

32. Anemia

Luciano F. Drager
Dulce Pereira de Brito
Isabela M. Benseñor

O transporte do oxigênio necessário para o metabolismo tecidual basal é realizado basicamente pelos eritrócitos. Para isso, é essencial uma certa concentração de hemoglobina, que é a proteína diretamente relacionada ao transporte de oxigênio para os tecidos. A vida média dos eritrócitos – cerca de 120 dias – requer uma constante substituição dessas células por um complexo processo regularizador denominado eritropoiese.

A eritropoiese começa com a produção de eritropoetina pelas células peritubulares intersticiais do rim. Pequenas quantidades de eritropoetina são produzidas diariamente para a manutenção da eritropoiese basal. Quando os níveis de hemoglobina caem abaixo de 10 a 12g/dL, novas células eritrocitárias são recrutadas da medula e os níveis de eritropoetina aumentam logicamente de acordo com a gravidade dessa queda. Isso estimula a proliferação dos precursores eritrocitários da medula a aumentar a produção de eritrócitos.

Essa capacidade funcional dos eritrócitos requer função renal normal, bem como uma medula óssea normofuncionante e um adequado suprimento de nutrientes, especialmente ferro. Um defeito em qualquer um desses processos de eritropoiese ou uma falha desse mecanismo em compensar perda de eritrócitos (como,

por exemplo, no sangramento e em casos de hemólise) resultarão na anemia.

Do ponto de vista laboratorial, a anemia pode ser conceituada em adultos como um hematócrito menor que 41%, correspondendo a níveis de hemoglobina menores que 13,5g/dL para homens e hematócrito menor que 37% (com concentração de hemoglobina abaixo de 12g/dL) para mulheres (Tabela 32.1).

Tabela 32.1 – Valores de referências dos índices hematimétricos mais comuns e suas variações de acordo com o sexo (adaptado de Lindenbaum, 1996).

Valores hematimétricos	Homens	Mulheres
Hematócrito (%)	40-52	36-48
Hematócrito (g/dL)	13,5-17,7	12,0-16,0
Hemácias (x 10 ⁶ /μL)	4,5-6,0	4,0-5,4
VCM (fL)	80-100	80-100
HCM (pg)	27-32	27-32
CHCM (g/dL)	32-37	32-37

Esses valores obviamente não são fixos, havendo pequenas variações de valores entre os diversos autores e de acordo com as diversas faixas etárias, raça e mesmo em condições especiais como a gravidez (Tabela 32.2).

Tabela 32.2 – Valores médios do hemograma de acordo com a idade (adaptado de Failace, 1995).

Idade	Eritrócitos (milhões/μL)	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)	VCM (fL)
Sangue do cordão umbilical	5,1 ± 1,0	16,8 ± 3,5	54 ± 10	106 ± 5
1º dia	5,6 ± 1,0	18,8 ± 3,5	58 ± 10	103 ± 6
3º dia	5,5 ± 1,0	17,5 ± 3,5	56 ± 10	102 ± 6
15 dias	5,2 ± 0,8	17,0 ± 3,0	52 ± 8	100 ± 6
3 meses	4,5 ± 0,5	11,5 ± 1,5	37 ± 4	82 ± 6
6 meses	4,6 ± 0,5	11,3 ± 1,5	35 ± 4	76 ± 6
1-2 anos	4,6 ± 0,5	11,8 ± 1,2	36 ± 4	78 ± 6
5 anos	4,6 ± 0,5	12,3 ± 1,2	37 ± 4	80 ± 6
10 anos	4,6 ± 0,5	13,0 ± 1,5	39 ± 4	85 ± 7
Adultos (masculino)	5,3 ± 0,8	15,3 ± 2,5	46 ± 7	89 ± 9
Adultos (feminino)	4,7 ± 0,7	13,6 ± 2,5	41 ± 6	89 ± 9
> 70 anos	4,6 ± 0,7	13,5 ± 2,5	41 ± 6	89 ± 9

1. Adultos caucasianos: 5% abaixo em negros.

2. Na gravidez: a partir do 3º mês surge a pseudoanemia (hemodiluição).

Do ponto de vista clínico, há alguns fatores importantes a se considerar. Em primeiro lugar, a presença de anemia deve ser entendida como a manifestação de uma doença subjacente e não um diagnóstico final. A terminologia diagnóstica correta para um paciente com anemia requer a inclusão da patogênese desta (por exemplo, anemia causada pela deficiência de ferro e por sangramento de varizes de esôfago etc.). A razão para se buscar um diagnóstico preciso é simples: o tratamento correto requer a compreensão da causa da doença. Não é incomum vermos médicos prescreverem sulfato ferroso ao achado laboratorial de anemia sem nenhum tipo de investigação. Trata-se de uma conduta incorreta. Por outro lado, uma abordagem inadequada da anemia pode levar ao uso indevido de exames laboratoriais com encarecimento dos custos da avaliação e presença de diagnósticos incorretos, com prejuízo do tratamento.

Por último, há de se considerar a dificuldade em se detectar e mesmo quantificar clinicamente a anemia. Os métodos do exame clínico empregados (análise da conjuntiva, palmas, unhas e mucosas) têm baixa sensibilidade e são sujeitos a uma grande variação interobservador e também a características próprias de cada paciente (Quadro 32.1). Estudo que avaliou a capacidade dos médicos de reconhecerem anemia por meio do exame da conjuntiva, tendo como padrão-ouro os níveis de hemoglobina, mostrou sensibilidade de apenas 18,6% e especificidade de 95,8%.

Quadro 32.1 – Fatores que interferem na avaliação correta da anemia (adaptado de Nardone et al., 1990).

