

Guia Prático de *Hematología*

Liga Acadêmica de Hematologia da Região Carbonífera

Vitor Hugo Parpinelli Ricci

Maria Julia Cavaler De Maman

ORGANIZADORES



2019 ©Copyright UNESC – Universidade do Extremo Sul Catarinense
Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário – C.P. 3167 – 88806-000 – Criciúma – SC
Fone: +55 (48) 3431-2500 – Fax: +55 (48) 3431-2750

Reitora

Luciane Bisognin Ceretta

Vice-Reitor

Daniel Ribeiro Preve

Conselho Editorial

Dimas de Oliveira Estevam (Presidente)

Angela Cristina Di Palma Back

Cinara Ludvig Gonçalves

Fabiane Ferraz

Marco Antônio da Silva

Melissa Watanabe

Merisandra Côrtes de Mattos Garcia

Miguelangelo Gianezini

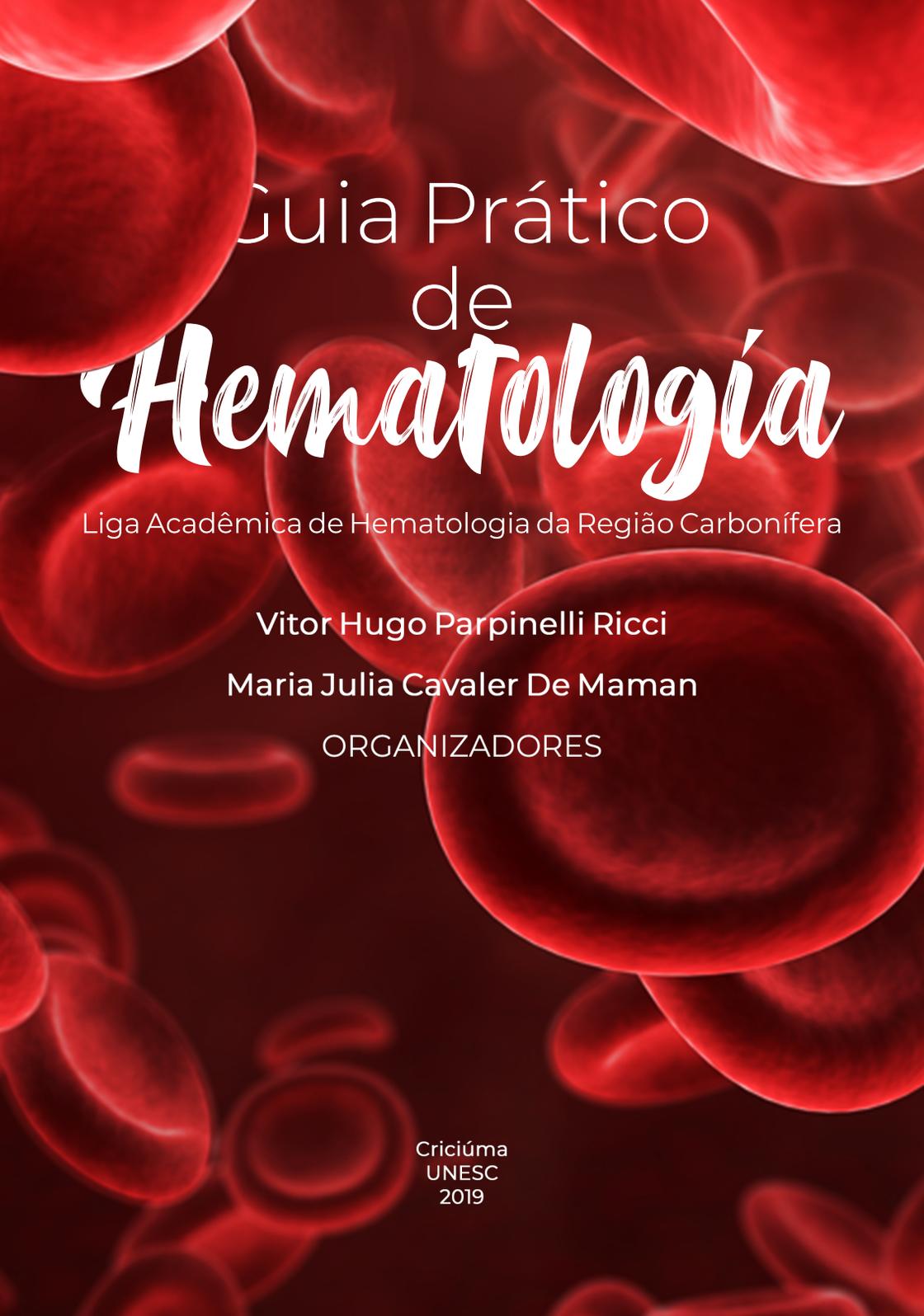
Nilzo Ivo Ladwig

Reginaldo de Souza Vieira

Ricardo Luiz de Bittencourt

Richarles Souza de Carvalho

Vilson Menegon Bristot

The background of the cover is a dense field of red blood cells, rendered in a vibrant red color with a slight glow, set against a dark background. The cells are of various sizes and orientations, creating a sense of depth and movement.

Guia Prático de *Hematología*

Liga Acadêmica de Hematologia da Região Carbonífera

Vitor Hugo Parpinelli Ricci

Maria Julia Cavaler De Maman

ORGANIZADORES

Criciúma
UNESC
2019

Editora da UNESC

Editor-Chefe:

Dimas de Oliveira Estevam

Preparação, revisão ortográfica e gramatical:

Margareth Maria Kanarek

Projeto gráfico, diagramação e capa:

Luiz Augusto Pereira



As ideias, imagens e demais informações apresentadas nesta obra são de inteira responsabilidade de seus autores e organizadores.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

H487 Guia prático de hematologia : Liga Acadêmica de Hematologia da Região Carbonífera / Organizadores: Vitor Hugo Parpinelli Ricci, Maria Julia Cavaler De Maman. - Criciúma, SC : UNESC, 2019.
214 p. : il. 21 cm

ISBN: 978-85-8410-121-4

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema>

1. Hematologia. 2. Anemia. 3. Anemia ferropriva. 4. Anemia megaloblástica. 5. Anemias hemolíticas. 6. Talassemias. 7. Leucemia. 8. Linfoma. 9. Mieloma múltiplo. 10. Sangue - Distúrbios da coagulação. I. Título.

CDD - 22.ed. 616.15

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101

Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta obra poderá ser reproduzida, arquivada ou transmitida, por qualquer meio ou forma, sem prévia permissão por escrito da Editora da Unesc.

Aos nossos queridos colegas.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	—————	8
1 ABORDAGEM ÀS ANEMIAS	—————	9
Maria Julia Cavaler De Maman		
2 ANEMIA FERROPRIVA	—————	11
Maria Julia Cavaler De Maman		
3 ANEMIA MEGALOBLÁSTICA	—————	26
Rubens Thadeu Mangilli de Menezes		
4 ANEMIAS HEMOLÍTICAS	—————	35
Eduardo Hermann Batista		
5 TALASSEMIAS	—————	56
Maria Julia Cavaler De Maman		
Rubens Thadeu Mangilli de Menezes		
6 LEUCEMIAS	—————	66
Laura Carminati Cimolin		
Nadhine Feltrin Ronsoni		
Paula Jacqueline de Mattia João		

7 LINFOMAS ————— **86**

Jaíne Paulina Sartor
Marine Alage Granemann

8 MIELOMA MÚLTIPLO ————— **113**

Débora Fornasa Bonetti
Renan Nola Schmoeller

9 DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO ————— **126**

Jorge Antônio Braun Rizkalla

10 INTERCORRÊNCIAS ONCO-HEMATOLÓGICAS **141**

Gabriella Barbosa Nadas
Giuliano Marolla Mucillo
Natália Cardoso da Silva
Viviane Medeiros Silveira

11 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ————— **178**

Gabriella Barbosa Nadas
Giuliano Marolla Mucillo
Natália Cardoso da Silva
Viviane Medeiros Silveira

12 SUPORTE TRANSFUSIONAL ————— **206**

Maria Julia Cavaler De Maman

APRESENTAÇÃO

O livro “Guia Prático de Hematologia” foi desenvolvido a partir de uma ideia de diversos acadêmicos do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) para tornar fácil um assunto tão complexo, que é a área hematológica. Baseado em etiologia, fisiopatologia e apresentação clínica, surgem protocolos diagnósticos e terapêuticos que, na prática, nem sempre são inteligíveis.

Assim, este livro está dividido em 12 capítulos concisos, que abordam os mais diversos assuntos dentro da hematologia, hemoterapia e doenças onco-hematológicas, trazendo de forma clara os conceitos mais importantes de cada patologia.

Como os autores não são especialistas da área, buscou-se que as referências utilizadas fossem as mais recentes possíveis, e os conceitos, os mais aceitos dentro de literaturas renomadas. Além disso, contamos com o apoio incondicional do nosso querido professor e preceptor, Vitor Hugo, que, de forma atenciosa e profissional, contribuiu grandemente para a concretização deste trabalho.

Esperamos que os leitores do “Guia Prático de Hematologia” encontrem respostas para seus questionamentos e que o interesse sobre essa área belíssima seja ascendente.

Nossa sincera gratidão a todos que, de forma direta ou indireta, ajudaram-nos a chegar até aqui.

Maria Julia Cavaler De Maman

1 ABORDAGEM ÀS ANEMIAS

Maria Julia Cavaler De Maman

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema01>

INTRODUÇÃO

A anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde – OMS (1975, p. 3) como um “[...] estado em que a concentração de hemoglobina do sangue é anormalmente baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem dessa carência”.

Ela é considerada um sério problema de saúde pública por ser prejudicial ao desenvolvimento neuropsicomotor e ser causadora do aumento da morbimortalidade e da queda no desempenho escolar e laboral, bem como por ser capaz de reduzir a resistência às infecções (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001; UNITED NATIONS CHILDREN’S FUND, 1998).

Para que haja o diagnóstico de anemia, deve haver a redução da massa eritrocitária ou a queda dos níveis de hemoglobina para valores abaixo do estimado, conforme o sexo e a raça do indivíduo (BAIOCCHI; PENNA, 2014). Para homens, os valores normais se situam entre 13,5 e 17,5 g/dL. Para as mulheres, o ideal é de 11,5 a 15,5 g/dL (HOFFBRAND, 2013). Quando os níveis de hemoglobina se situam abaixo desses parâmetros, podemos diagnosticar a anemia.

Após o diagnóstico correto, deve-se caracterizar a anemia como micro, normo ou macrocítica, sendo o determinante o Volume Corpuscular Médio (VCM), um dos dados presentes no hemograma. Quando o VCM é menor que 80 fL, denomina-se uma anemia microcítica, que pode ser anemia por deficiência de ferro, talassemia, anemia

sideroblástica, intoxicação ou anemia de doença crônica. Para anemia normocítica, em que o VCM se situa entre 80 a 99 fL, os diagnósticos prováveis são anemia de doença crônica, anemia por deficiência de ferro, distúrbios medulares (anemia aplásica, HPN, aplasia pura de série vermelha, etc.), anemias hemolíticas ou causas extrínsecas (drogas, toxinas, radiação, vírus).

Para que haja uma anemia macrocítica, o VCM deve estar acima de 100 fL, e as possíveis etiologias são deficiência de vitamina B12 e/ou folato, mielodisplasias, hemólise ou drogas (Hidroxiureia, Zidovudina, Metotrexato) (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

Outro dado importante é a Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), também presente no hemograma, que determina se a anemia é normo (HCM maior que 30 pg), hipo (HCM menor que 30 pg) ou hiper-crômica (HCM maior que 30 pg) (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

REFERÊNCIAS

BAIOCCHI, Otávio Cesar Carvalho Guimarães; PENNA, Adriana Marques Damasco. **Guia de Bolso de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2014.

HOFFBRAND, Allan Victor; MOSS, Paul Austin. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carência de hierro**: Informe ADI/OIEA/OMS. Série de Informes Técnicos, 580. Genebra: OMS, 1975.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND - UNICEF. **The state of the world's children**. New York: Oxford University Press, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers**. WHO/NDH/01.3. Geneve: WHO/NHD, 2001.

2 ANEMIA FERROPRIVA

Maria Julia Cavaler De Maman

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema02>

DEFINIÇÃO

É uma anemia que resulta de longo período de balanço negativo entre a quantidade de ferro biologicamente disponível e a necessidade orgânica desse oligoelemento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1975). É importante lembrar que é um sintoma, por isso sua causa deve ser investigada (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

EPIDEMIOLOGIA

É a causa mais comum de anemia no Brasil (BAIOCCHI; PENNA, 2014) e a principal forma de carência nutricional, com maior prevalência nos países em desenvolvimento, sendo as populações mais afetadas mulheres em idade fértil e crianças. A idade de maior risco de desenvolver essa condição é entre seis e 24 meses, com risco duas vezes maior que entre 25 e 60 meses (OSÓRIO; LIRA; BATISTA-FILHO; ASHWORTH, 2001).

A prevalência de anemia ferropriva no Brasil é de 53%, sendo as regiões Norte e Centro-Oeste as que possuem maior número de pessoas com a doença (JORDÃO; BERNARDI; BARROS FILHO, 2009). Em nível mundial, até 10% da população ou mais de 500 milhões de pessoas vivem com a doença (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

FISIOPATOLOGIA

O ferro é um componente essencial da hemoglobina nas hemácias e da mioglobina nos músculos necessário para mecanismos celulares, como processos enzimáticos, síntese de DNA e geração de energia mitocondrial (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Há duas formas de ferro provenientes da dieta: ferro heme (alimentos de origem animal, como carne vermelha, frango, frutos do mar e miúdos) e ferro não heme (alimentos de origem vegetal, como chá preto, cacau, cereais e frutas secas). O ferro heme é absorvido diretamente pela mucosa intestinal e não sofre nenhuma influência de outros alimentos, havendo uma absorção de 30%, enquanto na forma não heme o que é absorvido é o íon ferroso (Fe^{+2}), ou seja, uma taxa mais baixa de 10% (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016). Além disso, o ferro não heme é dissolvido em parte pelo pH ácido do estômago (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009) e sua absorção pode ser prejudicada por vários alimentos, como tanatos, fosfatos e fitatos (presentes em grãos integrais e sementes), além de alimentos ricos em cálcio.

Em um indivíduo adulto há de 3 a 5 gramas de ferro (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016). O ferro presente no organismo se distribui de acordo com a necessidade, sendo que uma parte, a maior, está incorporada à hemoglobina nos eritrócitos (2,1 gramas); outra, à mioglobina nos músculos (300 mg); e o restante se encontra nos depósitos de ferro do fígado (1 grama) e no interior dos macrófagos da medula e do baço (0,6 grama). Apenas de 3 a 7 mg circulam no plasma ligados à transferrina, com renovação a cada 3 a 4 horas. O ferro livre é muito tóxico porque tem capacidade de catalisar e formar radicais livres que causam dano celular. Sendo assim, a transferrina é a principal proteína associada ao ferro plasmático circulante, e a ferritina é a principal proteína associada ao ferro armazenado no interior das células (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

É necessária a ingestão alimentar de apenas 1 a 2 mg de ferro para manter a homeostase do ferro (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009), uma vez que o metabólito não é eliminado do organismo (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009; LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016), exceto em casos de descamação de pele e de mucosas e sangramento menstrual. Por isso, há o ciclo de reciclagem do ferro (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016). A dose diária necessária para a produção de hemácias e o metabolismo celular é de 20 a 25 mg (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016). A dieta ocidental contém cerca de 20 mg, e a absorção no duodeno é suficiente para obter a quantidade necessária, não havendo necessidade de suplementação em indivíduos sem deficiência. E por não existir um mecanismo de regulação da excreção do ferro, a ingesta excessiva pode levar a uma sobrecarga deletéria com concomitante lesão de órgãos (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Ao entrar no organismo pela célula absorptiva intestinal, o ferro pode ou ficar armazenado ligado à ferritina ou circular pelo plasma ligado à transferrina, formando o complexo transferrina-ferro. Esse complexo é captado via receptor de transferrina pelos precursores eritroides, garantindo a captação preferencial do ferro, e explica por qual motivo a eritropoese prossegue normalmente até que ocorra uma deficiência crítica de ferro ligado à transferrina – o que reflete uma depleção do ferro total do organismo (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

A hepcidina é um peptídeo secretado principalmente pelos hepatócitos e possui função importante no controle da disponibilidade do ferro aos tecidos, por se ligar à ferroportina, a qual é a única proteína conhecida que exporta o ferro. Altas concentrações de ferro no fígado e no plasma, inflamação e atividade física são fatores que aumentam a expressão de hepcidina e, conseqüentemente, diminuem as concentrações plasmáticas de ferro. O contrário acontece em situações de deficiência de ferro, eritro-

poiese e hipóxia, as quais diminuem a expressão do peptídeo e aumentam a concentração plasmática de ferro (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

O quadro 1 abaixo demonstra valores de diversas variáveis, que se diferem desde indivíduos normais até deficiência severa de ferro. Os valores em negrito são os que demonstram maior propensão a definir os vários estágios da deficiência de ferro. Assim, a presença ou a ausência de estoques de ferro (ferro reticuloendotelial medular) em um paciente não anêmico serve para distinguir, respectivamente, indivíduos normais e indivíduos com deficiência de ferro sem anemia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Quadro 1 – Parâmetros laboratoriais da normalidade à deficiência severa de ferro

	Normal	Deficiência de ferro sem anemia	Deficiência de ferro com anemia leve	Deficiência severa de ferro com anemia grave
Ferro reticuloendotelial na medula	2+3+	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Ferro sérico (mcg/dL)	60-150	60-150	< 60	< 40
Capacidade total de ligação de ferro-transferrina, TIBC (mcg/dL)	300-600	300-390	350-400	> 410
Saturação de transferrina – Fe/TIBC (%)	20-50	30	< 15	< 10
Hemoglobina (g/dL)	Normal	Normal	9-12	6-7
Morfologia das células vermelhas	Normal	Normal	Normal ou leve hipocromia	Hipocromia e microcitose
Ferritina sérica (ng/mL ou mcg/L)	40-200	<40	<20	<10
Protoporfirina eritrocitária (ng/mL)	30-70	30-70	>100	100-200

Fonte: Adaptado de World Health Organization (2001).

CAUSAS DE DEFICIÊNCIA DE FERRO

As causas de deficiência de ferro e consequente anemia são diversas e podem ser divididas de acordo com sua origem: perda sanguínea, ingestão insuficiente, absorção inadequada e demanda aumentada.

> Sangramentos crônicos

Neoplasias (BAIOCCHI; PENNA, 2014), menorragia (responsável pela perda de 1 mg ao dia), hemorragia por trauma, hematêmese ou melena, hemoptise, hematúria, sangramento gastrointestinal oculto (gastrite, neoplasia, hemólise, telangiectasia, parasitas) (ANNIBALE; CAPURSO; CHISTOLINI *et al.*, 2001), hemodiálise (perda de até 2 g ao ano pela excessiva coleta de sangue para exames laboratoriais e pela perda de sangue no momento da terapia) (ESCHBACH; COOK; SCRIBNER; FINCH, 1977).

> Ingesta alimentar inadequada

Não é uma causa comum em países desenvolvidos, uma vez que uma refeição ocidental média contém a quantidade necessária de reposição de ferro e os mecanismos normais de absorção intestinal são altamente eficientes (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

> Causas disabsortivas

Como o ferro é absorvido no trato gastrointestinal superior, principalmente no duodeno, condições que afetam as células da mucosa, responsáveis por essa absorção, são as principais causadoras da deficiência de ferro, sendo consideradas as mais importantes a doença celíaca (BAIOCCHI; PENNA, 2014; OSÓRIO; LIRA; BATISTA-

FILHO; ASHWORTH, 2001), a gastrectomia (BAIOCCHI; PENNA, 2014; CAMASCHELLA, 2015), a gastrite atrófica e a infecção por *Helicobacter pylori* (CAMASCHELLA, 2015).

> Aumento da demanda

A perda de ferro durante a gestação, o parto e a lactação foi estimada em aproximadamente 1 g para cada um desses eventos (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Outro fator importante é a doação de sangue, porém estudos recentes mostraram que doadores geralmente possuem uma reserva de ferro no organismo menor que a da população em geral, mas isso raramente se manifesta como anemia ferropriva (MAST; BIALKOWSKI; BRYANT *et al.*, 2016).

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da anemia ferropriva dependem da gravidade e da idade, das comorbidades, da cronicidade e da velocidade de instalação da condição. Em alguns casos, a anemia é assintomática e diagnosticada apenas com exames laboratoriais de rotina (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

A sintomatologia pode ser decorrente da anemia, sendo parecida com as outras anemias ou decorrente da deficiência de ferro. Os sintomas relacionados com a anemia são palidez cutânea, conjuntiva e de leito ungueal, fadiga, dispneia progressiva, cefaleia, vertigem, síncope, taquicardia, palpitação e sopro sistólico. Em casos graves, pode haver dispneia em repouso, angina *pectoris* e instabilidade hemodinâmica. A deficiência de ferro afeta principalmente células epiteliais, causando ressecamento e aspereza da pele, cabelos ressecados e da-

nificados, alopecia difusa e moderada e coiloníquia (unhas em forma de colher). A perda da papila lingual ocorre em deficiências leves e moderadas e a glossite atrófica em casos mais graves (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

A anemia ferropriva também está associada à síndrome das pernas inquietas (ALLEN; AUERBACH; BAHRAIN; AUERBACH; EARLEY, 2013) e a outras manifestações neurológicas, como irritabilidade, sonolência, dificuldade de concentração e alterações comportamentais (BAIOCCHI; PENNA, 2014). Outra manifestação comum é a perversão alimentar, também chamada pica, na qual o paciente sente desejo ou compulsão de ingerir alimentos com baixo ou nenhum valor nutricional (ALLEN; AUERBACH; BAHRAIN; AUERBACH; EARLEY, 2013), como argila ou sujeira (geofagia), papel, amido de lavanderia ou de arroz (amilofagia) ou gelo (pagofagia). Outras substâncias relatadas são giz, cinzas, carvão, talco e lascas de tinta (JOHNSON, 1990).

Em pacientes com perda sanguínea crônica, os sintomas geralmente não são muito consideráveis, uma vez que existem mecanismos compensatórios que fazem com que o corpo se adapte à deficiência gradativamente, surgindo os sintomas apenas quando houver deficiência grave ou aguda (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de anemia é definido quando os níveis de hemoglobina estão reduzidos no sangue, conforme sexo, idade, gestação, altitude e tabagismo. A definição segue conforme o quadro 2, abaixo (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Quadro 2 – Classificação de anemia de acordo com valores de hemoglobina encontrados no hemograma

	Normal	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa
5 a 4 anos	≥ 11	10-10,9	7-9,9	< 7
5 a 11 anos	≥ 11,5	11-11,4	8-10,9	< 8
12 a 14 anos	≥ 12	11-11,9	8-10,9	< 8
Mulheres ≥ 15 anos	≥ 12	11-11,9	8-10,9	< 80
Gestantes ≥ 15 anos	≥ 11	10-10,9	7-9,9	< 7
Homens ≥ 15 anos	≥ 13	11-12,9	8-10,9	< 80

Fonte: Adaptado de Lopez, Cacoub, Macdougall e Peyrin-Biroulet (2016, p. 910).

No início, a anemia é normocítica e normocrômica, com VCM e HCM em níveis normais. Em deficiências de longa data, esses valores podem reduzir, tornando a anemia microcítica (VCM < 80 fL) e hipocrômica (VCM < 30 pg) (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Para o diagnóstico de deficiência de ferro, deve-se solicitar o perfil do ferro (SIMPSON; MULL; LONGLEY; EAST, 2000). O teste mais sensível e específico para a sua identificação é a ferritina, que deve estar abaixo de 30 mcg/L (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016; SIMPSON; MULL; LONGLEY; EAST, 2000), porém possui limitação diagnóstica em casos de distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, doença maligna e doença hepática, em que os níveis são altos, independentemente do *status* de ferro, podendo ser 50 mcg/L, mas, mesmo assim, haver a deficiência (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Com uma saturação de transferrina menor que 16%, há oferta de ferro insuficiente para suportar a eritropoiese normal (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016; SIMPSON; MULL; LONGLEY; EAST, 2000). Com o ferro sérico diminuído e a capacidade total de ligação do ferro aumentada, há redução da saturação de transferrina (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

De forma geral, há:

- Anemia;
- Anisocitose (RDW elevado);
- Normo ou hipocromia (HCM normal ou reduzido);
- Normo ou microcitose (VCM normal ou reduzido);
- Ferritina reduzida ($< 10 \mu\text{g/L}$);
- Índice de saturação de transferrina reduzido ($< 15\%$);
- Ferro sérico reduzido;
- TIBC elevado;
- Reticulócitos normais ou reduzidos;
- Presença de ovalócitos ou “hemácias em alvo”; e
- Trombocitose (achado relativamente comum em casos de sangramentos crônicos) (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

O padrão-ouro para diagnóstico desse tipo de anemia é o aspirado de medula óssea, porém é um teste invasivo, caro e desconfortável para o paciente, por isso fica reservado para casos muito específicos, quando outras técnicas não são capazes de diagnosticar a condição (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

TRATAMENTO

É válido ressaltar que a anemia ferropriva é um sintoma, por isso devem ser investigadas incessantemente as causas da deficiência de ferro, principalmente em pacientes idosos, mulheres na pós-menopausa, homens acima de 50 anos e em falha terapêutica. Para adultos jovens em que a causa não foi identificada, deve-se investigar malig-

nidade gastrointestinal oculta por meio de endoscopia digestiva alta e colonoscopia (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

Independentemente de haver sintomas, todos os pacientes com deficiência de ferro, apresentando anemia ou não, devem ser tratados (CAMASCHELLA, 2015). A menos que a causa base da deficiência seja tratada e os estoques de ferro sejam repostos, se não houver tratamento para a depleção de ferro, haverá isquemia de órgãos e progressão da doença.

> Reposição oral de ferro

- **Vantagens:** eficaz para a maioria dos pacientes, baixo risco de eventos adversos graves, baixos custos iniciais (AUERBACH; DELOUGHERY, 2016).
- **Desvantagens:** efeitos colaterais gastrointestinais comuns, inadequados para perda de sangue grave ou contínua, administração por longos períodos (AUERBACH; DELOUGHERY, 2016).

A dose para a reposição oral de ferro depende da idade do paciente, do *deficit* estimado de ferro, da rapidez com que precisa de correção e dos efeitos colaterais. A dose diária recomendada é de 150 a 200 mg de ferro elementar, dividida em duas a quatro doses tomadas ao dia. Um comprimido de 325 mg de sulfato ferroso contém 65 mg de ferro elementar por comprimido; três comprimidos fornecerão 195 mg de ferro elementar, que é o recomendado (TOLKIEN; STECHER; MANDER *et al.*, 2015). Fórmula: ferro elementar = sulfato ferroso / 5 (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

Estudos recentes demonstraram que a dosagem em dias alternados pode resultar em melhor absorção do ferro que a dose diária (TOLKIEN; STECHER; MANDER *et al.*, 2015; SCHRIER, 2015). Assim,

pode-se receitar a dosagem nas segundas, quartas e sextas-feiras, por exemplo, caso o paciente consiga seguir corretamente o cronograma.

O sulfato ferroso deve ser administrado uma a duas horas antes das refeições, preferencialmente com uso associado à vitamina C ou a alimentos ácidos. Em casos de efeitos colaterais como pirose, diarreia, constipação, náuseas e vômitos, a administração pode ser feita junto com as refeições, porém é uma exceção (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

A resposta terapêutica é baseada no pico reticulocitário, de sete a 10 dias após o início do tratamento (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

> Indicações de ferro parenteral

- **Vantagens:** eficaz para a maioria dos pacientes, correção rápida da anemia e resolução dos sintomas, capacidade de administração de doses altas em uma única infusão, sem efeitos colaterais gastrointestinais (AUERBACH; DELOUGHERY, 2016).

- **Desvantagens:** infusão intravenosa monitorada, risco de reação alérgica, altos custos iniciais (AUERBACH; DELOUGHERY, 2016).

- **Indicações:** má absorção do ferro oral por doença celíaca, gastrectomia e síndromes disabsortivas, intolerância ao ferro oral, paciente não colaborativo, IRC em diálise (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

» Sacarato de hidróxido férrico (Noripurum IV): a posologia deverá ser calculada individualmente, conforme a necessidade de cada paciente, segundo a fórmula:

$$N = (\text{kg} \times \text{DHb} \times 0,66) / 20$$

» N = total de mL do medicamento a ser aplicado; Kg = peso do paciente em quilos; DHb = deficiência de hemoglobina (100% - % atual de Hb), considerando-se que o valor ideal de Hb é de 15 g/100 mL.

- Carboximaltose férrica (Ferrinjet): a dose cumulativa para a reposição de ferro é determinada com base no peso corporal e no nível de hemoglobina do doente. Ela não deve ser excedida.
- Hb < 10 mg/dL: 35 a < 70 kg – 1.500 mg; > 70 kg – 2.000 mg
- Hb > 10 mg/dL: 35 a < 70 kg – 1.000 mg; > 70 kg – 1.500 mg

Falha terapêutica: falha do incremento na hemoglobina a despeito da reposição adequada de ferro. Considerar: deficiências concomitantes (folato ou vitamina B12), sangramentos ocultos, doenças inflamatórias crônicas, outras doenças crônicas (infecções, neoplasias, insuficiência hepática ou renal), talassemias (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

> Instabilidade Hemodinâmica

Em pacientes graves (Hb < 7 g/dL), em que há risco de vida pela anemia, o tratamento é a transfusão de hemácias devido ao fato de a reposição de ferro ser uma terapia de médio e longo prazo. Desde que não haja sangramento contínuo, o padrão de administração a um adulto para cada unidade de concentrado de hemácias são 300 mL de volume total e 200 mg de ferro na forma de hemoglobina, sendo a resposta esperada o aumento na hemoglobina de 1 g/dL e no hematócrito de três pontos percentuais.

Quando o paciente recuperar a estabilidade hemodinâmica, deve-se avaliar a necessidade de suplementação de ferro e investigar a causa base do sangramento.

REFERÊNCIAS

ALLEN, R. P.; AUERBACH, S.; BAHRAIN, H.; AUERBACH, M.; EARLEY, C. J. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. **American Journal of Hematology**, v. 88, n. 4,

p. 261-264, apr. 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.23397>>. Acesso em: 16 set. 2019.

ANNIBALE, B.; CAPURSO, G.; CHISTOLINI, A. *et al.* Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. **Am. J. Med.**, v. 111, p. 439, 2001.

AUERBACH, M.; DELOUGHERY, T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, v. 1, p. 57-66, dec. 2016.

AUERBACH, M.; SCHRIER, S. Treatment of iron deficiency is getting trendy. **Lancet Haematol.**, v. 4, n. 11, p. e500-e501, nov. 2017.

BAIOCCHI, O. C. C. G.; PENNA, A. M. D. **Guia de Bolso de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2014.

CAMASCHELLA, C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, p. 8-13, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637694>>. Acesso em: 15 set. 2019.

CAMASCHELLA, C. Iron-deficiency anemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 2015.

COOK, J. D.; SKIKNE, B. S. Iron deficiency: definition and diagnosis. **J. Intern. Med.**, v. 226, n. 5, p. 349-355, nov. 1989.

ESCHBACH, J. W.; COOK, J. D.; SCRIBNER, B. H.; FINCH, C. A. Iron balance in hemodialysis patients. **Ann. Intern. Med.**, 87, n. 6, p. 710-713, dec. 1977.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: Medicina**. Vol. II. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

JOHNSON, B. E. Pica. *In*: WALKER, H. K.; HALL, W. D.; HURST, J.W. (Eds). **Clinical Methods: The History, Physical and Laboratory Examinations**. 3. ed. Boston: Butterworths, 1990.

JORDÃO, R. E.; BERNARDI, J. L. D.; BARROS FILHO, A. de A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 90-98, mar. 2009.

LOPEZ, A.; CACOUB, P.; MACDOUGALL, I. C.; PEYRIN-BIROULET, L. Iron deficiency anaemia. **Lancet**, v. 387, n. 10021, p. 907-916, feb. 2016. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673615608650?token=380C9318BFB61648BA9F5C7F5D139B3B99861C72DF91DA8E562BA6FF25523B0865619A083F8D8CD8C0440BBF3535045A>>. Acesso em: 15 set. 2019.

MAST, A. E.; BIALKOWSKI, W.; BRYANT, B. J. *et al.* A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. **Transfusion**, v. 56, p. 1588, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carência de hierro**: Informe ADI/OIEA/OMS. Série de Informes Técnicos, 580. Genebra: OMS, 1975.

OSÓRIO, M. M.; LIRA, P. I.; BATISTA-FILHO, M.; ASHWORTH, A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 10, p. 101-107, 2001.

SCHRIER, S. L. So you know how to treat iron deficiency anemia. **Blood.**, v. 126, n. 17, p. 1971, oct. 2015.

SIMPSON, E.; MULL, J. D.; LONGLEY, E.; EAST, J. Pica during pregnancy in low-income women born in Mexico. **West J. Med.**, v. 173, n. 1, p. 20-24, 2000.

TOLKIEN, Z.; STECHER, L.; MANDER, A. P. *et al.* Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 2, p. e0117383, feb. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Iron deficiency anemia:** assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NDH/01.3. Geneve: WHO/NHD, 2001.

3 ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Rubens Thadeu Mangilli de Menezes

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema03>

INTRODUÇÃO

A macrocitose é caracterizada pelo aumento do tamanho da hemácia para valores acima da normalidade. A anemia megaloblástica é um exemplo de macrocitose causada pela disfunção do metabolismo celular do DNA, em que há prejuízo da divisão celular (HOFFBRAND; PROVAN, 1997).

É, portanto, um bloqueio da síntese de DNA por meio do qual a divisão celular se torna lenta em comparação com o crescimento citoplasmático. Isso pode ser causado por deficiência de folato, ou de vitamina B12, ou pelo uso de medicamentos capazes de interferir no metabolismo das purinas e das pirimidinas e na absorção desses nutrientes (HOFFBRAND, 2013). O quadro 1 lista os principais medicamentos envolvidos na anemia megaloblástica.

Quadro 1 – Medicamentos envolvidos na anemia megaloblástica

Alopurinol	Aminosalicilatos	Antiácidos	Ampicilina
Penicilinas	Azatioprina	Capecitabina	Cloranfenicol
Cladribina	Citarabina	Eritromicina	Estrogênios
Fludarabina	Fluorouracil	Gadolíneo	Gemcitabina
Anti-histamínico H2	Hidroxiureia	Lamivudina	Leflunomida
Mercaptopurina	Metformina	Metotrexato	Micofenolato
Nitrofurantoína	Óxido Nitroso	Pentostatina	Fenitoína
Inibidor de Bomba de Próton	Estavudina	Teriflunomida	Tetraciclina
Tioguaninas	Zidovudina	Trimetoprima	Ácido valpróico

Fonte: Elaboração própria (2019) a partir de Hesdorffer e Longo (2015).

FISIOPATOLOGIA

> Ácido Fólico

Encontrado em vegetais verdes frescos (mais importante), no fígado, na aveia e em algumas frutas. A necessidade diária é de cerca de 50 a 200 mcg – em gestantes, na lactação e durante a hemólise, esse valor pode chegar a 200 a 800 mcg. A maior fonte de reserva é a hepática, que secreta ácido fólico na bile para que ele seja reabsorvido e reutilizado. A reserva total pode variar de 0,5 a 20mg (HOFFBRAND; PROVAN, 1997; HOFFBRAND, 2013).

É absorvido no duodeno e no jejuno proximal, onde há carboxipeptidases capazes de converter o poliglutamato em di ou monoglutamato, prontos para a absorção (HOFFBRAND; PROVAN, 1997). No sangue, o folato circula na forma de metiltetrahydrofolato (MTHF). Ao penetrar nas células, o metil é retirado por uma enzima B12 dependente (metionina sintase) para a formação da metionina, liberando no citoplasma apenas tetrahydrofolato (THF) na forma de poliglutamato (HOFFBRAND, 2013).

> Vitamina B12 (Cobalamina)

Provém da dieta de carnes, ovos e laticínios. A necessidade diária varia de 0,4 mcg/dia, em crianças, até 2,5 mcg/dia, em adultos, com uma necessidade maior em gestantes e lactantes. O estoque corporal é amplo (2 a 5mg), sendo o principal sítio de armazenamento o fígado (cerca de 50%) – portanto, para que ocorra uma deficiência dietética da vitamina, é necessária a sua má ingestão por um longo período (2 a 3 anos) (HOFFBRAND; PROVAN, 1997; HOFFBRAND, 2013).

A cobalamina é uma molécula complexa, absorvida no íleo distal após uma série de quebras e ligações. Ao ser ingerida, está ligada a pro-

teínas, das quais se dissocia pela ação do suco gástrico com a ajuda da pepsina. Proteínas adicionais, presentes na saliva e chamadas ligantes-R, serão ligadas à vitamina B12 no estômago e desligadas no duodeno, deixando-a apta para se conectar ao Fator Intrínseco (FI) neste local.

O complexo B12-FI é, então, captado em receptores específicos da mucosa do íleo. Ao adentrar o enterócito, liga-se à transcobalamina-II (TC-II) para ser transportado pelo plasma, onde se liga a receptores celulares. Já a cobalamina é metabolizada no meio intracelular em adenosilcobalamina e metilcobalamina.

A adenosilcobalamina é uma coenzima atuante na conversão do metilmalonil-CoA em succinil-CoA na mitocôndria. A metilcobalamina é a coenzima que atua na conversão da homocisteína em metionina, no citoplasma (HOFFBRAND, 2013).

> Causas da Deficiência de Folato e Cobalamina

Os quadros 2 e 3 abaixo elencam as principais causas de deficiência de ácido fólico e vitamina B12, respectivamente.

Quadro 2 – Causas de deficiência de ácido fólico

1. Relacionadas à dieta:
Abuso de drogas
Alcoolismo
Baixa ingestão
Alimentos muito cozidos
Depressão
Residir em asilos
2. Relacionadas à absorção:
Doença celíaca
Doença inflamatória intestinal
Doença infiltrativa intestinal
Síndrome do intestino curto
3. Referentes ao uso de substâncias:
Metotrexato
Trimetoprim
Etanol
Fenitoína

continua...

4. Relacionadas ao aumento do consumo do folato:
Gestação/lactação
Hemólise crônica
Dermatite esfoliativa

Fonte: Elaboração própria (2019) a partir de Hoffbrand e Provan (1997), Hoffbrand (2013), Hesdorffer e Longo (2015) e Stabler (2013).

Quadro 3 – Causas de deficiência de vitamina B12

1. Relacionadas ao sistema gastrointestinal:
Autoanticorpo antifator intrínseco ou anticélula parietal gástrica (Ex.: anemia perniciosa)
Cirurgia bariátrica/gastrectomia
Gastrite
Gastrite atrófica metaplásica autoimune
Síndrome disabsortiva
Ressecção ileal ou <i>by-pass</i>
Doença inflamatória intestinal
Doença celíaca
Insuficiência pancreática
2. Relacionadas à dieta:
Lactentes em aleitamento materno de mães com deficiência de cobalamina
Dieta vegana
Dieta vegetariana durante a gestação
3. Agentes que interagem na absorção:
Neomicina
Biguanidas (Ex.: Metformina)
Inibidores de bomba de prótons (ex.: Omeprazol)
Anti-histamínicos anti-H2 (Ex.: Cimetidina)
Óxido nitroso usado em anestesia

Fonte: Elaboração própria (2019) a partir de Hoffbrand e Provan (1997), Hoffbrand (2013), Stabler (2013) e Aslinia, Mazza e Yale (2006).

