e α_1 , em cada cromossoma 16 ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). As α -talassemias resultam, mais frequentemente, da deleção de um ou dos dois genes num dos alelos.

Nas populações portuguesa e africana são mais frequentes as deleções de um só gene ($-\alpha^{3.7}$ e $-\alpha^{4.2}$). A **heterozigotia ($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$)** cursa sem anemia e com VGM e HGM no limite inferior da normalidade. A **homozigotia ($-\alpha/-\alpha$)** cursa

com anemia ligeira, hipocrômica e microcítica, semelhante à β -talassemia minor, mas com Hb A₂ e Hb F com percentagens normais. A deleção de dois genes num mesmo alelo é frequente nos orientais (--^{SEA}).

O problema na prática clínica

β -Talassemias

O estado de portador de β -talassemia (**β -talassemia minor**) não é patológico, se os portadores apresentarem sintomas deve ser procurada outra etiologia. Têm uma anemia ligeira, hipocrômica e microcítica, com Hb A₂ >3,5% e Hb F normal ou ligeiramente elevada.

A **β -talassemia intermédia** é habitualmente diagnosticada na infância. Cursa com esplenomegália, anemia hemolítica moderada (Hb:7-9 g/dL), VGM e HGM baixos, com RDW e taxa de reticulócitos elevada, Hb A₂ >3,5%, Hb F entre 10 a 60%. No esfregaço de sangue periférico há uma anisopoiquilocitose e hipocromia muito acentuadas, com muitos micrócitos.

A gravidade do quadro clínico é heterogênea, dependendo do tipo de mutações. A anemia é, em geral, bem tolerada mas agrava em situações de infeção. As crianças têm, habitualmente, um quadro clínico mais grave, podendo necessitar de algum suporte transfusional e eventual esplenectomia.

A **β -talassemia major** apresenta-se nos primeiros meses de vida com palidez, anorexia, má progressão ponderal, hepatoesplenomegália e anemia grave, mal tolerada, dependente de transfusões. Praticamente só sintetizam Hb F e uma percentagem irrelevante de Hb A₂, podendo formar pequenas quantidades de Hb A (β^0/β^+).

A definição das formas major e intermédia é clínica e pode ser difícil distingui-las na altura do diagnóstico. A identificação das mutações permite confirmar o diagnóstico, estabelecer o prognóstico e evitar transfusões intempestivas nas formas intermédias.

Os doentes com β -talassemia major ou intermédia devem ser suplementados com ácido fólico.

A sobrevivência dos doentes com as formas graves de β -talassemia é condicionada pela sobrecarga de ferro que provoca uma falência multiorgânica, nomeadamente hipogonadismo, diabetes, hipotireoidismo e miocardiopatia. Para diminuir a hemossiderose devem fazer quelação do ferro com infusões subcutâneas de desferroxamina, durante oito a dez horas entre quatro a cinco vezes por semana, ou tomar diariamente um quelante oral – deferiprone ou deferasirox. O tratamento mais indicado é o transplante de medula óssea, doada de um familiar compatível.

Após o diagnóstico de β -talassemia é fundamental explicar aos pais a sua forma de transmissão, com vista à prevenção do aparecimento das formas graves da doença. Um casal em que ambos os elementos são portadores de β -talassemia, tem 25% de probabilidade, em cada gestação, de ter uma criança com β talassemia major ou β talassemia intermédia (dependendo do tipo de mutações).

α -Talassemia

Nas populações portuguesa e africana as formas graves de α -talassemia são muitíssimo raras, porque as mutações mais frequentes são as deleções de apenas um dos genes α ($-\alpha^{3.7}$ ou $-\alpha^{4.2}$).

Na população de origem oriental são frequentes as formas intermédias e graves de

α -talassemia - **doença da Hb H e Hb Bart's - hidropsia fetal**. Na doença da Hb H ($-/-\alpha$), apenas um gene α funcionando, há uma anemia moderada (Hb: 7-10 g/dL), com reticulocitose e esplenomegália. A Hb Bart's - hidropsia fetal ($-/-$) a deleção dos quatro genes α é incompatível com a vida e há morte fetal *in utero*.

Avaliação diagnóstica

Os portadores de talassemia são habitualmente diagnosticados em "análise de rotina», em que é detetada uma anemia ligeira, hipocrômica e microcítica, com RDW ligeiramente elevado. Sendo a sideropenia a causa mais frequente de anemia, a primeira atitude deve ser medicar com Ferro oral e repetir o hemograma

dentro de 2 a 4 semanas depois, Figura 3. Se houver melhoria dos parâmetros, a terapêutica com ferro deve ser continuada durante mais 3 a 4 meses. Se os parâmetros se mantiverem inalterados deve ser doseada a ferritina sérica e proceder ao estudo de Hbs com doseamento de Hb A₂ e de Hb F para pesquisa de hemoglobinopatias, Figura 4.

A α -talassemia só pode ser diagnosticada por técnicas de biologia molecular, no entanto, tal investigação só se justifica em casos clínicos complexos ou para o aconselhamento genético de um casal em idade fértil, quando ambos os pais apresentem anemia hipocrômica e microcítica ou uma variante alfa de Hb.