Resultados falso-positivos
Pele fina
Pigmentação diminuída (albinismo)
Vasoconstrição (emoção, frio, calor, síncope, choque)
Edema
Resultados falso-negativos
Pele espessada
Pigmentação da pele (corticotrofina, bilirrubina, ferro, cianose, melanina, uremia)
Vasodilatação face (emoção, calor, frio, exercício, sol, vento, álcool)
Vasodilatação conjuntiva (inflamação, alergia, infecção, irritantes)
Hipercarbica
Doenças hepáticas

Os médicos detectam anemia com maior frequência quanto mais reduzidos forem os valores da hemoglobina e do hematócrito. Sendo assim, devemos deter nossa atenção na avaliação da anemia de maneira global, procurando obter dados da anamnese muitas vezes inespecíficos (cansaço, incapacidade de fazer atividades físicas) e do exame clínico, confrontando esses dados com os achados laboratoriais, sempre tentando obter um diagnóstico causal.

O objetivo do presente capítulo é discutir uma abordagem lógica e ordenada da anemia, poupando tempo e gastos com exames laboratoriais desnecessários e permitindo uma conduta terapêutica racional.

SINAIS E SINTOMAS

O quadro clínico da anemia é bastante variável, oscilando desde o paciente assintomático até sinais e sintomas de choque hipovolêmico, quando a causa neste último caso for por um sangramento excessivo. Em virtude das conseqüências da anemia induzindo hipoxemia tecidual e na baixa viscosidade sanguínea, os pacientes podem apresentar palidez, anorexia, náuseas, irritabilidade, cefaléia, tonturas, lipotimias, escotomas, insônia, fadigabilidade, dispnéia de esforço, taquicardia, palpitações, angina, insuficiência cardíaca congestiva e sopro cardíaco (este último por hipercinese circulatória). Os sintomas encontrados em um paciente com anemia dependem de alguns fatores, tais como redução na capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue aos tecidos, grau de alteração da volemia, presença de fatores associados à doença de base que resultam no desenvolvimento da anemia e a integridade dos mecanismos compensatórios dos sistemas cardiovascular e respiratório. É importante ressaltar que a intensidade desses sinais e sintomas dependerão de quão rápido ela surge, sua gravidade e a idade do paciente. Uma anemia leve é facilmente compensada pela habilidade inata da curva de dissociação da hemoglobina para manter a liberação tecidual de oxigênio quando os níveis de hemoglobina caem. Contudo, os desvios na curva para a direita reduzirão progressivamente a capacidade de os eritrócitos responderem à situação de aumento da demanda, resultando no surgimento de manifestações clínicas.

ANAMNESE

Como toda investigação clínica, uma detalhada história é essencial para o diagnóstico e conduta na anemia. Deve ser interrogado sobre tempo do início dos sintomas, data do diagnóstico, doenças prévias, história familiar, história de transfusões, hábitos nutricionais, hábito intestinal e diurese, história ocupacional, ingestão de álcool ou outras drogas, presença de qualquer indício de sangramento. O fator racial é outro ponto importante a ser considerado, já que muitos dos déficits metabólicos celulares têm relação com grupos étnicos específicos.

Muitas vezes a caracterização do início da anemia pode ser imprecisa e duvidosa. É útil investigar nesses casos exames laboratoriais prévios e se o paciente já fez uso de sulfato ferroso, ácido fólico ou vitamina B₁₂.

O clínico deve interrogar sobre a história familiar do paciente, com especial atenção à anemia, enfocando a

EXAME CLÍNICO

presença de icterícia, história de esplenectomias na família, sangramentos e presença de anormalidades associadas a hemoglobinopatias já diagnosticadas.

A história nutricional constitui ponto fundamental da investigação, porém está também sujeita à imprecisão devido à omissão dos pacientes em referirem transgressões de dieta, "regimes" ou mesmo exporem dificuldades financeiras para a aquisição de alimentos. O interrogatório sobre dieta deve ser específico, refeição por refeição, procurando avaliar ingestão de proteínas, carboidratos, vitaminas e sais minerais. Mudanças de peso também podem ser úteis em avaliar o estado nutricional do paciente. Indivíduos com anemia ferropri-va frequentemente relatam boca seca, disfagia e anseio pela ingestão de gelo (pica ou picrofagia). Não se sabe qual o motivo para esses desejos.

Visibilização de sangue nas fezes pode levantar hipóteses diagnósticas de doença inflamatória intestinal (especialmente se acompanhada de dor abdominal e diarreia), neoplasia de cólon, reto ou mesmo doença hemorroidária. Por último, questionar sobre a presença ou história de parasitoses, já que é uma doença bastante prevalente em nosso meio.

Alterações da cor da urina (hematúria) sugerem doenças do trato urinário, como nefrolitíase, tumores, bem como doenças hematológicas.

A história ocupacional pode estar diretamente relacionada à anemia, uma vez que muitos agentes utilizados no trabalho ou mesmo em casa, tais como solventes orgânicos (benzeno), inseticidas e tintas, podem causar alterações hematológicas como anemia hemolítica, aplasia de medula, granulocitopenia e trombocitopenia.

É notório o papel do álcool em levar à desnutrição e à anemia, principalmente quando o uso é crônico. O álcool tem um efeito tóxico direto sobre a eritropoiese. Após dias a semanas de grande ingestão de álcool, já se observam alterações na produção de eritrócitos. O achado mais comum é o aumento do eritrócito (detectado laboratorialmente pelo volume corpuscular médio), frequentemente sem anemia. É a chamada macrocitose do alcoolismo. Normalmente não há carência de ferro no alcoolismo, salvo se houver alguma perda hemorrágica por gastrite ou varizes esofágicas, por exemplo. A ingestão crônica de aspirina e outros antiinflamatórios pode causar perda crônica de ferro por meio de discretos sangramentos, imperceptíveis ao paciente.