QUADRO CLÍNICO

> Ácido Fólico

A deficiência de ácido fólico pode se apresentar com os mesmos sintomas de anemia da deficiência de B12, com as seguintes diferenças: os sintomas digestivos são mais exuberantes e os sintomas neurológicos não se fazem presentes. Ainda, a deficiência de folato

pode cursar com hiperpigmentação da pele, ou somente das pregas cutâneas (HOFFBRAND, 2013; KUMAR, 2014; REYNOLDS, 2014).

> Vitamina B12

Muitos pacientes com anemia por deficiência de B12 apresentam alterações gastrointestinais e neuropsiquiátricas. **Queixas Hematológicas:** palpitações, fraqueza, cefaleia, irritabilidade. Eventualmente, nota-se petéquias e púrpuras devido à trombocitopenia associada. Quanto às manifestações **Gastrointestinais:** os pacientes se apresentam, muitas vezes, com glossite, quelite angular, diarreia e perda ponderal (devido à má absorção). Ainda, sobre as manifestações **Neurológicas** (HOFFBRAND; PROVAN, 1997; HOFFBRAND, 2013): Podem ocorrer com hemograma normal e somente a vit B12 sérica baixa. Os achados são: parestesia em extremidades decorrente da polineuropatia; diminuição da sensibilidade profunda (proprioceptiva e vibratória); desequilíbrio, marcha atáxica, sinal de Romberg; fraqueza e espasticidade nos membros inferiores, com Babinski +, hiperreflexia profunda, refletindo síndrome piramidal; *deficit* cognitivo, demência, psicose (KUMAR, 2014; REYNOLDS, 2014).

» A anemia perniciosa é uma importante causa de anemia megaloblástica com deficiência de B12. Comum entre 45 e 65 anos, sendo fator de risco para adenocarcinoma gástrico (HOFFBRAND; PROVAN, 1997; HOFFBRAND, 2013).

DIAGNÓSTICO

O hemograma se apresenta com VCM aumentado (principalmente se acima de 110 fL). O CHCM está normal e o RDW pode estar aumentado por causa da anisocitose. Quando associado com outras

anemias (ferropriva e talassemia), o VCM pode estar dentro do limite de normalidade (80 a 100 fL). Pode ocorrer pancitopenia associada (HOFFBRAND; PROVAN, 1997; HOFFBRAND, 2013).

Na hematoscopia, encontra-se a hipersegmentação do núcleo dos neutrófilos, definida pelo seguinte critério: um (1) neutrófilo com pelo menos seis (6) núcleos e presença de pelo menos 5% dos neutrófilos contendo cinco (5) núcleos. Esse achado é praticamente patognomônico da doença. Ainda, pode ser visto anisocitose e poiquilocitose e macroovalócitos (HOFFBRAND, 2013). O mielograma desse paciente geralmente é hiper celular, com a presença de megalo blastos (HOFFBRAND; PROVAN, 1997; HOFFBRAND, 2013; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014).

A dosagem de B12 e de ácido fólico abaixo de 200 pg/mL e 2ng/mL, respectivamente, é indicativa da doença. A dosagem de ácido metilmalônico e de homocisteína é o melhor parâmetro, embora pouco usado, para o diagnóstico e a diferenciação entre as deficiências. Em deficientes de cobalamina, o ácido metilmalônico está elevado, geralmente > 3500 nmol/L. A homocisteína está elevada nas duas condições (n= 5 a 14 nmol/L) (HOFFBRAND; PROVAN, 1997; HOFFBRAND, 2013; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014). O LDH e a bilirrubina indireta estão elevados (HOFFBRAND, 2013).

TRATAMENTO

O tratamento com a reposição de folato ou de vitamina B12 deverá ser iniciado em todos aqueles com deficiência documentada, sintomáticos ou não. Em alguns casos, como gestantes e pacientes submetidos a condições de risco (como uso de metotrexato ou gastrectomizados, por exemplo), há indicação de terapia profilática

(HOFFBRAND, 2013; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014). A via de administração vai depender da urgência em tratar e da condição clínica do paciente, bem como da necessidade de transfusão sanguínea (HOFFBRAND, 2013; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014).

> Ácido Fólico

A via de administração padrão é de 5 mg diários por 3 a 4 meses, até que se atinjam os parâmetros laboratoriais adequados (HOFFBRAND, 2013; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014).

> Vitamina B12

Via parenteral: a dose típica em crianças é de 50 a 100 mcg semanais, até que se corrija a deficiência, então passa para doses mensais. Nos adultos, a dose inicial é de 1000mcg semanais, até que a deficiência seja corrigida, passando, em seguida, para doses mensais.

Via oral: em crianças, a reposição oral não é tão eficaz, sendo a via preferencial a parenteral. Em adultos, recomendam-se doses diárias de 1000 a 2000mcg, até que se atinjam os valores normais da vitamina (HOFFBRAND, 2013; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014).

RESPOSTA AO TRATAMENTO

O pico eritrocitário ocorre em torno de sete a 10 dias. A anemia começa a melhorar em 10 dias e regride totalmente em um a dois meses. Se o tratamento for tardio, sequelas neurológicas podem permanecer (HOFFBRAND, 2013; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014). Cuidados extras com o sódio e o potássio devem ser tomados, pois pode ocorrer

hipocalcemia e retenção de sódio com a terapia (HOFFBRAND, 2013; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014).

PROFILAXIA

A profilaxia pode ser necessária em casos como gastrectomia, gestação, uso de metotrexato, exposição a óxido nítrico, entre outros. Para tanto, a dose indicada depende da causa da deficiência a proteger. Em gestantes, a indicação é de doses profiláticas de 0,4mg de folato por dia, desde três meses antes da concepção até 12 semanas de gestação. Em casos de gravidez não planejada, deve-se iniciar a terapia no momento da descoberta, desde que seja antes de completar 12 semanas (HOFFBRAND, 2013; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014).

REFERÊNCIAS

ASLINIA, F.; MAZZA, J. J.; YALE, S. H. Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. **Clinical Medicine & Research**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 236-241, 1 set. 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3121/cmr.4.3.236>>. Acesso em: 16 maio 2019.

DEVALIA, V.; HAMILTON, M. S.; MOLLOY, A. M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 166, n. 4, p. 496-513, jun. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12959>>. Acesso em: 16 maio 2019.

HESDORFFER, C. S.; LONGO, D. L. Drug-Induced Megaloblastic Anemia. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 373, n. 17, p. 1649-1658, 22 out. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1508861>>. Acesso em: 16 maio 2019.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HOFFBRAND, V.; PROVAN, D. ABC of clinical haematology: Macrocytic anaemias. **Bmj**, [s.l.], v. 314, n. 7078, p. 430-430, 8 fev. 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.314.7078.430>>. Acesso em: 16 maio 2019.

KUMAR, N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. **Handbook of Clinical Neurology**, [s.l.], p. 915-926, 2014. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-7020-4087-0.00060-7>>. Acesso em: 16 maio 2019.

REYNOLDS, E. H. The neurology of folic acid deficiency. **Handbook of Clinical Neurology**, [s.l.], v. 120, p. 927-943, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-7020-4087-0.00061-9>>. Acesso em: 16 maio 2019.

STABLER, S. P. Vitamin B12 Deficiency. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 368, n. 2, p. 149-160, 10 jan. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1113996>>. Acesso em: 16 maio 2019.

4 ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Eduardo Hermann Batista

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema04>

INTRODUÇÃO

As anemias hemolíticas compreendem um grupo de doença em que a sobrevivência das hemácias em circulação está acentuadamente reduzida e a medula óssea não é capaz de compensação.

Essa destruição eritrocitária pode ocorrer de maneira intravascular (em que a hemoglobina é liberada no plasma) ou extravascular (em que há hemólise dentro do sistema reticuloendotelial, principalmente no baço).

A doença pode não ser observada até 30 dias do início do quadro, pois, até esse momento, a medula óssea consegue realizar uma autorreparação anatômica que, associada com a hiperplasia de eritrócitos e com o aumento na produção de precursores eritroides, fica apta a aumentar inúmeras vezes sua produção e assim mascarar a doença. Dessa forma, a anemia só ocorre quando essa hiperprodução medular não for capaz de balancear a destruição celular.

A membrana eritrocitária é composta por uma mistura de fosfolípidos e colesterol, que são arranjados em forma de camada dupla, além de canais proteicos transmembrana e receptores. Todos esses componentes são fundamentais para a manutenção da forma bicôncava da flexibilidade da hemácia e para a sua sobrevivência na circulação.

Quadro 1 – Principais achados laboratoriais nas anemias hemolíticas

AUMENTO DA DESTRUIÇÃO DOS ERITRÓCITOS:	HIPERPLASIA DO SETOR ERITRÓCITO (COMPENSATÓRIA):
- Aumento de bilirrubina não conjugada (indireta) → icterícia e colelitíase	Expansão medular: alterações ósseas
Aumento do urobilinogênio unirário e fecal	Aumento da eritropoiese: inversão da relação mieloide/eritroide
Diminuição da haptoglobina sérica	Reticulocitose/policromasia
Alterações extravasculares → esplenomegalia e aumento dos estoques de ferro	Aumento da necessidade do folato → macrocitose
Alterações intravasculares → hemoglobinúria, hemoglobinemia, hemossiderinúria, diminuição de estoques de ferro	

Fonte: Porto e Porto (2014, p. 1018).

ASPECTOS CLÍNICOS

Observar se há relação entre o surgimento da doença e o uso de medicações, dietas ou comorbidades associadas que possam causar anemia hemolítica. Avaliar o grau de palidez e de icterícia do paciente. Após, procurar exacerbações diversas, como esplenomegalia, adenomegalias, alterações cutâneas e ósseas (principalmente em crânio e face). De maneira geral, não costuma haver presença de bilirrubina na urina, mas essa pode se tornar escura por um aumento demasiado no urubilinogênio.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITÁRIAS

ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

DEFINIÇÃO

Anemia hemolítica mais comum, sendo uma doença familiar de característica dominante em que há um defeito genético na membrana (citoesqueleto) dos eritrócitos.

EPIDEMIOLOGIA

Doença hereditária mais comum no norte europeu, atingindo um caso para cada 2000-5000 habitantes, sendo muito subestimada pela quantidade de casos que não são diagnosticados (MOHANDAS; GALLAGHER, 2008; EBER; PEKRUN; NEUFELDT; SCHRÖTER, 1992). Gene autossômico dominante presente em 75% dos pacientes (MOHANDAS; GALLAGHER, 2008).

FISIOPATOLOGIA

Ocorrem, principalmente, alterações na força vertical, as quais tornaram as hemácias cada vez mais esféricas, ficando incapazes de se deformarem ao passarem pela circulação esplênica e pelos pequenos capilares, momentos em que essa deformação é extremamente necessária. De modo geral, esses esferócitos possuem em torno de 7-8 microns de tamanho. Porém os pequenos capilares possuem entre 2 e 3 microns, enquanto os sinusoides esplênicos em torno de 1-2 microns, mostrando, em números, a necessidade da ocorrência dessa deformação para que haja a passagem dessas células (WEED, 1970; CHIEN, 1987).

- Deficiência de anquirina e espectrina: principal causa de esferocitose. Anquirina é a maior pela mecânica entre a célula vermelha e o citoesqueleto. Espectrina é flexível e semelhante a uma haste que se liga à anquirina. Aqui ocorre que os pacientes podem ter uma mutação no gene ANK1, secundária a uma perda de espectrina que, consequentemente, levará também a uma deficiência de anquirina. Assim, temos o desenvolvimento da doença (PETERS; LUX, 1993).
- Deficiência isolada de espectrina: alteração entre as proporções alfa e beta espectrina, muitas vezes compensada e sem sintomas

(TSE; GALLAGHER; JENKINS *et al.*, 1997; WICHTERLE; HANSPAL; PALEK; JAROLIM, 1996).

- Deficiência da Banda 3: as duas principais funções dessa banda são promover a coesão entre o plasma da célula vermelha e o citoesqueleto para prevenir perdas e trocar íons para manter a água dentro da célula e prevenir contra a desidratação. Com a deficiência, perdem-se essas propriedades, facilitando a esferocitose (JAROLIM; MURRAY; RUBIN *et al.*, 1996).

- Deficiência da Banda 4.2: rara. Essa banda promove a ligação entre a Banda 3 e a anquirina, o que é essencial para a correta estrutura das células vermelhas. Os pacientes geralmente são descendentes de japoneses com transmissão familiar recessiva (YAWATA; YAWATA; KANZAKI *et al.*, 1996).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

- Esferocitose leve (20-30% dos casos): os pacientes não possuem anemia devido a um aumento na eritropoiese pela rápida destruição eritrocitária, havendo um incremento na produção de eritropoietina, mesmo sem haver hipóxia. Laboratorialmente, possuem uma hemoglobina entre 11-15 g/dL, reticulócitos 3-6% e bilirrubina >17-34 micromol/L. Além disso, há uma moderada reticulocitose, podendo haver, inclusive, esplenomegalia (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012).

- Esferocitose moderada (60-75% dos casos): os indivíduos são moderadamente anêmicos, com aumento no índice de reticulócitos e bilirrubina sérica. Laboratorialmente, possuem hemoglobina entre 8-12 g/dL, reticulócitos >6% e bilirrubina >34 micromol/L. Podem requerer algumas transfusões sanguíneas. Essa condição é geralmente

diagnosticada na infância. Apesar de eles também possuírem um aumento na eritropoietina, a resposta reticulocitária não é efetiva (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012).

- Esferocitose severa (5% dos casos): marcada por hemólise, anemia, hiperbilirrubinemia, esplenomegalia e necessidade de transfusões regulares. Laboratorialmente possuem uma hemoglobina 6-8 g/dL, reticulócitos >10% e bilirrubina >51 micromol/L. A maioria dos pacientes são recessivos e possuem, geralmente, os pais assintomáticos (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012).

Dentre os exames diagnósticos estão, principalmente, o hemograma com plaquetas, os testes para hemólise (dentre eles o LDH, Bilirrubina Indireta, Haptoglobina Reticulócitos) e o *Coombs* (que é negativo). Para a confirmação diagnóstica, utilizamos os testes específicos, principalmente os da fragilidade osmótica e os da Eosina-5-Maleimida com sensibilidade média de 93% e especificidade média de 95% (KAR; MISHRA; PATI, 2010).

Exames Laboratoriais:

- Presença abundante de esferócitos;
- Reticulócitos estão geralmente entre 5-20%;
- CHCM >35m/dl + RDW >14 (sensibilidade 63% e especificidade 100%);
- VCM normal ou extremamente baixo (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012; KING; GARÇON; HOYER *et al.*, 2015).

TRATAMENTO

O tratamento inicial é de suporte com reposição de ácido fólico, pela necessidade na hematopoiese, transfusões sanguíneas (principalmente no primeiro ano de vida) e transplante de células hematopoié-

ticas. Além disso, os pacientes necessitam de atenção especial quando estão acometidos por doenças infecciosas (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012; BOLTON-MAGGS; STEVENS; DODD *et al.*, 2004; CHRISTENSEN; YAISH; GALLAGHER, 2015). Entretanto, a principal forma de tratamento da doença é a esplenectomia total ou parcial.

DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO-DESIDROGENASE (G6PD)

DEFINIÇÃO

Defeito genético que causa anemia hemolítica por diminuir a habilidade das hemácias de lidar com estresse oxidativo provocado pela deficiência de G6PD e, conseqüentemente, de NAPH.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que há hoje no mundo todo mais de 400 milhões de pessoas com a doença e sabe-se que há uma grande divisão em dois principais tipos de deficiência de G6PD, sendo o principal acometimento na região subtropical leste (África (A-), Europa e Ásia), com maior prevalência nos judeus curdos (60-70%) e, geralmente, com quadro clínico menos sintomático e mais leve que o dos orientais e mediterrâneos. Há também uma alta correlação com regiões endêmicas de malária, levando os portadores da deficiência de G6PD uma vantagem seletiva contra infecções pelo *Plasmodium falciparum*. Além disso, entende-se hoje que a doença é transmitida geneticamente, acometendo homens e sendo portada por mulheres. É a desordem enzimática mais comum das células vermelhas (GLADER, 2014; PAMBA; RICHARDSON; CARTER *et al.*, 2012).

CLASSIFICAÇÃO POR CLASSE

- Classe I: severa deficiência da enzima (<10% do normal) associada a uma anemia hemolítica crônica.
- Classe II: também há severa deficiência da enzima (< 10%), porém a hemólise é intermitente e ocorre após a exposição ao estresse oxidativo, tipicamente após o uso de drogas.
- Classe III: moderada deficiência da enzima (10-60% do normal) com hemólise intermitente que ocorre tipicamente quando exposta ao estresse oxidativo.
- Classe IV: sem deficiência ou hemólise. Sem significância clínica (BEUTLER, 1993; WHO WORKING GROUP, 1989).

CLASSIFICAÇÃO POR VARIANTES

- G6PD Mediterrânea: clássica em caucasianos da região do meio-leste, alocada na classe II.
- G6PD A-: clássica em pacientes com ancestrais africanos, alocada na classe III (BEUTLER, 1993; WHO WORKING GROUP, 1989).

QUADRO CLÍNICO E LABORATÓRIO

A clínica é diversa e geralmente assintomática, tendo a sintomatologia severa em neonatos e hemolíticos crônicos. A maioria dos indivíduos não tem anemia e não tem alteração na morfologia das células vermelhas, sendo eles diagnosticados por meio de modernas técnicas com isótopos. O único sintoma geralmente observado é a icterícia neonatal, e o único sinal é a observação de Corpúsculos de Heinz (Hb oxidada desnaturada) nos reticulócitos. Vale ressaltar que tanto o sinal quanto o sintoma não ocorrem em todos os casos (BREWER

et al., 1961; CORASH; SPIELBERG; BARTSOCAS *et al.*, 1980). Pode ser ocasionada por drogas (antimaláricas, rasburicase), produtos químicos em tatuagens, desodorantes (naftalina) e por comidas (feijão-fava/fava-avalinha) (RAUPP; HASSAN; VARUGHESE; KRISTIANSOON, 2001).

DIAGNÓSTICO

É preconizado que seja realizado pela medição enzimática. No Brasil, é feito de maneira preventiva pelo teste do pezinho amplo.

TRATAMENTO

Se houver um fator desencadeante, tratá-lo e/ou suspê-lo sempre que possível. Transfusões sanguíneas geralmente são necessárias. Em neonatos com icterícia grave, pode ser necessária a exsanguineotransfusão e/ou fototerapia.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE (AHAI)

DEFINIÇÃO

Há uma produção de anticorpos contra os próprios eritrócitos (autoanticorpos), levando à hemólise que, quando demasiada, leva à anemia. Tem por base uma divisão em dois grandes grupos, AHAI de anticorpos quentes e AHAI de anticorpos frios. É uma doença incomum e acomete cerca de 1-3 pacientes a cada 100.000 habitantes por ano, com mortalidade de aproximadamente 11% (LECHNER; JÄGER, 2010; ZANELLA; BARCELLINI, 2014).

Quadro 2 – Classificação das anemias hemolíticas imunológicas

AUTOIMUNE TIPO ANTICORPOS QUENTES	AUTOIMUNE TIPO ANTICORPOS FRIOS	ALOIMUNE
Idiopática	Idiopática	Induzida por antígenos eritrocíticos: reações hemolíticas transfusionais, doença hemolítica do recém-nascido após enxerto de células tronco.
Secundária: lúpus eritematoso sistêmico, leucemia linfocitária crônica, linfomas, fármacos (ex. Metildopa) ou outras doenças autoimunes	Secundária: infecções (<i>mycoplasma pneumoniae</i>), mononucleose, linfoma, hemoglobinúria paroxística ao frio)	Induzida por fármacos: complexo fármaco-membrana do eritrócito, complexos imunes

Fonte: Hoffbrand (2013, p. 82).

AHAI POR ANTICORPOS QUENTES

DEFINIÇÃO

É a AHAI mais comum, acometendo aproximadamente 75% dos pacientes de todas as anemias hemolíticas (BASS; TUSCANO; TUSCANO, 2014). Na maioria dos casos, a fonte é de origem idiopática. Entretanto, em outros é possível encontrar ou aproximar-se de sua origem. Dentre eles, destacam-se a associação com imunodeficiência, lúpus, leucemia linfocítica crônica, drogas como Penicilina e Metildopa e após episódio de infecção viral, principalmente em crianças (BARCELLINI, 2015). São revestidos por IgG, que reagem na membrana a 37° C (por isso anticorpos quentes). Geralmente, a hemólise é extravascular e sem complemento, porém, quando há ação do complemento C3d, pode ocorrer hemólise intra-

vascular (CHAPLIN JUNIOR, 1973; WHEELER; CALHOUN; BLACKALL, 2004; SACHS; RÖDER; SANTOSO; BEIN, 2006). A parte revestida pelos anticorpos (IgG com ou sem complemento) é fagocitada, dando aspecto elíptico para a hemoglobina que, posteriormente, será destruída no sistema reticuloendotelial. Há, como resultado, anemia, icterícia e, ocasionalmente, esplenomegalia.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Anemia geralmente entre 7-10 g/dL. Em uma série de 109 pacientes, 30% obteve valores abaixo desses níveis (LIESVELD; ROWE; LICHTMAN, 1987). LDH está elevado em 93% dos pacientes, com uma média de 511 unidades/L (ROUMIER; LOUSTAU; GUILLAUD *et al.*, 2014; BIRGENS; FREDERIKSEN; HASSELBALCH *et al.*, 2013). Níveis de haptoglobina estão reduzidos em 93% dos pacientes e, frequentemente, em níveis não mensuráveis (ROUMIER; LOUSTAU; GUILLAUD *et al.*, 2014). Combinados o aumento do LDH e a diminuição da haptoglobina resultam em uma especificidade de 90% no diagnóstico de hemólise (MARCHAND; GALEN; VAN LENTE, 1980; GALEN, 1982). A bilirrubina indireta está elevada em 87% dos pacientes com níveis médios entre 1-3mg/dL (ROUMIER; LOUSTAU; GUILLAUD *et al.*, 2014). Anti-IgG com ou sem Anti-C3 está presente entre 97-99% dos casos (CHAPLIN JUNIOR, 1973; WHEELER; CALHOUN; BLACKALL, 2004; SACHS; RÖDER; SANTOSO; BEIN, 2006). O complemento pode ou não estar presente. No sangue periférico, temos esferocitose e policromatocitose.

TRATAMENTO

Se houver um fator desencadeante, tratá-lo ou suspendê-lo sempre que possível. Iniciar com corticoide, sendo que a dose deve ser diminuída gradativamente (LECHNER; JÄGER, 2010). Caso não haja resposta, a orientação é a esplenectomia. Se mesmo assim não houver resposta, pode ser tentada a imunossupressão farmacológica ou com anticorpos monoclonais (LECHNER; JÄGER, 2010). Sempre adicionar ácido fólico em hemólise severa e avaliar a necessidade de transfusões.

AHAI POR ANTICORPOS FRIOS

DEFINIÇÃO

AHAI incomum, com 25% de acometimento (BASS; TUSCANO; TUSCANO, 2014). Geralmente os anticorpos IgM (aglutininas frias) se ligam na superfície dos eritrócitos e reagem com polissacarídeos da superfície, principalmente o I (mais comum, presente em 99% da população) e o i (JENKINS; MARSH; NOADES *et al.*, 1960; MARSH, 1961; FEIZI, 1981). A maioria dos casos está associada a infecções, principalmente por anti-I (*M. pneumoniae*) e anti-i (mononucleose/EBV) (FEIZI, 1967; NIXON; SWEENEY, 2017; STEIN; DECREDICO; HILLMAN, 2018; HORWITZ; MOULDS; HENLE *et al.*, 1977). O paciente desenvolve a anemia devido à hemólise intravascular (por complemento) ou extravascular (imunomediada).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A média da idade varia entre adultos e idosos e tem uma apresentação, geralmente, assintomática, principalmente quando não encontradas doenças associadas, demonstrando, inclusive, uma expectativa de vida semelhante a >10 anos ou à populacional (SWIECICKI; HEGEROVA; GERTZ, 2013). As doenças crônicas quase sempre se associam à hemólise intravascular, sendo que muitas apresentam, concomitantemente, LLC, Linfoma de células B e Macroglobulinemia de Waldenström, em paciente com laboratório de anemia hemolítica (anemia, aumento de bilirrubina indireta, aumento de LDH, baixa haptoglobina), podendo desenvolver acrocianose, icterícia e esplenomegalia (BERENTSEN, 2018; HILL; STAMPS; MASSEY *et al.*, 2017a, 2017b). Além disso, apresentam soro com altos títulos de criaglutininas, *Coombs* + para o componente C3d e geralmente negativo para imunoglobulina, além de distensão sanguínea com rude criaglutinação (≥ 64 a 4°C) (BERENTSEN, 2018; HILL; STAMPS; MASSEY *et al.*, 2017a, 2017b). Porém, se o paciente tiver somente o *Coombs* + sem demais componentes, demonstrando hemólise, não é suficiente para fechar o diagnóstico (BERENTSEN, 2018). Em raros casos, há demonstração de *Coombs* positivo para IgG (SWIECICKI; HEGEROVA; GERTZ, 2013).

TRATAMENTO

Se houver um fator desencadeante, tratá-lo ou suspendê-lo sempre que possível. Alguns agentes alquilantes e anticorpos monoclonais podem ser utilizados

(BARCELLINI; ZAJA; ZANINONI *et al.*, 2013). A esplenectomia não é utilizada, e corticoides têm poucos benefícios comprovados. Sempre adicionar ácido fólico em hemólise severa e avaliar possíveis transfusões.

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN)

DEFINIÇÃO

É uma doença rara. Resulta em uma mutação do cromossomo X, que codifica a proteína A, essencial para a formação da glicosil-fosfatidil-inositol (GPI), que conecta proteínas na superfície celular, tornando os eritrócitos propensos à lise celular pelo complemento e, conseqüentemente, hemólise intravascular de forma crônica (TAKEDA; MIYATA; KAWAGOE *et al.*, 1993).

EPIDEMIOLOGIA

Mais comum em pacientes entre os 10-50 anos de idade, com média diagnóstica aos 30 anos (WARE; HALL; ROSSE, 1991; SCHREZENMEIER; MUUS; SOCIÉ *et al.*, 2014). Estimativa populacional de um para cada 100.000 a 1.000.000 habitantes (GULBIS; ELEFThERIOU; ANGASTINIOTIS *et al.*, 2010; BOROWITZ; CRAIG; DIGIUSEPPE *et al.*, 2010).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Varia conforme o tamanho do clone mutante, podendo ser sintomática e assintomática (MOYO; MUKHINA; GARRETT; BRODSKY, 2004). A suspeita diagnóstica é feita quando o paciente inicia com colúria matinal (urina vermelha/rosa), que retorna ao habitual no decorrer do dia (devido à hemossiderinúria constante pela hemólise), fa-

diga e icterícia (MOYO; MUKHINA; GARRETT; BRODSKY, 2004). Dentre os principais sintomas associados, temos (SCHREZENMEIER; MUUS; SOCIÉ *et al.*, 2014):

- Fadiga – 80%;
- Dispneia – 64%;
- Hemoglobinúria – 62%;
- Dor abdominal – 44%;
- Supressão medular (pancitopenia, geralmente) – 44%;
- Disfunção erétil – 38%;
- Dor no peito – 33%;
- Trombose de veias cerebrais e abdominais – 16%;
- Insuficiência Renal – 14%.

O laboratorial clássico tem aumento dos reticulócitos, LDH e bilirrubina, diminuição da haptoglobina, *Coombs* negativo, deficiência de GPI e hemoglobinúria com urina vermelha/rosa, que é positivo para o grupo heme e negativo para o sedimento (BRODSKY, 2014; PU; BRODSKY, 2011). A deficiência de ferro também pode ser vista em alguns pacientes. A HPN tem diagnóstico definitivo por citometria de fluxo, que demonstra perda na expressão de proteínas ligadas ao CD55 e ao CD59, presentes em leucócitos e plaquetas (SUGIMORI; CHUHJO; FENG *et al.*, 2006).

TRATAMENTO

Além do tratamento direcionado aos sintomas e às suas consequências, usam-se anticorpos monoclonais e transplante halogênico de medula óssea, sendo este último o único tratamento que pode ser curativo (BRODSKY, 2014).

REFERÊNCIAS

- ANDOLFO, I.; RUSSO, R.; GAMBALE, A.; IOLASCON, A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. **Haematologica**, v. 101, p. 1284, 2016.
- BARCELLINI, W. New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. **Transfus. Med. Hemother**, v. 42, p. 287-293, 2015.
- BARCELLINI, W.; ZAJA, F.; ZANINONI, A. *et al.* Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. **Eur. J. Hematol.**, v. 91, p. 546, 2013.
- BASS, G. F.; TUSCANO, E. T.; TUSCANO, J. M. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. **Autoimmun Rev.**, v. 13, p. 560-564, 2014.
- BERENTSEN, S. How I manage patients with cold agglutinin disease. **Br. J. Hematol.**, v. 181, p. 320, 2018.
- BEUTLER, E. G6PD deficiency. **Blood**, v. 84, p. 3613, 1994.
- BEUTLER, E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **N. Engl. J. Med.**, v. 324, p. 169, 1991.
- BEUTLER, E. The molecular biology of enzymes of erythrocyte metabolism. *In*: STAMATOYANNOPOULOS, G.; NIENHUS, A. W.; MAJERUS, P. W. *et al.* (Eds). **The Molecular Basis of Blood Disease**. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
- BIRGENS, H.; FREDERIKSEN, H.; HASSELBALCH, H. C. *et al.* A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. **Br. J. Hematol.**, v. 163, p. 393, 2013.
- BOLTON-MAGGS, P. H.; LANGER, J. C.; IOLASCON, A. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. **Br. J. Hematol.**, v. 156, p. 37, 2012.

BOLTON-MAGGS, P. H.; STEVENS, R. F.; DODD, N. J. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. **Br. J. Hematol.**, v. 126, p. 455, 2004.

BOROWITZ, M. J.; CRAIG, F. E.; DIGIUSEPPE, J. A. *et al.* Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. **Cytometry B. Clin. Cytom.**, v. 78, p. 211, 2010.

BREWER, G. J. *et al.* The hemolytic effect of primaquine. XII. Shortened erythrocyte life span in primaquine-sensitive male negroes in the absence of drug administration. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 58, p. 217, 1961.

BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, v. 124, p. 2804, 2014.

CAPPELLINI, M. D.; FIORELLI, G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Lancet**, v. 371, p. 64, 2008.

CHAPLIN JUNIOR, H. Clinical usefulness of specific antiglobulin reagents in autoimmune hemolytic anemias. **Prog. Hematol.**, v. 8, p. 25, 1973.

CHIEN, S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 49, p. 177, 1987.

CHRISTENSEN, R. D.; YAISH, H. M.; GALLAGHER, P. G. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. **Pediatrics**, v. 135, p. 1107, 2015.

CORASH, L.; SPIELBERG, S.; BARTSOCAS, C. *et al.* Reduced chronic hemolysis during high-dose vitamin e administration in Mediterranean-type glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **N. Engl. J. Med.**, v. 303, p. 416, 1980.

EBER, S. W.; PEKRUN, A.; NEUFELDT, A.; SCHRÖTER, W. Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors:

screening using a modified glycerol lysis test. **Ann. Hematol.**, v. 64, p. 88, 1992.

FEIZI, T. Monotypic cold agglutinins in infection by mycoplasma pneumoniae. **Nature**, v. 215, p. 540, 1967.

FEIZI, T. The blood group Ii system: a carbohydrate antigen system defined by naturally monoclonal or oligoclonal autoantibodies of man. **Immunol. Commun.**, v. 10, p. 127, 1981.

GALEN, R. S. Application of the predictive value model in the analysis of test effectiveness. **Clin. Lab. Med.**, v. 2, p. 685, 1982.

GLADER, B. Hereditary hemolytic anemias due to red blood cell enzyme disorders. *In: GREER, J. P. et al. Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, p. 728.

GULBIS, B.; ELEFThERIOU, A.; ANGASTINIOTIS, M. *et al.* Epidemiology of rare anaemias in Europe. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 686, p. 375, 2010.

HILL, A. V.; ALLSOPP, C. E.; KWIATKOWSKI, D. *et al.* Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. **Nature**, v. 352, p. 595, 1991.

HILL, Q. A.; STAMPS, R.; MASSEY, E. *et al.* Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. **Br. J. Hematol.**, v. 177, p. 208, 2017a.

HILL, Q. A.; STAMPS, R.; MASSEY, E. *et al.* The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. **Br. J. Hematol.**, v. 176, p. 395, 2017b.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HORWITZ, C. A.; MOULDS, J.; HENLE, W. *et al.* Cold agglutinins in infectious mononucleosis and heterophil-antibody-negative mononucleosis-like syndromes. **Blood**, v. 50, p. 195, 1977.

JAROLIM, P.; MURRAY, J. L.; RUBIN, H. L. *et al.* Characterization of 13 novel band 3 gene defects in hereditary spherocytosis with band 3 deficiency. **Blood**, v. 88, p. 4366, 1996.

JENKINS, W. J.; MARSH, W. L.; NOADES, J. *et al.* The I antigen and antibody. **Vox Sang.**, v. 5, p. 97, 1960.

KAR, R.; MISHRA, P.; PATI, H. P. Evaluation of eosin-5-maleimide flow cytometric test in diagnosis of hereditary spherocytosis. **Int. J. Lab. Hematol.**, v. 32, p. 8, 2010.

KING, M.J.; GARÇON, L.; HOYER, J. D. *et al.* ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. **Int. J. Lab. Hematol.**, v. 37, p. 304, 2015.

LECHNER, K.; JÄGER, U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. **Blood**, v. 116, p. 1831-1838, 2010.

LIESVELD, J. L.; ROWE, J. M.; LICHTMAN, M. A. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. **Blood**, v. 69, p. 820, 1987.

MARCHAND, A.; GALEN, R. S.; VAN LENTE, F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. **JAMA**, v. 243, p. 1909, 1980.

MARSH, W. L. Anti-i: a cold antibody defining the Ii relationship in human red cells. **Br. J. Hematol.**, v. 7, p. 200, 1961.

MASON, P. J.; BAUTISTA, J. M.; GILSANZ, F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. **Blood Rev.**, v. 21, p. 267, 2007.

MOHANDAS, N.; GALLAGHER, P. G. Red cell membrane: past, present and future. **Blood**, v. 112, p. 3939, 2008.

MOHANDAS, N.; PHILLIPS, W. M.; BESSIS, M. Red blood cell deformability and hemolytic anemias. **Semin. Hematol.**, v. 16, p. 95, 1979.

MOYO, V. M.; MUKHINA, G. L.; GARRETT, E. S.; BRODSKY, R. A. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. **Br. J. Hematol.**, v. 126, p. 133, 2004.

NIXON, C. P.; SWEENEY, J. D. Facilitation of the clinical diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* by the blood bank. **Transfusion**, v. 57, p. 2564, 2017.

NKHOMA, E. T.; POOLE, C.; VANNAPPAGARI, V. *et al.* The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. **Blood Cells. Mol. Dis.**, v. 42, p. 267, 2009.

OPPENHEIM, A.; JURY, C. L.; RUND, D. *et al.* G6PD Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. **Hum. Genet.**, v. 91, p. 293, 1993.

PAMBA, A.; RICHARDSON, N. D.; CARTER, N. *et al.* Clinical spectrum and severity of hemolytic anemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient children receiving dapsone. **Blood**, v. 120, p. 4123, 2012.

PERROTTA, S.; GALLAGHER, P. G.; MOHANDAS, N. Hereditary spherocytosis. **Lancet**, v. 372, p. 1411, 2008.

PETERS, L. L.; LUX, S. E. Ankyrins: structure and function in normal cells and hereditary spherocytes. **Semin. Hematol.**, v. 30, p. 85, 1993.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. **Semiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

PU, J. J.; BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. **Clin. Transl. Sci.**, v. 4, p. 219, 2011.

RAUPP, P.; HASSAN, J. A.; VARUGHESE, M.; KRISTIANSOON, B. Henna causes life threatening haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Arch. Dis. Child.**, v. 85, p. 411, 2001.

ROUMIER, M.; LOUSTAU, V.; GUILLAUD, C. *et al.* Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. **Am. J. Hematol.**, v. 89, p. E150, 2014.

SACHS, U. J.; RÖDER, L.; SANTOSO, S.; BEIN, G. Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. **Br. J. Hematol.**, v. 132, p. 655, 2006.

SCHREZENMEIER, H.; MUUS, P.; SOCIÉ, G. *et al.* Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. **Haematologica**, v. 99, p. 922, 2014.

STEIN, B.; DECREDICO, N.; HILLMAN, L. Evaluation of the Direct Antiglobulin Test (DAT) in the Setting of Mycoplasma pneumoniae Infection. **JAMA**, v. 319, p. 1377, 2018.

SUGIMORI, C.; CHUHJO, T.; FENG, X. *et al.* Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. **Blood**, v. 107, p. 1308, 2006.

SWIECICKI, P. L.; HEGEROVA, L. T.; GERTZ, M. A. Cold agglutinin disease. **Blood**, v. 122, p. 1114, 2013.

TAKEDA, J.; MIYATA, T.; KAWAGOE, K. *et al.* Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Cell**, v. 73, p. 703, 1993.

TSE, W. T.; GALLAGHER, P. G.; JENKINS, P. B. *et al.* Amino-acid substitution in alpha-spectrin commonly coinherited with nondominant hereditary spherocytosis. **Am. J. Hematol.**, v. 54, p. 233, 1997.

WARE, R. E.; HALL, S. E.; ROSSE, W. F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. **N. Engl. J. Med.**, v. 325, p. 991, 1991.

WEED, R. I. The importance of erythrocyte deformability. **Am. J. Med.**, v. 49, p. 147, 1970.

WEISS, L.; TAVASSOLI, M. Anatomical hazards to the passage of erythrocytes through the spleen. **Semin. Hematol.**, v. 7, p. 372, 1970.

WHEELER, C. A.; CALHOUN, L.; BLACKALL, D. P. Warm reactive autoantibodies: clinical and serologic correlations. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 122, p. 680, 2004.

WHO WORKING GROUP. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Bull World Health Organ.**, v. 67, n. 6, p. 601-611, 1989.

WICHTERLE, H.; HANSPAL, M.; PALEK, J.; JAROLIM, P. Combination of two mutant alpha spectrin alleles underlies a severe spherocytic hemolytic anemia. **J. Clin. Invest.**, v. 98, p. 2300, 1996.

YAWATA, Y.; YAWATA, A.; KANZAKI, A. *et al.* Electron microscopic evidence of impaired intramembrane particles and instability of the cytoskeletal network in band 4.2 deficiency in human red cells. **Cell. Motil. Cytoskeleton**, v. 33, p. 95, 1996.

ZANELLA, A.; BARCELLINI, W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. **Haematologica**, v. 99, p. 1547-1554, 2014.

5 TALASSEMIAS

Maria Julia Cavaler De Maman

Rubens Thadeu Mangilli de Menezes

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema05>

DEFINIÇÃO

É uma doença genética que cursa com a modificação da relação alfa e beta da cadeia globina (HOFFBRAND, 2013). Isso faz com que haja uma quantidade de globina não ligada a um grupo heme, precipitando no interior das células e causando hemólise e eritropoese deficiente (MARTIN; THOMPSON, 2013). Pode acometer o grupo alfa (alfa-talassemias) ou o grupo beta (beta-talassemias) em diferentes graus de doença. As demais cadeias (gama, delta e épsilon) podem ser acometidas, embora isso seja raro e não apresente significância clínica fora do período neonatal (PIEL; WEATHERALL, 2014; MARTIN; THOMPSON, 2013; OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

EPIDEMIOLOGIA

A talassemia é a mais comum das hemoglobinopatias e estima-se que aproximadamente 5% da população mundial tenha ao menos um alelo genético positivo para algum tipo de cadeia globina. Há grande prevalência em áreas que eram ou são endêmicas de malária, como África subsaariana, sudeste da Ásia e região do Mediterrâneo (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

As alfa-talassemias são mais comuns em indivíduos do sul da China, da Malásia e da Tailândia. As formas brandas da doença tam-

bém podem ser encontradas em pacientes com ancestrais africanos, com menor chance de hidropsia fetal, se comparado àqueles com descendência asiática (PIEL; WEATHERALL, 2014).