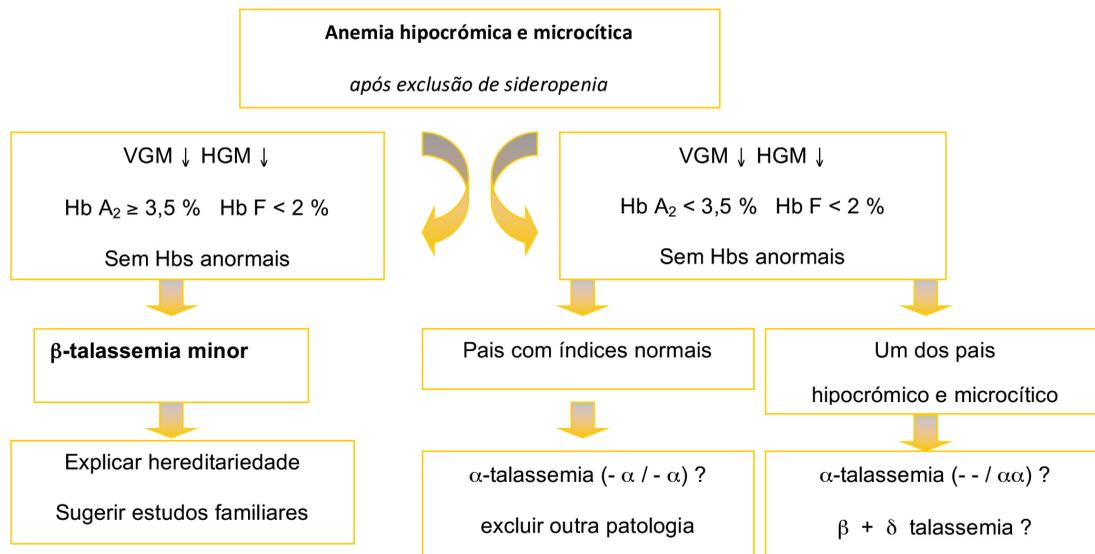


Figura 4. Após terapêutica com Ferro, uma anemia ligeira, hipocrômica e microcítica, com ferritina normal, é suspeita de talassemia. O doseamento de Hb A₂ elevado permite confirmar uma β talassemia minor. Os parâmetros hematológicos dos pais podem ajudar a orientar o diagnóstico, sobretudo quando há outras patologias associadas.

Na doença da Hb H ($\alpha\alpha\alpha\beta$) os GV têm inclusões de Hb H que podem ser observadas num ESP com coloração supra-vital.

37.3.5 Alterações congénitas do metabolismo do heme

De entre as alterações congénitas da síntese do heme as mais comuns são as **anemias sideroblásticas congénitas**. São doenças raras, com uma gravidade heterogénea, caracterizadas por anemia hipocrômica e microcítica com RDW elevado, dimorfismo acentuado no sangue, ferritina e percentagem de saturação de transferrina elevadas, deserytroiose e sideroblastos em anel na medula óssea.

A forma mais frequente e mais moderada tem transmissão ligada ao cromossoma X: as crianças do sexo masculino podem ter a doença e as do sexo feminino podem ser homozigóticas, o que é muito raro, ou ser portadoras, no entanto, devido a uma ionização desequilibrada do cromossoma X em favor do alelo mutado, as portadoras podem apresentar a doença, mais frequentemente a partir da quarta década de vida. Alguns doentes respondem parcialmente à administração da piridoxina. As principais complicações estão associadas a sobrecarga de ferro, o que obriga a monitorização regular e tratamento quelante.

As formas autossómicas recessivas são mais graves, apresentam-se no primeiro ano de vida com esplenomegália, anemia e sobrecarga de Fe e podem ser sindrómicas.

37.3.6 Alterações congénitas do metabolismo do ferro

Os avanços recentes na elucidação do metabolismo do Fe e das proteínas envolvidas na

sua regulação permitiu descrever novas, e raras, entidades que cursam com anemia sideropénica congénita que não responde à terapêutica com ferro oral. As formas mais comuns são: a *Iron-Refractory Iron Deficiency Anaemia* (IRIDA) e a doença da ferroportina.

A IRIDA tem transmissão autossómica recessiva e caracteriza-se por anemia hipocrômica e microcítica moderada a grave, com ferritina e percentagem de saturação da transferrina baixas. É refractária ao Fe oral e responde parcialmente ao Fe endovenoso.

A doença da ferroportina tem transmissão autossómica dominante e resulta de uma redução de síntese da ferroportina, uma proteína de transporte transmembranar do Fe, com conseqüente acumulação de Fe no SRE e uma eritropoiese deficiente em Fe. O quadro clínico é heterogéneo mas, em geral, há anemia hipocrômica e microcítica moderada, ferritina sérica elevada e percentagem de saturação da transferrina baixa.

Na presença de uma anemia sideropénica que, comprovadamente, não responde ao Fe oral, o doente deve ser enviado a uma consulta de Hematologia.

37.4 Variantes de hemoglobina

As variantes de Hb (Quadro 5) resultam de mutações pontuais nos genes das cadeias globínicas α , β ou γ conduzem à substituição de um ou mais aminoácidos (aa); menos frequentemente são devidas a deleções, inserções ou fusão de genes. O seu fenótipo é muito variável, porque depende do tipo de aa substituído e do local em que este se localiza na cadeia globínica.