Particularmente em mulheres, deve-se interrogar as características do ciclo menstrual (duração e quantidade de sangue a cada ciclo, alterações menstruais), o número de gestações prévias e o intervalo entre cada uma. Assim como história de abortos, já que todos esses fatores significam perda de ferro. A perda menstrual

Os achados no exame clínico de um portador de anemia são tanto mais prevalentes quanto mais rápida for sua instalação. Com a perda aguda de sangue, sinais de hipovolemia e hipóxia tecidual são os indicadores mais confiáveis de gravidade de anemia. Com a perda de mais de 30% da volemia, pacientes são incapazes de compensar com os mecanismos usuais de vasoespasmo. Nesses casos pode ocorrer hipotensão postural e taquicardia. Se essa perda excede 40% (> 2.000mL), sinais de choque hipovolêmico podem aparecer.

Quando a anemia se desenvolve mais gradualmente, há tempo para que mecanismos compensatórios sejam efetivos para garantir a homeostasia.

Conforme discutido anteriormente, palidez cutânea e das mucosas, apesar de imprecisa e sujeita a variações interobservador, é o sinal mais evidente de anemia. A palidez associada à anemia pode ser detectada mais constantemente na membrana mucosa da boca e orofaringe, conjuntiva, lábios e leito ungueal. Nas mãos, a pele pode conservar sua coloração normal mesmo quando as concentrações de hemoglobina são tão baixas quanto 7g/dL. Por outro lado, palidez decorrente de vasoconstrição ou mesmo cianose podem prejudicar a interpretação mesmo com níveis normais de hemoglobina. Para a análise da palidez em mãos, recomenda-se que elas devam estar aquecidas e colocadas no mesmo nível do coração.

Outras alterações tegumentares incluem perda do tônus e da elasticidade da pele, perda de brilho e afinamento de cabelo, unhas brilhantes e quebradiças (particularmente na anemia por deficiência de ferro), úlceras crônicas de membros inferiores (especialmente em pacientes com anemia falciforme). A presença de hematomas, equimoses e petéquias despertam a atenção do médico para uma investigação mais detalhada de possível envolvimento medular ou hepático.

Manifestações cardiovasculares – um dos sinais cardiovasculares mais comuns na presença de anemia é o sopro. Caracteristicamente são sistólicos, de intensidade moderada e mais bem auscultados no foco pulmonar ou ápice. Ocorrem por aumento da velocidade do fluxo sanguíneo, pela redução da viscosidade e turbulência do sangue decorrente da anemia. São ditos sopros funcionais, pois não envolvem lesão estrutural do coração. Ritmos de galope, como a presença de B₃ e B₄, algumas vezes estão presentes. Seguindo o mesmo raciocínio fisiopatológico, podem ocorrer sopros nas regiões das artérias carótidas, crânio e até mesmo sopros venosos, particularmente auscultados na região do bulbo da veia jugular interna.

Alterações eletrocardiográficas na anemia envolvem depressão da junção ST, surgimento de ondas U e in-

terferência na condução atrioventricular. A condução atrioventricular pode-se

notar fibrilação atrial. É questionável se os achados eletrocardiográficos na anemia podem ser explicados por si só ou por associação com doenças cardiovasculares. Portanto, é prudente investigar alterações cardíacas estruturais na maioria das variações eletrocardiográficas em presença de anemia.

Manifestações neurológicas – dependendo da intensidade da anemia, podem ocorrer manifestações de hipóxia cerebral. Em casos de anemia grave, podem ocorrer cefaléias, vertigem, síncope, sonolência e dificuldade de concentração, todos sintomas reversíveis com a correção do quadro.

Parestesias são comuns na anemia perniciosa e podem estar associadas com outros sinais e sintomas de neuropatia periférica.

Manifestações orais e gastrintestinais – podem decorrer da presença de alguma doença que justifique a anemia, como na úlcera péptica e no câncer gástrico. Outras são características de algumas anemias. Glossite e atrofia das papilas da língua ocorrem na anemia perniciosa e menos comumente na anemia por deficiência de ferro. Lesões dolorosas, ulcerativas e necróticas na boca e faringe ocorrem na aplasia de medula e na leucemia aguda. A associação de anemia hipocrômica, disfagia (por formação de uma membrana esofageana), estomatite angular e atrofia papilar é denominada síndrome de Plummer-Vinson, sendo que seu tratamento envolve a reposição de ferro e a dilatação ou rompimento dessa membrana para alívio da disfagia.

Sinais geniturinários – hematúria microscópica pode ocorrer no traço falciforme e isostenúria está presente tanto na anemia falciforme quanto no traço. Proteinúria não é incomum na anemia. Contudo, na presença de alterações do trato urinário, devem-se investigar lesões intrínsecas desse sistema.

EXAMES LABORATORIAIS

Existe uma série de exames que podem ser pedidos para a avaliação da anemia, dependendo dos achados da anamnese e exame clínico. Obviamente, durante a investigação, achados laboratoriais podem levar o médico a solicitar exames mais específicos para se realizar um diagnóstico causal.

Entre os exames mais requisitados para a anemia estão hemograma completo, contagem de reticulócitos e perfil de ferro, que inclui a dosagem do ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e ferritina sérica.

Hemograma – esse exame, realizado por contadores automáticos, permite a dosagem da concentração de hemoglobina, eritrócitos, dosagem do número de plaquetas e dos leucócitos. Também permite o cálculo do hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração he-

moglobínica corpuscular média (CHCM) e amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW – do inglês, “red blood cell distribution width”).

Esses parâmetros são úteis para a abordagem inicial da anemia, pois permitem orientar o diagnóstico conforme a característica do eritrócito (macrocítico, microcítico, hipocrômico etc.). Como veremos adiante, o VCM detectará o aumento (macrocitose) ou a diminuição (microcitose) no volume do eritrócito, sendo calculado pela divisão do hematócrito pelo número de hemácias, enquanto o HCM mostra a quantidade média de hemoglobina nos eritrócitos. Em ampla faixa é paralelo ao VCM, isto é, eritrócitos grandes têm muita hemoglobina e eritrócitos pequenos pouca hemoglobina.