As beta-talasseмии têm uma grande prevalência em países africanos. Também se estima que há no mínimo uma heterozigose em aproximadamente 13% da população africana, 4% da população asiática e 2% da população norte americana (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

FISIOPATOLOGIA

> Beta-Talassemia

A hemoglobina humana pode ser formada por uma associação de cadeias globinas alfa, beta, gama e delta, dando origem à HbA1 (duas alfas + duas betas), à HbF (duas alfas + duas gamas) e à HbA2 (duas alfas + duas deltas), em condições fisiológicas. Assim, durante a vida fetal e ao nascer, há maior quantidade de HbF (hemoglobina fetal) em relação às demais e, na vida adulta, há maior quantidade de HbA1 (MARTIN; THOMPSON, 2013; OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

Nas talassemias, a produção das cadeias globinas da hemoglobina está comprometida em uma ou mais cadeias. A beta-talassemia é caracterizada por um defeito na produção da cadeia beta, e isso faz com que haja um aumento da produção de outras cadeias de hemoglobina em comparação à HbA1, conforme a mutação genética (HOFFBRAND, 2013).

Em indivíduos mutantes beta-0 (B0/qualquer B) não há produção de cadeias HbA1; logo, as hemoglobinas possíveis de serem formadas são aquelas constituídas de globinas delta e gama (HbF e HbA2, respectivamente) (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

Nos pacientes com mutações beta-+ (B+), há redução da produção de globinas beta. Isso determina, conforme a sua combinação genética, o grau de acometimento da doença, podendo variar desde Talassemia Major (B0/B+) até traços talassêmicos (B+/B), então pode ocorrer tanto uma diminuição em graus variados da quantidade de HbA1 e o aumento das outras formas quanto a ausência dela (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

Dessa forma, com ausência ou *deficit* de produção de cadeias globinas beta, há o aumento da quantidade de cadeias alfa, que não conseguem ser incorporadas à hemoglobina e precipitam nos eritrócitos – o que faz com que haja uma produção ineficaz, com microcitose e hiper Cromia; logo, diminui o tempo de vida das hemácias e aumenta a hemólise (HOFFBRAND, 2013).

> Alfa-Talassemia

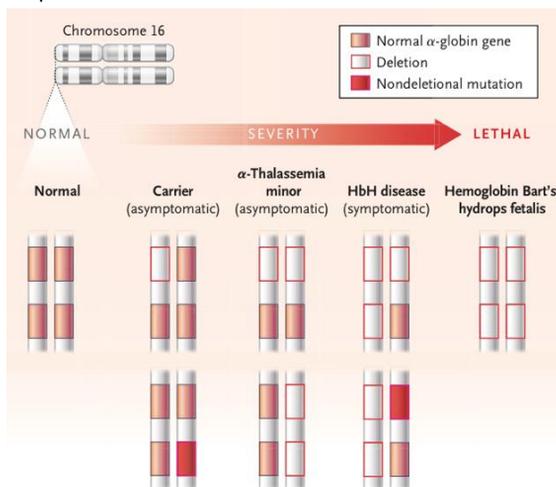
A genética da alfa talassemia é composta de tetrâmero (alfa alfa/ alfa alfa), ou seja, existem diferentes formas de doença. Como citado, a desregulação do gene da cadeia globina alfa, em comparação com as demais cadeias, aumenta a produção de hemoglobinas com tetrâmeros gama (hemoglobina de Bart) ou tetrâmeros beta (HbH) a despeito das cadeias normais contendo o gene alfa normal (HbA1, HbF) (PIEL; WEATHERALL, 2014). Essas hemoglobinas anormais possuem uma maior afinidade pelo oxigênio; logo, são ineficazes em transportá-lo – no caso da HbH, elas são responsáveis pela formação de corpúsculos de inclusão e modificações estruturais das hemácias que levam à hemólise (PIEL; WEATHERALL, 2014; HOFFBRAND, 2013).

Ainda assim o grau de doença é caracterizado pelo acometimento genético do paciente. Um indivíduo com genética alfa-0 (--/--) possui deleção de ambos os *locus* alfa do cromossomo e, por não produzir

nenhuma cadeia globina alfa, é incompatível com a vida extra-uterina (PIEL; WEATHERALL, 2014).

O portador alfa-+ pode apresentar uma variedade de apresentações genéticas, tanto em *locus* genético, como em fenótipo de doença. O indivíduo com apenas uma deleção (aa/a-) é considerado portador do gene, sendo assintomático. Aquele que possui duas deleções alfa (aa/-- ou a-/a-) é portador da alfa-talassemia menor, na qual se mantém assintomático, mas podendo apresentar discreta anemia microcítica e hipocrômica (PIEL; WEATHERALL, 2014). O paciente que possui três deleções do gene alfa (a-/--) é portador da HbH a despeito da quantidade excessiva de cadeias beta livres, sendo sintomático para a anemia em graus variados de acometimento (PIEL; WEATHERALL, 2014; MARTIN; THOMPSON, 2013; HOFFBRAND, 2013). A figura abaixo correlaciona os genótipos da alfa-talassemia com sua letalidade.

Figura 1 – Genótipos da alfa-talassemia com a sua letalidade



Fonte: Piel e Weatherall (2014, p. 1909).

QUADRO-CLÍNICO

A talassemia pode cursar com portadores assintomáticos (nos portadores do gene ou naqueles com a forma menor da doença) até severa anemia, modificações ósseas, *deficit* pondero-estaturais, hemocromatose, *deficit* cognitivo, modificações cardíacas e pulmonares (KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013).

A anemia pode surgir em variados graus, conforme os fatores genéticos, ambientais, medicamentosos, entre outros. Os indivíduos propensos a ela, por estarem em constante estresse medular, estão mais suscetíveis a doenças, a medicamentos e ao estresse oxidativo, que interagem com a eritropoese. Ainda, pela constante hemólise, podem cursar com icterícia, hepatoesplenomegalia, colúria e cálculos biliares hiperpigmentados (KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013).

As modificações ósseas são mais comuns nos pacientes com doença severa e intermediária. As mudanças faciais incluem bossa frontal, atraso na pneumatização dos sinus, crescimento irregular do maxilar, proeminência malar e desorganização dos incisivos – produzindo a característica “face de esquilo”. Alterações ósseas podem ser vistas em costelas, mãos e pés. Além disso, pode ocorrer o crescimento de massas ósseas, osteopenia e dor óssea (KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013).

O aumento do ferro sérico é entidade comum nas talassemias, principalmente nas transfusões e na absorção entérica do elemento. Sua concentração elevada é tóxica e deve ser evitada com o uso de quelante de ferro, principalmente naqueles indivíduos com necessidade de transfusão de longa data. Ainda, pode ocorrer trombose venosa

devido ao estado de hipercoagulabilidade dos pacientes, úlceras nas pernas pela má perfusão de oxigênio e disfunção endócrina (em especial hipogonadismo, hipotireoidismo, aumento da resistência insulínica, diabetes e *deficit* de crescimento) (KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013).

DIAGNÓSTICO

As talassemias são questionáveis em neonatos e em crianças com história familiar ou genética conhecida para a doença, sendo sintomáticos ou não (MARTIN; THOMPSON, 2013; HOFFBRAND, 2013). São raros os casos de início das manifestações em adultos (HOFFBRAND, 2013).

O exame laboratorial pode identificar anemia microcítica e hipercrômica, diminuição de reticulócitos, aumento de glóbulos vermelhos, aumento do ferro sérico e aumento da saturação de transferrina, além de poder haver sinais de hemólise (aumento da desidrogenase láctica, aumento das bilirrubinas e teste de *Coombs* positivo) (HOFFBRAND, 2013).

A confirmação da doença pode ser feita pelo estudo genético e pela eletroforese de hemoglobina (PIEL; WEATHERALL, 2014; MARTIN; THOMPSON, 2013; HOFFBRAND, 2013), a qual pode evidenciar:

- A presença de HbH, confirmando a alfa-talassemia major;
- HbA2 maior que 5%, HbF elevada e HbA1 menor que 90%, confirmando a beta-talassemia; ou
- HbA2 com níveis normais a discretamente elevados, podendo indicar traço talassêmico.

O quadro abaixo ilustra os principais achados em hemograma e eletroforese de hemoglobina, correlacionando com a sua síndrome e genótipo, respectivamente.

Quadro 1 – Principais achados laboratoriais de acordo com a síndrome talassêmica

Alfa-Talasseмии:			
Síndrome	Genótipo	Principais achados em hemograma	Eletroforese de hemoglobina
Hidropsia fetal com Hb Barts	(--/--)	Anemia microcítica severa com hidropsia fetal (geralmente fatal intraútero)	Hb Barts; Hb Portland; sem HbF, HbA ou HbA2
Doença HbH	(α -/--)	Anemia microcítica moderada	HbH (> 30%); HbA2 (> 4%)
Alfa-talasseμία Minor	(α -/ α -) ou ($\alpha\alpha$ /--)	Anemia microcítica leve	Hb Barts (3 a 8%)
Portador assintomático	($\alpha\alpha$ / α -)	Hb normal; VCM normal	Normal
Beta-Talasseмии:			
Beta-talasseμία Intermédia	β^+ / β^+	Anemia microcítica moderada	HbA2 (\geq 4%); HbF (> 50%)
Beta-talasseμία Minor	β / β^0 ou β / β^+	Anemia microcítica leve	HbA2 (\geq 4%); HbF (> 5%)
Portador assintomático	($\alpha\alpha$ / α -)	Hb normal; VCM normal	Normal

Fonte: Adaptado de Brancaleoni, Di Pierro, Motta e Cappellini (2016).

TRATAMENTO

Consiste no manejo da anemia e da eritropoese ineficaz, bem como das potenciais complicações da doença. A anemia deve ser tratada para evitar que eventos complexos ocorram, como o aumento do nível sérico de ferro, as modificações ósseas e o *deficit* de crescimento. Para tanto, lança-se mão da transfusão sanguínea. Naqueles com beta-talasseμία major, a hipertransfusão, isto é, transfusões repetidas em curtos períodos, é indicada quanto antes iniciarem os sintomas de anemia, sem exceder o número de dois concentrados durante cada administração e com o objetivo de manter a hemoglobina acima de

9,5 a 10g/dL (MARTIN; THOMPSON, 2013; KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013). A alfa-talassemia maior, que cursa com hidropsia fetal, é incompatível com a vida (MARTIN; THOMPSON, 2013; KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013). Embora haja trabalhos que descrevam a transfusão intraútero, seu prognóstico é desfavorável. Além disso, essa técnica não é recomendada rotineiramente. Nos pacientes com a forma beta intermediária, a transfusão é feita conforme a necessidade e é indicada, principalmente, em condições de estresse do organismo (cirurgias, infecções, gestação). Quando indicada (geralmente por volta da vida adulta), ou por causa de fatores cardíacos ou por demais comorbidades, a hipertransfusão segue os mesmos parâmetros da forma maior – apesar de os sintomas iniciarem com Hb por volta de 7 g/dL, não há um valor mandatório da transfusão e a decisão é tomada conforme o estado físico do paciente (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013). Na alfa-talassemia intermediária, pacientes que conseguem manter um nível de Hb entre 8 e 9 g/dL serão beneficiados com transfusões esporádicas, conforme a demanda e as situações de estresse físico (PIEL; WEATHERALL, 2014; HOFFBRAND, 2013). Naqueles com a forma de doença HbH, há risco aumentado quando houver exposição a fatores que causam estresse oxidativo, como infecções e medicamentos, mas são beneficiados com transfusão durante a exposição a esses estressantes (PIEL; WEATHERALL, 2014; HOFFBRAND, 2013).

A suplementação com ácido fólico 1 a 2 mg/dia é indicada nos casos de beta-talassemia maior e nos casos de alfa ou beta talassemia intermediária. O quelante de ferro é indicado quando se inicia um protocolo de hipertransfusão no qual os níveis de ferritina sérica ultrapassam 1.000 ng/mL ou 1.000 mcg/L, cuja concentração de ferro cardíaca ou hepática excede 3 mg por grama de peso ou após transfusões de 20

a 25 unidades de glóbulos vermelhos – geralmente tem início por volta de seis anos (MARTIN; THOMPSON, 2013; HOFFBRAND, 2013).

A esplenectomia será indicada nos casos em que há um dos seguintes achados (PIEL; WEATHERALL, 2014; MARTIN; THOMPSON, 2013; OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013):

- Esplenomegalia sintomática;
- Infarto esplênico;
- Retardo de crescimento;
- Hiperesplenismo com plaquetas menores que 10.000/microL;
- Anemia severa;
- Necessidade drástica de transfusões.

REFERÊNCIAS

BRANCALEONI, V.; DI PIERRO, E.; MOTTA, I.; CAPPELLINI, M. D. Laboratory diagnosis of thalassemia. **International Journal of Laboratory Hematology**, [S.l.], v. 38, Suppl., n. 1, p. 32-40, 2016.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

KASSEBAUM, N. J.; WEATHERALL, D.; NAGHAVI, M.; MURRAY, C. J. L. A systematic global analysis of death and disability due to haemoglobinopathies and haemolytic anaemias between 1990 and 2010. **Lancet**, v. 381 (Special issue), p. S73, 2013.

MARTIN, A.; THOMPSON, A. A. Thalassemias. **Pediatric Clinics of North America**, [s.l.], v. 60, n. 6, p. 1383-1391, dez. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.008>>. Acesso em: 15 mar. 2019.

OLIVIERI, N. F. The β -Thalasseмииs. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 341, n. 2, p. 99-109, jul. 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejm199907083410207>>. Acesso em: 15 mar. 2019.

PIEL, F. B.; WEATHERALL, D. J. The α -Thalasseмииs. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 20, p. 1908-1916, nov. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1404415>>. Acesso em: 15 mar. 2019.

6 LEUCEMIAS

Laura Carminati Cimolin

Nadhine Feltrin Ronsoni

Paula Jacqueline de Mattia João

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema06>

INTRODUÇÃO E PATOGÊNESE

As leucemias são um grupo de doenças que surgem de mutações genéticas em células precursoras hematopoiéticas na medula óssea. Classificam-se em leucemias agudas e crônicas, que, por sua vez, subdividem-se em linfóides e mielóides, dependendo da linhagem acometida (HAMERSCHLAK, 2008).

Nas leucemias agudas, ocorre um bloqueio de maturação e a proliferação descontrolada de células precursoras, denominadas blastos, as quais se acumulam na medula óssea e promovem a supressão da hematopoese normal (HOFFBRAND, 2013). Tal supressão é marcada por pancitopenia. Essa condição acarreta os sinais e os sintomas dessas leucemias: astenia, palidez, sangramentos, infecções recorrentes, febre, entre outros. Os blastos podem ser liberados na corrente sanguínea, infiltrando diversos órgãos (HAMERSCHLAK, 2008). Já nas leucemias crônicas, há acúmulo lento e gradativo de leucócitos neoplásicos na medula óssea e no sangue (HOFFBRAND, 2013). No entanto, essas células estão em um estágio tardio de maturação, o que as diferencia daquelas relacionadas às leucemias agudas (HAMERSCHLAK, 2008).

A leucemia mais comum no mundo é a mieloide aguda (LMA) (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016), apesar do predomínio da leucemia

linfocítica crônica (LLC) nos países ocidentais. Nas crianças, cerca de 80% dos casos são de leucemia linfóide aguda (LLA) (HOFFBRAND, 2013).

De acordo com a presença de fatores de risco, podemos classificar as leucemias como primárias ou secundárias. Sendo as primeiras caracterizadas pela ausência de doença hematológica prévia e em pacientes que não fizeram uso de quimioterápicos durante a vida, e as segundas aquelas que surgem em pacientes com doenças hematológicas pré-leucêmicas, tais como nas síndromes mielodisplásicas e mieloproliferativas, bem como nos casos em que houve uso prévio de quimioterápicos, como agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II (HOFFBRAND, 2013).

LEUCEMIAS AGUDAS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A leucemia mieloide aguda é a forma mais comum de leucemia aguda no adulto (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016). Ela apresenta aumento da incidência diretamente proporcional ao aumento da idade, com início mediano aos 65 anos (SAULTZ; GARZON, 2016). É uma doença de prognóstico muito variável, o qual depende da idade e da condição física do paciente (HOFFBRAND, 2013).

Quanto à etiologia, atualmente são conhecidos alguns fatores de risco que aumentam a possibilidade de que a doença se desenvolva em um paciente, como, por exemplo, exposição prévia à radiação ionizante, aos agentes alquilantes, ao benzeno e aos derivados do petróleo (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016). Outros fatores de risco conhecidos levam em consideração o genótipo do paciente, incluindo

a presença de instabilidades cromossomiais que causam distúrbios hereditários, como a anemia de Fanconi (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016), aumentando, dessa forma, a incidência de LMA. Além desse distúrbio, as anomalias genéticas congênitas como a Síndrome de Down (trissomia do 21) e a Síndrome de Klinefelter (XXY) também acarretam um aumento na incidência da doença, sobretudo na faixa etária infantil (HOFFBRAND, 2013).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação, conforme o Quadro 1, é realizada por meio de, principalmente, anormalidades citogenéticas e genética molecular, que demonstram alterações específicas (HOFFBRAND, 2013).

Quadro 1 – Classificação da LMA (OMS)

LMA com anormalidades genéticas recorrentes	São translocações cromossômicas ou mutações genéticas específicas, que não necessitam mais que 20% de blastos acumulados na medula. Apresentam melhor prognóstico.
LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia	São alterações mielodisplásicas em mais de 50% das células de pelo menos duas linhagens. Possuem pior prognóstico.
Neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento	Surgem em pacientes que foram anteriormente tratados com etoposide ou agentes alquilantes. Apresentam pobre resposta aos tratamentos.
LMA não especificada	Não apresenta anormalidades específicas. Representa 30% dos casos.
Sarcoma mieloide	É um tumor sólido composto por blastos mieloides.
Proliferações mieloides relacionadas à Síndrome de Down	Podem gerar duas variantes: (a) LMA e (b) mielopoese anormal transitória.

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013).

QUADRO CLÍNICO

Deve-se suspeitar de LMA no paciente que apresenta os seguintes sintomas: palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, febre em consequência de infecções, faringite, petéquias, bem como outras manifestações hemorrágicas, dor óssea, hipertrofia gengival, infiltrações cutâneas, entre outros (HOFFBRAND, 2013).

Os principais sintomas da LMA são: infecções recorrentes, anemia e trombocitopenia, com tendência ao aparecimento de sangramentos e CIVD. Sintomas como infiltração de outros tecidos e acometimento da pele e SNC podem estar presentes, embora sejam menos comuns (SAULTZ; GARZON, 2016).

Esses sinais e sintomas decorrem do bloqueio de maturação e da proliferação descontrolada dessas células precursoras – blastos que, por consequência, acumulam-se na medula óssea e promovem a supressão da hematopoese normal (SAULTZ; GARZON, 2016).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se baseia na avaliação do sangue periférico e da medula óssea. A presença de mais de 20% de blastos no aspirado de medula óssea define o diagnóstico de leucemia (HOFFBRAND, 2013), mas apenas após as análises no sangue aspirado é que se consegue diferenciar as leucemias mieloides das linfoides e diagnosticar seu sub-tipo principal (HOFFBRAND, 2013). Os exames são os seguintes:

- Microscopia sanguínea medular: apresenta hiper celularidade medular devido ao aumento do número de blastos;
- Imunofenotipagem: pesquisa de marcadores de membrana ou citoplasma por meio da citometria de fluxo, que é considerada padrão-ouro na diferenciação entre a linhagem mieloide e linfoide;

- Análise citogenética e molecular: apresenta a anormalidade presente no clone leucêmico e, de acordo com seus resultados, define o tratamento e prognóstico dos pacientes.

No sangue periférico, podem ser observados os seguintes padrões:

- Hemograma: expõe anemia normocítica e normocrômica, trombocitopenia e, por vezes, leucocitose;
- Exames bioquímicos: apresentam elevação de ácido úrico e desidrogenase láctica;
- Microscopia sanguínea: observa-se a pancitopenia e a presença do blasto mieloide.

Outros exames devem ser solicitados a fim de se fazer uma avaliação completa do paciente.

TRATAMENTO

> Tratamento das complicações

Em todos os casos de LMA ante a insuficiência medular causada pela própria doença e pelo tratamento quimioterápico, algumas medidas devem ser tomadas. A inserção de cateter venoso central, o oferecimento de suporte hemoterápico e a prevenção da lise tumoral pela administração de alopurinol (inibidor da xantina-oxidase) ou rasburicase (urato-oxidase recombinante) devem ser disponibilizados a fim de que seja diminuída a produção de ácido úrico (HOFFBRAND, 2013). Precisam ser mantidas as plaquetas acima de 10×10^9 e a hemoglobina acima de 8g/dl (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016).

> Tratamento específico

O tratamento específico para LMA é a quimioterapia com alto poder de mielossupressão. Inicia-se com a chamada “quimioterapia de indução”, cujo objetivo é controlar a doença e levar o doente ao estado de remissão completa (SAULTZ; GARZON, 2016). O esquema padrão é composto por *arabinosídeo-C + Daunorrubicina* (esquema 7+3) (HOFFBRAND, 2013). O critério de remissão completa se apresenta com a contagem <5% de blastos após uma semana de término da quimioterapia, sendo atingido em 60% dos casos (HOFFBRAND, 2013). Após a primeira etapa, há a opção de seguimento com quimioterapia intensiva específica, transplante alogênico ou transplante autólogo (HOFFBRAND, 2013).

» Quimioterapia de consolidação: visa à cura e, geralmente, é utilizada nos pacientes com cariótipos favoráveis. O esquema utilizado segue com altas doses de *arabinosídeo-C*;

» Transplante alogênico: é considerada a terapia mais eficaz em termos de cura da LMA, porém necessita de um doador irmão ou em banco de medula HLA compatível e cursa com mortalidade em torno de 20%, mesmo em pacientes jovens. Por esse motivo, deve ser considerada essa escolha para pacientes com cariótipo desfavorável, pacientes com mau prognóstico, bem como em casos de recidiva da doença;

» Transplante autólogo: apresenta mortalidade muito abaixo da observada no transplante alogênico por dispor de menos complicações, como *enxerto-versus-hospedeiro*. Diante disso, ele tem sido recomendado após remissão em paciente com prognóstico desfavorável ou com ausência de irmãos HLA compatíveis, igualmente em pacientes com idade superior a 55-60 anos.

O resultado final do tratamento é individual e depende de uma série de fatores, incluindo idade, alteração principal das células leucêmicas e número de leucócitos no hemograma inicial (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016).

PROGNÓSTICO

A identificação de fatores prognósticos é de suma importância e permite a estratificação dos pacientes em grupos de risco (favorável, intermediário e desfavorável), não generalizando os subtipos de LMA, fato que possibilita uma abordagem terapêutica diferenciada (SAULTZ; GARZON, 2016). Nesse contexto, idosos (Quadro 2) constituem o grupo de pior prognóstico (HOFFBRAND, 2013).

Quadro 2 – Fatores prognósticos da LMA

	Favorável	Intermediário	Desfavorável
Citogenética	t(15;17); t(8;21); inv16; mutNPM; mutCEBPA.	Normal ou alterações não complexas	del5 e 7; (3q)anormal; t(6;11); t(10;11); t(9;22)
Resposta medular à indução de remissão	< 5% de blastos após primeiro curso	-	> 20% de blastos após primeiro curso
Idade	-	-	> 60 anos

Fonte: Adaptado de Saultz e Garzon (2016).

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é caracterizada pela proliferação de blastos leucêmicos, originando-se de células B ou T precursoras. É a doença maligna mais comum na infância, principalmente em crianças entre os três e sete anos de idade, com pico entre um e quatro anos, sendo infrequente em adultos. Há predominância no sexo masculino (1, 2: 1) (HOFFBRAND, 2013).

CLASSIFICAÇÃO

Quadro 3 - Classificação da LLA

LLA célula-B sem anomalias genéticas	
LLA célula-B com anomalias citogenéticas específicas	LLA com: t(9;22), 11q23, t(1;19), t(12;21), t(5;14), hiperploídia ou hipoploídia.
LLA célula-T	
LLA L3 (leucemia tipo Burkitt)	Incluída nas neoplasias de células B maduras como leucemia/linfoma de Burkitt.

Fonte: Bennet *et al.* (1985).

QUADRO CLÍNICO

- Devido à insuficiência medular: febre, mal-estar, dispneia, diversas infecções, palidez, sangramento gengival, equimoses, púrpura (CAVALCANTI, 2017).
- Devido à infiltração de órgãos: dor óssea, linfonodomegalia cervical ou generalizada, hepatoesplenomegalia, acometimento do sistema nervoso central e dos testículos (CAVALCANTI, 2017).

Podem ocorrer sinais e sintomas de compressão do mediastino como tosse seca, dispneia e síndrome da veia cava superior na LLA-T (CAVALCANTI, 2017). E apesar de incomum, sintomas de leucostase (cefaleia, visão turva, zumbidos) podem ocorrer (CAVALCANTI, 2017).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é confirmado pelo aspirado de medula óssea, que indicará mais de 20% de blastos leucêmicos. Com a amostra, ainda devem ser realizadas as análises morfológica, citoquímica, imunofenotípica e citogenética dos blastos, além de biópsia da medula óssea (SWERDLOW; CAMPO; STEFANO, 2016). Os principais achados laboratoriais são:

- No hemograma: anemia normocítica e normocrômica (HOFFBRAND, 2013); leucometria normal, baixa ou elevada (HOFFBRAND, 2013); trombocitopenia (HOFFBRAND, 2013).
- Exames bioquímicos: ácido úrico e desidrogenase lática se encontram aumentados, além da presença de hipercalemia (HOFFBRAND, 2013).

Exames de imagem podem mostrar massa mediastinal e lesões ósseas líticas, mais comumente encontradas nas leucemias de células T (HOFFBRAND, 2013).

TRATAMENTO

Pode variar de acordo com o subtipo de LLA, idade e estado geral do paciente, presença de células leucêmicas no líquido e centros de tratamento (BASSAN *et al.*, 2011).

> Medidas de suporte

Idênticas às da LMA, associadas à profilaxia de Pneumocistose com SMX-TMP pelo uso prolongado de corticoide (BASSAN *et al.*, 2011).

> Tratamento específico

O tratamento específico da LLA é a quimioterapia com alto poder de mielossupressão (BASSAN *et al.*, 2011).

» Terapia de Indução: tem duração de 4-6 semanas. Os tratamentos mais atuais incluem Vincristina associada ao hormônio esteroidal como Prednisona e uma antraciclina como Daunorubicina. Pacientes portadores de LLA cromossomo Philadelphia positivo requerem o uso de um inibidor da BCR-ABL tirosina quinase como o mesilato de imatini-

be, juntamente com a quimioterapia convencional. O uso de Rituximab é indicado aos pacientes CD20 positivos (BASSAN *et al.*, 2011).

» Terapia de consolidação: após a remissão da doença, o paciente recebe mais quimioterapia e/ou transplante de células tronco para prevenir uma recidiva durante 4-6 meses (BASSAN *et al.*, 2011).

» Terapia de manutenção: ciclos de quimioterapia por 2-3 anos (BASSAN *et al.*, 2011).

» Profilaxia do sistema nervoso central: por meio de radioterapia ou injeção de Metotrexateintratecal, já que linfoblastos anormais do líquido geralmente não respondem à quimioterapia endovenosa (BASSAN *et al.*, 2011).

O transplante de células tronco é reservado a todos os pacientes com alto risco de recidiva após a remissão e aos que passaram pela fase de remissão mais de uma vez (HOFFBRAND, 2013).

Efeitos colaterais dos principais quimioterápicos usados são: alopecia temporária, náusea, vômito, diarreia, constipação, aftas, dormência nas pontas dos dedos das mãos e pés, anemia, risco elevado de sangramento e infecções (LACERDA, 2001).

PROGNÓSTICO

Quadro 4 – Fatores prognósticos na LLA

Fator	Favorável	Desfavorável
Citogenética	Hiperploídia, t(12;21), trissomias dos cromossomos 4, 10 ou 17	Cromossomo Philadelphia (9;22), t(4;11), t(1;19)
Hiperleucocitose	<50.000/microlitro	> 50.000/microlitro
Idade	Entre 1 e 10 anos	< 1 ano ou > 10 anos
Subtipo	LLA-B	LLA-T em crianças
Sexo	Feminino	Masculino

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013).

A chance de cura entre as crianças é de aproximadamente 85%. No entanto, essa curabilidade diminui com o decorrer da idade, sendo considerada menor que 5% em adultos com 70 anos ou mais (HOFFBRAND, 2013).

LEUCEMIAS CRÔNICAS

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A leucemia mieloide crônica é uma síndrome mieloproliferativa crônica que se origina da célula tronco (*stem cell*) perto de sua maturação, e que, por esse motivo, apresenta início insidioso (ZHOU; XU, 2015). Tem uma discreta preferência pelo sexo masculino, e seu pico de incidência predomina em adultos por volta dos 55 anos (HOFFBRAND, 2013).

De todos os pacientes com LMC, 95% apresentam uma anomalia citogenética denominada *cromossomo Philadelphia*, a qual deriva de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22 (t(9;22)) (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018), e sua presença acarreta formação de oncogenes. O oncogene marcante da patologia é chamado de *bcr/abl*, responsável pelo desenvolvimento de alterações metabólicas causadoras da doença (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018).

QUADRO CLÍNICO

A doença apresenta início insidioso, por esse motivo, em suas fases iniciais, os pacientes encontram-se assintomáticos (HOFFBRAND, 2013). O marco da doença se apresenta com esplenomegalia (indolor ou dolorosa) de grande monta e motivada pelo estado hipercatabóli-

co, passando despercebida se não houver a realização de exame físico (ZHOU; XU, 2015).

Pelo mesmo estado hipercatabólico, em fases mais tardias, os pacientes com LMC podem apresentar sintomas como: febre, perda ponderal, astenia, sudorese noturna, desconforto no hipocôndrio esquerdo, saciedade precoce e palpitações (HOFFBRAND, 2013). O hipercatabolismo colabora também para a destruição acentuada das purinas, elevando a concentração de ácido úrico, podendo levar o paciente a desenvolver crises de gota ou mesmo insuficiência renal aguda (HOFFBRAND, 2013).

DIAGNÓSTICO

Ainda na fase assintomática da doença, os exames laboratoriais já se mostram alterados (HOFFBRAND, 2013). No hemograma, aparece:

- » Anemia normocítica e normocrômica;
- » Trombocitose com disfunção plaquetária (plaquetometria > 400.00/mm³);
- » Leucocitose com neutrofilia acentuada, podendo atingir valores até 1.000.000/mm³, com desvio à esquerda até mielócitos ou raramente mieloblastos, além da presença, por via de regra, de basofilia e eosinofilia.

A suspeita inicia em um paciente com leucocitose de grande monta que apresenta esplenomegalia, e a confirmação diagnóstica, então, é dada pela detecção de RNAm da mutação *bcr/abl*, que pode ser detectada por meio da técnica RT-PCR no sangue periférico (KALEEM; SHAHAB; AHMED; SHAMSI, 2015).

Portanto, para o diagnóstico, a biópsia de medula óssea não é realmente necessária (HOFFBRAND, 2013), porém ela acaba sempre

sendo realizada para a estratificação prognóstica e para o acompanhamento da resposta terapêutica (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018). Os achados da biópsia incluem a presença de hiperplasia mieloide, podendo chegar a uma relação mieloide-eritroide de até 20:1 (normal 3:1) e eventualmente achados de mielofibrose (ZHOU; XU, 2015).

TRATAMENTO

> Tratamento na fase crônica

1. Terapia medicamentosa específica: os inibidores da Tirosina quinase, atualmente, são a primeira linha de tratamento para a remissão da LMC, apresentando respostas positivas em aproximadamente 98% dos casos (HOFFBRAND, 2013). Os aspectos principais para a remissão completa são indicados de acordo com os parâmetros hematológicos, citogenéticos e moleculares (HOFFBRAND, 2013).

2. Hematológicos: normalização do hemograma e da esplenomegalia em três meses.

3. Citogenéticos: menos de 35% das células da MO com cromossomo *Philadelphia* presente em 6 meses.

4. Moleculares: PCR quantitativa para a mutação *bcr/abl* com queda superior a 3Log em 12 meses.

5. Pacientes que alcançam os objetivos acima apresentam 100% de sobrevida livre da doença em oito anos, e respostas “subótimas” indicam doença de alto risco. Logo, o monitoramento da resposta terapêutica é essencial, com PCR para a mutação *bcr/abl* a cada três meses e exame citogenético da MO a cada seis meses (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018).

6. Transplante: nos pacientes não responsivos ao tratamento inicial com inibidores da tirosina quinase, o segundo passo é a tentativa do transplante alogênico de células hematopoiéticas (HOFFBRAND, 2013). A chance de cura nessa situação gira em torno de 50-60%, aumentando de acordo com a idade do paciente, e atinge cerca de 70-80% em pacientes com menos de 50 anos (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018).

7. Terapia paliativa: realizada com drogas mielossupressoras, não modifica a história natural da doença e quase nunca atinge a cura citogenética (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018). Os principais representantes são busulfan e hidroxiureia.

A profilaxia da gota e da síndrome da lise tumoral deve ser realizada com alopurinol em todos os pacientes (HOFFBRAND, 2013).

PROGNÓSTICO

Por ser uma doença assintomática, a maioria dos pacientes é diagnosticada na fase crônica da doença (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018). Sem o diagnóstico rápido, os pacientes tendem a evoluir nas seguintes formas: leucemia acelerada em 2/3 dos pacientes ou crise blástica em 1/3 dos pacientes (HOFFBRAND, 2013).

A fase acelerada se caracteriza pelo aumento do clone neoplásico e pela maior dificuldade de sua diferenciação, causando, assim, uma alta contagem granulocítica e uma esplenomegalia de maior monta. Sua presença acarreta maior falha das terapias mielossupressoras e pior prognóstico ao paciente (HOFFBRAND, 2013). Um paciente em fase acelerada de leucemia e apresentando crise blástica possui sobrevida de 18 meses (HOFFBRAND, 2013).

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A LLC é a leucemia mais comum dentre as linfoides, e a segunda mais comum entre todas as leucemias, representando 30% dos casos (HOFFBRAND, 2013). A idade média ao diagnóstico é de 70 anos, sendo que o avançar da idade resulta em aumento exponencial na sua incidência (HERNÁNDEZ; LAND; MCKENNA, 1995). O sexo masculino é o mais acometido (2:1) (REDAELLI; LASKIN; STEPHENS *et al.*, 2004).

Quanto à etiologia, não se relaciona com radiação ionizante, benzeno ou agentes alquilantes prévios e, por esse motivo, sua origem é considerada desconhecida, apresentando apenas predisposição genética (HOFFBRAND, 2013).

A célula tumoral é um linfócito B relativamente maduro, porém bloqueado em uma fase de diferenciação que impede sua transformação em plasmócito. Essas células possuem sobrevida prolongada e diminuição da apoptose. Devido a isso, acumulam-se na medula óssea e passam ao sangue, linfonodos, baço e fígado (HOFFBRAND, 2013).

QUADRO CLÍNICO

A maioria dos pacientes é assintomática e descobre a doença por meio de um hemograma de rotina (HALLEK; CHESON; CATOVSKY *et al.*, 2018). O sinal clínico mais evidente é o aumento simétrico dos linfonodos cervicais, axilares ou inguinais, de início com características que sugerem benignidade, mas que posteriormente assumem caráter suspeito (HOFFBRAND, 2013). Além disso, o paciente apresenta imunossupressão devido à hipogamaglobulinemia, a qual facilita infecções bacterianas no início e fúngicas ou virais em fases mais avançadas (HOFFBRAND, 2013).

Outros sintomas incluem febre, sudorese noturna, astenia, fadiga, perda ponderal e queda do estado geral, podendo estar presente também a anemia sintomática (HALLEK; CHESON; CATOVSKY *et al.*, 2018). Esplenomegalia e hepatomegalia são usuais em estágios mais tardios (HOFFBRAND, 2013).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LLC é determinado por meio de hemograma com contagem de linfócitos B clonais $>5.000/\mu\text{L}$ no sangue periférico por ≥ 3 meses. É necessária a citometria de fluxo para identificar o imunofenótipo dos linfócitos circulantes, que demonstra a restrição da cadeia leve, kappa ou lambda, da imunoglobulina (HALLEK; CHESON; CATOVSKY *et al.*, 2018).

- No hemograma:
 - » Anemia normocítica, normocrônica e hipoproliferativa por infiltração medular ou hiperesplenismo nas fases mais tardias (HOFFBRAND, 2013).
 - » Linfocitose com contagem absoluta de linfócitos monoclonais $>5.000/\mu\text{L}$ (HOFFBRAND, 2013).
 - » Plaquetopenia (HOFFBRAND, 2013).
- Redução das imunoglobulinas séricas (HOFFBRAND, 2013).

Imunofenotipagem de sangue periférico: comprova que são linfócitos B (CD19+, CD20+, CD23+) com fraca expressão de imunoglobulina de superfície (IgM ou IgD) (HOFFBRAND, 2013). O CD5, marcador encontrado em linfócitos T, também está presente (HALLEK; CHESON; CATOVSKY *et al.*, 2018).

O aspirado de medula óssea demonstra a substituição das células mieloides por linfócitos, assim como a biópsia comprova a infiltração linfocítica (HOFFBRAND, 2013).

É comum o desenvolvimento de autoimunidade contra células do sistema hematopoiético, muitas vezes gerando anemia hemolítica autoimune (AHA) por anticorpo quente, bem como púrpura trombocitopênica imune (PTI), ambas responsivas a corticoides e sem influência prognóstica (HOFFBRAND, 2013).

ESTADIAMENTO

Foi desenvolvido para estimativa prognóstica e escolha do tratamento. Compreendem os sistemas de Rai e Binet (HOFFBRAND, 2013) (Quadros 5 e 6):

Quadro 5 – Estadiamento de Rai

Estágio	Risco	Descrição	Média de sobrevida
0	Baixo	Somente linfocitose	> 10 anos
I	Intermediário	Estágio 0 com linfonodopatia	8 anos
II	Intermediário	Estágio 0-I com hepatomegalia e/ou esplenomegalia	6 anos
III	Alto	Estágio 0-II com anemia Hb<11g/Dl	2 anos
IV	Alto	Estágio 0-III com plaquetopenia < 100.000/mm ³	2 anos

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013, p. 240).

Quadro 6 – Estadiamento de Binet

Estágio	Descrição	Média de sobrevida
A	Hemoglobina ≥ 10g/dL, plaquetas ≥100.000/mm ³ e ≤3 áreas envolvidas*	> 7 anos
B	Hemoglobina ≥ 10g/dL, plaquetas ≥ 100.000/mm ³ e ≥ 3 áreas envolvidas*	< 5 anos
C	Hemoglobina < 10g/dL e/ou plaquetas < 100.000/mm ³ , independente das áreas envolvidas*	< 2 anos
*Áreas envolvidas correspondem às áreas linfóides: região cervical, axilar, inguinal, baço e fígado .		