Variantes de Hb	Clínica
Hb S	Portadores AS – assintomáticos, hematologicamente normais SS; SC; SD; HbS/β-talassemia - drepanocitose
Hb D Punjab	Portadores AD – assintomáticos, hematologicamente normais Homozigóticos DD – anemia ligeira Heterozigóticos compostos HbD/β-talassemia – anemia ligeira hipocrômica e microcítica Heterozigóticos compostos SD - drepanocitose
Hbs instáveis	Anemia hemolítica
Hbs com alteração da afinidade	Alta afinidade - poliglobulia Baixa afinidade - cianose
Hbs M	Cianose
Hbs com fenótipo de talassemia	Hb Lepore – anemia hipocrômica e microcítica Hb E - hipocromia e microcitose Hb Constant Spring- hipocromia e microcitose

Hb- Hemoglobina, AS – portadores de Hb S, SS- homozigóticos para Hb S, SC heterozigóticos compostos para Hb S e Hb C, SD heterozigóticos compostos para Hb S e Hb D

Quadro 5. Variantes de Hb com importância na prática clínica.

Em Portugal as variantes de Hb mais frequentes são a Hb S, a Hb D e a Hb Lepore Baltimore ($\delta^{68\text{Leu}}\text{-}\beta^{84\text{Thr}}$).

A Hb Lepore resulta de um gene de fusão $\delta\beta$. Em heterozigotia cursa com anemia ligeira, hipocrômica e microcítica, Hb A₂ normal, Hb F 2-5% e Hb Lepore 5-15%. Em homozigotia cursa com um quadro clínico de talassemia intermédia, com esplenomegália, anemia moderada e apenas Hb Lepore e Hb F.

A Hb S tem elevada prevalência nos africanos, mas existe nos caucasianos. Resulta da substituição de uma valina por ácido glutâmico na posição 6 da cadeia globínica β . Esta troca de aa faz com que, em áreas com baixa tensão de O₂, a Hb polimerize e se ligue à membrana deformando os GV que ficam rígidos, em “forma de foice”, e vão obstruir os pequenos capilares.

Os portadores de Hb S (AS) têm parâmetros hematológicos normais; os homozigóticos (SS) ou

heterozigóticos compostos (HbS/β-talassemia, SC, SD) têm **drepanocitose** - uma anemia hemolítica moderada, com fenómenos vaso-oclusivos, que provocam isquémia com dores intensas e se acompanham de uma morbidade e mortalidade importantes.

37.4.1 Drepanocitose

A **drepanocitose** (anemia de células falciformes) é, na maioria dos casos, diagnosticada no primeiro ano de vida e a forma mais frequente de apresentação é a de uma criança que chora copiosamente e tem edema dos pés ou das mãos.

Devido à falciformação dos GV em condições de baixa tensão de O₂, os doentes com drepanocitose têm inúmeros episódios vaso-oclusivos, com fenómenos de isquémia, que se acompanham de dores muito violentas e causam lesões multiorgânicas. As manifestações são, predominantemente,

a nível ósseo, pulmonar, renal, esplênico, sistema nervoso central e genital (priapismo).

Os fenômenos de vaso-oclusão surgem, maioritariamente, na sequência de um quadro febril, desidratação ou mudanças bruscas de temperatura. Deve ser instituída, de imediato, uma analgesia eficaz e administrados líquidos em abundância. As infeções devem ser prontamente tratadas com antibióticos com cobertura para agentes capsulados, uma vez que estes doentes têm hipoesplenismo/asplenia funcional.

Avaliação diagnóstica

Os portadores de Hb S (AS) não têm alteração dos parâmetros hematológicos e apenas podem ser identificados com um estudo de Hbs e um teste de solubilidade da Hb S.

Os doentes com drepanocitose têm uma anemia hemolítica moderada (Hb: 6-8g/dL), com reticulocitose e células falciformes (drepanócitos) no ESP. No estudo de Hbs detetam-se apenas as Hb S e Hb F. O teste de solubilidade confirma o diagnóstico.

A dupla heterozigotia Hb S/b talassemia tem um fenótipo semelhante à homozigotia SS, mas a anemia é hipocrômica e microcítica. O estudo hematológico dos pais ajuda a fazer o diagnóstico diferencial, porque um deve ter uma b talassemia minor e o outro ser portador de Hb S.

Tratamento das complicações agudas mais frequentes

Na crise vaso-oclusiva óssea há procedimentos básicos que é obrigatório seguir: hidratação, analgesia eficaz, oxigenação, evitar o frio, tratar a causa - se for infecciosa, dirigir antibiótico ao foco com atenção particular à cobertura de agentes

bacterianos capsulados. Em geral cada doente tem os seus locais habituais de dor, se a dor é atípica devem ser feitos os procedimentos necessários para o diagnóstico etiológico.

Só se deve proceder a transfusão de GV se houver agravamento significativo da anemia. Em caso de transfusão, devem ser selecionadas unidades de concentrado de eritrócitos (CE) sem Hb S, com fenótipo alargado compatível e com pouco tempo de colheita.

O sequestro esplênico que é uma das causas mais comuns de morte nas crianças com drepanocitose, caracteriza-se por um **súbito e rápido aumento de volume do baço**, por retenção de uma grande quantidade de sangue, que provoca uma anemia aguda e necessita de transfusão imediata. Contudo, não se deve transfundir agressivamente porque o sangue retido no baço vai voltar à circulação e o hematócrito final não deve ser superior a 30%. A sequestração é tão maciça e desencadeia-se tão rapidamente que muitas vezes os doentes morrem antes de chegar ao hospital. Os pais devem ser alertados para a possibilidade de ocorrência destas situações e devem ser ensinados a localizar o baço.