O CHCM é a concentração da hemoglobina dentro de cada eritrócito, sendo obtida pela divisão do HCM pelo VCM. Aumentos do CHCM podem ser encontrados na esferocitose e no coma hiperosmolar, por desidratação dos eritrócitos. CHCM < 31% pode ser encontrado na carência de ferro.

O RDW é expresso como uma curva de frequência (histograma) para maior compreensão, com volume em fentolitros na abscissa e o número de células na ordenada. Em pacientes normais, essa curva é aproximadamente gaussiana e estreita, sendo a média o VCM. O histograma pode estar deslocado para a esquerda ou direita, significando micro e macrocitose, respectivamente. Quando tem base mais ampla que a usual, significa que há uma grande variação de volume dos eritrócitos em torno da média. Nesses casos, o RDW é alto (> 14%), sendo essa heterogeneidade de eritrócitos denominada anisocitose. Pode ser encontrado na carência de ferro, anemia sideroblástica, talassemia maior, policitemia vera, entre outras. Valores normais (RDW entre 11 e 14%) ou mesmo mais baixos indicam população eritróide homogênea.

Reticulócitos – assim como o hemograma, a contagem dos reticulócitos é essencial para a classificação de qualquer anemia. São células eritrocitárias jovens, recém-saídas da medula óssea, contendo resíduos de ácido ribonucléico (RNA) remanescentes do período eritropoiético. Como o catabolismo do RNA nos eritrócitos circulantes dura de 20 a 30 horas, sua presença serve como um marcador do primeiro dia da célula no sangue periférico.

A contagem normal de reticulócitos é em torno de 0,5 a 1,5%, refletindo a taxa normal de substituição eritrocitária.

O aumento dos reticulócitos expressa hiperatividade da eritrocitopoiese e é uma resposta normal à anemia e à hipoxemia. Quando há súbita anemia, como na hemólise, a reticulocitose começa a ser notada no quarto dia, sendo máxima do 8º ao 12º dia. Contudo, para que os reticulócitos reflitam adequadamente a taxa de eritropoiese, eles precisam ser corrigidos para valores absolutos ou pelo cálculo do índice reticulocitário.

O primeiro é calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Reticulócitos absolutos \%} = \frac{\% \text{ reticulócitos} \times (\text{Ht paciente}/45\%) (\text{Ht normal})}{100}$$

O índice reticulocitário envolve a divisão da contagem absoluta de reticulócitos pela sua duração no sangue periférico, que é dependente da intensidade da anemia, uma vez que os reticulócitos, sob a ação da eritropoetina, podem ser lançados em diferentes estágios de maturação, resultando em maior duração quanto mais grave for a anemia (Tabela 32.3).

Tabela 32.3 – Correlação entre nível de anemia e duração média dos reticulócitos (adaptado de Failace, 1995).

Hematócrito	Duração média do reticulócito
> 40%	1 dia
30-40%	1,5 dia
20-30%	2 dias
< 20%	2,5 dias

Por exemplo, em um paciente com hematócrito de 31% e reticulócitos de 10%:

$$\text{Reticulócitos absolutos} = 10 \times (31/45) = 6,8\%$$

$$\text{Índice reticulocitário} = 6,8\%/1,5 \text{ dia} = 4,5$$

Um índice reticulocitário acima de 2 é previsto quando houver resposta adequada da medula à anemia. Em anemias hemolíticas e após hemorragias, o índice costuma estar entre 3 e 6.

Perfil de ferro – como abordado anteriormente, engloba a dosagem de ferro sérico (valor normal de 50 a 150µg/dL), a dosagem da capacidade total de ligação do ferro (valor normal de 250 a 380µg/dL), a ferritina sérica (que é usada para avaliar os estoques de ferro e cujo valor normal é de 25 a 300µg/L para homens, 10 a 125µg/L para mulheres e 10 a 140µg/L para crianças).

Esses marcadores são importantes no diagnóstico diferencial do tipo de anemia. Para diferenciarmos, por exemplo, anemia da deficiência de ferro da anemia de doença crônica (ambas são anemias microcíticas, ou seja, o VCM que mede o volume do eritrócito está diminuído), o perfil de ferro é de extrema valia. Na anemia por deficiência de ferro, temos diminuição do ferro sérico e da ferritina (estoque baixo de ferro) e elevação da proteína transportadora (siderofilina), também chamada capacidade de ligação do ferro com queda da sua saturação. Por outro lado, na anemia da doença crônica, temos um ferro sérico baixo, diminuição da capacidade de ligação ao ferro com saturação normal ou aumentada e ferritina normal ou aumentada (refletindo normalidade dos estoques). Na anemia ferropriva, falta ferro em decorrência de ingestão diminuída ou de perda aumentada com estoques baixos de ferro no organismo. Na anemia da doença crônica não há carência de ferro (ferritina normal ou aumentada) e sim dificuldade na mobilização do ferro dos estoques pela doença crônica.

Análise da medula óssea – uma amostra da medula óssea pode ser obtida por meio de aspirado (mielograma geralmente obtido na região esternal) ou biópsia de medula (geralmente realizada na crista ilíaca). É de grande valor nos casos de anemias hipoproliferativas ou nos distúrbios de maturação dos eritrócitos, como o encontro de precursores dos eritrócitos no sangue periférico. A medula óssea pode ser utilizada na pesquisa de vírus, bactérias, parasitas, células neoplásicas, que podem estar invadindo a medula e inibindo a hematopoiese normal. O mielograma presta-se mais para observar a morfologia celular (por exemplo, presença de células cancerosas no caso de um câncer com metástases), enquanto a biópsia de crista presta-se mais para o diagnóstico de celularidade das três séries (eritrocitária, leucocitária e plaquetária).