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013, p. 240).

TRATAMENTO

Aproximadamente 65% dos pacientes não requerem tratamento ou internações, sendo indicado apenas o acompanhamento ambulatorial (ZENT; KYASA; EVANS; SCHICHMAN, 2001). O tratamento é recomendado nos casos de organomegalias incomodativas, complicações autoimunes e supressão da medula óssea por infiltração linfoide. Opta-se, então, por um tratamento conservador que tem como objetivo o controle dos sintomas e não do hemograma em si, visando também ao aumento da sobrevida. Ademais, observa-se que as curas são raras (HOFFBRAND, 2013).

Geralmente, os pacientes que necessitam de tratamento estão entre os estágios III ou IV de Rai, ou B ou C de Binet (HOFFBRAND, 2013). Entre as opções medicamentosas, encontram-se glicocorticoides como a Prednisona, agentes alquilantes como o Clorambucil e a Ciclofosfamida, assim como análogos de Purina, a exemplo da Fludarabina e da Pentostatina, além dos anticorpos monoclonais Alemtuzumab e Rituximab. Não há definição de um esquema de primeira linha, a terapia é individualizada (REDAELLI; LASKIN; STEPHENS *et al.*, 2004).

PROGNÓSTICO

Entre as leucemias, a LLC representa a com maior índice de sobrevida, variando conforme o estágio do paciente (REDAELLI; LASKIN; STEPHENS *et al.*, 2004). A positividade para CD38 e ZAP70, pela imunofenotipagem, indica um pior prognóstico (HOFFBRAND, 2013).

Quadro 7 – Fatores prognósticos da LLC

	Bom	Ruim
Estágio	Binet A (Rai 0-I)	Binet B, C (Rai II-IV)
Sexo	Feminino	Masculino
Tempo de duplicação dos linfócitos	Lento	Rápido
Aspecto da biópsia da medula óssea	Nodular	Difuso
Cromossomos	Deleção 13q14	Deleção 17p
Genes VH de imunoglobulina	Hipermutados	Não mutados Uso de VH3.21
Expressão de ZAP-70	Baixa	Alta
Expressão de CD38	Negativa	Positiva
Desidrogenase láctica sérica (LDH)	Normal	Aumentada

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013, p. 239).

REFERÊNCIAS

BASSAN, R. *et al.* Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 9, p. 532-443, 2011.

BENNETT, J. M. *et al.* Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. **Annals of Internal Medicine**, [S.l.], v. 103, n. 4, p. 62062-5, out. 1985.

CAVALCANTI, M. S. Leucemia Linfoide Aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica Faema**, v. 8, n. 2, p. 2179-4200, 2017.

DORFMAN, L.; FLORIANI, M.; OLIVEIRA, T.; CUNEGATTO, B.; ROSA, R.; ZEN, P. The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 2, p. 83-91, 2018.

HALLEK, M.; CHESON, B. D.; CATOVSKY, D. *et al.* CLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. **Blood**, v. 131, p. 2745, 2018.

HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, p. 52-57, 2008.

HERNÁNDEZ, J. A.; LAND, K. J.; MCKENNA, R. W. Leukemias, myeloma and other lympho reticular neoplasms. **Cancer**, v. 75, p. 381, 1995.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

KALEEM, B.; SHAHAB, S.; AHMED, N.; SHAMSI, T. Chronic Myeloid Leukemia – Prognostic Value of Mutations. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, p. 7415-7423, 2015.

KOUCHKOVSKY, I.; ABDUL-HAY, M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. **Blood Cancer Journal** [online], p. 1-9, 2016.

LACERDA, M. Quimioterapia e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 51, n. 3, p. 250-270, 2001.

REDAELLI, A.; LASKIN, B. L.; STEPHENS, J. M. *et al.* The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukemia. **Eur. J. Cancer Care**, v. 13, p. 279-287, 2004.

SAULTZ, J.; GARZON, R. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. **Jornal of Clinical Medicine** [online], p. 33, 2016.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; STEFANO, A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2375-2390, 2016.

ZENT, C. S.; KYASA, M. J.; EVANS, R.; SCHICHMAN, S. A. Chronic lymphocytic leukemia incidence is substantially higher than estimated from tumor registry data. **Cancer**, v. 92, p. 1325 -1330, 2001.

ZHOU, H.; XU, R. Leukemia stem cells: the root of chronic myeloid leukemia. **Protein & Cell** [online], p. 403-412, 2015. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444810/pdf/13238_2015_Article_143.pdf>. Acesso em: 7 jun. 2019.

7 LINFOMAS

Jaíne Paulina Sartor

Marine Alage Granemann

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema07>

LINFOMA NÃO HODGKIN

DEFINIÇÃO

É um grupo de neoplasia hematológica que provém do tecido linfoide. Ele é o local onde habitam as células imunológicas como: linfócitos B, linfócitos T e células *Natural Killer*, que, juntas, são responsáveis pela resposta imune (MÜLLER; IHORST; MERTELSMANN; ENGELHARDT, 2005; ARMITAGE; GASCOYNE; LUNNING; CAVALLI, 2017).

EPIDEMIOLOGIA

A frequência do LNH aumenta progressivamente com a idade, sendo mais prevalente em idosos, na faixa de 50-60 anos (MÜLLER; IHORST; MERTELSMANN; ENGELHARDT, 2005). Apresentam preferência pelo sexo masculino e pela raça branca (MÜLLER; IHORST; MERTELSMANN; ENGELHARDT, 2005). A incidência do LNH vem aumentando nas últimas décadas devido a fatores como a disseminação da AIDS e o aumento dos transplantes de órgãos sólidos (MÜLLER; IHORST; MERTELSMANN; ENGELHARDT, 2005).

FATORES DE RISCO

Sabe-se que a maioria dos linfomas não tem uma etiologia bem definida, porém temos diversos fatores de riscos que influenciam em sua gênese.

> AIDS

A imunodeficiência (queda do CD4) induzida pelo vírus HIV aumenta cerca de 100 vezes o risco de desenvolver LNH. Estudos mostraram que o vírus *Epstein-Barr* tem bastante importância na patogenia do paciente soropositivo com LNH, sendo responsável por infectar os linfócitos B e estimular a proliferação dessas células, todavia, como a imunidade celular está comprometida nesses pacientes, o vírus se replica descontroladamente e acaba permitindo a proliferação exacerbada de linfócitos B, que então podem gerar mutações e desenvolver clones neoplásicos. Como temos o envolvimento dos linfócitos B nesse caso, os linfomas mais comuns seriam originados destes, como: linfoma B difuso de grandes células, tipo imunoblástico (mais comum), linfoma de Burkitt, linfoma primário do SNC, linfoma de cavidades serosas (OMETTO; MENIN; MASIERO *et al.*, 1997; ARVEY; OJESINA; PEDAMALLU *et al.*, 2015; HAMILTON-DUTOIT; REA; RAPHAEL *et al.*, 1993).

> Transplantados

Da mesma forma que no caso da AIDS, teremos o envolvimento de linfócitos B e do vírus *Epstein-Barr*. O risco de 30-60 vezes maior de desenvolver LNH se deve ao fato

de que todo paciente transplantado, conseqüentemente, ficará imunossuprimido. Vão predominar principalmente em transplantes cardíacos e de coração-pulmão (CLARKE; MORTON; LYNCH, 2013).

> Deficiências imunes congênitas

As mais relevantes são: ataxia-telangiectasia, Síndrome de Wiskott-Aldrich, imunodeficiência comum variável e Síndrome Linfoproliferativa ligada ao cromossomo X (KÜPPERS, 2005).

> Agentes infecciosos

- *Epstein-Barr*: tem a capacidade de infectar linfócitos B, originando clones neoplásicos (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; ULCICKAS YOOD; QUESENBERRY JR.; GUO *et al.* 2007).
- HTLV-1: é um retrovírus (vírus de RNA), que infecta as células T maduras (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; ULCICKAS YOOD; QUESENBERRY JR.; GUO *et al.* 2007).
- *H. Pylori*: a bactéria induz o aparecimento de LNH devido à lesão que causa na mucosa gástrica do estômago, facilitando a implantação de linfomas do tipo MALT (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; ULCICKAS YOOD; QUESENBERRY JR.; GUO *et al.* 2007).
- Herpes 8: está relacionada ao sarcoma de Kaposi (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; ULCICKAS YOOD; QUESENBERRY JR.; GUO *et al.* 2007).

> Doenças autoimunes

- Síndrome de Sjögren: os pacientes são 40 vezes mais suscetíveis de desenvolver LNH quando apresentam a síndrome relacionada. O linfoma é do tipo MALT (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; EKSTRÖM SMEDBY; VAJDIC; FALSTER *et al.*, 2008; GOLDIN; LANDGREN, 2009; ANDERSON; GADALLA; MORTON *et al.* 2009).
- Tireoidite de Hashimoto: relacionada aos linfomas do tipo MALT (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; EKSTRÖM SMEDBY; VAJDIC; FALSTER *et al.*, 2008; GOLDIN; LANDGREN, 2009; ANDERSON; GADALLA; MORTON *et al.* 2009).

Além disso, também encontramos obesidade e exposição a pesticidas agrícolas e a corantes capilares (FRUMKIN, 2003; ZHANG; SANJOSE; BRACCI *et al.*, 2008; ERIKSSON; HARDELL; CARLBERG; AKERMAN, 2008; AGOPIAN; NAVARRO; GAC *et al.*, 2009; LUO; ZHOU; TAO *et al.*, 2016).

CLASSIFICAÇÃO

Atualmente, dividem-se os linfomas em neoplasias de células B, que são o tipo mais comum, e neoplasias de células T e NK (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Quadro 1 – Classificação dos linfomas não Hodgkin

Neoplasias de Células B Maduras	Neoplasias de Células T e NK Maduras
Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Células Pequenas	Leucemia Prolinfocítica de Células T
Leucemia Prolinfocítica de Células B	Leucemia de Linfócitos T Grandes e Granulados

continua...

Neoplasias de Células B Maduras	Neoplasias de Células T e NK Maduras
Linfoma Esplênico da Zona Marginal	Leucemia / Linfoma de Células T do Adulto
Leucemia de Células Pilosas (<i>Hairy Cell Leukemia</i>)	Linfoma Extranodal de Células NK/T, Tipo Nasal
Linfoma Linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström)	Linfoma de Células T Associado à Enteropatia
Doenças de Cadeias Pesadas	Micose Fungoide
Mieloma Plasmocítico (Mieloma Múltiplo)	Síndrome de Sézary
Plasmocitoma	Linfoma de Células T Periféricas
Linfoma Extranodal da Zona Marginal de Tecido Linfoide Associado à Mucosa (MALT)	Linfoma Angioimunoblástico de Células T
Linfoma Folicular	Linfoma Anaplástico de Células Grandes, ALK-Positivo
Linfoma de Células do Manto	
Linfoma Difuso de Células B Grandes	
Linfoma de Burkitt	

Fonte: Adaptado de Hoffbrand e Moss (2013).

ASPECTOS CLÍNICOS

A adenomegalia periférica não dolorosa é a manifestação inicial em dois terços dos pacientes. As cadeias mais acometidas são: cervicais, supraclaviculares ou inguinais. Porém, temos um padrão de acometimento dos LNH: o anel de Waldeyer (amígdalas palatinas, faríngeas, lingual e adenoide), os linfonodos epitrocleares e os abdominais (mesentéricos e retroperitoneais) (KRIKORIAN; PORTLOCK; COONEY; ROSENBERG, 1980; MOORMEIER; WILLIAMS; GOLOMB, 1990).

O acometimento mediastinal se apresenta como tosse seca, desconforto torácico e síndrome de compressão da veia cava superior (FILLY; BLAND; CASTELLINO, 1976; VIALA; BÉHIN; MAISONOBE *et al.*, 2008; GRAUS; ARIÑO; DALMAU, 2014).

As características de apresentação das linfadenomegalias se diferem em cada tipo de linfoma. Nos LNH insidiosos, o aparecimento costuma ser mais lento, apresentando regressão em alguns períodos. Já nos LNH agressivos, o surgimento é rápido (KRIKORIAN; PORTLOCK; COONEY; ROSENBERG, 1980; MOORMEIER; WILLIAMS; GOLOMB, 1990).

Os chamados “sintomas B” (febre > 38°C, sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos seis meses) são encontrados em 40% dos pacientes. Uma característica encontrada em associação com os sintomas B é a velocidade de aparecimento tumoral, ou seja, quanto mais rápido o surgimento do tumor, maior a chance de desenvolver os sintomas B (ANDERSON; CHABNER; YOUNG *et al.*, 1982). Pode haver queixas de fadiga, mal-estar e prurido (ANDERSON; CHABNER; YOUNG *et al.*, 1982). O derrame pleural ocorre em 10% dos casos (FILLY; BLAND; CASTELLINO, 1976). Além disso, pode haver comprometimento extranodal, principalmente do trato gastrointestinal (que pode ser o sítio primário), dos testículos (principalmente em idosos), da medula óssea, do fígado e da pele, o qual se manifesta como micose fungoide (ANDERSON; CHABNER; YOUNG *et al.*, 1982).

DIAGNÓSTICO

Deverá ser realizado por meio de biópsia excisional; entretanto, em condições de emergência ou de fragilidade clínica, a biópsia por *core* poderá ser a escolhida (HEHN; GROGAN; MILLER, 2004; FLORENTINE; STAYMATES; RABADI *et al.*, 2006; HUNTER; SAMIR; EISNER *et al.*, 2006).

O objetivo da biópsia excisional é que seja retirado material suficiente para análise anatomopatológica, imuno-histoquímica e, também, citogenética (HEHN; GROGAN; MILLER, 2004; FLORENTINE; STAYMATES; RABADI *et al.*, 2006; HUNTER; SAMIR; EISNER *et al.*, 2006).

ESTADIAMENTO

Deve ser feito inicialmente por meio de anamnese e exame físico detalhados. A avaliação laboratorial deve abranger hemograma completo, triagem bioquímica com níveis de lactato desidrogenase, albumina, transaminase glutâmico-oxalacética, transaminase glutâ-

mico pirúvica, sorologias para HIV, hepatite B e C e microglobulina- β 2 (BLOOMFIELD; MCKENNA; BRUNNING, 1976; CONLAN; ARMITAGE; BAST; WEISENBURGER, 1991; D'ADDARIO; DIETERLE; TORHORST *et al.*, 2003).

Os exames de imagem que devem ser realizados são: radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve e tomografia por emissão de pósitrons (CHESON; FISHER; BARRINGTON *et al.*, 2014; BARRINGTON; MIKHAEEL; KOSTAKOGLU *et al.*, 2014). Em alguns casos, são necessárias biópsias adicionais em locais suspeitos caso eles modifiquem a terapia (CHESON; FISHER; BARRINGTON *et al.*, 2014). Após a realização dos devidos exames, deve-se encaixar o paciente na classificação de Ann Arbor (Quadro 2) (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Quadro 2 – Classificação de Ann Arbor

I	Envolvimento de apenas uma região linfonodal (I), ou um único órgão, ou localização extralinfáticos (I ^e).
II	Comprometimento de duas ou mais regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma (II) ou comprometimento localizado de um órgão ou sítio extralinfático e uma ou mais regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma (II ^e).
III	Comprometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III), o qual pode ser acompanhado também pelo comprometimento localizado de um órgão, ou sítio extralinfático (III ^e), ou pelo comprometimento do baço (III ^a), ou ambos (III ^{ae}).
IV	Comprometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou tecidos extralinfáticos, com ou sem a presença de linfonodo aumentado.
A	Sem sintomas "B".
B	Perda de peso inexplicável $\geq 10\%$ do peso corpóreo há seis meses, febre não esclarecida $> 38^{\circ}$ C ou sudorese noturna.

Fonte: Adaptado de German Hodgkin Study Group (2018c).

PROGNÓSTICO

1. O prognóstico depende muito do tipo histológico do LNH e também do IPI (*International Prognostic Index*), que levam em consideração os seguintes fatores (ZIEPERT; HASENCLEVER; KUHNT *et al.*, 2010):

- Idade > 60 anos;
- LDH elevado;
- *Status performance* ≥ 2
- Estágio clínico Ann Harbor III ou IV;
- Acometimento extranodal >1.

» Baixo risco: nenhum ou apenas um fator de risco. Apresenta resposta completa em 87% dos casos e sobrevida em cinco anos de 73%.

» Risco intermediário baixo: dois fatores de risco. Apresenta resposta completa em 67% dos casos e sobrevida em cinco anos de 51%.

» Risco intermediário alto: três fatores de risco. Apresenta resposta completa em 55% dos casos e sobrevida em cinco anos de 43%.

» Risco alto: quatro fatores de risco. Apresenta resposta completa em 44% dos casos e sobrevida em cinco anos de 26% (ZIEPERT; HASENCLEVER; KUHNT *et al.*, 2010).

SUBTIPOS ESPECÍFICOS DE LINFOMAS NÃO HODGKIN

LINFOMAS B INDOLENTES

LINFOMA FOLICULAR

Corresponde a 70% dos linfomas de células B indolentes e, por isso, é o segundo LNH mais comum (MORTON; WANG; DEVESA *et*

al., 2006; SANT; ALLEMANI; TEREANU *et al.*, 2010). É mais prevalente na faixa etária dos 60 anos e no sexo feminino (A CLINICAL..., 1997; JUNLÉN; PETERSON; KIMBY *et al.*, 2015). A linfadenomegalia tem início insidioso e os períodos de remissão são muito comuns, sendo mais acometidos os linfonodos cervicais, supraclaviculares, axilares e inguinais (ANDERSON; CHABNER; YOUNG *et al.*, 1982; SOLAL-CÉLIGNY; ROY; COLOMBAT *et al.*, 2004; MARTIN; WEISENBURGER; CHAN *et al.*, 1995; FERNÁNDEZ DE LARREA; MARTÍNEZ-POZO; MERCADAL *et al.*, 2011; RASMUSSEN; COUPLAN; FINGER *et al.*, 2014). A hepatoesplenomegalia ocorre em metade dos casos (SOLAL-CÉLIGNY; ROY; COLOMBAT *et al.*, 2004; MARTIN; WEISENBURGER; CHAN *et al.*, 1995; FERNÁNDEZ DE LARREA; MARTÍNEZ-POZO; MERCADAL *et al.*, 2011; RASMUSSEN; COUPLAN; FINGER *et al.*, 2014). Há envolvimento medular em 60-70% dos casos, com aparecimento de linfócitos neoplásicos no sangue periférico (CANIONI; BRICE; LEPAGE *et al.*, 2004).

> **Histopatologia**

Esse linfoma tem aspecto de uma infiltração linfocítica de padrão folicular (SWERDLOW; CAMPO; HARRIS *et al.*, 2008). É composto por uma mistura de centrócitos e centroblastos, cujo primeiro é prevalente (SWERDLOW; CAMPO; HARRIS *et al.*, 2008). De acordo com a presença de tais células, temos uma classificação (HARRIS; JAFFE; DIEBOLD *et al.*, 1999; MANN; BERARD, 1983; HARRIS; JAFFE; STEIN *et al.*, 1984; OTT; KATZENBERGER; LOHR *et al.*, 2002):

- » GRAU 1: folicular centrocítico (0-5 centroblastos por campo).
- » GRAU 2: folicular misto (6-15 centroblastos por campo).
- » GRAU 3: folicular de grandes células (mais de 15 centroblastos por campo).

> **Imunofenotipagem**

Expressa os marcadores do tipo CD10 e CD43, além dos marcadores universais de linfócitos B (CD19, CD20 e CD79) (BARRY; JAFFE; KINGMA *et al.*, 2002; FLENGHI; BIGERNA; FIZZOTTI *et al.*, 1996).

> **Citogenética**

A translocação do t(14;18) está presente em 85% dos casos (KORSMEYER, 1992).

> **Tratamento**

Pelo surgimento insidioso dos linfomas indolentes e por apresentarem um menor potencial curativo, o princípio terapêutico consiste em garantir uma boa qualidade de vida ao paciente e iniciar a quimioterapia quando: sintomático, presença de massa bulky, esplenomegalia, risco compressivo, citopenias autoimunes, comprometimento medular, progressão. Para a doença localizada, a radioterapia é uma opção terapêutica (FRIEDBERG; TAYLOR; CERHAN *et al.*, 2009; MARTIN; BYRTEK; DAWSON *et al.*, 2013; ARDESHNA; QIAN; SMITH *et al.*, 2014).

LINFOMAS B AGRESSIVOS

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)

Corresponde a mais de 90% dos linfomas agressivos e a 30% de todos os LNH (VAN LEEUWEN; TURNER; JOSKE *et al.*, 2014; SMITH; HOWELL; PATMORE *et al.*, 2011; SHIRLEY; SAYEED; BARNES *et al.*, 2013). É derivado dos linfócitos B que já tiveram contato antigênico (VAN LEEUWEN; TURNER; JOSKE *et al.*, 2014; SMITH; HOWELL; PATMORE *et*

al., 2011; SHIRLEY; SAYEED; BARNES *et al.*, 2013). É representado pelos centroblastos (VAN LEEUWEN; TURNER; JOSKE *et al.*, 2014; SMITH; HOWELL; PATMORE *et al.*, 2011; SHIRLEY; SAYEED; BARNES *et al.*, 2013). A faixa etária mais prevalente varia entre 40-70 anos, com um predomínio discreto no sexo masculino (VAN LEEUWEN; TURNER; JOSKE *et al.*, 2014; SMITH; HOWELL; PATMORE *et al.*, 2011; SHIRLEY; SAYEED; BARNES *et al.*, 2013). Manifesta-se, geralmente, com acometimento de linfonodos cervicais ou abdominais (HUI; PROCTOR; DONALDSON *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; A CLINICAL..., 1997). Em 40% dos casos, teremos o acometimento extranodal na apresentação, principalmente em órgãos gastrointestinais (estômago, delgado ou cólon) (HUI; PROCTOR; DONALDSON *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; A CLINICAL..., 1997). Sintomas B aparecem em aproximadamente 40% dos casos (HUI; PROCTOR; DONALDSON *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; A CLINICAL..., 1997). O envolvimento extranodal no decorrer da doença é observado em 70% dos casos (HUI; PROCTOR; DONALDSON *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; A CLINICAL..., 1997). A medula óssea encontra-se infiltrada em apenas 10-20% dos casos, diferente dos LNH indolentes, cuja infiltração medular ocorre na maioria dos casos (SEHN; SCOTT; CHHANABHAI *et al.*, 2011). O IPI pode ser alto devido ao LDH estar elevado e pelo acometimento extranodal (A CLINICAL..., 1997; SEHN; SCOTT; CHHANABHAI *et al.*, 2011).

> **Histopatologia**

Apresenta-se como uma infiltração linfocítica difusa (DE PAEPE; ACHTEN; VERHOEF *et al.*, 2005). Os linfócitos são centroblastos típicos, apresentando um núcleo grande com três ou mais nucléolos (DE PAEPE; ACHTEN; VERHOEF *et al.*, 2005). Imunoblastos podem ser observados (DE PAEPE; ACHTEN; VERHOEF *et al.*, 2005).

> Imunofenotipagem

Possui o marcador CD45 expresso, além dos marcadores universais dos linfócitos B (CD19, CD20, CD79), sendo negativo para CD10, CD5 e CD23 (OTTENSMEIER; STEVENSON, 2000; SLACK; STEIDL; SEHN; GASCOYNE, 2014) e LKLK.

> Tratamento

A escolha do tratamento será guiada pelo estadiamento, fatores prognósticos e *status* performance do paciente. Diferente dos linfomas indolentes, o objetivo dos linfomas agressivos é atingir a cura (MILLER, 2004; BALLONOFF; RUSTHOVEN; SCHWER *et al.*, 2008). Para a doença localizada, pode-se iniciar com quimioterapia seguida ou não de radioterapia (MILLER, 2004; BALLONOFF; RUSTHOVEN; SCHWER *et al.*, 2008). Nos casos avançados, usamos o tratamento isolado com quimioterapia (MILLER, 2004; BALLONOFF; RUSTHOVEN; SCHWER *et al.*, 2008).

LINFOMAS B ALTAMENTE AGRESSIVOS

LINFOMA DE BURKITT

É o segundo linfoma mais comum da criança, com 30% de todos os casos, e o segundo mais comum em pacientes adultos portadores de HIV. É altamente agressivo, com crescimento tumoral rápido e acometimento extranodal, porém possui chances de cura com a poliquimioterapia. Divide-se em forma esporádica, forma endêmica africana e forma em pacientes HIV positivos. Evolui com massa de crescimento rápido, sintomática, e com manifestações compressivas e LDH elevado. A chance de cura é de 60% (MAGRATH, 2012; MORTON; WANG; DEVESA *et al.*, 2006; GUECH-ONGEY; SIMARD; ANDERSON *et al.*, 2010).

A forma esporádica possui idade média de apresentação de três anos, com prevalência em sexo masculino (3:1). Associado à doença extranodal abdominal, acomete o trato gastrointestinal, em especial a região ileocecal. As manifestações clínicas são dor abdominal, ascite e massa abdominal palpável. Também podem ocorrer anorexia, náuseas, vômitos, alteração do hábito intestinal e sangramentos. Rins (massa renal), SNC (meningite linfomatosa), a medula óssea e as gônadas também podem ser acometidos. Sintomas B são incomuns e possuem pouca associação com o vírus *Epstein Barr* (MORTON; WANG; DEVESA *et al.*, 2006; SANT; ALLEMANI; TEREANU *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; LAURINI; PERRY; BOILESEN *et al.*, 2012).

O linfoma de Burkitt Símile é uma variante histologia do linfoma de Burkitt, predominante em adultos com idade média de 55 anos. Manifesta-se com acometimento linfonodal da nasofaringe, do trato gastrointestinal, da medula óssea e do SNC (MORTON; WANG; DEVESA *et al.*, 2006; SANT; ALLEMANI; TEREANU *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; LAURINI; PERRY; BOILESEN *et al.*, 2012).

> Tratamento

Mesmo esquema para o tratamento de LLA, com profilaxia no SNC, após indução da remissão (MORTON; WANG; DEVESA *et al.*, 2006; SANT; ALLEMANI; TEREANU *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; LAURINI; PERRY; BOILESEN *et al.*, 2012).

LINFOMA DE HODGKIN

DEFINIÇÃO

Neoplasia linfoide de origem B composta por células de Hodgkin-Reed-Sternberg. As células HRS são características da doença,

porém não fazem o diagnóstico sozinhas, pois outras doenças podem apresentar células gigantes semelhantes. Representa 1% de todas as neoplasias e 30% de todos os linfomas. É curável em 75% dos casos (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017; RIES; KOSARY; HANKEY *et al.*, 1997).

EPIDEMIOLOGIA

Possui dois picos de incidência: o primeiro entre 20-30 anos, e o segundo entre 50-60 anos. Há predomínio entre o sexo masculino (1,3:1) (HOFFBRAND; MOSS, 2013). Esse tipo de linfoma possui alta chance de cura (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

CLASSIFICAÇÃO

O tipo esclerose nodular é o mais comum (70%). Ele acomete mais o sexo feminino. Manifesta-se, geralmente, com adenopatia cervical e/ou mediastinal assintomática em mulheres ou homens jovens. Possui bom prognóstico (LUKES; BUTLER, 1966; LUKES; BUTLER; HICKS, 1966).

O tipo celularidade mista é o segundo mais comum (25%), prevalente em adultos masculinos e crianças. Em relação ao tipo anterior, os sintomas B são mais frequentes, e no momento do diagnóstico ele costuma estar mais avançado. O acometimento abdominal é bastante comum. Está associado ao vírus *Epstein Barr* (em 70% dos casos) e é o subtipo mais comum relacionado a pacientes HIV positivos (LUKES; BUTLER; HICKS, 1966). O tipo rico em linfócitos está presente em apenas 5% dos casos e possui o melhor prognóstico (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

O tipo de pleção linfocitácia é o menos comum e de pior prognóstico. Altamente agressivo e rapidamente fatal, apresenta-se com quadros de febre, pancitopenia, linfocitopenia e alterações hepáticas.

Mais prevalente em idosos, em HIV positivos e está associado ao vírus *Epstein Barr* (NEIMAN; ROSEN; LUKES, 1973; LUKES; BUTLER; HICKS, 1966; KLIMM; FRANKLIN; STEIN *et al.*, 2011).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Sua manifestação mais frequente é a adenomegalia. Os linfonodos acometidos são geralmente móveis e de consistência elástica, maiores que 1,5-2 cm e persistentes. Em decorrência da fibrose, podem se encontrar endurecidos (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

As cadeias cervicais e a supraclavicular são as mais acometidas. Esse acometimento ocorre de maneira centrípeta (diferente do LNH) e, em 90% dos casos, por contiguidade (PETERS; ALISON; BUSH, 1966; KAPLAN, 1980).

Pode haver esplenomegalia devido ao baço ser considerado um órgão linfoide. Os sintomas B (febre persistente de > 38°C, sudorese noturna e perda ponderal de >10% do peso) também podem estar presentes (CHESON; FISHER; BARRINGTON *et al.*, 2014). A febre de Pel-Ebstein é bastante sugestiva do linfoma: dias de febre alta, alternado com dias sem febre (GOOD; DINUBILE, 1995). Outros sintomas podem incluir prurido e dor nos linfonodos, desencadeados pela ingestão de bebidas alcoólicas (BOBROVE, 1983). É um importante diagnóstico diferencial das adenomegalias periféricas cervicais e das massas mediastinais (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Geralmente há achados inespecíficos, como anemia normocítica e normocrômica, leucocitose, linfopenia, monocitose, eosinofilia e trombocitose (HOFFBRAND; MOSS, 2013). O VHS, o LDH sérico e os níveis de beta2-microglobulina estão elevados, especialmente em estágios mais avançados, podendo ser usados como fatores prognósticos e no acompanhamento do tratamento (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito por meio do histopatológico dos linfomas acometidos. Para isso, o linfonodo deve ser totalmente retirado e uma biópsia de tecido é necessária para a confirmação e o diagnóstico final. Em casos duvidosos, procede-se à imuno-histoquímica, que irá trazer o padrão CD15, CD30 (WU; THOMAS; FROMM, 2016; VON WASIELEWSKI; MENGEL; FISCHER *et al.*, 1997).

ESTADIAMENTO

O prognóstico e o tratamento estão intimamente ligados ao estadiamento (GERMAN HODGKIN STUDY GROUP, 2018c), que é feito conforme a Classificação de Ann Arbor, descrita no Quadro 2.

FATORES DE RISCO

Com base nos critérios estabelecidos pelo *German Hodgkin Study Group* (GHSg), o sistema de classificação do grupo de risco divide-se em: Primeiros Estágios, Etapas Intermediárias e Etapas Avançadas (GERMAN HODGKIN STUDY GROUP, 2018c).

Conforme o GHSg, os fatores de risco são: massa medistinal superior a um terço do diâmetro torácico, doença extranodal, envolvimento de três ou mais áreas nodais; VHS maior ou igual a 50mm/h (se sintomas B ausentes) ou maior ou igual a 30mm/h (se sintomas B presentes) (GERMAN HODGKIN STUDY GROUP, 2018c).

Primeiros estágios:

- IA ou IB e IIA ou IIB de acordo com Ann Arbor sem fatores de risco.

Etapas intermediárias:

- IA ou IB e IIA com um ou mais fatores de risco;

- IIB se uma alta ESR e/ou se três ou mais áreas de linfonodos estão envolvidas como fatores de risco presentes.

Etapas avançadas:

- IIB se a doença for extranodal (lesões E) e/ou se uma grande massa mediastinal estiver presente como fator de risco;
- Fase IIIA ou IIIB;
- Estágio IVA ou IVB (GERMAN HODGKIN STUDY GROUP, 2018c).

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A escolha do tratamento deve levar em conta o estágio da doença, o estado clínico do paciente e a presença de outras patologias associadas (CARBONE; KAPLAN; MUSSHOF *et al.*, 1971). Nos pacientes com doença localizada, usa-se quimioterapia associada ou não à radioterapia, dependendo do estadiamento. Nos pacientes com doença avançada, o tratamento de base é quimioterápico. Nos pacientes com doença refratária ou recorrente, utiliza-se quimioterapia de resgate, seguida de transplante autólogo (MOSKOWITZ; NADEMANEE; MASSZI *et al.*, 2015).

O *German Hodgkin Study Group* define o prognóstico favorável como: pacientes com não mais do que dois sítios da doença; sem extensão extranodal; nenhuma massa mediastinal medindo um terço do diâmetro torácico máximo ou maior e VHS inferior a 50mm/h (inferior a 30 mm/h se os sintomas B estiverem presentes) (ENGERT; PLÜTSCHOW; EICH *et al.*, 2010).

A Doença de Hodgkin possui alta letalidade se não houver tratamento. No entanto, com a terapia disponibilizada atualmente e dependendo do estadiamento, o linfoma possui grandes chances de cura (CARBONE; KAPLAN; MUSSHOF *et al.*, 1971).

REFERÊNCIAS

- A CLINICAL evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. **Blood**, v. 89, n. 11, p. 3909-3918, 1997.
- AGOPIAN, J.; NAVARRO, J. M.; GAC, A. C. *et al.* Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. **J. Exp. Med.**, v. 206, p. 1473, 2009.
- ANDERSON, L. A.; GADALLA, S.; MORTON, L. M. *et al.* Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. **Int. J. Cancer**, v. 125, p. 398, 2009.
- ANDERSON, T.; CHABNER, B. A.; YOUNG, R. C. *et al.* Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. **Cancer**, v. 50, p. 2699, 1982.
- ARDESHNA, K. M.; QIAN, W.; SMITH, P. *et al.* Rituximab versus watch-and-wait approach in patients with asymptomatic and non-bulky follicular lymphoma: an open randomized phase 3 study. **Lancet Oncol.**, v. 15, p. 424, 2014.
- ARMITAGE, J. O.; WEISENBURGER, D. D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of major histological subtypes. Non-Hodgkin lymphoma classification design. **J. Clin. Oncol.**, v. 16, p. 2780, 1998.
- ARMITAGE, J. O.; GASCOYNE, R. D.; LUNNING, M. A.; CAVALLI, F. Non-Hodgkin Lymphoma. **Lancet**, v. 390, p. 298-310, 2017.
- ARVEY, A.; OJESINA, A. I.; PEDAMALLU, C. S. *et al.* The tumor virus landscape of AIDS-related lymphomas. **Blood**, v. 125, p. e14, 2015.
- BALLONOFF, A.; RUSTHOVEN, K. E.; SCHWER, A. *et al.* Outcomes and effect of radiotherapy in patients with stage I or II diffuse large B-cell

lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 72, p. 1465, 2008.

BARRINGTON, S. F.; MIKHAEEL, N. G.; KOSTAKOGLU, L. *et al.* Role of imaging in the assessment of lymphoma staging and response: consensus of the Working Group of the International Conference on Imaging of Malignant Lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, v. 32, p. 3048, 2014.

BARRY, T. S.; JAFFE, E. S.; KINGMA, D. W. *et al.* CD5+ follicular lymphoma: a clinicopathologic study of three cases. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 118, p. 589, 2002.

BLOOMFIELD, C. D.; MCKENNA, R. W.; BRUNNING, R. D. Significance of hematological parameters in non-Hodgkin's lymphomas. **Br. J. Haematol.**, v. 32, p. 41, 1976.

BOBROVE, A. M. Alcohol-related pain and Hodgkin's disease. **West J. Med.**, v. 138, p. 874, 1983.

CANIONI, D.; BRICE, P.; LEPAGE, E. *et al.* Bone marrow histological patterns can predict survival of patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. **Br. J. Haematol.**, v. 126, p. 364, 2004.

CARBONE, A.; TIRELLI, U.; GLOGHINI, A. *et al.* Human immunodeficiency virus-associated systemic lymphomas may be subdivided into two main groups according to Epstein-Barr viral latent gene expression. **J. Clin. Oncol.**, v. 11, p. 1674, 1993.

CARBONE, P. P.; KAPLAN, H. S.; MUSSHOF, K. *et al.* Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer Res.**, v. 31, p. 1860, 1971.

CHESON, B. D.; FISHER, R. I.; BARRINGTON, S. F. *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and

non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **J. Clin. Oncol.**, v. 32, p. 3059, 2014.

CLARKE, C. A.; MORTON, L. M.; LYNCH, C. *et al.* Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. **Br. J. Cancer**, v. 109, p. 280, 2013.

CONLAN, M. G.; ARMITAGE, J. O.; BAST, M.; WEISENBURGER, D. D. Clinical significance of haematological parameters in non-Hodgkin's lymphoma in diagnosis. **Cancer**, v. 67, p. 1389, 1991.

D'ADDARIO, G.; DIETERLE, A.; TORHORST, J. *et al.* HIV testing and newly diagnosed malignant lymphomas. The SAKK 96/90 registration study. **Leuk Linfoma**, v. 44, p. 133, 2003.

DE PAEPE, P.; ACHTEN, R.; VERHOEF, G. *et al.* Large cleaved and immunoblastic lymphoma may represent two distinct clinicopathologic entities within the group of diffuse large B-cell lymphomas. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, p. 7060, 2005.

EKSTRÖM SMEDBY, K.; VAJDIC, C. M.; FALSTER, M. *et al.* Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis with in the Inter Lymph Consortium. **Blood**, v. 111, p. 4029, 2008.

ENGERT, A.; PLÜTSCHOW, A.; EICH, H. T. *et al.* Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. **N. Engl. J. Med.**, v. 363, p. 640, 2010.

ERIKSSON, M.; HARDELL, L.; CARLBERG, M.; AKERMAN, M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. **Int. J. Cancer**, v. 123, p. 1657, 2008.

FALLAH, M.; LIU, X.; JI, J. *et al.* Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. **Ann. Oncol.**, v. 25, p. 2025, 2014.

- FERNÁNDEZ DE LARREA, C.; MARTÍNEZ-POZO, A.; MERCADAL, S. *et al.* Initial features and outcome of cutaneous and non-cutaneous primary extranodal follicular lymphoma. **Br. J. Haematol.**, v. 153, p. 334, 2011.
- FILLY, R.; BLAND, N.; CASTELLINO, R. A. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. **Radiologia**, v. 120, p. 277, 1976.
- FLENGHI, L.; BIGERNA, B.; FIZZOTTI, M. *et al.* Monoclonal antibodies PG-B6a and PG-B6p recognize, respectively, a highly conserved and a formol-resistant epitope on the human BCL-6 protein amino-terminal region. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 148, p. 1543, 1996.
- FLORENTINE, B. D.; STAYMATES, B.; RABADI, M. *et al.* The reliability of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. **Cancer**, v. 107, p. 406, 2006.
- FRIEDBERG, J. W.; TAYLOR, M. D.; CERHAN, J. R. *et al.* Linfoma folicular nos Estados Unidos: primeiro relato do estudo nacional LymphoCare. **J. Clin. Oncol.**, v. 27, p. 1202, 2009.
- FRUMKIN, H. Agent Orange and cancer: an overview for clinicians. **C. A. Cancer J. Clin.**, v. 53, p. 245, 2003.
- GERMAN HODGKIN STUDY GROUP. **Disease Stages and Risk Factors.** Hodgkin Lymphoma. [S.l.: s.n.], 2018c.
- GOLDIN, L. R.; LANDGREN, O. Autoimmunity and lymphomagenesis. **Int. J. Cancer**, v. 124, p. 1497, 2009.
- GOOD, G. R.; DINUBILE, M. J. Images in clinical medicine. Cyclic fever in Hodgkin's disease (Pel-Ebstein fever). **N. Engl. J. Med.**, v. 332, p. 436, 1995.