A aplasia eritroide transitória (infeção por parvovirus B19), caracteriza-se por uma diminuição rápida da Hb, **sem** alteração do volume esplênico, crise vaso-oclusiva ou contexto infeccioso aparente. Os doentes apresentam reticulocitopenia – a contagem de reticulócitos é importante em todos os doentes com febre e/ou agravamento da anemia e habitualmente há uma serologia IgM positiva específica do parvovirus. O tratamento consiste na transfusão de CE para um hematócrito máximo

de 30%. A recuperação é espontânea, depois de 5 a 10 dias e precedida pelo aparecimento de eritroblastos e reticulócitos no sangue periférico.

O síndrome torácico agudo pode ser secundário a uma pneumonia, enfarte ou tromboembolia pulmonar. É a segunda causa de morte dos doentes com drepanocitose. Deve ser abordado de forma rápida. É obrigatória a realização de oximetria de pulso e se a saturação periférica de O₂ for inferior a 92% em ar ambiente, deve proceder-se a avaliação da função respiratória por gasimetria arterial. Devem ser cumpridos os princípios gerais da crise e, se presentes critérios de gravidade, pode ser necessário realizar exsanguíneo-transfusão (envolvimento multilobar, taquipneia, hipoxemia <60mmHg e acidose PH < 7.35).

O acidente vascular isquêmico, acidente isquêmico transitório ou hemorragia intracraniana são das complicações mais importantes e devastadoras nos doentes com drepanocitose. Podem ocorrer em todas as idades, mas são mais frequente nas duas primeiras décadas de vida. Para além das medidas terapêuticas habituais, está indicado fazer transfusão-permuta urgente.

No priapismo agudo, em geral com início dos sintomas entre os 15 e os 20 anos, deve de imediato proceder-se a analgesia com opióides e ou sedação, hidratação e transfusão-permuta. Contactar Urologista para decidir terapêutica específica.

As complicações mais frequentes a longo prazo são a sobrecarga de ferro nos doentes frequentemente transfundidos, a hipertensão pulmonar, a doença vascular cerebral, a doença

renal, a retinopatia e a necrose asséptica da cabeça do fémur ou do ombro.

Medidas profiláticas

As crianças com drepanocitose, e as suas famílias, devem ser educados a ingerir muitos líquidos, evitar as mudanças bruscas de temperatura, tomar de imediato antipiréticos em caso de febre e procurar o médico para tratar prontamente as infeções.

Os fenómenos de enfarte a nível do baço desencadeiam fibrose esplênica e hipoesplenismo, que obriga à profilaxia das infeções a microorganismos capsulados gram positivos e gram negativos, pela administração de vacinas e antibióticos profiláticos. Até aos cinco anos de idade devem fazer profilaxia com amoxicilina, com amoxicilina/ácido clavulânico ou com claritromicina.

A atividade física deve ser o mais normal possível, sendo o esforço condicionado pelo próprio doente. Atenção à ingestão de líquidos!

Todos os doentes devem ser suplementados diariamente com ácido fólico. A terapêutica com hidroxiureia melhora significativamente o quadro clínico de muitos doentes, reduzindo o número e a gravidade dos fenómenos vaso-oclusivos. A hidroxiureia aumenta a síntese da Hb F, que diminui a suscetibilidade da Hb S para polimerizar. Os casos mais graves de drepanocitose podem beneficiar com um transplante de progenitores hematopoiéticos.

É muito importante explicar aos pais a forma de transmissão da doença. Um casal em que ambos os elementos são portadores de Hb S (AS), ou em que um é AS e o outro tem b-talassemia menor, têm, em cada gestação, 25% de probabilidade de ter um filho com drepanocitose.

Não esquecer que os portadores de Hb S têm parâmetros hematológicos normais e que a Hb S também existe nos caucasianos.

37.4.2 Hemoglobinas instáveis

Algumas variantes de Hb são instáveis devido à substituição de aminoácidos que, pela sua localização e estrutura, têm um papel fundamental na estabilidade da molécula de Hb. Estas Hbs desnaturam e precipitam dentro dos GV lesando a sua membrana e provocando hemólise. A gravidade da anemia depende do grau de instabilidade da Hb e pode ir de anemia ligeira a grave, mas raramente necessita de suporte transfusional. A esplenectomia está indicada nos casos graves, mas não reduz significativamente a hemólise.

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e laboratorial de anemia hemolítica crónica; no esfregaço de sangue periférico visualizam-se GV com alterações de *stress* oxidativo e podem encontrar-se “corpos de Heinz” com uma coloração supra-vital. Em muitos casos o estudo de Hbs é normal, ou apenas com pequena elevação da percentagem de Hb F, noutros casos é possível detetar uma variante de Hb. A identificação da variante é feita por técnicas de biologia molecular.

O quadro clínico tem transmissão autossómica dominante embora, na maioria dos casos, se trate de mutações *de novo*.

37.4.3 Hemoglobinas com alteração da afinidade pelo oxigénio

Variantes de Hb com uma afinidade alterada pelo O₂ são devidas à substituição de aminoácidos que, pela sua localização e estrutura, vão alterar o

equilíbrio entre a forma desoxigenada e a forma oxigenada da molécula ou as ligações ao ferro hémico. As Hbs M são um outro tipo de variantes que resultam especificamente da substituição dos resíduos de histidina distal ou proximal na bolsa hémica e que condicionam um aumento da oxidação do ferro.

Variantes com afinidade aumentada pelo O₂ estão associadas a eritrocitose congénita, muitas vezes familiar (transmissão autossómica dominante).