Outros exames – a investigação da anemia pode envolver outros exames como eletroforese de hemoglobina (permite diferenciar a porcentagem de cada tipo de hemoglobina no sangue e assim fazer diagnósticos dos tipos de talassemia, hemoglobinopatia C etc.), índice de segmentação de neutrófilos (que se encontra aumentado na anemia megaloblástica geralmente causada por deficiência de folato e vitamina B₁₂), haptoglobina sérica (diminuída na anemia hemolítica), desidrogenase láctica – DHL (aumentada na anemia hemolítica), prova de falcização de hemácias (útil para o diagnóstico de anemia falciforme), função renal (pacientes com insuficiência renal crônica têm anemia por déficit de eritropoetina), bilirrubinas (a fração indireta está aumentada nos casos de anemia hemolítica) e exame proto-parasitológico de fezes.

Entre exames radiológicos, a radiografia de tórax (presença de alargamento do mediastino, massas), a endoscopia digestiva alta, a anoscopia, a retossigmoidoscopia, a colonoscopia (investigação de doenças do trato gastrointestinal), a ultra-sonografia de abdome (para investigação de colelitíase nos pacientes com anemia falciforme por acúmulo de bilirrubina) e a cintilografia (para a detecção de sangramentos ocultos) também podem ser úteis, dependendo dos dados obtidos pela história e exame clínico, bem como achados dos exames iniciais. A pesquisa de sangue oculto nas fezes deve ser solicitada com o intuito de rastreamento de câncer de cólon em pessoas com idade superior a 50 anos, permitindo o diagnóstico precoce. Na clara presença de sangramento intestinal, não há utilidade desse exame, pois independente do resultado deve ser realizada investigação específica.

ABORDAGEM INICIAL

De posse de todos os dados obtidos, o próximo passo é o de se fazer o diagnóstico etiológico das anemias. Para que possamos direcionar nosso raciocínio, devemos inicialmente classificar as anemias. Existem várias classi-

ficações baseadas em critérios diferentes. Uma delas se baseia na fisiopatologia das anemias. Dessa forma, podemos ter anemias em consequência de:

Diminuição de produção de eritrócitos

- Diminuição da síntese de hemoglobina: deficiência de ferro, talassemias, anemia de doença crônica.
- Diminuição na síntese de DNA (na falta de folato ou vitamina B₁₂, as células duplicam-se mas não se dividem, dando leucócitos grandes com núcleo hipersegmentado): anemia megaloblástica.
- Diminuição dos precursores medulares: aplasia de medula, leucemia mieloproliferativa.
- Infiltração da medula óssea: carcinoma, linfoma.
- Aplasia pura de eritrócitos.

Aumento da destruição dos eritrócitos

- Sangramento.
- Hemólise (intrínseca): esferocitose hereditária, eliptocitose, anemia falciforme, deficiência de G6PD, deficiência de piruvato-cinase etc.
- Hemólise (extrínseca): imune, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, prótese valvar mecânica.
- Infecção por clostrídio.
- Hiperesplenismo.

Apesar de muito útil para a compreensão dos mecanismos de cada anemia, essa classificação não é prática para a orientação do diagnóstico. Para isso, uma outra classificação, também bastante simples, permite um correto seqüenciamento dos passos a serem seguidos para o diagnóstico. Ela se baseia na utilização do tamanho do eritrócito do paciente anêmico. Portanto, ao avaliarmos o hemograma de um paciente anêmico, devemos estar especialmente atentos para o valor do volume corpuscular médio (VCM). Assim, as anemias são inicialmente classificadas em microcíticas, macrocíticas e normocíticas, de acordo com seu volume:

1. Anemia microcítica (VCM baixo) – é causada pela deficiência de ferro, talassemia, anemia de doença crônica.
2. Anemia macrocítica (VCM alto):
 - Anemia megaloblástica – deficiência de vitamina B₁₂ e deficiência de ácido fólico.
 - Causas não-megaloblásticas – mielodisplasia, quimioterapia, doenças hepáticas, reticulocitose, mixedema.
3. Anemia normocítica (VCM normal) – aplasia de medula, infiltração medular, neoplasias, processos inflamatórios, defeitos metabólicos, doenças renais, hipotireoidismo, insuficiência adrenal, cirrose, infecção pelo HIV, insuficiência cardíaca congestiva, infecções pulmonares etc.

Na verdade, essas duas classificações se complementam, porém é mais prático e interessante iniciarmos a investigação pela análise do VCM.

Partindo dessas pressuposições, diante de um paciente com suspeita clínica de anemia, pediremos os exames laboratoriais iniciais para a investigação: hemograma completo e esfregaço sangüíneo (que é a análise das células do sangue pelo técnico mostrando alterações de forma e tamanho). Com esses poucos exames, seremos capazes de diagnosticar a maior parte dos casos combinados à história e ao exame clínico. Uma vez confirmada a anemia (pela quantidade de hemoglobina), verificaremos o VCM. Se baixo, trata-se de uma anemia microcítica.

ANEMIA MICROCÍTICA

Anemia por deficiência de ferro (ferropriva)

A anemia por deficiência de ferro é a mais comum. Pode ser causada por dieta deficiente em ferro, gestação, lactação, diminuição da absorção de ferro (gastrectomias, doença celíaca, parasitoses), perdas gastrintestinais e ginecológicas, seqüestro pulmonar de ferro (hemossiderose) e hemoglobinúria.

Caracteristicamente, apresenta-se como uma anemia microcítica e hipocrômica (VCM e HCM baixos). Em estágios precoces, o VCM pode ser normal, já que o primeiro estágio na anemia ferropriva consiste na depleção dos estoques de ferro, sem alteração no tamanho celular. O perfil de ferro desses pacientes, caracteristicamente, é de uma ferritina sérica baixa (um dos primeiros exames a se alterar), capacidade total de ligação do ferro elevada e ferro sérico baixo. Desses, a ferritina sérica é uma das mais sensíveis para o diagnóstico da anemia ferropriva, chegando a 91% de acerto. Com a progressão da doença, podem surgir alterações no esfregaço como anisocitose (variação no tamanho dos eritrócitos), seguidas por poiquilocitose (variação na forma dessas células). O RDW será alto devido à anisocitose. As plaquetas podem estar normais, mas em casos mais graves, aumentadas. A contagem absoluta de reticulócitos tende a estar normal ou discretamente aumentada, mas raramente diminuída.