GRAUS, F.; ARIÑO, H.; DALMAU, J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. **Blood**, v. 123, p. 3230, 2014.

GUECH-ONGEY, M.; SIMARD, E. P.; ANDERSON, W. F. *et al.* AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? **Blood**, v. 116, p. 5600, 2010.

HAMILTON-DUTOIT, S. J.; REA, D.; RAPHAEL, M. *et al.* Epstein-Barr virus-latent gene expression and tumor cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. Correlation of lymphoma phenotype with three distinct patterns of viral latency. **Am. J. Pathol.**, v. 143, p. 1072, 1993.

HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; DIEBOLD, J. *et al.* Classification of the World Health Organization of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: report of the meeting of the Clinical Advisory Committee - Airlie House, Virginia, Novembro de 1997. **J. Clin. Oncol.**, v. 17, p. 3835, 1999.

HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; STEIN, H. *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. **Sangue**, v. 84, p. 1361, 1984.

HEHN, S. T.; GROGAN, T. M.; MILLER, T. P. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, p. 3046, 2004.

HOFFBRAND, V.; MOSS, P. **Fundamentos em Hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HUI, D.; PROCTOR, B.; DONALDSON, J. *et al.* Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. **Leuk Lymphoma**, v. 51, p. 1658, 2010.

HUNTER, S.; SAMIR, A.; EISNER, B. *et al.* Diagnosis of renal lymphoma by percutaneous image guided biopsy: experience with 11 cases. **J. Urol.**, v. 176, p. 1952, 2006.

JUNLÉN, H. R.; PETERSON, S.; KIMBY, E. *et al.* Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. **Leukemia**, v. 29, p. 668, 2015.

KAPLAN, H. S. **Hodgkin's Disease**. 2nd ed. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.

KERSTEN, M. J.; KLEIN, M. R.; HOLWERDA, A. M. *et al.* Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cell responses in HIV-1 infection: different kinetics in patients progressing to opportunistic infection or non-Hodgkin's lymphoma. **J. Clin. Invest.**, v. 99, p. 1525, 1997.

KLIMM, B.; FRANKLIN, J.; STEIN, H. *et al.* Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. **J. Clin. Oncol.**, v. 29, p. 3914, 2011.

KORSMEYER, S. J. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. **Blood**, v. 80, p. 879, 1992.

KRIKORIAN, J. G.; PORTLOCK, C. S.; COONEY, P.; ROSENBERG, S. A. Spontaneous regression of non-Hodgkin's lymphoma: a report of nine cases. **Cancer**, v. 46, p. 2093, 1980.

KÜPPERS, R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. **Nat. Rev. Cancer**, v. 5, p. 251, 2005.

LARSSON, S. C.; WOLK, A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. **Eur. J. Cancer**, v. 47, p. 2422, 2011.

LAURINI, J. A.; PERRY, A. M.; BOILESEN, E. *et al.* Classification of non-Hodgkin's lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. **Blood**, v. 120, p. 4795, 2012.

LUKES, R. J.; BUTLER, J. J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. **Cancer Res.**, v. 26, p. 1063, 1966.

LUKES, R.; BUTLER, J.; HICKS, E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. **Cancer**, v. 19, p. 317, 1966.

LUO, D.; ZHOU, T.; TAO, Y. *et al.* Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. **Sci. Rep.**, v. 6, p. 25768, 2016.

MAGRATH, I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. **Br. J. Haematol.**, v. 156, p. 744, 2012.

MANN, R. B.; BERARD, C. W. Criteria for cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. **Hematol. Oncol.**, v. 1, p. 187, 1983.

MARTIN, A. R.; WEISENBURGER, D. D.; CHAN, W. C. *et al.* Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. **Blood**, v. 85, p. 3671, 1995.

MARTIN, P.; BYRTEK, M.; DAWSON, K. *et al.* Delivery schedules of chemoimmunotherapy for patients with follicular lymphoma in the United States: results from the National LymphoCare Study. **Cancer**, v. 119, p. 4129, 2013.

MILLER, T. P. The limits of limited stage lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, p. 2982, 2004.

MOORMEIER, J. A.; WILLIAMS, S. F.; GOLOMB, H. M. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. **Semin. Oncol.**, v. 17, p. 43, 1990.

MORTON, L. M.; WANG, S. S.; DEVESA, S. S. *et al.* Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. **Blood**, v. 107, p. 265, 2006.

MOSKOWITZ, C. H.; NADEMANEE, A.; MASSZI, T. *et al.* Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**, v. 385, p. 1853, 2015.

MÜLLER, A. M.; IHORST, G.; MERTELSMANN, R.; ENGELHARDT, M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. **Ann. Hematol.**, v. 84, p. 1, 2005.

NEIMAN, RS.; ROSEN, P. J.; LUKES, R. J. Lymphocyte-depletion Hodgkin's disease. A clinicopathological entity. **N. Engl. J. Med.**, v. 288, p. 751, 1973.

OMETTO, L.; MENIN, C.; MASIERO, S. *et al.* Molecular profile of Epstein-Barr virus in human immunodeficiency virus type 1-related lymphadenopathies and lymphomas. **Blood**, v. 90, p. 313, 1997.

OTT, G.; KATZENBERGER, T.; LOHR, A. *et al.* Cytomorphological, immunohistochemical and cytogenetic profile of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. **Sangue**, v. 99, p. 3806, 2002.

OTTENSMEIER, C. H.; STEVENSON, F. K. Isotype switch variants reveal clonally related subpopulations in diffuse large B-cell lymphoma. **Blood**, v. 96, p. 2550, 2000.

PETERS, M. V.; ALISON, R. E.; BUSH, R. S. Natural history of Hodgkin's disease as related to staging. **Cancer**, v. 19, p. 308, 1966.

RASMUSSEN, P. K.; COUPLAND, S. E.; FINGER, P. T. *et al.* Ocular adnexal follicular lymphoma: a multicenter international study. **JAMA Ophthalmol.**, v. 132, p. 851, 2014.

RIES, L. A.; KOSARY, C. L.; HANKEY, B. F. *et al.* (Eds). **SEER cancer statistics review: 1973-1994**. NIH publ. 97-2789. Bethesda: National Cancer Institute, 1997.

SANT, M.; ALLEMANI, C.; TEREANU, C. *et al.* Incidence of hematological malignancies in Europe by morphological subtype: HAEMACARE project results. **Blood**, v. 116, p. 3724, 2010.

SEHN, L. H.; SCOTT, D. W.; CHHANABHAI, M. *et al.* Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. **J. Clin. Oncol.**, v. 29, p. 1452, 2011.

SHIRLEY, M. H.; SAYEED, S.; BARNES, I. *et al.* Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. **Br. J. Haematol.**, v. 163, p. 465, 2013.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. **CA Cancer J. Clin.**, v. 67, p. 7, 2017.

SLACK, G. W.; STEIDL, C.; SEHN, L. H.; GASCOYNE, R. D. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. **Br. J. Haematol.**, v. 167, p. 608, 2014.

SMITH, A.; HOWELL, D.; PATMORE, R. *et al.* Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. **Br. J. Cancer**, v. 105, p. 1684, 2011.

SOLAL-CÉLIGNY, P.; ROY, P.; COLOMBAT, P. *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index. **Blood**, v. 104, p. 1258, 2004.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L. *et al.* (Eds.). **World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Lyon, France: IARC Press, 2008.

ULCICKAS YOOD, M.; QUESENBERRY JR., C. P.; GUO, D. *et al.* Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. **Hepatology**, v. 46, n. 1, p. 107-112, 2007.

VAN LEEUWEN, M. T.; TURNER, J. J.; JOSKE, D. J. *et al.* Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. **Int. J. Cancer**, v. 135, p. 2146, 2014.

VIALA, K.; BÉHIN, A.; MAISONOBE, T. *et al.* Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? **J. Neurol. Neurosurg Psychiatry**, v. 79, p. 778, 2008.

VON WASIELEWSKI, R.; MENGEL, M.; FISCHER, R. *et al.* Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. **Am. J. Pathol.**, v. 151, p. 1123, 1997.

WU, D.; THOMAS, A.; FROMM, J. R. Reactive T cells by flow cytometry distinguish Hodgkin lymphomas from T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma. **Cytometry B. Clin. Cytom**, v. 90, p. 424, 2016.

ZHANG, Y.; SANJOSE, S. D.; BRACCI, P. M. *et al.* Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. **Am. J. Epidemiol.**, v. 167, p. 1321, 2008.

ZIEPERT, M.; HASENCLEVER, D.; KUHNT, E. *et al.* Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. **J. Clin. Oncol.**, v. 28, p. 2373, 2010.

8 MIELOMA MÚLTIPLO

Débora Fornasa Bonetti

Renan Nola Schmoeller

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema08>

INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmáticas produtoras de imunoglobulina monoclonal, incurável, responsável por cerca de 10% das neoplasias hematológicas e 20% das mortes por neoplasias hematológicas malignas. A incidência mundial é de 160.000 casos novos e de 106.000 mortes por ano atribuídas ao MM (RAJKUMAR, 2009; SILVA *et al.*, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A maioria dos casos (98%) ocorre em pessoas maiores de 40 anos, sendo que mais de 70% deles ocorrem após os 60 anos. É uma doença mais comum em negros que em brancos, bem como em homens que em mulheres (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

FISIOPATOLOGIA

A célula de origem é um plasmócito mutante que mantém a tendência natural de se alojar na medula óssea, produtor de paraproteína (proteína M) encontrada no soro, sem necessidade de estímulo antigênico (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). A grande maioria dos casos é precedida por Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS), com risco de evoluir para Mieloma Múltiplo de 1-3% ao ano (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

SUMÁRIO

Os mecanismos fisiopatológicos do quadro clínico podem ser vistos da seguinte forma:

1. Lesões osteolíticas, hipercalcemia e osteoporose difusa: ocorrem por alta produção de RANKL por plasmócitos e estroma de medula óssea, ativando osteoclastos, sem resposta osteoblástica (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

2. Anemia: ocorre por substituição de precursores eritroides por células neoplásicas, liberação de citocinas e redução de eritropoetina por insuficiência renal (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

3. Insuficiência renal: ocorre por deposição de cadeias leves, hipercalcemia e lesão tubular causada por paraproteínas (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

4. Infecções recorrentes: ocorrem por substituição de imunoglobulinas funcionantes por não funcionantes, redução de contagem de células CD4, redução de plasmócitos normais e de função celular (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

5. Sangramentos: ocorrem por interferência de imunoglobulinas em excesso em função plaquetária e em fatores de coagulação (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

As variantes de imunoglobulina monoclonal produzida pelos plasmócitos mutantes podem caracterizar padrões de acometimento diferenciados (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A imunoglobulina mais produzida no Mieloma Múltiplo é a IgG, que ocorre em 52% dos casos, seguida de IgA, que ocorre em 21% dos casos. Cerca de 16% são decorrentes de produção de cadeias leves isoladas, 2% correspondem à IgD, 2% a cadeias biclonais, 0,5% está

relacionada à IgM e os resultados são negativos em 6,5% (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

QUADRO CLÍNICO

A suspeita diagnóstica para Mieloma Múltiplo é originada das seguintes condições clínicas:

- Rouleaux em hemograma, com aumento de velocidade de hemossedimentação (RAJKUMAR, 2009).
- Diagnóstico diferencial de anemia de início insidioso, com sintomas ou sinais sugestivos de malignidade (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Dor óssea que, em exame radiológico, mostra lesões osteolíticas sugestivas (RAJKUMAR, 2009; SILVA *et al.*, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Avaliação de insuficiência renal, principalmente com análise urinária com poucas alterações (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Aumento de concentração de proteína sérica total ou proteína monoclonal em soro ou urina (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Hipercalemia sintomática ou descoberta incidentalmente (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Os principais aspectos clínicos do Mieloma Múltiplo são:

- Dor óssea: geralmente nas costas ou no peito e menos frequentemente nas extremidades, por resultado de colapso vertebral e/ou fraturas patológicas, ocorrendo em 70% dos casos. Caracteristicamente,

piora ao movimento e melhora com repouso (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Anemia: resulta em queixas como fraqueza, cansaço e mal-estar geral, geralmente é normocrômica e normocítica (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

- Infecções recorrentes: a infecção bacteriana mais comum é a pneumonia. Podem ocorrer infecções por herpes zoster (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

- Insuficiência renal e/ou hipercalcemia: polidipsia, poliúria, anorexia, vômitos, constipação e transtornos mentais. A hipercalcemia pode ser assintomática e pode precisar de tratamento rápido (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Tendência a sangramento: por alteração funcional plaquetária e fatores de coagulação, bem como possibilidade de plaquetopenia (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Amiloidose: ocorre em 5% dos casos, com macroglossia, síndrome do túnel do carpo e diarreia (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

- Síndrome de hiperviscosidade: ocorre em 2% dos casos, com púrpura, hemorragia, perda de visão, sintomas neurológicos focais, neuropatias periféricas e insuficiência cardíaca (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

De acordo com a frequência com que ocorre cada sinal ou sintoma, tem-se o seguinte (RAJKUMAR, 2009):

- Anemia: 73%;
- Dor óssea: 58%;
- Creatinina elevada: 48%;
- Fadiga ou fraqueza generalizada: 32%;

- Hipercalcemia: 28%;
- Perda de peso: 24%.

Outros sinais ou sintomas presentes, de acordo com a sua frequência: parestesias (5%), hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%), linfadenopatia (1%), febre (0,7%), com derrame pleural e envolvimento pulmonar difuso, sendo raros, ocorrendo em doença mais avançada (RAJKUMAR, 2009).

EXAMES COMPLEMENTARES

Além de anamnese e exame físico completos, o paciente, inicialmente, deve ser submetido a alguns exames complementares (RAJKUMAR, 2009):

- Hemograma completo e esfregaço de sangue periférico (RAJKUMAR, 2009).
- Análises químicas séricas: cálcio, creatinina, albumina, lactato desidrogenase, beta-2-microglobulina e proteína C-reativa (RAJKUMAR, 2009).
- Análise de cadeia leve monoclonal em soro (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Eletroforese de proteínas séricas com imunofixação de imunoglobulinas (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Exame de urina e coleta de urina de 24 horas para eletroforese e imunofixação (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Aspirado e biópsia de medula óssea com imunofenotipagem, citogenética convencional e hibridização fluorescente *in situ* (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Levantamento ósseo de lesões líticas e metástases por meio de radiografia simples, incluindo úmero e fêmur. Imagens adicionais podem ser realizadas em alguns casos, por meio de ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Os achados laboratoriais do Mieloma Múltiplo incluem:

- Paraproteinemia ou paraproteinúria: testes com imunofluorescência de proteínas (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Aumento de cadeias leves livres em soro ou urina: por produção por plasmócitos mutantes, sejam cadeias leves κ ou λ , geralmente uma ou outra, que mantêm uma relação κ/λ entre 0,26 e 1,65. Há desvio dessa relação no Mieloma Múltiplo. Na urina, as cadeias leves são denominadas proteínas de Bence-Jones (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Redução de imunoglobulinas séricas normais (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Anemia normocrômica e normocítica (ou levemente macrocítica): com formação de rouleaux (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Neutropenia e trombocitopenia: mais comuns em doenças avançadas (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

- Visualização de plasmócitos anormais em microscopia por difusão de sangue, em 15% dos casos, e em citometria de fluxo, em 50% dos casos (RAJKUMAR, 2009).

- Aumento significativo de velocidade de hemossedimentação (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

- Aumento de plasmócitos anormais em medula óssea (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Alterações radiológicas: lesões osteolíticas sem reação osteoblástica e sem esclerose em 60% dos casos. Osteoporose generalizada em 20% dos casos. Fraturas patológicas (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Hipercalcemia: presente em 45% dos casos, com fosfatase alcalina normal (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Aumento de creatinina sérica: presente em 48% dos pacientes (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Hipoalbuminemia: em doenças avançadas (HOFFBRAND; MOSS, 2013).
- Aumento de β -2-microglobulina sérica (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

DIAGNÓSTICO

Para diagnóstico do Mieloma Múltiplo são necessários três critérios (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014).

- Presença de **plasmocitose medular $\geq 10\%$** e/ou **Plasmocitoma** confirmado por biópsia (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014);
- Presença de **proteína monoclonal** no soro ou urina através de eletroforese ou imunofixação (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014);
- Presença de **lesão em órgão-alvo**: pode ser lembrado pelo acrônimo “CARO”, representando a hipercalcemia, anemia, lesão renal e lesão óssea; ou presença de biomarcador que demonstre um comportamento mais agressivo da doença. Esses marcadores podem ser mais de uma lesão focal vista por RNM, dosagem de cadeia livre no soro com a relação cadeias envolvidas/não envolvidas ≥ 100 ou plasmocitose medular $\geq 60\%$ (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014).

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

O estadiamento e prognóstico são avaliados pelo Índice Internacional de Prognóstico (ISS) (SILVA *et al.*, 2009), conforme o quadro abaixo:

Quadro 1 – Estadiamento do mieloma múltiplo

Estágio I	$\beta 2$ microglobulina sérica <3,5mg/dL e Albumina sérica >3,5g/dL
Estágio II	Nem I nem III*
Estágio III	$\beta 2$ microglobulina sérica >5,5mg/dL
* Condições para o estágio II: $\beta 2$ microglobulina sérica <3,5mg/dL MAS albumina sérica <3,5g/dL; Albumina sérica >3,5g/dL MAS $\beta 2$ microglobulina sérica >3,5mg/dL.	

Fonte: Silva *et al.* (2009).

Além da avaliação *performance status* do paciente, as anormalidades citogenéticas – deleção de 13q ou 17q e t(4,14) – são descritas como fatores de pior prognóstico (BRASIL, 2014), bem como um lactato desidrogenase aumentado (RAJKUMAR, 2018).

O paciente em estágio I tem uma média de sobrevida de 62 meses; em estágio II, de 49 meses, e no III, de 29 meses (MARTINEZ, 2008). Essa sobrevida pode aumentar com transplante de medula autólogo (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

VARIANTES DA DOENÇA DOS PLASMÓCITOS

> Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

É uma patologia na qual o pico de proteína monoclonal ocorre em pequena quantidade (<3g/dL) e uma plasmocitose medular insuficiente para diagnóstico de mieloma (<10%). O paciente não apre-

senta a sintomatologia clássica. Essa gamopatia pode evoluir para mieloma ou para outras doenças proliferativas, apesar de tal progressão ser rara (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Mieloma indolente

É o mieloma assintomático. Há, nesse caso, a plasmocitose medular e proteínas monoclonais diagnósticas, mas sem as lesões em órgão-alvo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Plasmocitoma

Constitui-se no acúmulo de células do mieloma focalmente. Pode ser o plasmocitoma solitário ósseo, com lesão lítica única, ou plasmocitoma extramedular em partes moles, como em tecido submucoso, nasofaringe e seios paranasais (HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Macroglobulinemia de Waldenstrom

Trata-se de uma proliferação na forma de linfoma linfoplasmocítico com uma produção excessiva de IgM. Por isso, a principal manifestação é a hiperviscosidade, podendo ser acompanhada de linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia. A macroglobulinemia não costuma cursar com lesão lítica e hipercalcemia (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Síndrome POEMS

Também conhecida como mieloma osteoesclerótico, POEMS é o acrônimo que representa Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, Monoclonal (proteína) e *Skin* (lesões de pele). Não são

necessários todos os itens para caracterizar a síndrome (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

> Amiloidose primária

Acontece quando os plasmócitos monoclonais produzem cadeias leves que se depositam em estruturas, tornando-as mais espessas e rígidas. Uma das situações clínicas mais comuns é a macroglossia. Outras formas que podem sugerir a amiloidose é a proteinúria intensa, insuficiência cardíaca ou cardiomiopatia restritiva, hepatomegalia inexplicada ou neuropatia periférica (RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

TRATAMENTO

> Tratamento da doença de base

Para o diagnóstico do mieloma, o paciente deve receber o tratamento específico para prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida (BRASIL, 2014).

Atualmente, a abordagem mínima de medicamentos com atividade clínica antimieloma consiste no esquema com agentes **Imunomoduladores** (Talidomida e Ciclofosfamida) + **Glicocorticoides** em doses moderadas a altas (Dexametasona). Em alguns casos, os imunomoduladores podem ser substituídos pelo **Inibidor da protease** (Bortezomib) (BRASIL, 2014; RAJKUMAR, 2018).

O **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)** é o tratamento considerado padrão-ouro para completar e consolidar a resposta terapêutica – sem agentes alquilantes, nesse caso – e, após, associado a uma quimioterapia de manutenção (RAJKUMAR, 2009;

BRASIL, 2014; RAJKUMAR, 2018; HOFFBRAND; MOSS, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Para um paciente ser considerado elegível para o TCTH é necessário (BRASIL, 2014):

- idade menor que 75 anos;
- bilirrubina direta de até 2,0mg/dL;
- creatinina sérica de até 2,5mg/dL, a menos que em diálise crônica estável;
- capacidade funcional (escala Zubrod) 0, 1 ou 2, exceto se comprometida principalmente por dor óssea; e
- função cardíaca preservada.

Pacientes que não se encaixam nos critérios acima devem ser tratados com quimioterapia antineoplásica paliativa (BRASIL, 2014). A radioterapia direcionada pode ser utilizada como tratamento paliativo para lesões mais localizadas do mieloma (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

> Tratamento das complicações

- Lesão Renal: hidratação e tratamento da causa base. Considerar diálise em pacientes tolerantes (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014).
- Lesões Ósseas: os bifosfonatos são considerados muito eficazes para a redução da progressão da lesão e a melhora das taxas de sobrevida. A hipercalcemia aguda pode ser tratada com hidratação isotônica feita com diuréticos e corticoides, seguidos de antirreabsortivos de cálcio (RAJKUMAR, 2009; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Anemia: normalmente, é tratada com eritropoetina ou transfusões, considerando-se os riscos de hiperviscosidade (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014).

- Infecções: instituição imediata de antibioticoterapia e imunoglobulinas se as infecções forem recorrentes, sendo as do trato urinário e respiratório as mais comuns (RAJKUMAR, 2009; BRASIL, 2014; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).
- Compressão medular: avaliação para radioterapia e/ou corticoterapia, ou cirurgia em alguns casos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia** [livro *online*]. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2018.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

MARTINEZ, G. A. Fatores prognósticos no Mieloma Múltiplo. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 29, n. 1, p. 27-30, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000100007>>. Acesso em: 24 nov. 2018.

RAJKUMAR, S. V. Multiple Myeloma. **Current Problems Cancer**, v. 33, n. 1, p. 7-64, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2009.01.001>>. Acesso em: 24 nov. 2018.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. **American Journal of Hematology**, v. 93, n. 8, p. 1091-1110, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25117>>. Acesso em: 24 nov. 2018.

SILVA, R. O. P. *et al.* Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Rev. Bras. Hematol.**

Hemoter., v. 31, n. 2, p. 63-68, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000013>>. Acesso em: 24 nov. 2018.
ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.

9 DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

Jorge Antônio Braun Rizkalla

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema09>

DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DA COAGULAÇÃO

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais proteínas plasmáticas (fatores) da coagulação. Têm como característica comum a redução da formação da trombina, fator essencial para a coagulação do sangue. Pacientes acometidos por coagulopatias hereditárias podem apresentar sangramentos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos, presentes no nascimento ou diagnosticados ocasionalmente. No entanto, as coagulopatias hereditárias apresentam herança genética, quadro clínico e laboratorial distintos entre si (BRASIL, 2006).

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

EPIDEMIOLOGIA

A doença de Von Willebrand é o distúrbio hemorrágico mais comum. Afeta aproximadamente 1% da população, porém apenas 1% desse percentual é considerado sintomático. A desordem possui um padrão autossômico dominante (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987).

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O fator de Von Willebrand é um conjunto de multímeros circulantes fundamentais para a formação da hemostasia primária ao vincular plaquetas aos sítios de lesão endotelial. Também é responsável pelo transporte do Fator VIII e, conseqüentemente, pela proteção dele contra os efeitos de enzimas degradadoras (RICK, 2019b; MOAKE *et al.*, 1986).

A base da doença é a alteração na quantidade ou na qualidade do fator de Von Willebrand sérico, de forma a promover um *deficit* da hemostasia primária. Esse fato é proveniente do alto grau de polimorfismo genético que envolve o gene do fator de Von Willebrand (HOFFBRAND; MOSS, 2013; MOAKE *et al.*, 1986; NICHOLS *et al.*, 2008).

A doença pode ser dividida em três tipos, conforme abaixo (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIRO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006):

- Tipo 1 (Quantitativa): é o mais comum, responsável por 75% dos casos. O defeito é quantitativo e o grau de sangramento varia de leve a severo (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIRO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);
- Tipo 2A (Qualitativa): corresponde a 10 a 15% dos pacientes. Observa-se uma diminuição dos multímeros de alto peso molecular do fator de Von Willebrand e uma alteração genética na síntese de seus dímeros e multímeros. O defeito é qualitativo e a gravidade hemorrágica varia de moderada à severa (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a.; RODEGHIRO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);
- Tipo 2B (Qualitativa): descreve 5% dos casos. Os multímeros de alto peso se ligam exageradamente às plaquetas e esses pequenos agregados plaquetários são rapidamente depurados na circulação.

Dessa forma, podem ocorrer trombocitopenia e risco moderado de sangramento (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);

- Tipo 2M (Qualitativa): distúrbio raro. Ocorre diminuição da ligação do fator com a glicoproteína 1b e assim gera diminuição da adesão plaquetária. Risco de sangramento moderado a severo (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);

- Tipo 2N (Qualitativa): uma desordem rara e semelhante à hemofilia A. Nesse tipo, a ligação com o fator VIII está prejudicada, o que expõe o fator à ação de enzimas proteolíticas e à sua diminuição sérica (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);

- Tipo 3 (Quantitativa completa): com uma estimativa de um caso por milhão de pessoas. Esse tipo decorre da produção tão gravemente reduzida do fator, que pode ser laboratorialmente indetectável. A superfície das mucosas e dos tecidos moles sofre hemorragias com muita facilidade (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006).

QUADRO CLÍNICO

Apesar de ser uma doença relativamente comum, apenas uma fração dos portadores procura atendimento médico. Isso porque geralmente a doença é na forma leve, ou seja, sem sangramentos espontâneos (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; LAK; PEYVANDI; MANNUCCI, 2010).

Pacientes portadores desse distúrbio podem se tornar sintomáticos em qualquer idade e, muitas vezes, são diagnosticados após pe-

quenos procedimentos invasivos, como extração dentária, por exemplo (RICK, 2019a; LAK; PEYVANDI; MANNUCCI, 2010).

As manifestações em si são geralmente inespecíficas e corroboram a ideia de desordem plaquetária: hemorragias fáceis, equimoses, sangramentos em mucosas (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; LAK; PEYVANDI; MANNUCCI, 2010).

Os achados laboratoriais demonstram um Tempo de Sangramento prolongado e um Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (PTTa) alargado (nos casos de diminuição do fator VIII). Apesar disso, esses testes podem estar normais nas formas leves da doença (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; ENAYAT *et al.*, 2006).

DIAGNÓSTICO

É baseado na história familiar e nos achados laboratoriais (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a, 2019b). Uma anamnese detalhada pode identificar epistaxe prolongada na infância, fluxo menstrual acima da média e sangramento gastrointestinal (inclusive após o uso de aspirina) em casos moderados a graves da doença. Devido à sua característica claramente hereditária, o clínico deve indagar sobre episódios semelhantes com familiares (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a).

Três testes laboratoriais são indicados para a confirmação da hipótese diagnóstica:

- Níveis séricos do antígeno do fator de Von Willebrand (alteração quantitativa);
- Atividade do fator de Von Willebrand (Teste de Ristocetina) (alteração quantitativa e qualitativa);

- Atividade do fator VIII (alteração quantitativa secundária ao decréscimo do Fator de Von Willebrand) (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a).

A Ristocetina é um antibiótico indutor de agregação plaquetária que utiliza o fator de Von Willebrand para isso (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Outros testes, como eletroforese dos multímeros de Von Willebrand, conseguem identificar características dos subtipos dois da doença (RICK, 2019a).

TRATAMENTO

Medidas de prevenção a acidentes devem ser expostas ao paciente e orientações quanto ao uso de antiagregantes plaquetários são de suma importância (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RODEGHIERO *et al.*, 1987).

Há indicação de profilaxia primária nos pacientes com a doença tipo 1 em casos de procedimentos invasivos. Deve-se utilizar Desmopressina, um antidiurético análogo da Vasopressina, com propriedades pró-liberação do fator de Von Willebrand armazenado em tecidos endoteliais, independentemente da via (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RODEGHIERO *et al.*, 1987).

Em situações de sangramento sério ou de tratamento pós-cirúrgico prolongado, é indicada a terapia de reposição de concentrados do fator de Von Willebrand. Crioprecipitados não são recomendados devido ao risco de transmissão viral (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RODEGHIERO *et al.*, 1987; POMPER *et al.*, 2003).

Existem pesquisas indicando que a reposição estrogênica em mulheres pós-menopausa com a forma branda da doença proporcio-

na uma melhora significativa da hemostasia primária, pois o estrogênio atua como estimulante da síntese do fator de Von Willebrand (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RODEGHIERO *et al.*, 1987).

HEMOFILIAS A E B

DEFINIÇÃO

Hemofilias são distúrbios de coagulação hereditários, consistindo na ausência ou no baixo nível plasmático do fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

EPIDEMIOLOGIA

São distúrbios com predomínio no sexo masculino, pois estão relacionados ao cromossomo X. Também são doenças semelhantes, já que os genes alterados estão muito próximos e no mesmo braço longo cromossômico (HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

A hemofilia A é o tipo de distúrbio mais comum dos fatores de coagulação (1/10.000), enquanto que o tipo B é incomum (1/100.000). Grande parte dos casos tipo A (70%) são graves, ao contrário do tipo B, cuja severidade ocorre em aproximadamente 35% dos casos (BRASIL, 2006; HOOTS; SHAPIRO, 2019a; CARCAO, 2012).

QUADRO CLÍNICO

Independentemente do tipo de hemofilia, a severidade das manifestações clínicas é baseada no grau de atividade do fator de coagulação em questão. Os achados costumam ocorrer em pré-escolares que estão em fase de deambulação e geram hemartroses, principalmente

nos joelhos, pois a hemofilia A é a mais comum e, geralmente, severa (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

Grau menor que 1% da atividade normal gera manifestações severas, como deformidades nas articulações desde a infância, sangramento espontâneo em articulações, músculos e órgãos desde o início da vida (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

Com atividade entre 1-5% do normal, ocorrem sangramentos após pequenos traumatismos, mas menos comumente espontâneos (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013). Acima de 5% é considerada hemofilia leve, com sangramento após procedimentos invasivos e traumatismo moderado (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

DIAGNÓSTICO

Por ser uma deficiência na via intrínseca da coagulação, significa que o Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (PTTa) está alargado, as dosagens coagulométricas do fator VIII (Hemofilia A) e fator IX (no caso de Hemofilia B) estão baixas e os demais testes de hemostasia sem alterações (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

Gestantes portadoras do cromossomo X hemofílico devem fazer acompanhamento pré-natal específico (biópsia coriônica ou aspiração com agulha guiada por ultrassom) para a detecção precoce da doença no neonato, evitando, assim, complicações no momento do parto (HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

TRATAMENTO

O tratamento varia conforme o tipo de hemofilia (BRASIL, 2006). No tipo A, antigamente, eram administradas bolsas de crioprecipitado,

mas muitas bolsas eram necessárias e isso aumentava a transmissão de infecções (hepatite A, B, C e HIV). Atualmente, o tratamento de reposição com fator VIII purificado ou recombinante está indicado como forma profilática ou por demanda de situações como procedimentos invasivos. O uso de Desmopressina na forma branda da doença gera bons resultados (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019b).

O tipo B era tratado com plasma fresco congelado (o crioprecipitado não possui fator IX), mas opções terapêuticas melhores surgiram com o fator IX purificado e o fator IX recombinante. A utilização de Desmopressina não é então indicada, pois, ao contrário do fator VIII, o fator IX não possui sítios de armazenamento no corpo (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019b).

A grande dificuldade com relação ao tratamento é o seu custo elevado e o risco de infecções e trombose devido aos acessos venosos recorrentes. De acordo com o *Guideline* de 2012 da Federação Mundial de Hemofilia, a profilaxia primária está indicada nos casos de atividade do fator < 1% tanto no tipo A quanto no tipo B. Os demais casos são individualizados (HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019b; OLDENBURG, 2015; OURNEYCAKE, 2001; LJUNG, 2007).

A higiene dentária é recomendada para evitar a necessidade de extrações e sangramentos gengivais. Os pacientes devem ser encorajados a fazer atividades físicas apropriadas, pois elas ajudam a diminuir o risco cardiovascular, a aumentar a densidade óssea e o desenvolvimento muscular, resultando, assim, na redução de danos articulares (HOOTS; SHAPIRO, 2019b; WITTMER; MULDER, 2007). Alguns medicamentos devem ser evitados, como AINES, Aspirina e anticoagulantes. Dores locais devem ser tratadas com Acetaminofeno, Codeína e imobilização (HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019b).

Os demais distúrbios da coagulação são muito raros, geralmente de herança autossômica recessiva, com exceção da hemofilia C, cujos casos heterozigotos apresentam manifestações clínicas (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

DEFICIÊNCIA DO FATOR XI (HEMOFILIA C)

A deficiência do fator XI é um distúrbio incomum em pessoas não judias. Estima-se um caso por 1.000.000 de pessoas. A fenotipagem clínica desse distúrbio é heterogênea e não há uma correlação segura entre o nível sérico do fator XI e o nível de sangramento. Ao contrário das hemofilias A e B, um grau de funcionamento inferior a 15% não gera sangramento espontâneo nem hemartroses ou hematomas, mas continua exposto ao risco de sangramento anormal em traumas e cirurgias (HOFFBRAND; MOSS, 2013; BERUBÉ, 2019; MUMFORD *et al.*, 2014). Por meio do teste de atividade do Fator XI, pode-se categorizar o grau da deficiência em severa (atividade < 15%) ou parcial (atividade < 20 a 70%). O teste de Tempo de Tromboplastina Parcialmente ativada (TTPa) prolongado auxilia o diagnóstico nos casos severos (HOFFBRAND; MOSS, 2013; BERUBÉ, 2019; MUMFORD *et al.*, 2014).

Os portadores dessa deficiência não necessitam de profilaxia diária. Em procedimentos invasivos com baixo grau de sangramento, pode ser empregado um antifibrinolítico, enquanto que em procedimentos com risco de sangramento elevado pode ser empregada a infusão de plasma fresco congelado profilático (HOFFBRAND; MOSS, 2013; BERUBÉ, 2019; MUMFORD *et al.*, 2014).

DEFICIÊNCIA DO FATOR XIII (FATOR ESTABILIZADOR DA FIBRINA)

Esse distúrbio acomete aproximadamente uma pessoa a cada dois milhões, geralmente descendentes de povos do oriente médio. O sangramento anormal é visto desde o nascimento, com o coto do cordão umbilical. A cicatrização de feridas é prejudicada, ocorrendo hemorragia espontânea e sucessivas perdas gestacionais. A severidade do sangramento está diretamente relacionada com o nível plasmático do fator XIII. Hemorragia intracraniana é observada em aproximadamente 1/3 dos pacientes (MUMFORD *et al.*, 2014; MANNUCCI, 2004; PEYVANDI *et al.*, 2002). A terapia profilática é indicada quando a atividade do fator for menor ou igual a 05%, preferencialmente com plasma fresco congelado a cada três semanas (MUMFORD *et al.*, 2014; MANNUCCI, 2004; PEYVANDI *et al.*, 2002).

DISTÚRBO ADQUIRIDO DA COAGULAÇÃO

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K

A importância hematológica da vitamina K decorre do seu papel essencial de ativar os fatores de coagulação VII, IX e X, além dos anticoagulantes naturais, as proteínas C e S (MUMFORD *et al.*, 2014; MANNUCCI, 2004; PEYVANDI *et al.*, 2002; PAZIRANDEH; BURNS, 2019).

São várias as causas de deficiência dessa vitamina. Por ela ser lipossolúvel, sua absorção é prejudicada em patologias que envolvem a absorção de gordura, como fibrose cística, distúrbios das vias biliares, doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca e falência hepática. Antibióticos, principalmente Cefalosporinas de 2ª e 3ª gerações, podem causar *deficit* dessa vitamina ao reduzirem a flora intestinal ou atuarem diretamente no fígado ao inibirem a função da enzima vitamini-

na K redutase que a recicla. Estados de hipervitaminose A e E podem predispor ao estado deficitário de vitamina K (HOFFBRAND; MOSS, 2013; PAZIRANDEH; BURNS, 2019; CUSHMAN *et al.*, 2001).

Quando a desordem ocorre desde o nascimento, é denominada doença hemorrágica do recém-nascido e pode estar associada à imaturidade hepática, ao aleitamento materno precário ou à flora intestinal reduzida. Nas demais faixas etárias, a deficiência pode estar associada a quadros ictericos e a distúrbios pancreáticos (HOFFBRAND; MOSS, 2013; PAZIRANDEH; BURNS, 2019; CUSHMAN *et al.*, 2001).

As manifestações hemorrágicas são variáveis, como sangramento de mucosas, hematúria, melena e pequenos focos hemorrágicos, sendo importante na anamnese identificar o uso de antibióticos, cumarínicos e sintomas gastrointestinais. Os exames laboratoriais apresentam TP alargado, pois o fator VII tem a meia vida curta e o PTTa em menor escala (HOFFBRAND; MOSS, 2013; PAZIRANDEH; BURNS, 2019).

O tratamento é baseado na reposição de vitamina K parenteral ou de plasma fresco congelado em casos de urgência hemorrágica (HOFFBRAND; MOSS, 2013; PAZIRANDEH; BURNS, 2019).

REFERÊNCIAS

BERUBÉ, C. **Factor XI (eleven) deficiency**. Atualizado em 20 de setembro de 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/factor-xi-eleven-deficiency>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006.

CARCAO, M. The Diagnosis and Management of Congenital Hemophilia. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, [s.l.], v. 38, n. 07, p. 727-734, 25 set. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326786>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

CUSHMAN, M. *et al.* The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 112, n. 3, p. 572-577, mar. 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02635.x>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

ENAYAT, M. S. *et al.* Distinguishing between type 2B and pseudo-von Willebrand disease and its clinical importance. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 133, n. 6, p. 664-666, jun. 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06078.x>>. Acesso em: 08 ago. 2018.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HOOTS, W. K.; SHAPIRO, A. D. **Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia**. Atualizado em 27 de setembro de 2019a. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

HOOTS, W. K.; SHAPIRO, A. D. **Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis**. Atualizado em 15 de outubro de 2019b. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis?>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

LAK, M.; PEYVANDI, F.; MANNUCCI, P. M. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 111, n. 4, p. 1236-1239, dez. 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02507.x>>. Acesso em: 08 ago. 2018.

LJUNG, R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v.

138, n. 5, p. 580-586, set. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06703.x>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

MANNUCCI, P. M. Recessively inherited coagulation disorders. **Blood**, [s.l.], v. 104, n. 5, p. 1243-1252, 1 set. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-02-0595>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

MOAKE, J. L. *et al.* Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. **Journal of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 78, n. 6, p. 1456-1461, dez. 1986. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci112736>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

MUMFORD, A. D. *et al.* Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 167, n. 3, p. 304-326, 6 ago. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13058>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

NICHOLS, W. L. *et al.* Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). **Haemophilia**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 171-232, mar. 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x>>. Acesso em: 08 ago. 2018.