As Hbs de baixa afinidade e as Hbs M estão associadas a cianose. O diagnóstico destas variantes é importante para evitar múltiplas investigações do foro cardíaco e respiratório e tranquilizar os pais e o médico. Para além da cianose e de um valor de Hb um pouco abaixo do normal, não há outras complicações associadas.

No RN a cianose com metahemoglobinémia pode estar associada a Hbs M resultantes de mutações nos genes das cadeias g- α - ou β -globínicas. No caso das variantes gamma a percentagem da Hb M vai decrescendo nos primeiros 6 meses de vida, fica em níveis residuais e a cianose desaparece. No sentido oposto a percentagem das variantes M das cadeias β -globínicas vai aumentando ao longo do primeiro ano de vida.

Factos a reter

Numa anemia hipocrómica e microcítica que não responde ao Fe deve ser feito um estudo de Hbs.

Aos portadores de talassemia deve ser explicado claramente que são indivíduos normais, não necessitam de quaisquer cuidados específicos,

o defeito não lhes traz nenhuma doença e não necessitam de fazer análises de controlo. É importante que entendam claramente o modo de transmissão e a forma de prevenir o aparecimento das formas graves das hemoglobinopatias.

A uma criança com edemas das mãos e/ou pés, com dor, fazer hemograma, e se tiver anemia hemolítica deve-se suspeitar de drepanocitose.

Erros mais frequentes

Pensar em talassemia antes de pensar em sideropenia.

Não considerar que um portador de talassemia também pode ter uma sideropenia.

Não valorizar uma hipocromia e/ou microcitose quando a Hb tem um valor normal.

Considerar os portadores de talassemia como doentes. Não informar adequadamente os portadores de talassemia, criando injustificadas ansiedades e angústias.

Esquecer que os portadores das variantes de Hb mais frequentes (AS, AD) não têm alterações dos parâmetros hematológicos.

Numa drepanocitose é tão importante a abordagem correta das crises como explicar aos pais e aos doentes como as podem evitar.

Transfundir intempestivamente os doentes com drepanocitose aquando de crises vaso-oclusivas. O valor de Hb não é indicativo de transfusão e quando houver necessidade de transfundir, devem ser escolhidas cuidadosamente as unidades de CE.

37.5 ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS COM MAIOR RELEVÂNCIA NA PRÁTICA CLÍNICA

São as hemoglobinopatias (talassemia intermédia, drepanocitose e Hbs instáveis);

as anomalias de membrana (esferocitose hereditária (EH), eliptocitose hereditária

(Elip H), piropoiquilocitose hereditária e esomatocitose hereditária) e os défices enzimáticos (défice de piruvato quinase (PK), défice de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

O quadro clínico das anemias hemolíticas crónicas tem uma gravidade muito variável que depende da etiologia e, dentro de cada patologia, depende da lesão molecular subjacente. Na maioria dos casos há um aumento de volume do baço, a urina é escura, há icterícia com hiperbilirrubinémia não conjugada e anemia com reticulocitose, que se agravam na sequência de intercorrências infecciosas. Há maior tendência para a formação de cálculos vesiculares e para acumulação de ferro – hemossiderose. Em alguns casos a hemólise pode estar compensada e haver apenas reticulocitose e icterícia ligeira.

Nos episódios de hemólise aguda pode haver astenia, tremores, febre, dor abdominal e lombar e urina escura.

37.5.1. Anemias hemolíticas por anomalias da membrana do gv

Alterações quantitativas e/ou qualitativas das proteínas da membrana dos GV modificam a sua estrutura, levando à perda de membrana, à diminuição da relação superfície/volume e ao aumento da fragilidade dos GV e conseqüente hemólise.

Na esferocitose hereditária (EH) as proteínas que mais frequentemente estão diminuídas são a anquirina, a banda 3 e a proteína 4.2. (8%). A eliptocitose hereditária (Elip H) resulta de uma diminuição de espectrina e, mais raramente, da proteína 4.1.

Esferocitose Hereditária

A EH é a anemia hemolítica mais comum nos caucasianos.

Tem uma transmissão hereditária autossômica dominante em 75% dos casos e não dominante em 25%. O fenótipo é muito heterogêneo, desde anemia ligeira, por vezes só detetada na idade adulta, até anemia grave com necessidade de múltiplas transfusões até à necessidade de esplenectomia.

As crianças, sobretudo no primeiro ano de vida, têm uma anemia mais acentuada e fazem episódios de hemólise aguda mais frequentes e graves na sequência de episódios infecciosos. O diagnóstico baseia-se na presença de anemia hemolítica de grau variável com reticulocitose, CHGM elevada (>35 mg/dL) e esferócitos no ESP. O diagnóstico confirma-se por um teste de eosin-5'-maleimida (EMA) positivo e crioteste ou teste da lise por glicerol acidificado (AGLT) positivos. A identificação do défice proteico pode ser realizada através da eletroforese das proteínas da membrana dos GV, com quantificação densitométrica. Nos casos de diagnóstico duvidoso ou se necessário aconselhamento pré-natal, pode-se recorrer ao estudo por biologia molecular.

Relativamente ao tratamento a esplenectomia, para além de curar a anemia e as suas complicações, previne a formação de cálculos vesiculares. Têm indicação para esplenectomia os doentes com mais de 4 a 6 anos de idade com anemia e hemólise importantes. Quando há cálculos vesiculares, mas a anemia não é significativa, a remoção do baço é controversa e deve ser ponderada caso a caso. Todas as crianças com EH com hemólise acentuada devem ser suplementadas com ácido fólico.