Apesar de não estar nos exames iniciais, a análise da medula óssea mostra uma hiperplasia de grau leve a moderado, com celularidade aumentada, cariorrexe, múltiplos núcleos e fragmentação nuclear dos eritrócitos.

Anemia de doença crônica

Esse tipo de anemia tem inúmeras causas, algumas delas já relatadas anteriormente. Apresenta algumas características laboratoriais peculiares que a diferenciam da anemia ferropriva. Assim, temos ferro sérico baixo, baixa capacidade total de ligação do ferro e ferritina sérica normal ou aumentada. Raramente o hematócrito está abaixo de 25%, exceto nos casos de insuficiência renal. A contagem de reticulócitos não ajuda no diagnóstico, podendo estar diminuída ou aumentada. O aspirado da medula óssea mostra redução de side-

roblastos (5 a 20%) em relação ao número total de normoblastos (normal de 30 a 50%). A quantidade de hemossiderina dentro dos macrófagos está aumentada.

Talassemias

São um grupo de anemias hereditárias caracterizadas pela redução na síntese das cadeias de hemoglobina (alfa e beta), devido à deleção ou mutação nos genes das globinas. É considerada a doença genética mais comum no mundo e ocorre com maior frequência na região do Mediterrâneo e sudoeste da Ásia.

As hemácias de adultos normais são constituídas em quase sua totalidade pela hemoglobina A (98%). Essa hemoglobina é formada por duas cadeias alfa e duas cadeias beta, configurando um tetrâmero. Outras hemoglobinas incluem a hemoglobina A₂ (duas cadeias alfa e duas delta) e a hemoglobina F (duas cadeias alfa e duas gama).

As talassemias podem ser divididas em alfa (α) ou beta (β), conforme a redução na síntese ocorra nas cadeias alfa ou beta, respectivamente. Na alfa-talassemia podemos ter quatro situações clínicas: portador assintomático, traço talassêmico, doença da hemoglobina H e hidropisia fetal. Essas condições ocorrem em pessoas que têm 1, 2, 3 ou 4 genes da alfa-globina afetados pela mutação, respectivamente.

Na beta-talassemia ocorrem numerosos e heterogêneos defeitos moleculares, os quais resultam na ausência de cadeias beta e são designados como β^0 . Nesses casos não há hemoglobina A e a cadeia alfa combina-se com as cadeias delta e gama. Por outro lado, quando há redução na síntese de cadeias beta, a doença é denominada talassemia β^+ . Nessa situação, é formada uma pequena quantidade de hemoglobina A, com maior prevalência de hemoglobina A₂ e F.

A primeira suspeita da presença de talassemia advém da história familiar.

Do ponto de vista laboratorial, suspeita-se da presença de talassemia quando o grau de microcitose (VCM entre 55 e 75) é desproporcional à intensidade da anemia. Quando isso ocorre, deve-se pedir uma eletroforese de hemoglobina para se confirmar o diagnóstico. Esse exame permite separar cada tipo de hemoglobina pelo seu peso molecular, possibilitando a caracterização do tipo de talassemia.

Comparado com a anemia ferropriva, as talassemias têm menor VCM, contagem de eritrócitos mais próximo da normalidade e esfregaço sangüíneo mais alterado em casos de anemias mais discretas. Nas talassemias, o perfil de ferro é normal.

ANEMIA MACROCÍTICA

Anemia megaloblástica

As causas de anemia megaloblástica incluem deficiência de vitamina B₁₂ e ácido fólico.

A vitamina B₁₂ está presente em quase todas os alimentos de origem animal e após sua ingestão liga-se ao fator intrínseco, produzido pelas células parietais do estômago. O complexo vitamina B₁₂-fator intrínseco é absorvido no íleo terminal, sendo transportado no plasma até o fígado, no qual é armazenado por proteínas denominadas transcobalaminas, sendo a principal a transcobalamina II. Esse estoque é suficiente para não gerar deficiência de vitamina B₁₂ por cerca de três anos, uma vez que haja alguma alteração na ingestão de alimentos de origem animal ou dificuldade de absorção. Entre as causas de deficiência de vitamina B₁₂, incluem-se aquelas que levam a diminuição na produção do fator intrínseco (gastrite atrófica e gastrectomias), redução na absorção ileal de vitamina B₁₂ (ressecção cirúrgica e doença de Crohn), competição pela vitamina B₁₂ pelas bactérias intestinais (síndrome da alça cega), insuficiência pancreática, deficiência de transcobalamina II e de vitamina B₁₂ na dieta (rara e ocorrendo em vegetarianos).

Já o ácido fólico está presente na maioria dos vegetais e frutas e o estoque de folato corpóreo é suficiente para fornecer o suprimento por dois a três meses. A causa mais comum de deficiência é a ingestão inadequada, como ocorre em alcoólatras, pacientes anoréticos e idosos. Outras causas incluem medicamentos que interferem em sua absorção como fenitoína, sulfametozaxol-trimetoprima, sulfassalazina; gravidez; e anemia hemolítica, entre outras.

Laboratorialmente, o reconhecimento das anemias megaloblásticas incluem VCM elevado (entre 100 e 140fL), esfregaço sangüíneo anormal incluindo anisocitose, poiquilocitose e macroalócitos. A contagem de reticulócitos está diminuída e o índice de segmentação de neutrófilos mostra contagem média de segmentação acima de quatro lobos ou o achado de neutrófilos com seis lobos (hipersegmentação). A análise da medula óssea mostra marcada hiperplasia da série eritróide, com células anormalmente aumentadas e maturação assíncrona entre o núcleo e o citoplasma. Na série mielocítica, observam-se metamielócitos gigantes.