OLDENBURG, J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. **Blood**, [s.l.], v. 125, n. 13, p. 2038-2044, 23 fev. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-01-528414>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

OURNEYCAKE, J. M. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. **Blood**, [s.l.], v. 98, n. 6, p. 1727-1731, 15 set. 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood.v98.6.1727>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

PAZIRANDEH, S.; BURNS, D. L. **Overview of vitamin K.** Atualizado em 8 de abril de 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-k?>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

PEYVANDI, F. *et al.* Rare coagulation deficiencies. **Haemophilia**, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 308-321, maio 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00633.x>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

POMPER, G. J. *et al.* Management of severe VWD with cryoprecipitate collected by repeated apheresis of a single dedicated donor. **Transfusion**, [s.l.], v. 43, n. 11, p. 1514-1521, nov. 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00550.x>>. Acesso em: 09 ago. 2018.

RICK, M. E. **Clinical presentation and diagnosis of von Willebrand disease.** Atualizado em 14 de outubro de 2019a. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-von-willebrand-disease>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

RICK, M. E. **Treatment of von Willebrand disease.** Atualizado em 31 de outubro de 2019b. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-von-willebrand-disease>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

RODEGHIRO, F. *et al.* Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. **Blood**, v. 69, n. 2, p. 454-459, fev. 1987. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/69/2/454>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

SADLER, J. E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. **Annual Review of Biochemistry**, [s.l.], v. 67, n. 1, p. 395-424, jun. 1998. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.395>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

SADLER, J. E. *et al.* Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von

Willebrand Factor. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s.l.], v. 4, n. 10, p. 2103-2114, out. 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

WITTMEIER, K.; MULDER, K. Enhancing lifestyle for individuals with haemophilia through physical activity and exercise: the role of physiotherapy. **Haemophilia**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 31-37, set. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01504.x>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

10 INTERCORRÊNCIAS ONCO-HEMATOLÓGICAS

Gabriella Barbosa Nadas

Giuliano Marolla Mucillo

Natália Cardoso da Silva

Viviane Medeiros Silveira

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema10>

INTRODUÇÃO

As doenças onco-hematológicas são patologias que afetam sistematicamente o indivíduo e podem ter, por si só, um alto poder de toxicidade. Além disso, o tratamento dessas afecções – em sua maioria quimioterapia, imunossuppressores e imunobiológicos – aumenta exponencialmente o risco de o paciente sofrer algum tipo de efeito colateral. Dentre as intercorrências onco-hematológicas, citam-se as mais comuns: neutropenia febril, síndrome da lise tumoral, síndrome da veia cava superior e compressão medular.

A neutropenia febril acontece em pacientes oncológicos em uso de terapia citotóxica neoplásica, a qual tem a capacidade de afetar a mielopoiese e a integridade da mucosa gastrointestinal; assim, eles estão sujeitos à invasão e à colonização de patógenos (HERSH; BODEY; NIES; FREIREICH, 1965; SICKLES; GREENE; WIERNIK, 1975; BRASIL, 2016). Nesses pacientes que se tornaram neutropênicos, a magnitude do componente de resposta inflamatória mediada por neutrófilos pode estar mutada, por isso a febre pode ser o único ou o sinal mais precoce de infecção (FREIFELD *et al.*, 2011). Por fim, reconhecer a febre nos estágios iniciais e iniciar a terapia antibacteriana empírica se torna essencial para evitar o processo de sepse e o possível óbito

SUMÁRIO

(HERSH; BODEY; NIES; FREIREICH, 1965; SICKLES; GREENE; WIERNIK, 1975; FREIFELD *et al.*, 2011).

A síndrome da lise tumoral (SLT) é a principal emergência oncológica dos cânceres hematológicos e está associada à alta morbidade e mortalidade (HOWARD; JONES; PUI, 2011). Ela ocorre após o início da terapia citotóxica e consequente destruição abrupta das células tumorais, embora também possa acontecer raramente de forma espontânea (CAIRO; BISHOP, 2004). Os tumores mais frequentemente associados a essa condição são as neoplasias hematológicas agressivas, dentre elas o Linfoma Não Hodgkin (particularmente o subtipo de Burkitt) e a Leucemia Mieloide Aguda. No entanto, pode ocorrer também em outros tipos de tumores com alta taxa de proliferação, grande carga tumoral ou alta sensibilidade à terapia citotóxica (HANDE; GARROW, 1993; JABR, 2005; LINCK; BASARA; TRAN; VUCINIC; HERMANN; HOELZER *et al.*, 2003). Já nos tumores sólidos, ela ocorre de forma extremamente incomum (STILGENBAUER; EICHHORST; SCHETELIG; COUTRE; SEYMOUR; MUNIR *et al.*, 2016).

A síndrome da veia cava superior (SVCS) é um conjunto de sinais e sintomas decorrentes da obstrução do fluxo sanguíneo na veia cava superior. Atualmente, o carcinoma pulmonar é o principal agente causador dessa síndrome, enquanto que as doenças malignas e não malignas do mediastino são a maioria das causas dos casos restantes (WILSON; DETTERBECK; YAHALOM, 2007; CORDEIRO; CORDEIRO, 2002).

Outra complicação das doenças onco-hematológicas é a compressão medular espinhal, que ocorre quando há metástase da neoplasia para a coluna vertebral, ou espaço peridural, ou até mesmo por invasão primária tumoral. É uma emergência médica que, se não tratada, deixa quase todos os pacientes com sequelas. Porém,

com diagnóstico e tratamento precoces, essa complicação pode ser prevenida ou revertida (ABRAHM; BANFFY; HARRIS, 2008).

NEUTROPENIA FEBRIL

DEFINIÇÕES

> Febre

A definição de febre como um indicador de infecção em pacientes neutropênicos variou ao longo dos anos. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (FREIFELD *et al.*, 2011) define a febre em pacientes neutropênicos como uma aferição única, oral, maior ou igual a 38,3°C ou uma temperatura maior ou igual a 38,0°C mantida por mais de uma hora (FREIFELD *et al.*, 2011).

> Neutropenia

A definição de neutropenia pode variar de acordo com a instituição de saúde, mas, de forma geral, pode ser definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 1500/mm³ (FREIFELD *et al.*, 2011; UNITED STATES, 2010; TAPLITZ; KENNEDY; BOW *et al.*, 2018; HUGHES; ARMSTRONG; BODEY; BOW; BROWN; CALANDRA *et al.*, 2002).

A neutropenia severa é definida por uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³ ou menor que 1000/mm³, com previsão de decaimento em 48 horas para menos que 500/mm³ (FREIFELD *et al.*, 2011; UNITED STATES, 2010; TAPLITZ; KENNEDY; BOW *et al.*, 2018; HUGHES; ARMSTRONG; BODEY; BOW; BROWN; CALANDRA *et al.*, 2002).

> Neutropenia febril

É definida como temperatura oral isolada maior ou igual a 38,3°C, ou maior ou igual a 38,0°C, mantida por mais de uma hora, associada à contagem absoluta de neutrófilos menor que 500cels/mm³ (FREIFELD *et al.*, 2011; HUGHES; ARMSTRONG; BODEY; BOW; BROWN; CALANDRA *et al.*, 2002).

» A primeira febre neutropênica é definida quando ocorre o primeiro episódio de febre após um período de quimioterapia com terapia indutora de neutropenia. Uma febre neutropênica persistente é quando ocorre febre persistente após cinco dias de antibioticoterapia em pacientes neutropênicos de alto risco ou após dois dias de tratamento em pacientes neutropênicos de baixo risco (FREIFELD *et al.*, 2011). A febre neutropênica recrudescente é um episódio febril que ocorre após a queda da temperatura durante a terapia com antibióticos (FREIFELD *et al.*, 2011). A febre neutropênica crônica consiste na contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³, com duração de meses e anos, sendo incluída nessa categoria a febre neutropênica congênita, neutropenia cíclica e neutropenia idiopática (FREIFELD *et al.*, 2011).

Como aferir a temperatura

Não há um método universal preferível para mensurar a temperatura corporal; além disso, os métodos variam dependendo da instituição (CIURARU; BRAUNSTEIN; SULKES; STEMMER, 2008). A temperatura oral é a mais indicada, mas é necessário tomar cuidado com os pacientes sem mucosite oral, nos quais ela é contraindicada devido à dor e à possibilidade de lesão da mucosa (CIURARU; BRAUNSTEIN; SULKES; STEMMER, 2008). A termometria da membrana timpânica é indicada em pacientes com mucosite oral, mas medidas falsamente altas podem ser obtidas, dependendo da orelha de cada paciente, assim como temperaturas mais baixas, de acordo com o nível de cerúmen presente no canal auditivo (DAVIE; AMOORE, 2010; DOEZEMA; LUNT; TANDBERG, 1995). A temperatura axilar também pode apresentar variações (FARNELL; MAXWELL; TAN; RHODES; PHILIPS, 2005; ERICKSON; MEYER; WOO, 1996). Mensurar a temperatura pela via retal não é indicado, pois isso pode levar à lesão do tecido e aumentar o risco de sangramento e de infecções (DAVIE; AMOORE, 2010; FARNELL; MAXWELL; TAN; RHODES; PHILIPS, 2005; ERICKSON; MEYER; WOO, 1996).

FISIOPATOLOGIA

Os fatores que contribuem para a patogênese da neutropenia febril são: os efeitos diretos da quimioterapia na mucosa e no sistema imune; brechas criadas no sistema imune devido à malignidade em questão (tumor, mielodisplasia, etc.) (FREIFELD *et al.*, 2011). Acredita-se que a maioria dos episódios de neutropenia febril se deve à mucosite ocasionada no trato gastrointestinal, decorrente da quimioterapia, pois patógenos da flora intestinal atingem a corrente sanguínea e causam o quadro (FREIFELD *et al.*, 2011). Outras causas comuns de in-

fecção são as obstruções dos canais linfáticos, do trato biliar, dos brônquios, do sistema gastrointestinal e/ou urinário por tumores (FREIFELD *et al.*, 2011).

A deficiência no sistema imune decorrente de desordens hematológicas, em conjunto com o efeito imunossupressor da quimioterapia, também coloca os pacientes em alto risco de infecções (SAFDAR; ARMSTRONG, 2011). O risco para tipos específicos de infecções é influenciado pela natureza da malignidade do paciente e pelas células do sistema humoral ou celular que ela atinge (FREIFELD *et al.*, 2011).

PATÓGENOS

A fonte de infecção é encontrada em cerca de 20-30% dos pacientes (FREIFELD *et al.*, 2011; SCHIMPF; YOUNG; GREENE; VERMEULEN; MOODY; WIERNIK, 1972), sendo que a bacteremia é encontrada em 10-25% dos casos (FREIFELD *et al.*, 2011; SCHIMPF; YOUNG; GREENE; VERMEULEN; MOODY; WIERNIK, 1972). Acredita-se que 80% das infecções sejam provenientes da flora normal do paciente (FREIFELD *et al.*, 2011; SCHIMPF; YOUNG; GREENE; VERMEULEN; MOODY; WIERNIK, 1972). Segundo estudos mais recentes, até os anos de 1980, os patógenos mais prevalentes eram os bacilos Gram-negativos (BODEY; JADEJA; ELTING, 1985). Atualmente, as estatísticas mostram o aumento da incidência dos bacilos Gram-positivos (SIPSAS; BODEY; KONTOYIANNIS, 2005).

Quadro 1 – Principais patógenos encontrados em pacientes com neutropenia febril

Organismos mais comumente encontrados	Organismos menos comuns encontrados	Organismos adicionais
Bactérias Gram-Negativas	Bactérias Gram-Negativas	Fungos
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus spp</i>	Cryptococcus spp
<i>Klebsiella spp</i>	<i>Haemophilus spp</i>	Histoplasma capsulatum
<i>Enterobacter spp</i>	<i>Serratia spp</i>	Coccidioides spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Mucorales
<i>Citrobacter spp</i>	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Pneumocystis jirovecii
<i>Acinetobacter spp</i>	<i>Legionella spp</i>	Vírus
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Moraxella spp</i>	Herpes simples 1,2
Bactérias Gram-Positivas	Bactérias Gram-Positivas	Varicela Zoster
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	<i>Bacillus spp</i>	CMV
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Epstein-Barr
<i>Enterococcus spp</i>	<i>Stomatococcus spp</i>	Herpes Humano 6
<i>Viridans</i>	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Enterovírus
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		VRS
<i>Streptococcus pyogenes</i>		Influenza
Outras bactérias		Parainfluenza
<i>Clostridium difficile</i>		Outros
Anaeróbios		<i>Babesia spp</i>
Mycobactérias		<i>Plasmodium spp</i>
Fungos		<i>Toxoplasma spp</i>
<i>Aspergillus spp</i>		<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Candida spp</i>		<i>Nocardiaspp</i>

Fonte: Adaptado de Freifeld *et al.* (2011).

RISCO DE COMPLICAÇÕES

Para iniciar a avaliação clínica, deve-se entender o risco de o paciente evoluir com complicações (BRASIL, 2016). A frequência e a gravidade das infecções dependem da contagem e da velocidade da queda dos neutrófilos, de anormalidades da função fagocitária e de outros *deficit* da função imunológica, do grau do dano causado pelo tratamento à mucosa e à barreira mucociliar, da história do tratamento, das condições do hospedeiro e do germe específico (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).

Segue, abaixo, o quadro 2, mas, de forma resumida, pacientes com bom estado geral, sem comorbidades, mucosite, infecção documentada e complicações metabólicas ou orgânicas podem ser consi-

derados de baixo risco (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011). Pacientes com neutropenia crônica grave ou mielodisplasia predominam na classe de alto risco (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).

Quadro 2 – Estratificação de risco na neutropenia febril

Grupo de risco	Características dos pacientes
Alto risco	Neutropenia grave e prolongada (com nível de neutrófilos menor que 100/mm ³ e por mais de 10 dias; neoplasia de origem hematopoiética; doença primária não controlada; transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH); idade superior a 60 anos; comorbidade significativa ou baixo estado de performance*; sepse/choque, infecção profunda/grave.
Risco intermediário	Quimioterapia intensiva e CTH autólogo para tratamento de tumores sólidos; duração moderada de neutropenia (7-10 dias); comorbidade mínima; estabilidade clínica e hemodinâmica.
Baixo risco	Quimioterapia convencional de tumores sólidos; nenhuma comorbidade; neutropenia de curta duração (menor ou igual a 7 dias); estabilidade clínica e hemodinâmica; febre de origem indeterminada ou infecção não complicada).
*Critério de Toxicidade do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) maior ou igual a 3	

Fonte: A partir de Brasil (2016).

AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Deve-se fazer exame físico e laboratorial do paciente, visando descobrir o sítio de infecção (FREIFELD *et al.*, 2011). Na história clínica, deve-se perguntar sobre o tratamento quimioterápico, a malignidade, os sinais e os sintomas de infecção e sobre o possível sítio da infecção (FREIFELD *et al.*, 2011).

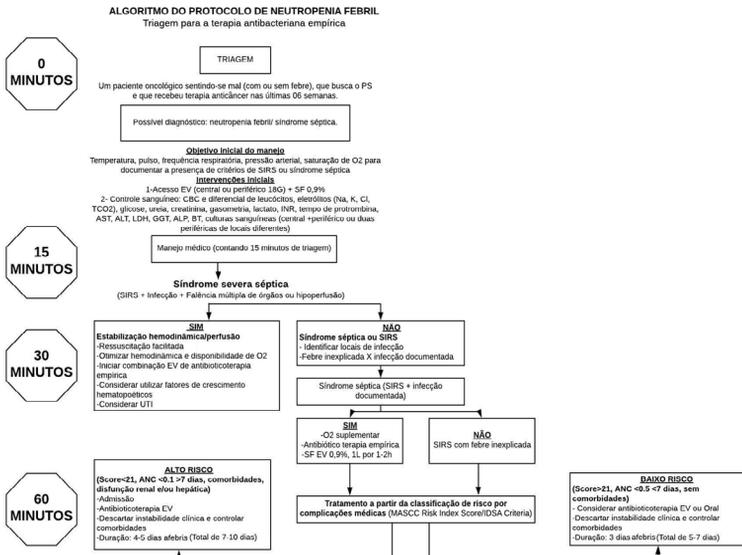
Quanto ao exame físico, dar ênfase à pele, à cavidade oral, à orofaringe, aos pulmões, ao abdômen e à região perianal, em busca de sinais flogísticos (FREIFELD *et al.*, 2011). Quanto aos exames laboratoriais, fazer uma contagem das células sanguíneas completa para avaliar o grau de neutropenia (FREIFELD *et al.*, 2011). A creatinina, a função hepática e os eletrólitos visam definir a comorbidade (FREIFELD

et al., 2011). A cultura sanguínea visa definir o patógeno. Os exames de imagem visam detectar o sítio de infecção (FREIFELD et al., 2011).

TRATAMENTO

Os *guidelines* indicam que após aferir a temperatura de forma confiável e realizar a contagem absoluta de neutrófilos, deve-se realizar a coleta de culturas e iniciar a antibioticoterapia de amplo espectro. Todos os *guidelines* internacionais prezam que a antibioticoterapia seja administrada em, no máximo, 60 minutos após a apresentação do quadro de neutropenia febril.

Algoritmo 1 - Algoritmo tempo-dependente para o manejo inicial de pacientes oncológicos com neutropenia febril e suspeita de sepse



Fonte: Traduzido de *Neutropaenic Fever Protocol Algorithm* (CANCERCARE MANITOBA, 2017).

> Abordagem medicamentosa

Quanto aos antibióticos utilizados, deve-se escolher para o tratamento empírico os de amplo espectro, como já citado anteriormente (FREIFELD *et al.*, 2011). Os *guidelines* indicam o uso de b-lactâmicos por via endovenosa, como Cefepime e Carbapenem, como monoterapia, ou, então, Piperacilin-Tazobactam para pacientes de alto risco (FREIFELD *et al.*, 2011). Outros antimicrobianos (aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e/ou vancomicinas) podem ser adicionados ao regime inicial para manejo de complicações ou se há resistência comprovada (FREIFELD *et al.*, 2011).

A vancomicina não é indicada como primeira linha de tratamento (FREIFELD *et al.*, 2011), sendo indicada apenas para situações específicas, como infecção de cateter, infecção de pele ou de tecidos moles, pneumonia e instabilidade hemodinâmica (FREIFELD *et al.*, 2011).

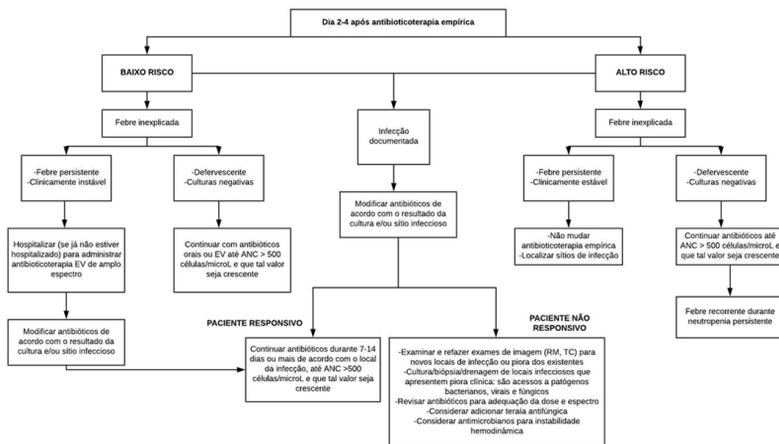
Pacientes de baixo risco devem receber a dose por via oral ou endovenosa (FREIFELD *et al.*, 2011). Para a via oral, a terapia de Amoxicilina com Clavulanato é indicada, mas se pode optar por Levofloxacina ou Ciprofloxacina como monoterapia, ou terapia combinada de Ciprofloxacina com Clindamicina (FREIFELD *et al.*, 2011).

> Febre persistente

Segue abaixo o algoritmo que indica o manejo sobre como proceder quanto a pacientes que continuam com febre após 2-4 dias de tratamento inicial com antibioticoterapia empírica (FREIFELD *et al.*, 2011).

Deve-se avaliar o risco do paciente, se ele é de alto ou baixo risco, para, a partir de então, analisar se a febre persiste ou começa a decair (FREIFELD *et al.*, 2011). Nesse momento, deve-se ficar alerta a respeito de germes oportunistas, como vírus e principalmente fungos (FREIFELD *et al.*, 2011).

Algoritmo 2- Manejo do paciente com neutropenia febril após 2-4 dias de antibioticoterapia empírica



Fonte: Traduzido de Freifeld *et al.* (2011).

> Uso de fatores de crescimento

Há consenso internacional quanto à indicação dos fatores estimuladores de linhagem mieloide para o tratamento da neutropenia em pacientes com doenças de origem hematopoéticas (BRASIL, 2016). De modo geral, utiliza-se G-CSF na dose de 5mcg/kg/dia (BRASIL, 2016).

RECOMENDAÇÕES GERAIS

- A higiene das mãos é a maneira mais efetiva de se prevenir infecção cruzada (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).
- Não há consenso sobre o isolamento do leito; no entanto, ele pode ser prescrito conforme a necessidade (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).

- Não há consenso sobre evitar alimentos crus. Eles podem ser consumidos desde que com excelentes condições de acondicionamento e validade adequada (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).

SÍNDROME DA LISE TUMORAL

FISIOPATOLOGIA

Após o início da terapia citotóxica, as células cancerígenas destruídas liberam na circulação quantidades maciças do seu conteúdo intracelular (potássio, fosfato e ácidos nucleicos que podem ser metabolizados em ácido úrico). Se a excreção renal não for suficiente para eliminar esses componentes, resultará nas condições que definem a síndrome da lise tumoral: hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia (HOWARD; JONES; PUI, 2011; WILL; THOLOULI, 2011).

A hiperuricemia ocorre em consequência do catabolismo dos ácidos nucleicos em hipoxantina, até sua via final em ácido úrico pela enzima xantina oxidase. O ácido úrico é pouco solúvel em água, sofrendo precipitação e deposição de cristais nos túbulos renais (WILL; THOLOULI, 2011; LOCATELLI; ROSSI, 2004). Além disso, pode induzir a uma vasoconstrição renal, à diminuição da autorregulação, à redução do fluxo sanguíneo renal, à oxidação e à inflamação. Tudo isso resulta em lesão renal aguda (FEIG; KANG; JOHNSON, 2008; SHIMADA; JOHNSON; MAY; LINGEGOWDA; SOOD; NAKAGAWA *et al.*, 2009).

A concentração de fósforo nas células malignas é até quatro vezes maior que em células normais (CAIRO; BISHOP, 2004; WILL; THOLOULI, 2011). Assim, a sua destruição geralmente leva à hiperfosfatemia e também pode resultar em hipocalcemia secundária, aumentando o risco de precipitação de fosfato de cálcio nos túbulos renais, levando à lesão renal aguda (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004;

WILL; THOLOULI, 2011). Com o uso generalizado de agentes hipouricêmicos, o fosfato se tornou o principal mecanismo de agressão renal na SLT (HANDE; GARROW, 1993; VAN DEN BERG, 2004).

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas são causados pela hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, sendo eles náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, letargia, hematúria, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, convulsões, tetania, síncope e possível morte súbita (CAIRO; BISHOP, 2004; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A síndrome da lise tumoral pode ser classificada em laboratorial ou clínica, por meio de critérios de Cairo-Bishop (CAIRO; BISHOP, 2004; VAN DEN BERG, 2004).

Quadro 3 – Critérios de Cairo-Bishop para síndrome da lise tumoral

SLT LABORATORIAL	<p>Presença de 2 ou mais achados a seguir (3 dias antes até 7 dias após o início do tratamento):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ácido úrico ≥ 8 mg/dl ou 25% maior que o valor basal • Potássio ≥ 6 mEq/l ou 25% maior que o valor basal • Fósforo $\geq 6,5$ mg/dl (crianças), $\geq 4,5$ mg/dl (adultos) ou 25% maior que o valor basal • Cálcio ≤ 7 mg/dl ou 25% menor que o valor basal
SLT CLÍNICA	<p>SLT laboratorial associada a 1 ou mais critérios a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica $\geq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade • Convulsão • Arritmias cardíacas ou parada cardiorrespiratória <p>Ou qualquer quadro de hipocalcemia sintomática</p>

Fonte: Adaptado de Cairo e Bishop (2004).

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco podem ser divididos entre os intrínsecos relacionados ao tumor, os quais estão associados a um risco maior e às características clínicas que predisõem o desenvolvimento de SLT (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004; HANDE; GARROW, 1993; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; COIFFIER; REITER; YOUNES, 2010).

> Fatores intrínsecos do tumor

- Alta taxa de proliferação das células tumorais;
- Alta sensibilidade à terapia citotóxica;
- Grande carga tumoral, que se manifesta como volume >10cm de diâmetro e/ou contagem de glóbulos brancos >50.000/ μ L, lactato desidrogenase sérica (LDH) >2 vezes o limite superior da normalidade, infiltração de órgãos ou envolvimento da medula óssea (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004; HANDE; GARROW, 1993; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; COIFFIER; REITER; YOUNES, 2010).

> Características clínicas predisponentes

- Hiperuricemia ou hiperfosfatemia pré-tratamento;
- Nefropatia preexistente ou exposição a nefrotoxinas;
- Oligúria e/ou urina ácida;
- Desidratação, depleção de volume ou hidratação inadequada durante o tratamento (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004; HANDE; GARROW, 1993; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; COIFFIER; REITER; YOUNES, 2010).

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Quadro 4 – Estratificação de risco da síndrome da lise tumoral

Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
Maioria dos tumores sólidos	Tumores sólidos raros, altamente sensíveis à quimioterapia (por exemplo, neuroblastoma, tumor de células germinativas, câncer de pulmão de pequenas células) com doença em estágio volumoso ou avançado	Leucemia linfóide crônica tratada com venetoclax e linfonodo ≥ 10 cm, ou linfonodo ≥ 5 cm e contagem absoluta de linfócitos $\geq 25 \times 10^9/l$ e ácido úrico elevado
Mieloma múltiplo	Leucemia de células plasmáticas	Leucemia mieloide aguda e leucócitos $\geq 100 \times 10^9/l$
Leucemia mieloide crônica	Leucemia linfóide crônica tratada com Fludarabina, Rituximabe ou Lenalidomida, ou Venetoclax e Linfonodo ≥ 5 cm ou contagem absoluta de linfócitos $\geq 25 \times 10^9/l$ e/ou aqueles com valores de leucócitos $\geq 50 \times 10^9/l$	Adulto com leucemia/linfoma de células T, linfoma difuso de grandes células B e linfomas de células do manto com LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade
Linfoma não Hodgkin indolente	Leucemia mieloide aguda e leucócitos entre 25 a $10 \times 10^9/l$	Linfoma difuso de grandes células B estágio III/IV em crianças e LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade
Linfoma Hodgkin	Leucemia mieloide aguda e leucócitos $< 25 \times 10^9/l$ e LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade	Leucemia de Burkitt
Leucemia linfóide crônica e leucócitos $< 50 \times 10^9/l$ tratada apenas com agentes alquilantes	Adulto com leucemia/linfoma de células T, linfoma difuso de grandes células B e linfomas de células do manto com LDH aumentado, não volumoso	Outras leucemias linfóides agudas e leucócitos $\geq 100 \times 10^9/l$ e/ou LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade
Leucemia mieloide aguda e leucócitos $< 25 \times 10^9/l$ e LDH $< 2x$ o limite superior da normalidade	Linfoma anaplásico de grandes células em crianças com estágio III/IV	Linfoma de Burkitt estágio III/IV e/ou LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade
Linfoma não Hodgkin em adultos e LDH dentro dos limites normais	Linfoma não Hodgkin de grau intermediário com estágio III/IV em crianças e com LDH $< 2x$ o limite superior da normalidade	Linfoma linfoblástico estágio III/IV e/ou LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade

Continua...

Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
Linfoma anaplásico de grandes células	Leucemia linfóide aguda e leucócitos $< 100 \times 10^9/l$ e LDH $< 2x$ o limite superior da normalidade	Doença com risco intermediário e disfunção renal e/ou envolvimento renal
	Linfoma de Burkitt e LDH $< 2x$ o limite superior da normalidade	Doença com risco intermediário e ácido úrico, potássio e/ou fosfato aumentado

Fonte: Adaptado de Cairo, Coiffier, Reiter e Younes (2010).

PREVENÇÃO

> Hidratação endovenosa

A hidratação agressiva é a principal medida de prevenção da síndrome da lise tumoral e é recomendada antes da terapia de todos os pacientes com risco intermediário ou alto (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

Tem como principal objetivo a melhora da perfusão renal, a filtração glomerular e induzir uma alta produção de urina para diminuir a possibilidade de precipitação de ácido úrico ou de fosfato de cálcio nos túbulos. Recomenda-se que crianças e adultos recebam, inicialmente, 2 a 3 l/m²/dia de fluido EV (ou 200 ml/kg/dia em crianças com peso ≤ 10 kg) (CAIRO; BISHOP, 2004; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

É obrigatório o monitoramento dos sinais vitais e da produção de urina, sendo necessário mantê-la em uma faixa de 80 a 100 ml/m²/h (2 ml/kg/h para crianças e adultos, 4 a 6 ml/kg/h se ≤ 10 kg). Se necessário, usar um diurético como a Furosemida para alcançar esse objetivo (HOWARD; JONES; PUI, 2011; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

Não há consenso sobre a duração ideal da hidratação, que depende da carga tumoral, do tipo de quimioterapia, da sensibilidade do tumor ao fármaco, da capacidade do paciente ingerir líquidos e da função renal (COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

> Agentes hipouricêmicos

Alopurinol: é indicado para os pacientes com risco intermediário de SLT, mas não é recomendado para pacientes com hiperuricemia preexistente. A dose preconizada para adultos é de 100 mg/m², a cada 8 horas, e para crianças é de 50 a 100 mg/m², a cada 8 horas. Inicia-se o tratamento 24 a 48 horas antes da quimioterapia de indução e mantém-se por três a sete dias após a normalização do ácido úrico sérico e de outras evidências laboratoriais da lise tumoral (HOWARD; JONES; PUI, 2011; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; THOMPSON; TANGIRALA; EADDY, 2017; GOLDMAN, 2001).

Rasburicase: é indicada para pacientes com alto risco de SLT, sendo a medicação recomendada para aqueles com hiperuricemia preexistente também. A dose aconselhada é de 0,2 mg/kg, uma vez por dia, de 5 a 7 dias (HOWARD; JONES; PUI, 2011; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; THOMPSON; TANGIRALA; EADDY, 2017; GOLDMAN, 2001).

> Monitoramento

É necessário o controle da diurese, do nível de eletrólitos e de ácido úrico sérico naqueles pacientes em risco de SLT (COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008). No grupo de alto risco, o ácido úrico deve ser reavaliado quatro horas após a administração da primeira dose de Rasburicase e a cada 6 a 12 horas até a normalização dos

níveis séricos de LDH e ácido úrico. Os pacientes de risco intermediário devem ser monitorados pelo menos 24 horas após a conclusão da quimioterapia (COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; ALLEN; CHAMPLAIN; COTLIAR; BELKNAP; WEST; MEHTA *et al.*, 2015).

Quadro 5 – Recomendações de profilaxia

Baixo Risco	Risco Intermediário	Alto Risco
Monitoramento	Monitoramento	Monitoramento
Hidratação	Hidratação	Hidratação
± Alopurinol	Alopurinol	Rasburicase

Fonte: Adaptado de Cairo, Coiffier, Reiter e Younes (2010).

TRATAMENTO PARA SLT ESTABELECIDADA

Apesar de medidas preventivas apropriadas, de 3 a 5% dos pacientes desenvolverão SLT propriamente dita. Esses pacientes deverão receber cuidados de suporte intensivos, com monitorização cardíaca e medidas de eletrólitos, creatinina e ácido úrico a cada seis horas (HOWARD; JONES; PUI, 2011; BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010). O tratamento consiste em:

- Administração de Rasburicase 0,2 mg/kg;
- Uso de fluidos com ou sem Furosemida;
- Controle das anormalidades eletrolíticas; e
- Diálise, caso necessário (BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010).

> Anormalidades eletrolíticas

- **Hipercalemia:** é o componente mais perigoso da síndrome, porque pode causar morte súbita por disritmia. É necessário limitar a ingestão de potássio e de fosfato durante o período de risco de SLT.

Recomenda-se a medição, a cada 4 a 6 horas, do potássio sérico, monitorização cardíaca contínua e administração de Poliestireno Sulfonato de Sódio oral (HOWARD; JONES; PUI, 2011; BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010).

- **Hipocalcemia Sintomática:** recomenda-se o uso de cálcio nas doses mais baixas, suficiente para aliviar os sintomas. Se o paciente possui hiperfosfatemia, não se deve tratar com cálcio até que ela seja resolvida, para que se evite a formação de fosfato de cálcio (BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010). Caso a hipocalcemia não seja sintomática ou não apresente sinais, não é necessário o tratamento (CAIRO; BISHOP, 2004).

- **Hiperfosfatemia:** para a tentativa de reduzir os níveis de fosfato sérico, faz-se o uso de hidratação agressiva e de terapia com aglutinante de fosfato (BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010).

> Diálise

Apesar de um ótimo tratamento, ainda há alguns pacientes que desenvolvem lesão renal aguda, sendo necessária a diálise para recuperar a função renal (BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010). As indicações são:

- Oligúria grave ou anúria;
- Sobrecarga de fluido intratável;
- Hipercalemia persistente;
- Hipocalcemia sintomática induzida por hiperfosfatemia;
- Produto de fosfato de cálcio $\geq 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ (COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010).

SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR

EPIDEMIOLOGIA

A maioria das causas são malignas (60%), mas comumente cânceres de pulmão e linfomas. Das causas não malignas, a trombose é a mais frequente, geralmente relacionada a dispositivos intravasculares (marca-passo, cateter de acesso venoso). Outra causa não maligna é a fibrose. Ela pode ter origens diversas, sendo as mais comuns infecções fúngicas e radioterapia torácica (WILSON; DETTERBECK; YAHALOM, 2007; CORDEIRO; CORDEIRO, 2002).

QUADRO CLÍNICO

Todas as manifestações clínicas da SVCS mantêm uma correlação com o grau de obstrução da veia no mediastino. Sendo assim, a grande maioria dos casos tem início com uma clínica branda e evolui, gradativamente, conforme o grau obstrutivo vai aumentando no vaso (CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990).

É de extrema importância detectar os aspectos clínicos iniciais da síndrome, dada a frequência alta de natureza maligna. São os sinais mais característicos de obstrução parcial (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990):

- Dispneia leve à moderada;
- Pletora facial;
- Edema cervicofacial;
- Edema facial matutino;
- Turgência venosa cervical.

Outras manifestações menos frequentes, que estão mais correlacionadas à progressão do processo obstrutivo, são (CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990):

- Turgência venosa e edema de membros superiores;
- Disfagia;
- Dor torácica;
- Tosse-síncope¹;
- Obnubilação mental;
- Tonturas;
- Coma;
- Desenvolvimento de circulação colateral em parede torácica².

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é firmado com base na anamnese e no exame físico (WILSON; DETTERBECK; YAHALOM, 2007; CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990).

O clínico deve valorizar as queixas, como a de edema e/ou de hiperemia cervicofacial matutino sem causa conhecida, de início recente, de qualquer grau de diminuição de consciência, após breve esforço físico (ou tosse), e também observar a presença de ingurgitamento venoso da região cervical (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; SELIGSON; SUROWIEC, 2018).

¹ A tosse-síncope, ou síncope vasovagal de origem pulmonar, é uma manifestação marcante, podendo ser a primeira da síndrome, caracterizada por perda súbita de consciência durante uma crise de tosse, podendo ocorrer até mesmo após o tratamento da doença base, resolvendo-se definitivamente quando a pressão capilar venosa é reduzida à normalidade.

² O desenvolvimento de circulação colateral depende muito do grau de obstrução, sendo bem evidente em casos em que há obstrução completa da veia.

Uma vez realizado o diagnóstico clínico, é necessário saber a localização do estreitamento, podendo ser realizados:

- Radiografia: duas incidências (PA e perfil). É exame pobre em detalhes, podendo revelar alargamento mediastinal. Muitas vezes, é inconclusivo, além de não demonstrar precisamente o grau e a localização da obstrução (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002).
- TC e RM: o uso do contraste permite avaliar exatamente o grau e o nível da obstrução. Essa obstrução pode ocorrer na junção dos troncos braquiocefálicos, nas veias jugulares, subclávias ou na própria cava superior (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).
- Cavografia superior convencional: é o padrão-ouro para identificar e avaliar, quanto à extensão, obstruções na veia cava superior, assim como a presença de trombose e a circulação colateral. No entanto, não fornece diagnóstico etiológico, apenas quando a trombose for a única causa (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002).

Após identificar a etiologia do processo obstrutivo, é necessário estudar sua relação com a SVCS, avaliando, em casos neoplásicos, por exemplo, se existe compressão extrínseca ou se há invasão pela parede do vaso, visto que tal aspecto é de fundamental importância para a escolha da terapia mais apropriada (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).

As punções aspirativas são realizadas, preferencialmente, em região paraesternal direita, a fim de definir a citopatologia. Quando a citopatologia não for definitiva, o diagnóstico histopatológico é necessário, podendo ser necessária uma mediastinoscopia ou uma mediastinotomia paraesternal. Linfonodos supraclaviculares podem fornecer o diagnóstico (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).

TRATAMENTO

> Medidas de suporte:

- Elevação da cabeceira;
- Oxigenação suplementar;
- Diuréticos;
- Corticoesteroides.

Evitar acessos venosos em membros superiores ou, nos casos em que a síndrome está relacionada ao cateter central, a remoção do cateter (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; SELIGSON; SUROWIEC, 2018; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).

> Tratamento específico:

- Para o tratamento, é necessária, sempre, a confirmação citopatológica (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; SELIGSON; SUROWIEC, 2018; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).
- Anticoagulação: quando a etiologia for trombótica (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; SELIGSON; SUROWIEC, 2018; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).
- Quimioterapia: em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de pequenas células ou linfomas não Hodgkin, é a primeira escolha (SELIGSON; SUROWIEC, 2018; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).
- *Stent* endovascular: nos casos de câncer não pequenas células, proporciona alívio sintomático mais precocemente quando comparado à quimioterapia (RACHAPALLI; BOUCHER, 2014; SFYROERAS *et al.*, 2017).

- Radioterapia: Tem boa ação na maioria dos tumores causadores da oclusão, podendo ser usado tanto para o tratamento do câncer quanto para o tratamento sintomático no câncer incurável (RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).
- *Bypass* cirúrgico, desviando o sangue do local da obstrução, é uma opção sintomática, porém pouco usada na prática (RAET *et al.*, 2012).

COMPRESSÃO MEDULAR

EPIDEMIOLOGIA

A incidência exata dessa complicação é desconhecida, uma vez que muitos pacientes oncológicos têm a doença assintomática ou não diagnosticada. Um estudo populacional evidenciou que a probabilidade de um paciente com câncer desenvolver compressão medular nos cinco anos antes de sua morte é de 2,5%, variando de acordo com o câncer subjacente (até 7,9% no mieloma) (LOBLAW, 2003).

A frequência de compressão medular não é a mesma para todos os tipos de tumor primário. Ela depende da tendência do tumor em causar metástase para tecido ósseo, particularmente o da coluna vertebral, além do número de casos de cada tipo de câncer. Por isso, próstata, mama e câncer de pulmão correspondem, cada, a 15 a 20% dos casos de compressão medular; linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo representam 5 a 10% (COLE; PATCHELL, 2008).

Um estudo baseado em mais de 15.000 hospitalizações por compressão medular evidenciou que as maiores incidências ocorreram em mieloma múltiplo (15%) e linfomas (13,9%) (MAK; LEE; MAK; WANG; PILE-SPELLMAN; ABRAHM *et al.*, 2011).