As crianças esplenectomizadas têm uma maior propensão para infeções graves e sepsis por *Streptococcus pneumoniae* e outros *Streptococcus*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Hemofilus influenzae*, *Stafilococcus*. Devem ter o calendário vacinal atualizado. A vacina antipneumocócica tem que ser realizada algumas semanas antes da cirurgia, caso ainda não tenha sido administrada. É aconselhável fazer profilaxia antibiótica contínua até aos 14 anos de idade. Os antibióticos mais indicados são a penicilina benzatínica mensal ou a penicilina oral, a amoxicilina ou a claritromicina em doses profiláticas.

Eliptocitose Hereditária

Pode ser de transmissão autossômica dominante ou recessiva, dependendo das mutações subjacentes.

Os fenótipos graves são raros, a maioria dos indivíduos não tem anemia ou esta é ligeira, sem esplenomegália.

O diagnóstico baseia-se nos valores do VGM e do HGM que se situam nos limites inferiores da normalidade e confirma-se através da presença de eliptócitos no ESP. O teste de EMA, o crioteste e o AGLT só são positivos nas eliptocitoses graves.

A **piropoiquilocitose** é uma forma neonatal e grave da Elipt H. A forma mais frequente diminui de gravidade nos primeiros meses de vida e transforma-se numa forma ligeira.

As alterações hereditárias da permeabilidade da membrana dos GV designam-se por **estomatocitose**. Uma particularidade importante da estomatocitose, é que, ao contrário de todas as anemias hemolíticas congénitas, a esplenectomia está contra-indicada, pelo seu enorme risco trombótico.

37.5.2 Anemias hemolíticas por défices enzimáticos do GV

Para suprir as necessidades metabólicas, os GV necessitam de energia que obtêm, sob a forma de adenosina trifosfato (ATP), através da via de *Embden-Meirhof* (via glicolítica) e para se protegerem do stresse oxidativo necessitam de manter o potencial redutor, através da via da hexose monofosfato. O défice de uma das enzimas destas vias leva a uma diminuição da semivida dos GV e à hemólise.

Défice de Piruvato Kinase (PK)

O défice de PK é o défice enzimático da via glicolítica mais frequente.

A transmissão hereditária é autossómica recessiva. O espectro clínico é muito variável, dependente da lesão molecular. Nos casos mais graves o diagnóstico é feito no período neonatal e as crianças são dependentes de transfusões CE até à realização de esplenectomia. Mais frequentemente o diagnóstico é feito durante a infância ou adolescência, num quadro de anemia hemolítica crónica - esplenomegália, icterícia, anemia e reticulocitose - com episódios de hemólise mais graves nas intercorrências infecciosas.

O diagnóstico baseia-se no doseamento da atividade enzimática num quadro clínico de anemia hemolítica crónica de gravidade variável, com reticulocitose, e ausência de alterações morfológicas características no ESP.

Os doentes devem ser suplementados com ácido fólico e a esplenectomia reduz a intensidade da hemólise. A sobrecarga de ferro que pode ser importante; mesmo os doentes pouco transfundidos podem necessitar de medidas de quelação.

Défice de Glicose-6-Fosfato

Desidrogenase (G6PD)

O défice de G6PD é a enzimopatia mais comum em todo o mundo, com maior incidência nos africanos, porque confere alguma proteção contra a malária.

É uma doença hereditária ligada ao cromossoma X. As portadoras (heterozigóticas), por lionização desequilibrada do cromossoma X em favor do alelo mutado, podem ter uma atividade baixa de G6PD.

A grande maioria dos indivíduos com défice de G6PD são clínica e hematologicamente normais, mas desencadeiam uma hemólise intravascular aguda, com hemoglobinúria, quando ingerem substâncias oxidantes como as favas e algumas drogas, quadro 6 ou na sequência de episódios infecciosos. Durante os episódios hemolíticos necessitam de medidas de suporte, fora destes não necessitam de cuidados especiais para além da evicção de ingestão de substâncias oxidantes.

Há algumas variantes de G6PD muito raras que cursam com anemia hemolítica crónica.

O diagnóstico baseia-se no doseamento da atividade enzimática fora dos episódios hemolíticos. Nos episódios hemolíticos o exame do ESP pode revelar a presença de GV com alterações típicas de stresse oxidativo.

Para além da evicção dos agentes que desencadeiam crises, o ácido fólico deve ser prescrito nas crises, para além de medidas de suporte.

37.6 Anemias macrocíticas

As anemias macrocíticas podem ser **megaloblásticas** (deficiências de vitamina B₁₂ ou de ácido fólico) ou **não megaloblásticas** (secundárias a

Substâncias que podem desencadear hemólise nos indivíduos com déficit de G6PD			
Associação	definida	possível	duvidosa
Alimentos	Favas		
Medicamentos			
Antimaláricos	Primaquina Pamaquina	Cloroquina	Quinacrina Quinino
Sulfonamidas	Sulfanilamida (Otolcalma*) Sulfacetamida Sulfapiridina Sulfamethoxazole	Sulfasalazina Salazopirina Sulfasalazina	Sulfisoxazole Sulfasalazina Sulfisoxazole
Sulfonas	Dapsona		
Nitrofuranos	Nitrofurantoina (Furadantina*)		
Antipiréticos/ analgésicos	Acetanilid	Aspirina	Acetaminophen Fenacetina
Outros	Rasburicase Ácido Nalidíxico Niridazole Azul-de-metileno Fenazopiridina Septrin	Ciprofloxacina Cloranfenicol Análogos da Vit. K Ácido Ascórbico Ácido p-Aminosalicílico	PAS Doxorubicina Probenecid Dimercaprol
Outros químicos	Naftaleno Trinitrotolueno		

Adaptado de L.Luzzatto, Hematology 2006; 2:63-68.