Outras anormalidades laboratoriais incluem elevação da DHL e aumento discreto nas bilirrubinas em decorrência da eritropoiese ineficaz intramedular (as células defeituosas pela carência de folato ou vitamina B₁₂ são destruídas na própria medula).

A diferenciação entre anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B₁₂ e ácido fólico é feita pela dosagem das respectivas vitaminas no plasma. O teste de Shilling pode ser usado na anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B₁₂ quando há suspeita de diminuição de absorção dessa vitamina no trato digestivo.

Outras causas de anemias macrocíticas

As anemias macrocíticas não necessariamente são causadas por deficiência de folato ou vitamina B₁₂. A abordagem diagnóstica é a mesma da anemia megaloblástica. As causas mais frequentes incluem anemias hemolíticas.

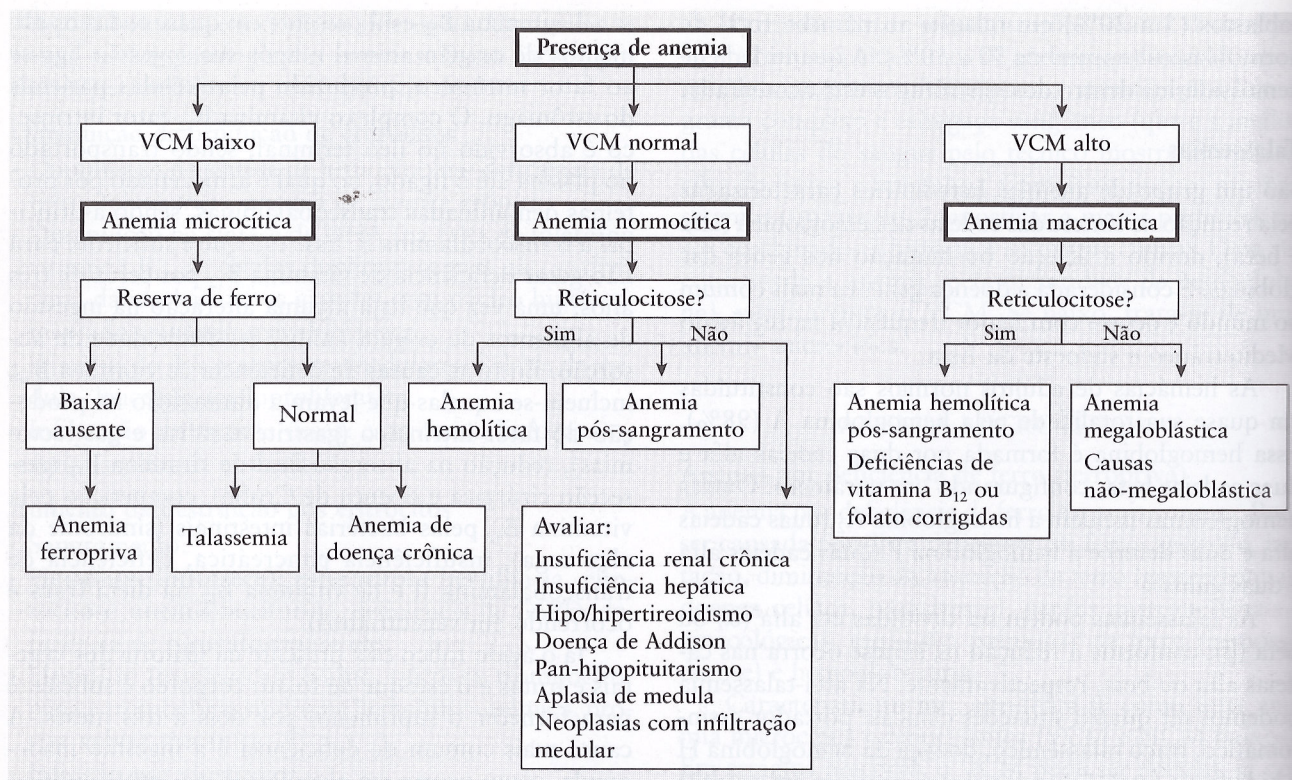


Figura 32.1 – Como investigar uma anemia.

tica, pós-sangramento e pós-esplenectomia, insuficiência hepática, icterícia obstrutiva, aplasia de medula, alcoolismo, hipotireoidismo e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Em resumo, a figura 32.1 procura sintetizar o que foi mostrado até agora, servindo de guia para o raciocínio diagnóstico. Devemos estar atentos, no entanto, para o fato de que a classificação das anemias em microcítica, macrocítica e normocítica não é estanque e há frequentes associações (por exemplo, carência de ferro e folato no alcoólatra). Nesse caso, é importante lembrar que carência de ferro dará hemácias com VCM diminuído, e carência de folato, hemácias com VCM aumentado. Se o hemograma foi realizado de forma automática, o contador dá uma média final dos VCM de todas as hemácias. Se convivem hemácias com VCM diminuído e aumentado, dependendo da proporção relativa das carências, o valor médio do VCM pode estar próximo do normal. Nesse caso, o esfregaço do sangue, que é a análise da morfologia das hemácias pelo técnico, pode dar a pista, porque haverá presença de microcitose e macrocitose (anisocitose).

ANEMIA NORMOCÍTICA

A presença de VCM normal caracteriza anemia normocítica e esse achado pode estar presente em inúmeras doenças, como mencionado anteriormente. Nesse

tipo de anemia, a história clínica guiará a abordagem diagnóstica. A contagem de reticulócitos pode auxiliar na determinação da etiologia da anemia normocítica.

O achado de reticulocitose sugere uma resposta adequada da medula óssea à anemia. Nesses casos, podemos pensar em anemia hemolítica e anemia pós-sangramento, apesar de a resposta à esta última condição ser limitada pela reserva de ferro. A história, o exame clínico e os sinais de destruição eritrocitária excessiva, tais como aumento de DHL, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), redução de haptoglobina, hiperbilirrubinemia e excreção excessiva de urobilinogênio, fornecem a informação necessária para a diferenciação das duas condições.