Em crianças, o cenário é diferente. Sarcomas, neuroblastomas, doença de Hodgkin e tumores de células germinativas são as principais causas de compressão medular (KLEIN; SANFORD; MUHLBAUER, 1991).

Embora geralmente a compressão medular ocorra em pacientes com diagnóstico de câncer confirmado, essa pode ser a primeira manifestação de câncer em aproximadamente 20% dos casos. Isso ocorre principalmente em câncer de pulmão, câncer com sítio primário desconhecido, linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo (SCHIFF; O'NEILL; SUMAN, 1997).

A localização da compressão é influenciada pela massa de tecido ósseo e pela quantidade de fluxo sanguíneo em cada parte da coluna vertebral. Assim sendo, 15% dos casos ocorrem na coluna cervical, 60% na coluna torácica e 25% na coluna lombossacra. Em 20 a 35% dos pacientes, encontram-se múltiplos locais de compressão (VAN DER SANDE; KROGER; BOOGERD, 1990; CONSTANS; DE DIVITIIS; DONZELLI; SPAZIANTE; MEDER; HAYE, 1983).

FISIOPATOLOGIA

Há duas maneiras principais para a metástase atingir o espaço peridural, comprimindo a medula espinhal. O modo que ocorre em mais de 85% dos casos é a metástase hematogênica, sendo que o meio mais comum é o arterial (ALGRA; HEIMANS; VALK; NAUTA; LACHNIET; VAN KOOTEN, 1992). Todavia, o tumor paravertebral também pode crescer diretamente no canal espinhal através de forame intervertebral. Esse processo causa em torno de 15% dos casos e é mais comum associado à linfoma (GILBERT; KIM; POSNER, 1978).

A metástase vertebral danifica a medula por compressão direta, produzindo danos nos axônios e desmielinização. Além disso, há dano vascular secundário, que é o mecanismo mais importante. Há

edema vasogênico e prejuízo ao fluxo de sangue arterial, provocando isquemia, infarto e dano irreversível à medula espinhal (KATO; USHIO; HAYAKAWA; YAMADA; IKEDA; MOGAMI, 1985).

QUADRO CLÍNICO

O primeiro sintoma a ser apresentado e o mais comum é a dor nas costas. Ela é o primeiro sintoma em 83 a 95% dos casos e está presente no diagnóstico em 95%. Além disso, precede outros sintomas neurológicos em sete semanas, em média. Há um tempo médio de dois meses entre o início da dor até o diagnóstico (GILBERT; KIM; POSNER, 1978).

O segundo sintoma mais encontrado para o diagnóstico é a fraqueza. O *deficit* motor depende da localização da metástase que comprime a medula espinhal. Há duas formas de apresentação: ao envolver o neurônio motor superior, a fraqueza é simétrica; ao envolver o inferior, é assimétrica, geralmente acometendo a porção distal das extremidades primeiro. Com a piora da fraqueza, geralmente há perda de função de marcha e paralisia, sendo que 68% dos pacientes já são incapazes de andar quando são diagnosticados (COLE; PATCHELL, 2008).

Outros achados clínicos também podem estar presentes, mas são menos comuns. *Deficit* sensoriais geralmente ocorrem depois dos motores e dor (HELWEG-LARSEN; SØRENSEN, 1994). Na maioria das vezes, a perda sensorial começa distalmente, ascendendo ao longo do tempo (GILBERT; KIM; POSNER, 1978). Os pacientes relatam dormência e parestesias. Pode-se encontrar o fenômeno de Lhermitte, que é a sensação de eletricidade na coluna vertebral ao fletir o pescoço (NEWTON; REA, 1996).

Em casos de metástase lombar, é mais comum existir dor radicular com queixas sensoriais. Já na torácica ocorre fraqueza bilateral

de membros inferiores associada a dor nas costas (HELWEG-LARSEN; SØRENSEN, 1994). Disfunção de esfíncteres é, de modo geral, um achado tardio, podendo estar presente em até 50% dos pacientes (HELWEG-LARSEN; SØRENSEN, 1994).

DIAGNÓSTICO

A suspeita inicial do diagnóstico ocorre por suspeita clínica. Toda dor iniciada nas costas ou no pescoço de paciente com câncer deve ser investigada para compressão medular (COLE; PATCHELL, 2008).

O método de escolha para o diagnóstico é a ressonância nuclear magnética (RNM). Sua acurácia é de 95% (sensibilidade 93%, especificidade 97%) (LI; POON, 1988). A RNM tem mais informações que a tomografia computadorizada (TC) e em 40% dos casos o laudo da RMN modifica o tratamento (COLLETTI; SIEGEL; WOO; YOUNG; TERK, 1996).

A radiografia simples não tem sensibilidade ou especificidade suficientes para o diagnóstico e pode atrasar a RNM, então não é recomendada para *screening* (KIENSTRA; TERWEE; DEKKER; CANTA; BORSTLAP; TIJSSEN *et al.*, 2000).

TRATAMENTO

> Glicocorticoides

São utilizados para diminuir o edema e podem ter efeito tumoricida em leucemias e linfomas. Além disso, os glicocorticoides reduzem a lesão neurológica e a dor nas costas. Porém, as doses eficazes ainda não estão bem estabelecidas (USHIO; POSNER; KIM; SHAPIRO; POSNER, 1977).

A atual recomendação é de regime de alta dose para pacientes que apresentam paraplegia, com redução pela metade a cada três dias. Pacientes com dor e disfunção neurológica mínima devem utilizar bolus de 10 mg de glicocorticoide, seguido por doses diárias de 16 mg. Depois da instalação do tratamento definitivo, pode-se diminuir gradualmente a dose (KUMAR; WEBER; GOKASLAN; WOLINSKY; SCHMIDT; RHINES *et al.*, 2017).

> Radioterapia

Essa modalidade de terapia definitiva é indicada para pacientes que não são candidatos para a cirurgia e cujo tumor é relativamente radiosensível, como linfomas e mielomas. Apesar de já ter sido muito utilizada para o tratamento de metástases espinhais, não se sabe ao certo qual seria a dose e o regime de tratamento corretos (COLE; PATCHELL, 2008).

Vários estudos prospectivos mostram manutenção ou melhoria na função neurológica após radioterapia com feixe externo. A radioterapia também é eficaz para o tratamento da dor, sendo que mais de 80% dos pacientes mostram melhora. Além disso, também é eficiente para o controle local do tumor (MARANZANO; LATINI, 1995).

> Cirurgia

É a melhor abordagem para pacientes com coluna instável e tumores radiorresistentes (FINDLAY, 1984).

> Quimioterapia

A quimioterapia não é utilizada como rotina porque a maioria dos tumores que causam a compressão medular metastática não são

quimiossensíveis. Essa modalidade, porém, pode ter papel importante em tumores quimiossensíveis quando administrada junto com a RT. Os tumores quimiossensíveis em que a quimioterapia tem sido utilizada com sucesso incluem os linfomas (Hodgkin e não Hodgkin) (BURCH; GROSSMAN, 1988; WONG; PORTLOCK; O'BRIEN; DEANGELIS, 1996).

PROGNÓSTICO

Uma vez que a compressão medular metastática ocorre geralmente por câncer generalizado, o tempo médio de sobrevivência ao diagnóstico é de aproximadamente três meses (LOBLAW, 2003).

Alguns fatores que alteram o prognóstico são a capacidade de andar pré e pós-tratamento, histologias tumorais radiosensíveis, presença de metástases viscerais ou cerebrais e único local de compressão medular (COLE; PATCHELL, 2008).

REFERÊNCIAS

ABRAHM, J.; BANFFY, M.; HARRIS, M. Spinal Cord Compression in Patients With Advanced Metastatic Cancer. **JAMA**, [S.l.], v. 299, n. 8, p. 937, 2008.

ALGRA, P.; HEIMANS, J.; VALK, J.; NAUTA, J.; LACHNIET, M.; VAN KOOTEN, B. Do metastases in vertebrae begin in the body or the pedicles? Imaging study in 45 patients. **American Journal of Roentgenology**, [S.l.], v. 158, n. 6, p. 1275-1279, 1992.

ALLEN, K.; CHAMPLAIN, A.; COTLIAR, J.; BELKNAP, S.; WEST, D.; MEHTA, J. *et al.* Risk of Anaphylaxis with Repeated Courses of Rasburicase: A Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. **Drug Safety**, [S.l.], v. 38, n. 2, p. 183-187, 2015.

BECKER, M.; SCHUMACHER, H.; ESPINOZA, L.; WELLS, A.; MACDONALD, P.; LLOYD, E. *et al.* The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. **Arthritis Research & Therapy**, [S.l.], v. 12, n. 2, p. R63, 2010.

BODEY, G. P.; JADEJA, L.; ELTING, L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. **Arch Intern Med.**, [S.l.], v. 145, n. 9, p. 1621, 1985.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 113, de 04 de fevereiro de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 5 fev. 2016, Seção 1, p. 95. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Anemia_AplasticaMielodisplasiaNeutropenia-Fev2016.pdf>. Acesso em: 23 set. 2019.

BURCH, P.; GROSSMAN, S. Treatment of epidural cord compressions from hodgkin's disease with chemotherapy. **The American Journal of Medicine**, [S.l.], v. 84, n. 3, p. 555-558, 1988.

CAIRO, M.; BISHOP, M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 127, n. 1, p. 3-11, 2004.

CAIRO, M.; COIFFIER, B.; REITER, A.; YOUNES, A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 149, n. 4, p. 578-586, 2010.

CAIRO, M.; THOMPSON, S.; TANGIRALA, K.; EADDY, M. A Clinical and Economic Comparison of Rasburicase and Allopurinol in the Treatment of Patients With Clinical or Laboratory Tumor Lysis Syndrome. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, [S.l.], v. 17, n. 3, p. 173-178, 2017.

CANCERCARE MANITOBA. **Neutropaenic Fever Protocol Algorithm; Triage-to-Initial Empirical Anti-bacterial Therapy**. APPENDIX I, CCMB. Neutropaenia Protocol, 12.500. May 8th, 2017. 22 p. Available in: <<https://www.cancercare.mb.ca/export/sites/default/For-Health-Professionals/.galleries/files/treatment-guidelines-rro-files/practice-guidelines/supportive-care/CCMB-Neutropenia-Protocol-and-Algorithms-2017.pdf>>. Accessed in: feb. 16, 2019.

CHEN, J. C.; BONGARD, F.; KLEIN, S. R. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. **The American Journal of Surgery**, [S.l.], v. 160, n. 2, p.207-211, ago. 1990.

CIURARU, N. B.; BRAUNSTEIN, R.; SULKES, A.; STEMMER, S. M. The Influence of Mucositis on Oral Thermometry: When Fever May Not Reflect Infection. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 46, n. 12, p. 1859-1863, 2008. Available in: <<https://doi.org/10.1086/588290>>. Accessed in: feb. 16, 2012.

COIFFIER, B.; ALTMAN, A.; PUI, C.; YOUNES, A.; CAIRO, M. Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. **Journal of Clinical Oncology**, [S.l.], v. 26, n. 16, p. 2767-2778, 2008.

COLE, J.; PATCHELL, R. Metastatic epidural spinal cord compression. **The Lancet Neurology**, [S.l.], v. 7, n. 5, p. 459-466, 2008.

COLLETTI, P.; SIEGEL, H.; WOO, M.; YOUNG, H.; TERK, M. The impact on treatment planning of MRI of the spine in patients suspected of vertebral metastasis: An efficacy study. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, [S.l.], v. 20, n. 3, p. 159-162, 1996.

CONSTANS, J.; DE DIVITIIS, E.; DONZELLI, R.; SPAZIANTE, R.; MEDER, J.; HAYE, C. Spinal metastases with neurological manifestations. **Journal of Neurosurgery**, [S.l.], v. 59, n. 1, p. 111-118, 1983.

CORDEIRO, S. Z. de B.; CORDEIRO, P. de B. Síndrome de veia cava superior. **Jornal de Pneumologia**, [S.l.], v. 28, n. 5, p. 288-293, set. 2002.

DAVIE, A.; AMOORE, J. Best practice in the measurement of body temperature. **Nurs Stand**, [S.l.], v. 24, n. 42, p. 42-49, 2010.

DOEZEMA, D.; LUNT, M.; TANDBERG, D. Cerumen occlusion lowers infrared tympanic membrane temperature measurement. **Acad Emerg Med.**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 17-19, 1995.

ERICKSON, R. S.; MEYER, L. T.; WOO, T. M. Accuracy of chemical dot thermometers in critically ill adults and young children. **Image J Nurs Sch.**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 23, 1996.

FARNELL, S.; MAXWELL, L.; TAN, S.; RHODES, A.; PHILIPS, B. Temperature measurement: comparison of non-invasive methods used in adult critical care. **J Clin Nurs**, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 632, 2005.

FEIG, D.; KANG, D.; JOHNSON, R. Uric Acid and Cardiovascular Risk. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 359, n. 17, p. 1811-1821, 2008.

FINDLAY, G. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [S.l.], v. 47, n. 8, p. 761-768, 1984.

FREIFELD, A. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 52, n. 4, p. e56-e93, feb. 2011. Available in: <<https://doi.org/10.1093/cid/cir073>>. Available in: set. 18, 2019.

GILBERT, R.; KIM, J.; POSNER, J. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and treatment. **Annals of Neurology**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 40-51, 1978.

GOLDMAN, S. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. **Blood**, [S.l.], v. 97, n. 10, p. 2998-3003, 2001.

HANDE, K.; GARROW, G. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. **The American Journal of Medicine**, [S.l.], v. 94, n. 2, p. 133-139, 1993.

HELWEG-LARSEN, S.; SØRENSEN, P. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. **European Journal of Cancer**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 396-398, 1994.

HERSH, E. M.; BODEY, G. P.; NIES, B. A.; FREIREICH, E. J. Causes of Death in Acute Leukemia: A Ten-Year Study of 414 Patients From 1954-1963. **JAMA**, [S.l.], v. 193, n. 2, p. 105-109, 1965. Doi:10.1001/jama.1965.03090020019005.

HOWARD, S.; JONES, D.; PUI, C. The Tumor Lysis Syndrome. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 364, n. 19, p. 1844-1854, 2011.

HUGHES, W. T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G. P.; BOW, E. J.; BROWN, A. E.; CALANDRA, T. *et al.* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis.**, [S.l.], v. 34, n. 6, p. 730-751, 2002.

JABR, F. Acute Tumor Lysis Syndrome Induced by Rituximab in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **International Journal of Hematology**, [S.l.], v. 82, n. 4, p. 312-314, 2005.

KATO, A.; USHIO, Y.; HAYAKAWA, T.; YAMADA, K.; IKEDA, H.; MOGAMI, H. Circulatory disturbance of the spinal cord with epidural neoplasm in rats. **Journal of Neurosurgery**, [S.l.], v. 63, n. 2, p. 260-265, 1985.

KIENSTRA, G.; TERWEE, C.; DEKKER, F.; CANTA, L.; BORSTLAP, A.; TIJSSEN, C. *et al.* Prediction of Spinal Epidural Metastases. **Archives of Neurology**, [S.l.], v. 57, n. 5, p. 690, 2000.

KLEIN, S.; SANFORD, R.; MUHLBAUER, M. Pediatric spinal epidural metastases. **Journal of Neurosurgery**, [S.l.], v. 74, n. 1, p. 70-75, 1991.

KUMAR, A.; WEBER, M.; GOKASLAN, Z.; WOLINSKY, J.; SCHMIDT, M.; RHINES, L. *et al.* Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment. **Clinical Spine Surgery**, [S.l.], v. 30, n. 4, p. 156-163, 2017.

LI, K.; POON, P. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. **Magnetic Resonance Imaging**, [S.l.], v. 6, n. 5, p. 547-556, 1988.

LINCK, D.; BASARA, N.; TRAN, V.; VUCINIC, V.; HERMANN, S.; HOELZER, D. *et al.* Peracute onset of severe tumor lysis syndrome immediately after 4 Gy fractionated TBI as part of reduced intensity preparative regimen in a patient with T-ALL with high tumor burden. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 31, n. 10, p. 935-937, 2003.

LOBLAW, D. A Population-based Study of Malignant Spinal Cord Compression in Ontario. **Clinical Oncology**, [S.l.], v. 15, n. 4, p. 211-217, 2003.

LOCATELLI, F.; ROSSI, F. Incidence and Pathogenesis of Tumor Lysis Syndrome. **Contributions to Nephrology**, [S.l.], v. 147, p. 61-68, 2004.

MAK, K.; LEE, L.; MAK, R.; WANG, S.; PILE-SPPELLMAN, J.; ABRAHM, J. *et al.* Incidence and Treatment Patterns in Hospitalizations for Malignant Spinal Cord Compression in the United States, 1998–2006. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [S.l.], v. 80, n. 3, p. 824-831, 2011.

MARANZANO, E.; LATINI, P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [S.l.], v. 32, n. 4, p. 959-967, 1995.

NEWTON, H.; REA, G. Lhermitte's sign as a presenting symptom of primary spinal cord tumor. **Journal of Neuro-Oncology**, [S.l.], v. 29, n. 2, p. 183-188, 1996.

RACHAPALLI, V.; BOUCHER, L. Superior Vena Cava Syndrome: Role of the Interventionalist. **Canadian Association of Radiologists Journal**, [S.l.], v. 65, n. 2, p. 168-176, maio 2014.

RAET, J. M. de *et al.* Surgical management of superior vena cava syndrome after failed endovascular stenting. **Interactive Cardiovascular And Thoracic Surgery**, [S.l.], v. 15, n. 5, p. 915-917, 27 jul. 2012.

SAFDAR, A.; ARMSTRONG, D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. **Clin Infect Dis.**, [S.l.], v. 53, n. 8, p. 798-806, oct. 2011.

SCHIFF, D.; O'NEILL, B.; SUMAN, V. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: Clinical features and diagnostic approach. **Neurology**, [S.l.], v. 49, n. 2, p. 452-456, 1997.

SCHIMPF, S. C.; YOUNG, V. M.; GREENE, W. H.; VERMEULEN, G. D.; MOODY, M. R.; WIERNIK, P. H. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. **Ann Intern Med.**, [S.l.], v. 77, n. 5, p. 707-714, 1972.

SELIGSON, M.; SUROWIEC, S. Superior Vena Cava Syndrome. [Updated 2017 oct 6]. *In*: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.

SFYROERAS, G. S. *et al.* A Review of Open and Endovascular Treatment of Superior Vena Cava Syndrome of Benign Aetiology. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, [S.l.], v. 53, n. 2, p. 238-254, fev. 2017.

SHATILA, W. *et al.* Endovascular Treatment of Superior Vena Cava Syndrome via Balloon-in-Balloon Catheter Technique with a Palmaz Stent. **Texas Heart Institute Journal**, [S.l.], v. 43, n. 6, p. 520-523, dez. 2016.

SHIMADA, M.; JOHNSON, R.; MAY, W.; LINGEGOWDA, V.; SOOD, P.; NAKAGAWA, T. *et al.* A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.l.], v. 24, n. 10, p. 2960-2964, 2009.

SICKLES, E. A.; GREENE, W. H.; WIERNIK, P. H. Clinical Presentation of Infection in Granulocytopenic Patients. **Arch Intern Med.**, [S.l.], v. 135, n. 5, p. 715-719, 1975. Doi:10.1001/archinte.1975.00330050089015.

SIPSAS, N. V.; BODEY, G. P.; KONTOYIANNIS, D. P. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. **Cancer**, [S.l.], v. 103, n. 6, p. 1103-1113, 2005.

STILGENBAUER, S.; EICHHORST, B.; SCHELIG, J.; COUTRE, S.; SEYMOUR, J.; MUNIR, T. *et al.* Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. **The Lancet Oncology**, [S.l.], v. 17, n. 6, p. 768-778, 2016.

TAPLITZ, R. A.; KENNEDY, E. B.; BOW, E. J. *et al.* Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. **J Clin Oncol**, [S.l.], v. 36, n. 14, p. 1443-1453, may 2018.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. **Common terminology criteria for adverse events - CTCAE**. Vol. 4.03. Published in: june 2010. Available in: <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm>. Accessed in: feb. 16, 2012.

USHIO, Y.; POSNER, R.; KIM, J.; SHAPIRO, W.; POSNER, J. Treatment of experimental spinal cord compression caused by extradural neoplasms. **Journal of Neurosurgery**, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 380-390, 1977.

VAN DEN BERG, H. Renal tubular damage in rasburicase: risks of alkalinisation. **Annals of Oncology**, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 175-b-176, 2004.

VAN DER SANDE, J.; KROGER, R.; BOOGERD, W. Multiple spinal epidural metastases; an unexpectedly frequent finding. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [S.l.], v. 53, n. 11, p. 1001-1003, 1990.

WILL, A.; THOLOULI, E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 154, n. 1, p. 3-13, 2011.

WILSON, L. D.; DETTERBECK, F. C.; YAHALOM, J. Superior Vena Cava Syndrome with Malignant Causes. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 356, n. 18, p. 1862-1869, 3 maio 2007.

WONG, E.; PORTLOCK, C.; O'BRIEN, J.; DEANGELIS, L. Chemosensitive epidural spinal cord disease in non-Hodgkins lymphoma. **Neurology**, [S.l.], v. 46, n. 6, p. 1543-1547, 1996.

11 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Gabriella Barbosa Nadas

Giuliano Marolla Mucillo

Natália Cardoso da Silva

Viviane Medeiros Silveira

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema11>

INTRODUÇÃO

Algumas alterações para o exame físico ou complementar de um paciente podem nos trazer afecções hematológicas como diagnósticos diferenciais. Ao examinarmos um paciente com doença hematológica conhecida, também podemos procurar diretamente por essas alterações. Dentre elas, destacamos a esplenomegalia, a linfonodomegalia e a trombocitopenia.

A esplenomegalia é caracterizada pelo aumento do baço, que é um órgão abdominal situado na região do hipocôndrio esquerdo, abaixo do diafragma, junto ao gradil costal (9ª à 11ª costela), estômago, flexura cólica esquerda e rim esquerdo. Pesa de 70 a 200 gramas e, frequentemente, não é palpável (exceto em crianças e adolescentes, nos quais a sua palpabilidade é fisiológica em uma maior proporção de casos) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; PORTO, 2014; WILKINS, 2002). É um órgão linfopoiético, contendo até 30% da massa linfóide corporal total (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). O seu sistema monócito-macrófago é responsável pela remoção das células sanguíneas senescentes ou “deformadas” da circulação, assim como bactérias opsonizadas (importância especial às encapsuladas) e células marcadas com anticorpos. Também remove partes de uma mesma célula sem, no entanto, destruí-la (*pitting*) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; PORTO, 2014). Em situações especiais,

SUMÁRIO

não fisiológicas, ele pode vir a se tornar um sítio de hematopoese extramedular, como na mielofibrose idiopática (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). A esplenomegalia raramente decorre de uma doença primária do baço, sendo, na grande maioria dos casos, um achado clínico secundário à outra patologia (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; PORTO, 2014).

O organismo humano possui aproximadamente 600 linfonodos, sendo que alguns podem ser palpáveis mesmo em pessoas saudáveis, não tendo nenhum significado patológico (FERRER, 1998). A linfonodomegalia tem como definição o aumento dos linfonodos causado pela invasão ou proliferação de células inflamatórias ou neoplásicas. De maneira geral, um linfonodo acima de 1 cm de diâmetro é considerado anormal (HEIDI; ANGELA, 2016; ANDREW; DOUGLAS, 2002). Consiste em um achado relativamente comum, mas não é necessariamente sinal de doença. Porém, pode ser o primeiro sinal ou até mesmo o único de uma doença maligna (FERRER, 1998).

Já a trombocitopenia ou plaquetopenia é definida como a contagem plaquetária abaixo do limite inferior da normalidade (ou seja, menor que 150.000 plaquetas/microL em adultos). Pode-se classificá-la de acordo com a gravidade: leve, quando a contagem é entre 100.000 e 150.000; moderada, quando entre 50.000 e 99.000; e severa, quando abaixo de 50.000. Quanto mais grave a trombocitopenia, maior a probabilidade de sangramento, que ameaça a vida, e de necessidade de tratamento, mas isso depende da causa base (WILLIAMSON; ALBERT; HEELS-ANSDELL; ARNOLD; LAUZIER; ZARYCHANSKI *et al.*, 2013).

ESPLENOMEGALIA

CAUSAS DA ESPLENOMEGALIA

Existem múltiplas possíveis causas para o aumento do volume esplênico. Na população pediátrica, as causas estão mais relacionadas a infec-

ções (virais ou bacterianas), a doenças autoimunes ou hemólise excessiva (CINES; LEVINE, 2017). Na população adulta, são mais comuns as doenças malignas (principalmente linfoma), doenças do colágeno e doenças mieloproliferativas (MENDES; SUZUKI; SANDERSON; LINDOR; ANGULO, 2012). A lista 1 mostra as principais etiologias de esplenomegalia.

Lista 1 – Etiologias de esplenomegalia

- Estimulação antigênica excessiva
 - » Infecções.
 - » Infecção pelo vírus *Epstein-Barr*, tuberculose e malária.
- Doenças autoimunes
- Doenças do colágeno
 - » Sarcoidose
 - » Amiloidose
- Destruição excessiva de células sanguíneas anormais
 - » Hemólise (Ex: Esferocitose hereditária, talassemia maior).
- Malignidades
 - » Leucemia linfóide aguda, linfoma não Hodgkin, linfoma Hodgkin e leucemia mieloide, aguda ou crônica.
- Doenças mieloproliferativas crônicas
 - » Mielofibrose e leucemia mieloide crônica.
- Obstrução do fluxo venoso
 - » Cirrose hepática, trombose de veia porta, insuficiência cardíaca congestiva.
- Doenças de deposição
 - » Doença de Gaucher.
 - » Doença de Niemann-Pick.

Fonte: Motyckova e Steensma (2012).

Há também casos de esplenomegalia massiva nos quais o polo inferior do baço se encontra na cavidade pélvica e/ou o baço se encontra cruzado na linha média abdominal, invadindo quaisquer um dos quadrantes abdominais direitos. Para esses casos, somente um número restrito de doenças pode ser a causa, principalmente a leucemia mieloide crônica, mielofibrose primária ou secundária, policitemia vera, linfomas – sendo a maioria indolentes –, Doença de Gaucher, Leishmaniose visceral e talassemia beta maior ou talassemia beta intermédia severa (SJOBERG *et al.*, 2018).

QUADRO CLÍNICO

- Sensação de peso no hipocôndrio esquerdo ou no hemiabdomen esquerdo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013);
- Dor à palpação, embora incomum, pode estar presente caso o crescimento tenha ocorrido em curto período de tempo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; YANG; RICKMAN; BOSSER, 1991);
- Distensão abdominal, assim como distensão da rede venosa superficial abdominal, que pode estar presente em casos de esplenomegalia por hipertensão portal (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013);
- Sinais de choque hipovolêmico quando há ruptura esplênica (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; YANG; RICKMAN; BOSSER, 1991);
- A presença de palpabilidade esplênica não necessariamente – porém, na maioria das vezes – resulta de doença subjacente, principalmente em neonatos e crianças (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

ACHADOS LABORATORIAIS

- O achado mais comum em um paciente com esplenomegalia é a trombocitopenia, seguida pela anemia e, mais raramente, pela granu-

locitopenia. Tais citopenias podem ocorrer isoladamente ou combinadas (GIELCHINSKY *et al.*, 1999);

- Pode haver hiperplasia dos precursores na medula óssea (GIELCHINSKY *et al.*, 1999);
- “Hiperesplenismo” é a denominação da presença do conjunto esplenomegalia, citopenia e hiperplasia dos precursores da medula (GIELCHINSKY *et al.*, 1999).

DIAGNÓSTICO

A esplenomegalia é um achado de exame físico e de exames de imagens.

> Ao exame físico:

- A palpabilidade esplênica é um forte indício de esplenomegalia, porém sempre se deve levar em conta que quanto mais jovem o paciente, maiores as chances de o baço palpável não ser indício de alguma patologia (SJOBERG *et al.*, 2018);
- A percussão do espaço de Traube dá ao clínico um indício de possibilidade de aumento esplênico. A ausência de timpanismo indica o preenchimento daquela região. Entretanto, é menos específico que a palpabilidade esplênica direta, pois o espaço de Traube pode ter som maciço à percussão às custas, também, de derrame pleural esquerdo, derrame pericárdico ou prolongamento do lobo esquerdo hepático (SJOBERG *et al.*, 2018).

> Aos exames de imagem:

- Para mensurar as dimensões externas do baço, a ultrassonografia (USG) é o exame com melhor custo-benefício, sendo rápida,

barata e, tecnicamente, menos trabalhosa que a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e a Tomografia Computadorizada (TC) (SJOBERG *et al.*, 2018);

- O índice esplênico (na TC) é um valor que corresponde à multiplicação dos valores (em centímetros) dos diâmetros ântero-posterior, longitudinal e transversal do baço, sendo o limite superior da normalidade o valor de 480 (SJOBERG *et al.*, 2018);
- Na USG, o diagnóstico é dado quando o comprimento do baço é maior que 13 cm ou quando a espessura é maior que 5 cm (SJOBERG *et al.*, 2018).

TRATAMENTO

O paciente com esplenomegalia confirmada deve ter o diagnóstico etiológico firmado para, então, poder ser devidamente tratado, tanto para a doença base quanto para a esplenomegalia (CHAPMAN; BHIMJI, 2017; CARR, 2002).

Como a imensa maioria dos casos de esplenomegalia é de causa secundária, o primeiro passo deve ser tratar a causa base. A partir de então, o médico deve manter uma conduta expectante quanto à esplenomegalia, sabendo que, em casos não complicados, o baço tende a reestabelecer suas funções e dimensões fisiológicas (CHAPMAN; BHIMJI, 2017; CARR, 2002; POZO; GODFREY; BOWLES, 2009).

Contudo, existem certos aspectos clínicos cuja esplenectomia é o tratamento de escolha, tendo em consideração a falta de outras opções terapêuticas ou pelo risco, em curto prazo, de determinadas condições evoluírem obscuramente, tais como:

- Neutropenia ou trombocitopenia isolada;
- Anemia hemolítica;

- Esplenomegalia dolorosa;
- Ruptura esplênica;
- Aneurisma de artéria esplênica;
- Citopenias persistentes causadas por hiperesplenismo;
- Esplenectomia diagnóstica, quando se tem esplenomegalia sem causa clara;
- Tratamento de lesão primária vascular ou parenquimatosa esplênica (CARR, 2002; POZO; GODFREY; BOWLES, 2009).

Já outras condições clínicas têm a esplenectomia como uma possibilidade de tratamento alternativo – ou quando o método de primeira escolha falha, ou não é satisfatório –, tais como:

- Mielofibrose primária;
- Trombocitopenia imune;
- Anemia hemolítica de anticorpos quentes;
- Esferocitose hereditária;
- Infarto/abcesso esplênico;
- Durante remoção cirúrgica de tumores regionais (CARR, 2002; POZO; GODFREY; BOWLES, 2009; MISIAKOS *et al.*, 2017).

Na maioria das indicações de esplenectomia, a via laparoscópica tem resultado superior à laparotomia, tanto no transoperatório quanto no pós-operatório (MISIAKOS *et al.*, 2017).

O PACIENTE PÓS-ESPLENECTOMIA

O paciente submetido à esplenectomia total, independentemente da causa, deve ter atenção especial em alguns aspectos, prin-

principalmente na possibilidade de ocorrência de eventos imunológicos e infecciosos (SABATINO; CARSETTI; CORAZZA, 2011).

Infecção fulminante pós-esplenectomia: o mais importante, tanto pela frequência quanto pela mortalidade, é a infecção fulminante pós-esplenectomia (IFPE), cujo risco de um paciente esplenectomizado desenvolver é, pelo menos, 35 vezes maior que em indivíduos não esplenectomizados (SABATINO; CARSETTI; CORAZZA, 2011; MARQUES; PETROIANU, 2003; DRAGOMIR *et al.*, 2016).

A IFPE é caracterizada por meningite, pneumonia ou sepse fulminante, principalmente causados pelo *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae* do tipo B (MARQUES; PETROIANU, 2003).

O quadro clínico progride rápido, com um período prodrômico característico de febre, calafrios, mialgia, vômitos e diarreia, evoluindo em poucas horas para um choque séptico, falência múltipla de órgãos e, então, óbito (SABATINO; CARSETTI; CORAZZA, 2011; MARQUES; PETROIANU, 2003).

O tratamento inicial é empírico e deve ser iniciado logo nos primeiros sinais de provável sepse (MARQUES; PETROIANU, 2003). Usa-se:

- » Cefalosporinas de 3ª geração: em regiões onde há baixa frequência de pneumococos resistentes (MARQUES; PETROIANU, 2003).
- » Cefalosporinas de 4ª geração/Vancomicina: em regiões onde há média/alta frequência dessa resistência (MARQUES; PETROIANU, 2003).

Após a elucidação do agente etiológico, a terapia deve ser específica (MARQUES; PETROIANU, 2003).

A profilaxia é feita com a educação do paciente a respeito da sua suscetibilidade maior em adquirir infecções e com a vacinação para encapsulados (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae* do tipo B) (MARQUES; PETROIANU, 2003).

Outros riscos: Pacientes esplenectomizados também têm riscos aumentados para eventos tromboembólicos e para qualquer grau de disfunção da imunidade humoral, ocorrendo, no entanto, em menor frequência, com menor mortalidade e com risco para tais eventos muito menor que para a IFPE (SABATINO; CARSETTI; CORAZZA, 2011; DRAGOMIR *et al.*, 2016).

LINFONODOMEGALIA

Dentre os pacientes que apresentam linfonodomegalia, a prevalência de malignidade é estimada abaixo de 1,1%. Devido a esse fato, é necessário haver uma investigação correta para que se possa descartar uma condição maligna ou identificar os poucos pacientes que possuem uma doença potencialmente fatal (HEIDI; ANGELA, 2016; ANDREW; DOUGLAS, 2002).

A probabilidade de haver uma causa maligna, principalmente câncer de cabeça, pescoço e mama, aumenta rapidamente com a idade. Enquanto pacientes acima de 40 anos possuem risco de malignidade superior a 4%, os mais jovens têm apenas 0,4% (HEIDI; ANGELA, 2016).

Os principais fatores de risco para linfonodomegalia maligna são:

- Idade avançada;
- Linfonodo imóvel;
- Duração maior que duas semanas;
- Localização supraclavicular (ANDREW; DOUGLAS, 2002).

Pode ser classificada clinicamente em localizada – se somente um linfonodo for acometido – ou generalizada – se dois ou mais linfonodos estiverem aumentados. Essa classificação é importante para o diagnós-

tico diferencial e para direcionar a investigação de uma possível causa (FERRER, 1998).

CAUSAS

Pode ser causada por um amplo número de doenças e drogas. A maioria dos pacientes possui uma causa benigna, sendo a infecção a mais comum (FERRER, 1998; HABERMANN; STEENSMA, 2000).

A localização pode ser de grande utilidade para que se possa chegar ao diagnóstico de uma condição específica, principalmente na linfonomegalia localizada. Por isso, é necessário saber a drenagem linfática de cada local e as causas mais frequentes, de acordo com cada localização (FERRER, 1998; HEIDI; ANGELA, 2016; ANDREW; DOUGLAS, 2002).

Dentre as várias cadeias linfonodais, a que merece destaque é a supraclavicular, que quando aumentada é a que possui maior potencial de malignidade, estimando-se um risco de 90% em pacientes com idade superior a 40 anos e 25% naqueles menores de 40 anos. Dessa forma, é crucial sempre realizar uma investigação minuciosa (FERRER, 1998; CHAU; KELLEHER; CUNNINGHAM; NORMAN; WOTHERSPOON; TROTT *et al.*, 2003).

Quadro 1 – Área de drenagem linfática relacionada com a cadeia ganglionar e suas principais causas

Localização	Drenagem linfática	Causas
Submandibular	Língua, glândula submandibular, lábios e boca, conjuntiva	Infecções da cabeça, pescoço, seios nasais, orelhas, olhos, couro cabeludo, faringe
Submental	Lábio inferior, boca, ponta da língua, pele da bochecha	Síndrome Mononucleose-like, Epstein-Barr vírus, Citomegalovírus, Toxoplasmose
Jugular	Língua, tonsila, ouvido externo, parótida	Infecções da faringe, rubéola

continua...

Localização	Drenagem linfática	Causas
Cervical posterior	Couro cabeludo e pescoço, pele dos braços, peitorais, tórax, cervical e linfonodos axilares	Tuberculose, linfoma, câncer de cabeça e pescoço
Suboccipital	Couro cabeludo e pescoço	Infecção local
Retroauricular	Conduto auditivo externo, ouvido externo e couro cabeludo	Infecção local
Pré-auricular	Pálpebras e conjuntiva, região temporal e ouvido externo	Canal auditivo externo
Supraclavicular direito	Mediastino, pulmões e esôfago	Câncer de pulmão, retroperitoneal ou gastrointestinal
Supraclavicular esquerdo	Tórax e abdome	Linfoma, câncer torácico ou retroperitoneal, infecção bacteriana ou fúngica
Axilar	Braço, parede torácica e mama	Infecção, linfoma, câncer de mama, implante de silicone, melanoma
EpitrocLEAR	Região ulnar do antebraço e mão	Infecção, linfoma, sarcoidose, tularemia, sífilis secundária
Inguinal	Pênis, escroto, vulva, vagina, períneo, região de glúteos, parede abdominal inferior, canal anal inferior	Infecções da perna ou pé, DST, linfoma, neoplasia pélvica, peste bubônica

Fonte: Ferrer (1998).

A linfonodomegalia generalizada é associada, na maioria das vezes, a infecções sistêmicas graves, doenças autoimunes e malignidade disseminada (FERRER, 1998; HEIDI; ANGELA, 2016; ANDREW; DOUGLAS, 2002). As causas mais frequentes são:

- Infecção primária pelo HIV;
- Tuberculose;
- Mononucleose;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Medicamentos (Alopurinol, Atenolol, Captopril, Carbamazepina, Cefalosporinas, Hidralazina, Penicilina, Fenitoína, Primidona, Pirimetamina, Quinidina e Sulfonamidas);

- Sarcoidose;
- Linfoma (HEIDI; ANGELA, 2016).

DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes pode ser diagnosticada apenas com base em uma anamnese detalhada e um exame físico (HEIDI; ANGELA, 2016).

> Anamnese

A história do paciente deve ser detalhada e com maior foco nos seguintes tópicos:

- Sinais ou sintomas que sugerem infecção ou alguma condição maligna;
- História de exposição que pode estar associada a alguma infecção; história de viagem recente ou comportamento de risco que sugira alguma desordem específica;
- Sintomas constitucionais, como febre, sudorese noturna, fadiga ou perda de peso;
- Uso de medicamentos;
- Tempo de evolução da linfonomegalia.

A linfadenopatia, que dura menos de duas semanas ou mais de um ano sem aumento progressivo do tamanho, tem probabilidade muito baixa de ser neoplásica. Porém, esse dado da anamnese pode não ser muito confiável, pois muitos pacientes podem não notar esse achado desde o começo (FERRER, 1998; HEIDI; ANGELA, 2016).

> Exame físico

Após localizar um linfonodo aumentado, é necessário verificar se há simetria. Deve-se avaliar a região drenada por aquele linfonodo em busca de algum indício de infecção, lesões cutâneas ou tumor. Além disso, todos os grupos de linfonodos deverão ser examinados para ser descartada com segurança a linfonodomegalia generalizada (ANDREW; DOUGLAS, 2002).