Quadro 6. Drogas que devem ser evitadas na deficiência de G6PD.

diversas drogas ou patologias, nomeadamente doença hepática, hipotireoidismo, falência medular e mielodisplasia), quadro 3.

37.6.1 Anemias megaloblásticas

Os défices de vitamina B₁₂ e de ácido fólico afetam a síntese do ADN, com repercussão nos precursores eritróides, mielóides e megacariocíticos, de que resulta anemia macrocítica com ou sem neutropenia e/ou trombocitopenia. No sangue periférico observam-se macrócitos, pontuado basófilo e neutrófilos grandes e hipersegmentados.

As causas mais frequentes são a deficiência nutricional de folatos e a malabsorção da vitamina

B₁₂ por déficit de factor intrínseco. Na deficiência de vitamina B₁₂ ocorrem, com frequência, distúrbios neuropsiquiátricos. A terapêutica com ácido fólico corrige parcialmente as alterações megaloblásticas do déficit de vitamina B₁₂, mas não os distúrbios neurológicos. Em regimes alimentares estritamente vegetarianos há, com frequência, um déficit de vitamina B₁₂.

A suplementação com ácido fólico deve ser feita nas crianças com anemias hemolíticas crónicas, na terapêutica com antiepilépticos e nas doenças intestinais crónicas.

Embora as anemias megaloblásticas sejam muito raras na criança, devem fazer parte do diagnóstico diferencial de anemia macrocítica.

Anemias megaloblásticas congénitas

O défice congénito mais comum de vitamina B₁₂ deve-se a uma incapacidade de absorção do complexo vitamina B₁₂/factor intrínseco a nível do ileon. Trata-se da doença de *Imerslund Grasbeck* que é autossómica recessiva e que se manifesta em geral, pelos dois anos de idade, quando se esgotam as reservas de vitamina B₁₂ de origem materna. Cursa com anemia macrocítica, por vezes leucopenia e trombocitopenia, em cerca de metade dos doentes há proteinúria ligeira, sem doença renal, e, se o diagnóstico for feito tardiamente, serão evidentes alterações neurológicas. As alterações hematológicas controlam-se com a administração de vitamina B₁₂ por via intramuscular, que deve ser mantida *ad eternum*.

O quadro clínico, a transmissão hereditária e a terapêutica da deficiência congénita de factor intrínseco é semelhante à doença de *Imerslund Grasbeck*, mas sem proteinúria.

A deficiência de transcobalamina é uma doença autossómica recessiva que se manifesta nos primeiros meses de vida por atraso de crescimento, letargia, infeções frequentes, anemia megaloblástica, ou pancitopenia. O quadro clínico responde à administração regular de hidroxico-balamina por via intramuscular, de modo a manter concentrações séricas elevadas.

37.6.2 Anemias macrocíticas não megaloblásticas

Uma macrocitose, com ou sem anemia, pode ocorrer no decurso de doença hepática, hipotireoidismo, hemólise, aplasia, infiltração ou displasia da medula óssea, quadro 3. Ao contrário das anemias megaloblásticas, nestas patologias

não são evidentes alterações megaloblásticas na medula, nem neutrófilos hipersegmentados no sangue periférico. A correção dos parâmetros hematológicos está dependente da resolução da patologia desencadeante.

Entre as anemias não megaloblásticas congénitas as mais frequentes são as anemias deseritropoiéticas congénitas e a anemia de *Blackfan-Diamond*.

As anemias deseritropoiéticas congénitas (CDA) são um grupo heterogéneo de anemias resultantes de alterações características nas formas tardias dos precursores eritroides. Às formas clássicas: CDA tipo I, CDA tipo II e CDA tipo III, juntou-se recentemente a CDA tipo IV e a CDA com macro-trombocitopenia, resultantes de mutações nos genes dos fatores de transcrição *KLF1* e *GATA1*, respetivamente.

As CDA são, em geral, diagnosticadas em crianças ou adolescentes que apresentam esplenomegália, icterícia e anemia com reticulocitose, que é mais baixa do que o esperado atendendo à gravidade da anemia. No sangue periférico há anisopoiquilocitose (macrócitos, ovalócitos, microesferócitos) e, em alguns casos, pontuado basófilo.

A transmissão hereditária das anemias dos tipos CDA I e II é autossómica recessiva, a das CDA III e IV é autossómica dominante e a CDA com macro-trombocitopenia é recessiva ligada ao X.

A anemia de *Blackfan-Diamond* é um síndrome congénito raro caracterizado por hipoplasia/aplasia seletiva dos precursores eritróides, de que resulta anemia normocrómica macrocítica, com reticulocitopenia. O quadro clínico é heterogéneo, desde casos de anemia ligeira a formas dependentes de transfusões. A atividade da enzima adenosina deaminase eritrocitária (eADA) e a Hb F estão aumentadas na maioria dos casos. O diagnóstico é confirmado no primeiro ano de

vida em 90% dos casos; cerca de metade associam malformações congênitas.