Ao examinar um linfonodo, deve-se descrever e avaliar as seguintes características que poderão auxiliar no diagnóstico da etiologia:

- **Localização:** a linfonodomegalia localizada sugere causas locais, devendo direcionar a procura da etiologia na área de drenagem linfática do respectivo linfonodo. Porém, algumas doenças sistêmicas também podem se manifestar como linfonodomegalia localizada. Se o aumento dos linfonodos é generalizado, sugere mais uma doença sistêmica;
- **Tamanho:** linfonodos acima de 1 cm de diâmetro são considerados anormais;
- **Consistência:** linfonodo endurecido sugere neoplasia ou processo inflamatório com fibrose. Se amolecido, indica inflamação ou infecção;
- **Mobilidade:** linfonodos normais são móveis aos planos profundos. Linfonodos anormais podem se tornar aderidos aos tecidos adjacentes ou a outros linfonodos;
- **Sensibilidade:** quando um linfonodo aumenta rapidamente, sua cápsula se estende e causa dor. Se é doloroso, geralmente é causado por inflamação ou supuração, mas pode ser acarretado também por hemorragia dentro do centro necrótico de um linfonodo maligno. Os

linfonodos acometidos por processo infeccioso crônico, metástase, leucemia ou linfoma, na maioria das vezes, são indolores;

- Alteração da pele: procurar por sinais flogísticos (edema, calor, rubor e dor) e se há presença de fistulização, caracterizando a secreção que flui pela fístula (FERRER, 1998).

Em pacientes com linfonodomegalia generalizada, o exame deve ter como foco a procura por sinais de uma doença sistêmica, como esplenomegalia, hepatomegalia, erupções cutâneas, lesões na mucosa ou artrite (FERRER, 1998; HEIDI; ANGELA, 2016).

> Exames laboratoriais

Exames laboratoriais específicos podem ajudar a direcionar e confirmar um diagnóstico suspeito baseado na história e no exame físico (ANDREW; DOUGLAS, 2002).

> Exames de imagem

Permitem definir o tamanho do linfonodo e sua localização de forma mais precisa que o exame físico. Podem ajudar a diferenciar linfonodo de outras estruturas anormais adjacentes e são especialmente importantes para caracterizar estruturas císticas. É importante frisar que são recursos que são capazes de dar pistas para o diagnóstico, mas que não substituem a biópsia (VAN DEN BREKEL; CASTELIJNS, 2000; SUMI; OHKI; NAKAMURA, 2001; WANG; TAKASHIMA; TAKAYAMA; WANG; KAWAKAMI; SAITO *et al.*, 2001; KHANNA; SHARMA; KHANNA; KUMAR; SHUKLA, 2011).

Os exames mais úteis são:

- Tomografia Computadorizada;

- Ultrassonografia (com ou sem *Doppler*);
- Ressonância Magnética;
- *PET-SCAN* (VAN DEN BREKEL; CASTELIJNS, 2000; SUMI; OHKI; NAKAMURA, 2001; WANG; TAKASHIMA; TAKAYAMA; WANG; KAWAKAMI; SAITO *et al.*, 2001; KHANNA; SHARMA; KHANNA; KUMAR; SHUKLA, 2011).

> Biópsia

É a melhor maneira de chegar ao diagnóstico definitivo da causa da linfonodomegalia. Porém, como a maioria é causada por infecções benignas, a decisão da necessidade de realizar uma biópsia deve ser tomada de forma criteriosa, de acordo com cada paciente e com as características da linfonodomegalia (ANDREW; DOUGLAS, 2002).

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Após a anamnese e o exame físico, as linfonodomegalias podem ser divididas em três grupos e é por meio dessa classificação que é decidida a conduta para cada caso:

- Linfonodomegalia provavelmente benigna;
- Linfonodomegalia com suspeita de malignidade;
- Linfonodomegalia inexplicada (FERRER, 1998).

No caso da linfonodomegalia provavelmente benigna, se a anamnese e o exame físico sugerirem uma causa não maligna, testes complementares apropriados poderão ser realizados para confirmar um diagnóstico suspeito.

As causas mais comuns de linfonodomegalia provavelmente benigna são infecciosas, então os testes sorológicos são fundamentais para a elucidação diagnóstica. Os pacientes podem ser acompanhados se a linfadenopatia persistir após a resolução da doença e o tratamento adequado (FERRER, 1998; HEIDI; ANGELA, 2016).

Em relação à linfonodomegalia com suspeita de malignidade, em pacientes cujas características do linfonodo sugerem malignidade (como localização supraclavicular, consistência mais firme, rápido crescimento) e há presença de sintomas constitucionais e idade mais avançada, deverá ser realizada uma avaliação um pouco mais profunda em busca de malignidade. Nesses casos, eles poderão ser encaminhados para a realização de exames de imagem e biópsia (FERRER, 1998; HEIDI; ANGELA, 2016).

Já nos casos de linfonodomegalia inexplicada, se a anamnese e o exame físico não conseguiram indicar uma causa óbvia, há, então, um dilema diagnóstico, cuja conduta adotada deverá ser de acordo com a classificação clínica, que poderá ser localizada ou generalizada (FERRER, 1998; HEIDI; ANGELA, 2016).

» Localizada: deverá ser solicitado um hemograma completo e exames laboratoriais direcionados, com base na idade, nos fatores de risco ou nas exposições do paciente. Caso nenhuma etiologia seja identificada, o paciente deverá ser observado por três a quatro semanas, sendo orientado a voltar antes, para uma avaliação, caso novos sintomas se desenvolvam, ocorram mudanças rápidas no linfonodo ou apareça um outro linfonodo aumentado. Se a adenopatia persistir após quatro semanas, a conduta adequada é a realização de uma biópsia (FERRER, 1998; HEIDI; ANGELA, 2016).

» Generalizada: o paciente deverá ser avaliado, inicialmente, com exames de RX de tórax e hemograma completo e testes de HIV. Se

normais, solicitam-se testes para a investigação de tuberculose, sífilis e anticorpos antinucleares. Se ainda assim o diagnóstico continuar incerto, torna-se necessária a realização de uma biópsia do linfonodo maior, mais suspeito e mais acessível (FERRER, 1998; HEIDI; ANGELA, 2016; ANDREW; DOUGLAS, 2002).

TROMBOCITOPENIA

Os principais mecanismos que ocasionam trombocitopenia são a diminuição da produção das plaquetas, a destruição periférica por anticorpos, o consumo por formação periférica de trombos, a diluição e o sequestro esplênico (HOFFBRAND; MOSS; PETIT, 2007). Deve-se confirmar a trombocitopenia por repetição do hemograma e revisão do esfregaço de sangue periférico. Também se deve verificar a história do paciente, focando no seu histórico familiar, em sangramentos, medicações, infecções e nas comorbidades para um diagnóstico diferencial. Para o exame físico, faz-se necessária a investigação de sangramentos, linfonodomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia e trombose. Se a causa da trombocitopenia não estiver clara, o mais adequado será realizar uma consulta com um hematologista. O tratamento dependerá da doença subjacente (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2011).

ETIOLOGIA

Existem várias causas de trombocitopenia, por isso é importante que o clínico as conheça para fazer o diagnóstico diferencial.

> Gravidez

A trombocitopenia gestacional ocorre em aproximadamente 5 a 10% das gestantes e mulheres no período puerperal imediato. Sua ocorrência é maior em gestações gemelares. Geralmente, é leve e assintomática, ocorrendo principalmente no final da gestação. Não há riscos aumentados de sangramento para a gestante ou para o neonato, sendo que todos os procedimentos obstétricos poderão ocorrer normalmente. A avaliação da plaquetopenia deverá ser realizada caso a contagem plaquetária seja inferior a 70.000 a 80.000 (CINES; LEVINE, 2017).

> Doença Hepática Crônica

Pacientes com doença hepática podem ter como única manifestação inicial a trombocitopenia, que geralmente é leve a moderada (MENDES; SUZUKI; SANDERSON; LINDOR; ANGULO, 2012).

Quando há hiperesplenismo, a contagem de plaquetas total é normal, mas até 90% das plaquetas podem estar concentradas no baço congestionado. Sem hiperesplenismo, o baço pode concentrar até um terço das plaquetas circulantes (ASTER, 1966).

> Infecção

Várias infecções virais têm a capacidade de provocar trombocitopenia (por exemplo: zika, rubéola, varicela, *Epsten-Bar* vírus e hepatite C). Geralmente, há resolução do quadro logo após a recuperação do paciente, mas, em infecções crônicas (como a hepatite C), a trombocitopenia pode persistir (KARIMI; GOORHUIS; SCHINKEL; CODRINGTON; VREDEN; VERMAAT *et al.*, 2016; NEUNERT; LIM; CROWTHER; COHEN; SOLBERG; CROWTHER, 2011).

Como parte da avaliação da trombocitopenia está a testagem para o vírus HIV, uma vez que pode ser a única manifestação inicial em alguns pacientes (NEUNERT; LIM; CROWTHER; COHEN; SOLBERG; CROWTHER, 2011).

> Álcool

O consumo de álcool pode causar trombocitopenia por toxicidade direta à medula ou por hiperesplenismo e hepatite (GIRARD; KUMAR; MCAFEE, 1987).

> Medicamentos

Pode ocorrer trombocitopenia imune por reação a fármacos (principalmente sulfonamidas, carbamazepina, fenitoína e quinina). Se o paciente já foi exposto ao fármaco, a plaquetopenia ocorrerá horas após o contato; porém, se for um fármaco novo para o paciente, será necessária a exposição diária por uma a duas semanas (ROUSAN; ALDOSS; COWLEY; CURTIS; BOUGIE; ASTER *et al.*, 2009).

Também há a trombocitopenia induzida por heparina, que é um subtipo da trombocitopenia imune por fármacos, já que os anticorpos se ligam às plaquetas, causando sua ativação, então há risco aumentado de trombose. Suspeitar em casos de pacientes que ficaram expostos à heparina, nos últimos cinco a 10 dias, com trombocitopenia e trombose (FRAZER, 2017).

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE/ IDIOPÁTICA (PTI)

Pode ser dividida em forma crônica (do adulto) e aguda (da criança).

> PTI Crônica

Causa comum de trombocitopenia em adulto assintomático. A incidência aproximada é de três casos a cada 100.000 adultos, sendo que 1/3 dos pacientes é assintomático. É causada pela destruição acelerada das plaquetas no baço, ocasionada pela formação de anticorpos que se ligam às plaquetas (FREDERIKSEN; SCHMIDT, 1999; NEYLON; SAUNDERS; HOWARD; PROCTOR; TAYLOR, 2003).

Os sangramentos ocorrem em aproximadamente 2/3 dos pacientes, sendo que são mais comuns em pele e mucosas (“sangramento plaquetário”). Os sangramentos mais comuns são petéquias, púrpura e epistaxe (PROVAN; STASI; NEWLAND; BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS; BUSSEL *et al.*, 2009).

Sangramentos mais graves, como hemorragia intracraniana ou gastrointestinal, são mais raros (ocorrem em menos de 1% dos casos na apresentação inicial) (NEUNERT; NOROOZI; NORMAN; BUCHANAN; GOY; NAZI *et al.*, 2015). São preditores de hemorragias graves: trombocitopenia menor que 10.000 a 20.000, sangramento menor prévio e PTI crônica (diagnóstico há mais de 12 meses) (PIEL-JULIAN; MAHÉVAS; GERMAIN; LANGUILLE; COMONT; LAPEYRE-MESTRE *et al.*, 2018).

O único achado laboratorial presente, relacionado à PTI, é a trombocitopenia, que pode ser leve a grave. Não há alteração nos tempos de coagulação. O diagnóstico diferencial pode ser feito com trombocitopenia induzida por drogas, infecções, hepatopatias e trombocitopenias hereditárias (PROVAN; STASI; NEWLAND; BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS; BUSSEL *et al.*, 2009).

O objetivo do tratamento não é normalizar a contagem plaquetária, mas sim manter um número adequado de plaquetas para que não haja sangramentos graves; por isso, o tratamento não é indicado para todos os pacientes (TOLTL; ARNOLD, 2010). Caso a contagem plaquetária seja maior que 30.000 e não haja nenhum sangramento, a terapia não é necessária (apenas a observação do paciente). Inicia-se o tratamento com glicocorticoides em pacientes com plaquetometria menor que 30.000 ou sintomas hemorrágicos. Caso não haja sucesso, há outras opções terapêuticas, como a esplenectomia, o rituximab ou o agonista de receptor de TPO (PROVAN; STASI; NEWLAND; BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS; BUSSEL *et al.*, 2009).

> PTI Aguda

É uma das causas mais comuns de trombocitopenia sintomática em crianças. A incidência anual é de aproximadamente um a seis casos a cada 100.000 crianças. Há dois picos de incidência, um entre dois e cinco anos e outro na adolescência. Há uma leve predominância no sexo masculino (TERRELL; BEEBE; VESELY; NEAS; SEGAL; GEORGE, 2010).

A PTI, na criança, geralmente se apresenta como o aparecimento súbito de erupção petequiral, hematomas e/ou sangramento em uma criança previamente hígida, podendo ter antecedentes de doença viral ou vacinação no último mês (KÜHNE; BUCHANAN; ZIMMERMAN; MICHAELS; KOHAN; BERCHTOLD *et al.*, 2003).

Os sintomas hemorrágicos, assim como na PTI crônica, podem variar desde mínimos até, mais raramente, graves (PROVAN; STASI; NEWLAND; BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS; BUSSEL *et al.*, 2009).

Inicialmente, 60% das crianças apresentam a “púrpura seca”, caracterizada por sangramento exclusivamente cutâneo (petéquias, púrpuras, equimoses) (ZELLER; RAJANTIE; HEDLUND-TREUTIGER; TEDGÅRD; WESEBERG; JONSSON *et al.*, 2007). Já nos 40% restantes está presente a “púrpura úmida”, que é o sangramento mucoso (KUHNE; BERCHTOLD; MICHAELS; WU; DONATO; ESPINA *et al.*, 2011).

Hemorragias graves ocorrem em aproximadamente 3% das crianças com PTI, sendo que alguns fatores estão associados ao aumento de risco: trombocitopenia grave, púrpura úmida, trauma e uso de antiagregantes plaquetários (NEUNERT; NOROOZI; NORMAN; BUCHANAN; GOY; NAZI *et al.*, 2015).

Assim como na PTI crônica, o único achado laboratorial é a trombocitopenia. Leucemia, infecções, exposição a drogas e trombocitopenias hereditárias entram como diagnósticos diferenciais (PROVAN; STASI; NEWLAND; BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS; BUSSEL *et al.*, 2009).

O tratamento depende da gravidade do quadro, podendo ser feito com glicocorticoides, IVIG, anti-D e até transfusão de plaquetas (caso haja sangramento que ameace a vida) (PROVAN; STASI; NEWLAND; BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS; BUSSEL *et al.*, 2009).

REFERÊNCIAS

- ANDREW, W.; DOUGLAS, R. Lymphadenopathy and Malignancy. **Am Fam Physician**, [S.l.], v. 66, n. 11, p. 2103-2111, 2002.
- ASTER, R. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of “hypersplenic” thrombocytopenia. **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 45, n. 5, p. 645-657, 1966.
- CARR, J. A. Surgical Indications in Idiopathic Splenomegaly. **Archives Of Surgery**, [S.l.], v. 137, n. 1, p. 64-68, jan. 2002.
- CHAPMAN, J.; BHIMJI, S. Splenomegaly. *In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2017.
- CHAU, I.; KELLEHER, M.; CUNNINGHAM, D.; NORMAN, A.; WOTHERSPOON, A.; TROTT, P. *et al.* Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. **British Journal of Cancer**, [S.l.], v. 88, n. 3, p. 354-361, 2003.
- CINES, D.; LEVINE, L. Thrombocytopenia in pregnancy. **Blood**, [S.l.], v. 130, n. 21, p. 2271-2277, 2017.
- DRAGOMIR, M. *et al.* Patients After Splenectomy: Old Risks and New Perspectives. **Chirurgia**, [S.l.], v. 111, n. 5, p. 393-399, 2016.
- FERRER, R. Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation. **Am Fam Physician**, [S.l.], v. 58, n. 6, p. 1313-1320, 1998.
- FRAZER, C. Heparin-Induced Thrombocytopenia. **Journal of Infusion Nursing**, [S.l.], v. 40, n. 2, p. 98-100, 2017.

FREDERIKSEN, H.; SCHMIDT, K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. **Blood**, [S.l.], v. 94, n. 3, p. 909-913, 1999.

GIELCHINSKY, Y. *et al.* Is there a correlation between degree of splenomegaly, symptoms and hypersplenism?: A study of 218 patients with Gaucher disease. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 106, n. 3, p. 812-816, set. 1999.

GIRARD, D.; KUMAR, K.; MCAFEE, J. Hematologic Effects of Acute and Chronic Alcohol Abuse. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 321-334, 1987.

HABERMANN, T.; STEENSMA, D. Lymphadenopathy. **Mayo Clinic Proceedings**, [S.l.], v. 75, n. 7, p. 723-732, 2000.

HEIDI, L.; ANGELA, M. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. **Am Fam Physician**, [S.l.], v. 94, n. 11, p. 896-903, 2016.

HENRY, M.; KAMAT, D. Integrating Basic Science Into Clinical Teaching Initiative Series: Approach to Lymphadenopathy. **Clinical Pediatrics**, [S.l.], v. 50, n. 8, p. 683-687, 10 jan. 2011.

HOFFBRAND, A.; MOSS, P.; PETIT, J. **Fundamentos em hematologia**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

KARIMI, O.; GOORHUIS, A.; SCHINKEL, J.; CODRINGTON, J.; VREDEN, S.; VERMAAT, J. *et al.* Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. **The Lancet**, [S.l.], v. 387, n. 10022, p. 939-940, 2016.

KASPER, D.; HAUSER, S.; JAMESON, J.; FAUCI, A.; LONGO, D.; LOSCALZO, J. **Medicina Interna de Harrison**. 19. New York: Mc Graw Hill, 2011.

KHANNA, R.; SHARMA, A.; KHANNA, S.; KUMAR, M.; SHUKLA, R. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical

lymphadenopathy. **World Journal of Surgical Oncology**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 1-4, feb. 2011.

KUHNE, T.; BERCHTOLD, W.; MICHAELS, L.; WU, R.; DONATO, H.; ESPINA, B. *et al.* Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. **Haematologica**, [S.l.] v. 96, n. 12, p. 1831-1837, 2011.

KÜHNE, T.; BUCHANAN, G.; ZIMMERMAN, S.; MICHAELS, L.; KOHAN, R.; BERCHTOLD, W. *et al.* A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the intercontinental childhood ITP study group. **The Journal of Pediatrics**, [S.l.], v. 143, n. 5, p. 605-608, 2003.

MARQUES, R. G.; PETROIANU, A. Infecção fulminante pós-esplenectomia. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 40, n. 1, p. 47-54, mar. 2003.

MENDES, F.; SUZUKI, A.; SANDERSON, S.; LINDOR, K.; ANGULO, P. Prevalence and Indicators of Portal Hypertension in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [S.l.], v. 10, n. 9, p. 1028-1033.e2, 2012.

MISIAKOS, E. P. *et al.* Laparoscopic Splenectomy: Current Concepts. **World Journal of Gastrointestinal Endoscopy**, [S.l.], v. 9, n. 9, p. 428-437, oct. 2017.

MOTYCKOVA, G.; STEENSMA, D. P. Why Does My Patient Have Lymphadenopathy or Splenomegaly? **Hematology/Oncology Clinics of North America**, [S.l.], v. 26, n. 2, p. 395-408, abr. 2012.

NEUNERT, C.; LIM, W.; CROWTHER, M.; COHEN, A.; SOLBERG, L.; CROWTHER, M. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. **Blood**, [S.l.], v. 117, n. 16, p. 4190-4207, 2011.

NEUNERT, C.; NOROOZI, N.; NORMAN, G.; BUCHANAN, G.; GOY, J.; NAZI, I. *et al.* Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 13, n. 3, p. 457-464, 2015.

NEYLON, A.; SAUNDERS, P.; HOWARD, M.; PROCTOR, S.; TAYLOR, P. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 122, n. 6, p. 966-974, 2003.

PIEL-JULIAN, M.; MAHÉVAS, M.; GERMAIN, J.; LANGUILLE, L.; COMONT, T.; LAPEYRE-MESTRE, M. *et al.* Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 16, n. 9, p. 1830-1842, 2018.

PORTO, C. C. **Semiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

POZO, A. L.; GODFREY, E. M.; BOWLES, K. M. Splenomegaly: Investigation, diagnosis and management. **Blood Reviews**, [S.l.], v. 23, n. 3, p. 105-111, maio 2009.

PROVAN, D.; STASI, R.; NEWLAND, A.; BLANCHETTE, V.; BOLTON-MAGGS, P.; BUSSEL, J. *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. **Blood**, [S.l.], v. 115, n. 2, p. 168-186, 2009.

ROUSAN, T.; ALDOSS, I.; COWLEY, B.; CURTIS, B.; BOUGIE, D.; ASTER, R. *et al.* Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: Sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 85, n. 1, p. 71-74, nov. 2009.

SABATINO, A. di; CARSETTI, R.; CORAZZA, G. R. Post-splenectomy and hyposplenic states. **The Lancet**, [S.l.], v. 378, n. 9785, p. 86-97, jul. 2011.

SJOBERG, B. P. *et al.* Splenomegaly: A Combined Clinical and Radiologic Approach to the Differential Diagnosis. **Gastroenterology Clinics of North America**, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 643-666, set. 2018.

SUMI, M.; OHKI, M.; NAKAMURA, T. Comparison of Sonography and CT for Differentiating Benign from Malignant Cervical Lymph Nodes in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. **American Journal of Roentgenology**, [S.l.], v. 176, n. 4, p. 1019-1024, 2001.

TERRELL, D.; BEEBE, L.; VESELY, S.; NEAS, B.; SEGAL, J.; GEORGE, J. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 85, n. 3, p. 174-180, mar. 2010. Doi: 10.1002/ajh.21616.

TOLTL, L.; ARNOLD, D. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 152, n. 1, p. 52-60, 2010.

VAN DEN BREKEL, M.; CASTELIJNS, J. Imaging of lymph nodes in the neck. **Seminars in Roentgenology**, [S.l.], v. 35, n. 1, p. 42-53, 2000.

WANG, Q.; TAKASHIMA, S.; TAKAYAMA, F.; WANG, J.; KAWAKAMI, S.; SAITO, A. *et al.* Detection of occult metastatic lymph nodes in the neck with gray-scale and power doppler us. **Acta Radiologica**, [S.l.], v. 42, n. 3, p. 312-319, 2001.

WILKINS, B. The spleen. **British Journal Of Haematology**, [S.l.], v. 117, n. 2, p. 265-274, maio 2002.

WILLIAMSON, D.; ALBERT, M.; HEELS-ANSDELL, D.; ARNOLD, D.; LAUZIER, F.; ZARYCHANSKI, R. *et al.* Thrombocytopenia in Critically Ill Patients Receiving Thromboprophylaxis. **Chest**, [S.l.], v. 144, n. 4, p. 1207-1215, 2013.

YANG, J.; RICKMAN, L.; BOSSER, S. The clinical diagnosis of splenomegaly.

The Western Journal of Medicine, [S.l.], v. 155, p. 47-52, 1991.

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

ZELLER, B.; RAJANTIE, J.; HEDLUND-TREUTIGER, I.; TEDGÅRD, U.; WESENBERG, F.; JONSSON, O. *et al.* Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: Epidemiology and predictors of chronic disease. **Acta Paediatrica**, [S.l.] v. 94, n. 2, p. 178-184, 2007.

12 SUPORTE TRANSFUSIONAL

Maria Julia Cavaler De Maman

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema12>

INTRODUÇÃO

Por muito tempo, a transfusão de glóbulos vermelhos (hemácias) era baseada na “Regra 10/30” – a concentração de hemoglobina no sangue deveria ser mantida acima de 10 g/dL e o hematócrito acima de 30% (WANG; KLEIN, 2010). Sabe-se que a transfusão de hemácias, plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado pode melhorar desfechos em ambientes perioperatórios e peripartos, em função de propiciar melhor oxigenação tecidual e a diminuição de sangramento. Porém, esse procedimento não é isento de riscos ou custos. Pode haver transmissão de doenças infecciosas (Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e hepatites virais), reações transfusionais hemolíticas e não hemolíticas, imunossupressão, aloimunização, entre outros (PRACTICE..., 1996).

Em função disso, houve mudanças nos parâmetros transfusionais e diversas diretrizes surgiram desde a década de 80, orientando avaliar riscos e benefícios a fim de melhorar as práticas de transfusão, minimizar incidência de reações adversas e diminuir custos relacionados ao procedimento (PRACTICE..., 1996).

CARACTERÍSTICAS DOS COMPONENTES TRANSFUSIONAIS

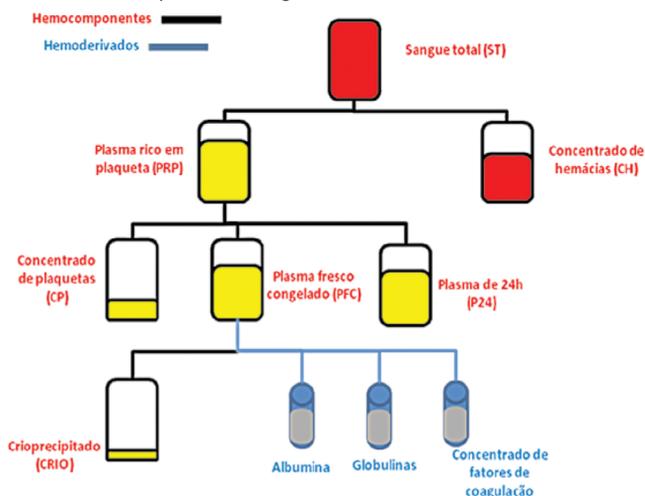
Os hemocomponentes são produtos gerados pelo sangue total por processos físicos, como centrifugação e congelamento, e os

SUMÁRIO

hemoderivados são produtos adquiridos a partir de processos físico-químicos, pelo fracionamento do plasma (BRASIL, 2010).

A partir do sangue total, obtém-se o concentrado de hemácias (CH), que é um produto frequentemente utilizado em transfusões, e o plasma rico em plaquetas (PRP). Este pode ser dividido em concentrado de plaquetas (CP), plasma fresco congelado (PFC) e plasma de 24h (P24). Pelo PFC, obtém-se crioprecipitado (CRIO) e hemoderivados, como albumina, globulinas e concentrado de fatores de coagulação (BRASIL, 2010).

Figura 1 – Itens obtidos a partir do sangue total



Fonte: BRASIL, 2010.

A transfusão de hemácias pode ser realizada com dois produtos: o sangue total, que é adquirido por uma doação de sangue, o qual contém hemácias, plaquetas, leucócitos, proteínas plasmáticas e fatores de coagulação, e/ou o concentrado de hemácias, que pode ser

adquirido por aférese ou pela manipulação de uma bolsa de sangue total. Pela centrifugação, é retirada a maior parte do plasma, restando apenas hemácias e pouco plasma (ANVISA, 2004).

INDICAÇÕES DE TRANSFUSÃO SANGUÍNEA

> Sangue Total

A transfusão de sangue total não é muito indicada na prática médica (BRASIL, 2010; ANVISA, 2004), uma vez que, em comparação com a transfusão de concentrado de hemácias, o aumento do hematócrito é equivalente e há mais riscos, como sobrecarga volêmica e reações transfusionais, visto que o sangue total possui muito mais proteínas e células não viáveis em sua composição, diferentemente do que ocorre com o concentrado de hemácias (ANVISA, 2004).

A única indicação é a exsanguineotransfusão em recém-nascidos para tratamento da Doença Hemolítica Peri-Natal, em que é realizada uma troca completa do sangue do bebê por um sangue alogênico (ANVISA, 2004).

> Concentrado de Hemácias

O principal objetivo da transfusão de concentrado de hemácias é a restauração do aporte de oxigênio, uma vez que a função primordial das hemácias e da hemoglobina é o transporte de oxigênio no organismo, que se encontra prejudicado em casos de anemia. Entretanto, não são todos os casos de diminuição de hemoglobina que necessitarão de reposição de hemácias – o organismo possui mecanismos compensatórios que fazem com que a diminuição gradativa de hemácias e de

hemoglobina não seja percebida (BRASIL, 2010; ANVISA, 2004). Assim, de modo geral, recomenda-se:

- Hb > 10 g/dL – bem tolerado e hemodinamicamente compensado, não há necessidade de transfusão;
- Hb < 6 g/dL – risco acentuado de hipóxia tecidual e comprometimento de funções vitais, com grande recomendação para transfusão;
- Hb entre 6 e 10 g/dL – considera-se avaliar o estado geral, comorbidades, causa da anemia e eficácia de outros meios para restauração dos valores normais (ANVISA, 2004).

TRANSFUSÃO EM CIRURGIAS ELETIVAS

> Transfusão no pré-operatório

As condições clínicas do paciente devem ser avaliadas. A dosagem de hemoglobina e de hematócrito é um parâmetro importante para a decisão de transfundir eletivamente um paciente ou não (ANVISA, 2004).

Para pacientes hígidos, o hematócrito entre 20 e 40% é seguro (ANVISA, 2004).

As circunstâncias em que há necessidade de manter o hematócrito acima de 30% são as seguintes:

- Doença cardíaca, pulmonar ou cerebrovascular conhecida;
- Idade > 70 anos;
- Trombocitopenia intensa (plaquetas < 50.000/mm³) (ANVISA, 2004).

> Transfusão no trans-operatório

Deve ser feita quando a perda sanguínea for maior que 500 mL ou se houver sinais de hipóxia. Nessas circunstâncias, não há necessidade de aquecer o sangue.

TRANSFUSÃO EM RECÉM-NASCIDOS

As principais indicações são conforme os níveis de hemoglobina e as condições clínicas do bebê.

- Hb < 15 g/dL – se RN em prótese respiratória com FiO₂ > 70%;
- Hb < 13 g/dL – se no primeiro dia de vida sepse, doença cardíaca, enterocolite necrotizante, doença pulmonar, doença cardíaca cianótica ou insuficiência cardíaca;
- Hb < 10 g/dL – se houver necessidade de uso de O₂;
- Hb < 8 g/dL – se ocorrer taquicardia > 180 bpm, bradicardia, apneia, manifestações clínicas de anemia ou ganho ponderal < 10 g/dia por mais de quatro dias na semana; e
- Perda sanguínea > 10% da volemia ou < 5% por flebotomias repetidas (BRASIL, 2010).
- Em recém-nascidos prematuros internados em centro de terapia intensiva, é recomendado usar Eritropoietina, pois esse medicamento contribui para reduzir as necessidades transfusionais (ANVISA, 2004).

TRANSFUSÃO EM HEMORRAGIAS AGUDAS

Para prever perda sanguínea, o hematócrito não é o melhor parâmetro a ser seguido, uma vez que passa a diminuir somente de uma a duas horas após o início da hemorragia. Sendo assim, devem ser utilizados critérios clínicos, como frequência cardíaca elevada, hipotensão, etc.

tensão arterial, diminuição do débito cardíaco, aumento do tempo de enchimento capilar, aumento da frequência respiratória e alteração do nível de consciência (obnubilação, ansiedade, irritabilidade, síncope) (ANVISA, 2004).

CONDIÇÕES ESPECIAIS

- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): geralmente, há aumento compensatório de hemoglobina para níveis entre 16 e 18 g/dL por motivo de maior necessidade de oxigênio. A diminuição desses níveis para valores considerados fisiológicos (como 13 g/dL, por exemplo) pode cursar com hipóxia. Nesses casos, a transfusão é indicada (ANVISA, 2004).

- Cardiopatias isquêmicas: quedas brandas do hematócrito podem ser mal toleradas pela necessidade aumentada. A transfusão pode ser feita para manter níveis de Hb > 9-10 g/dL (ANVISA, 2004).

- Internação em Unidade de Terapia Intensiva: excetuando pacientes cardiopatas, a recomendação é a mesma da de outros pacientes no geral (considerar valores-corte de 7 e 10 g/dL, como já descrito acima) (ANVISA, 2004).

- Doença falciforme: pacientes falcêmicos possuem hematócrito abaixo do valor normal e desenvolvem tolerância a esses níveis. Portanto, não necessitam de transfusão, a menos que ocorram perdas agudas de sangue ou se a hemoglobina cair dois pontos em relação ao valor basal. Em circunstâncias especiais, como crises dolorosas de difícil resolução, priapismo, acidente vascular encefálico, síndrome torácica aguda e infecções refratárias a antibióticos, pode haver necessidade de diminuição rápida dos níveis de hemoglobina S. Isso é feito com transfusões de hemácias normais (AA), enquanto se retira sangue do paciente, a fim de reduzir os níveis de hemoglobina S. (ANVISA, 2004).

- Talassemias: nessa condição, a transfusão sanguínea compreende o tratamento da doença, não tendo caráter de suporte. Pode-se optar pela super ou hipertransfusão, que mantém a Hb > 11 g/dL e > 9 g/dL, respectivamente (ANVISA, 2004).
- Aplasia de medula medicamentosa: indica-se com o intuito de manter Hb > 8 g/dL, principalmente se há trombocitopenia associada. Em casos de complicações cardíacas ou pulmonares, a recomendação é manter Hb > 10 g/dL.

PARÂMETROS TRANSFUSIONAIS

De maneira geral, considera-se que a transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias eleva a hemoglobina em 1g/dL e o hematócrito em 3%, aproximadamente. Porém, para o cálculo exato, deve-se conhecer a volemia prévia do paciente e a quantidade de hemoglobina presente em uma bolsa de concentrado de hemácias (aproximadamente 55 a 60 g) (BRASIL, 2010; ANVISA, 2004).

A fórmula usada é:

$$\text{CH necessário} = (\text{Volemia}/100) \times (\text{Hb desejada} - \text{Hb paciente})$$

Quantidade de Hb por bolsa (BRASIL, 2010)

A infusão deve ser realizada em 60 a 120 minutos em adultos e não exceder 20 a 30 mL/kg/hora em crianças. Novas dosagens de hemoglobina e hematócrito devem ser realizadas uma a duas horas após a transfusão para analisar a resposta clínica (BRASIL, 2010).

TIPAGEM SANGUÍNEA

O quadro abaixo demonstra a compatibilidade ABO e Rh para a transfusão de hemácias.

Quadro 1 – Compatibilidade ABO e Rh

Tipo sanguíneo do paciente	Hemácias compatíveis
A+	A+, A-, O-
B+	B+, B-, O-
AB+	AB+, O+, A+, B+, AB-, O-, A-, B-
O+	O+, O-
A-	A-, O-
B-	B-, O-
AB-	AB-, O-, A-, B-
O-	O-

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

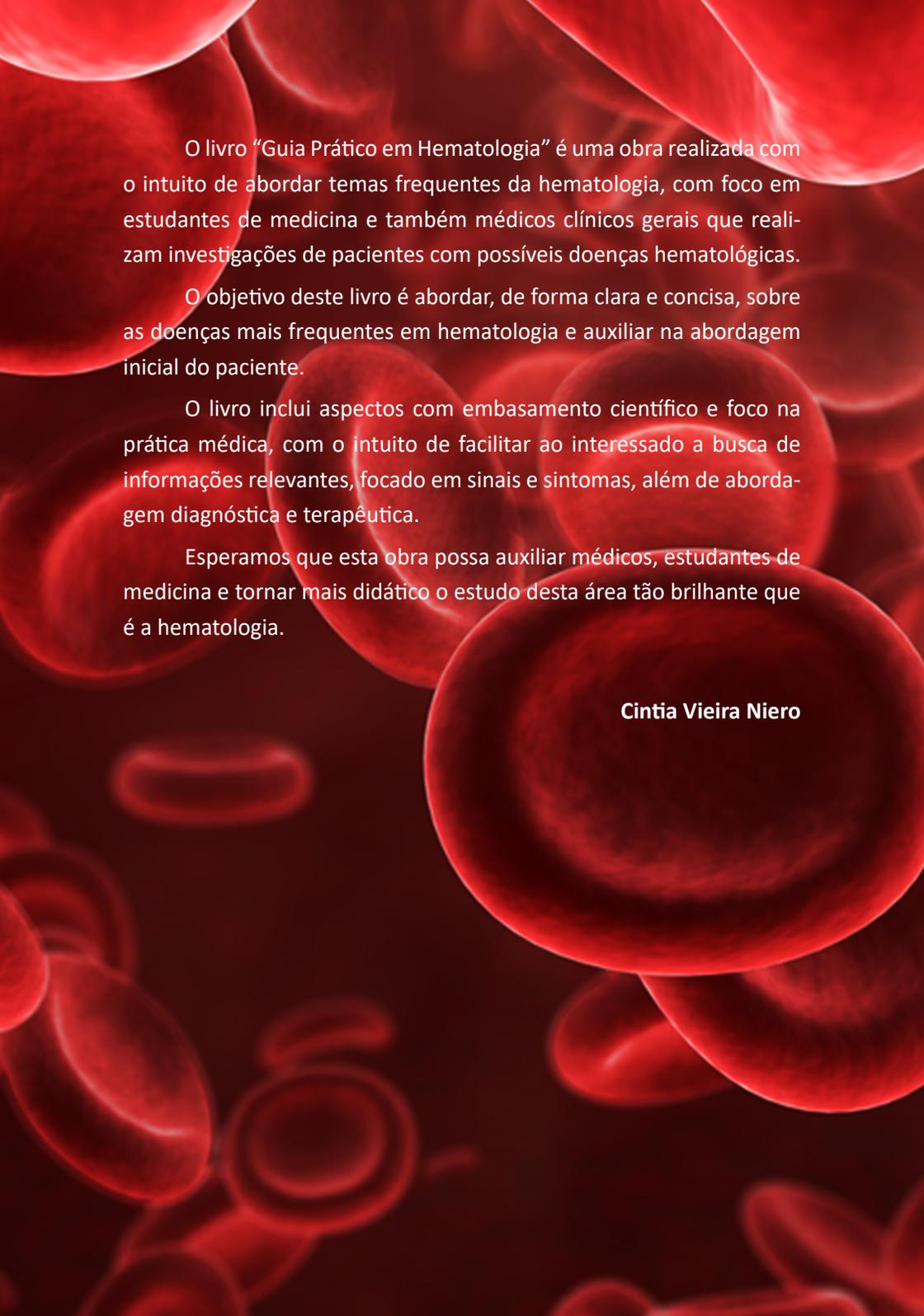
REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Consulta Pública nº 37, de 20 de maio de 2004.** [Anexo - Diretrizes para a Transfusão de Hemácias] Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B7490-2-0%5D.PDF>>. Acesso em: 01 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Guia para o uso de hemocomponentes.** Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

PRACTICE Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. **Anesthesiology**, [S.l.], v. 84, n. 3, p. 732-747, mar. 1996.

WANG J. K.; KLEIN, H. G. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. **Vox Sang**, [S.l.], v. 98, n. 1, p. 2-11, jan. 2010.

A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as bright red, biconcave discs against a dark background. The cells are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred in the foreground and background.

O livro “Guia Prático em Hematologia” é uma obra realizada com o intuito de abordar temas frequentes da hematologia, com foco em estudantes de medicina e também médicos clínicos gerais que realizam investigações de pacientes com possíveis doenças hematológicas.

O objetivo deste livro é abordar, de forma clara e concisa, sobre as doenças mais frequentes em hematologia e auxiliar na abordagem inicial do paciente.

O livro inclui aspectos com embasamento científico e foco na prática médica, com o intuito de facilitar ao interessado a busca de informações relevantes, focado em sinais e sintomas, além de abordagem diagnóstica e terapêutica.

Esperamos que esta obra possa auxiliar médicos, estudantes de medicina e tornar mais didático o estudo desta área tão brilhante que é a hematologia.

Cintia Vieira Niero