A maioria dos casos são esporádicos, mas também pode haver transmissão autossômica dominante ou ligada ao cromossoma X. O diagnóstico diferencial deve ser feito com eritroblastopenia transitória da infância ou com infecção por parvovirus B19. Cerca de 40% dos doentes responde à corticoterapia.

37.7 Anemias normocíticas

As causas mais frequentes de anemia normocítica são: hemorragia aguda, hemólise, doença inflamatória crônica, doença renal, hiperesplenismo e falência medular (quadro 3). O diagnóstico diferencial é estabelecido com base numa história clínica cuidadosa e nos exames laboratoriais necessários à pesquisa das etiologias mais frequentes

deste tipo de anemias. Uma anemia pode ser normocítica no estágio inicial, e evoluir para micro ou macrocítica. Quando há associação de vários fatores etiológicos, por exemplo nas patologias do tubo digestivo com malabsorção de ácido fólico e/ou da vitamina B₁₂ e carência de Fe a anemia pode ser normocítica com RDW elevado.

37.8 Anemia no recém-nascido

As perdas hemorrágicas, nomeadamente a transfusão feto-materna, são a causa mais comum de anemia neonatal. Quando há hemorragia fetal crônica o recém-nascido (RN) tolera bem a anemia que, a maioria das vezes, passa sem diagnóstico. Se as perdas fetais são agudas, o RN tem um quadro clínico grave com falência cardiovascular.

O diagnóstico de transfusão feto-materna é feito através da pesquisa de células fetais no

Perdas hemorrágicas	Causas obstétricas Hemorragia feto-materna Hemorragia feto-placentar Hemorragia feto-fetal Hemorragia interna Perdas iatrogénicas (amostras laboratoriais)
Hemólise	Anemias hemolíticas hereditárias - Defeitos de membrana - Défices enzimáticos - Hemoglobinopatias Hemólise imune - Incompatibilidade Rh - Incompatibilidade ABO Hemólise associada a infecção
Diminuição da eritropoiese	Anemia da prematuridade Infecção por parvovirus B19 Anemia aplásica ou hipoplásica (ie: anemia de Blackfan-Diamond)

Quadro 7. Causas mais frequentes de anemia neonatal.

sangue da mãe com um teste de *Kleihauer-Betke* ou por quantificação de células fetais por citometria de fluxo.

Os RN que sofreram perdas hemorrágicas, e os prematuros, devem fazer terapêutica com Fe nos primeiros meses de vida na dose de 2 a 3 mg/Kg/dia.

Num RN com anemia, reticulocitose e bilirrubina livre aumentada, na ausência de infecção, o diagnóstico mais provável é de incompatibilidade ABO ou Rh, EH, ou mais raramente, uma deficiência de PK.

A história familiar pode ajudar no diagnóstico diferencial e a observação morfológica do ESP permite identificar uma anemia hemolítica esferocítica. A EH pode ser confundida com a incompatibilidade ABO porque ambas cursam com esferócitos no sangue periférico, pode não haver história familiar de EH e na incompatibilidade ABO o teste de antiglobulina directo (TAD) pode ser negativo. Em qualquer das situações deve ser feita uma monitorização cuidadosa, se necessário, instituir medidas de suporte, e aguardar a evolução. Se for necessária transfusão ou exsanguíneo-transfusão antes de ter sido estabelecida a etiologia, é imprescindível colher antes uma amostra de sangue em anticoagulante (EDTA).

A incompatibilidade do sistema Rh é, em geral, mais grave, o TAD é positivo e, ao contrário da incompatibilidade ABO, só acontece depois de uma gestação anterior em que o feto seja Rh D, ou a mãe tenha sido transfundida com eritrócitos RhD. (consultar http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2014-D_Hemolitica.pdf).

Nos RN com icterícia é imperiosa a monitorização dos níveis de bilirrubina, a hidratação e a

fototerapia. Nos casos mais graves é necessária a terapêutica com administração de imunoglobulina por via endovenosa e exsanguíneo-transfusão. Alertar os pais no momento da alta para a vigilância de icterícia que é essencial para prevenir o *kernicterus*.

No RN uma anemia com reticulocitopenia é uma entidade rara, resulta de uma eritropoiese insuficiente, e pode ser transitória - prematuridade, infecção por parvovirus B19 - ou uma aplasia/hipoplasia eritróide pura, como a anemia de *Blackfan-Diamond*.

A anemia megaloblástica no período neonatal está, frequentemente, associada a uma dieta vegetariana da mãe e nestes casos só é necessário suplementar nessa altura com vitamina B₁₂. Os défices congénitos de vitamina B₁₂ são raros: os défices de transporte manifestam-se no período neonatal, no entanto, os défices de absorção só se manifestam por volta dos dois anos de vida. Todos os casos devem ser cuidadosamente diagnosticados e tratados para evitar as complicações neurológicas.

Leitura complementar

Hematology in Infancy and Childhood, 7th edition, By Stuart H. Orkin, MD, David E. Fisher, MD, PhD, A. Thomas Look, MD, Samuel E. Lux, IV, David Ginsburg, MD and David G. Nathan, MD, 2009

Sickle Cell Information Center - <http://www.emory.edu/PEDS/SICKLE/>

Current American Academy of Pediatrics Policy Statements - <http://www.aap.org/policy/pprgtoc.cfm>

Consenso Clínico "Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido", Secção de Neonatologia, Sociedade Portuguesa de Pediatria. http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2014-D_Hemolitica.pdf