Por outro lado, quando a resposta eritrocitária à anemia é insuficiente, isto é, presença de reticulócitos normais ou diminuídos, deve-se pensar em uma condição que esteja direta ou indiretamente afetando a medula óssea. Os efeitos indiretos devem ser investigados a fim de se evitar um mielograma ou biópsia de medula desnecessários. Entre as causas que indiretamente afetam a medula, podemos citar a deficiência de eritropoetina que ocorre na insuficiência renal crônica, por exemplo.

Outras causas que afetam indiretamente a medula incluem hipotireoidismo, hipertireoidismo, doença de Addison, pan-hipopituitarismo, insuficiência hepática etc.

Pela sua importância epidemiológica devemos destacar, entre as anemias hemolíticas, a anemia falciforme, uma doença autossômica recessiva na qual a substituição de valina por glutamina na cadeia beta-globina produz uma hemoglobina defeituosa denominada S. Na sua forma deoxi, essa hemoglobina forma polímeros que danificam a membrana do eritrócito, processo esse denominado falcização. A taxa de falcização é influenciada por inúmeros fatores, tais como concentração de hemoglobina S dentro do eritrócito, acidose, hipoxemia e infecção. A hemólise ocorre por destruição das hemácias alteradas nos leitos capilares. O diagnóstico é baseado na história familiar, quadro clínico, exames laboratoriais sugestivos de hemólise, teste de falcização de hemácias e eletroforese de hemoglobina.

A suspeita de doença intrínseca da medula óssea deve ocorrer quando a anemia estiver associada com leucopenia ou plaquetopenia, ou quando anormalidades morfológicas sugestivas de infiltração da medula estiverem presentes no esfregaço sanguíneo (hemácias em lágrima, eritrócitos nucleados, poquilócitos, leucócitos imaturos, plaquetas grandes e bizarras e fragmentos de megacariócito). Nesses casos, é aconselhável a realização da aspiração e/ou biópsia da medula óssea na maioria dos casos.

CONCLUSÃO

Obviamente, não pretendíamos abordar de forma completa todos os tipos de anemia neste capítulo. Procuramos, sim, guiar o raciocínio baseado na anamnese e no exame clínico e, a partir daí, solicitar um número limitado de exames que permitirão o diagnóstico causal da anemia na grande maioria dos casos. Casos mais raros certamente necessitarão de exames mais específicos ou mesmo da consulta ao especialista. Entretanto, saber investigar uma anemia faz parte da rotina de todas as especialidades médicas.

A avaliação clínica da anemia continua apresentando uma limitação semiológica. Os trabalhos até o momento mostram que os médicos de forma geral não são capazes de quantificar ou mesmo identificar a anemia, principalmente nos casos leves.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1. Mulher de 43 anos de idade com diagnóstico de mioma procura o clínico com queixas inespecíficas de fraqueza e tonturas. Ao exame clínico encontra-se moderadamente descorada sem outras alterações. O hemograma mostra hemoglobina de 8,5g/dL e VCM de 72fL. O esfregaço do sangue periférico mostra microcitose.

Discussão: trata-se de anemia microcítica provavelmente ferropriva. O próximo passo é fazer o perfil de ferro e confirmar o diagnóstico. Uma vez feito o diagnóstico, é importante descobrir a causa verificando ingestão ali-

mentar e perdas sangüíneas. Em mulheres de meia-idade com miomas, freqüentemente a causa é ginecológica. Entretanto, em um paciente com dispepsia e descorado, deve-se investigar sangramento pelo estômago e restante do trato gastrointestinal.

Se a paciente apresentasse história de ser filha de italiano ou outros povos mediterrâneos, o diagnóstico de talassemia poderia ser um diferencial importante.

CASO 2. Alcoólatra de 45 anos de idade foi encontrado caído perto do hospital, sendo encaminhado ao pronto-socorro. Está consciente, porém lentificado. O hemograma mostra hemoglobina de 6,4g/dL com VCM de 84fL (normal). O esfregaço do sangue periférico mostra presença de hemácias microcíticas e macrocíticas.

Discussão: embora o VCM seja normal, pode-se tratar de anemia mista decorrente da carência conjunta de folato e ferro que freqüentemente pode estar associada nesse caso. Não dá para afastar que o componente megaloblástico seja causado por deficiência de vitamina B₁₂. Em vários lugares o médico não terá disponível a dosagem de folato e vitamina B₁₂. A melhor conduta nesses casos é fazer um teste terapêutico específico com cada um dos dois.

CASO 3. Homem de 54 anos de idade, gastrectomizado há 15 anos, procurou o ambulatório com queixa de cansaço e falta de ar progressiva. Ao exame clínico está descorado, com estase jugular, estertores finos em bases pulmonares, fígado a 4cm do rebordo costal direito e edema de membros inferiores. O hemograma revela hemoglobina de 5g/dL com VCM de 104fL.

Discussão: a gastrectomia pode ser uma causa importante de deficiência de vitamina B₁₂ pela retirada da porção do estômago que produz o fator intrínseco. Antigamente as gastrectomias eram bem mais comuns, mas diminuíram bastante depois do advento dos bloqueadores H₂ e dos inibidores da bomba. Nos gastrectomizados, a reposição constante de vitamina B₁₂ deve ser orientada para que não se desencadeie sua deficiência. Esta aparece depois de vários anos de feita a cirurgia. Outra causa de anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B₁₂ é a gastrite atrófica, cujo diagnóstico é feito pela biópsia da mucosa do estômago (não basta fazer a endoscopia porque o diagnóstico é anatomopatológico).

Também deve ser feito o diagnóstico de insuficiência cardíaca (ICC). Qual a causa da insuficiência cardíaca nesse paciente? Nas anemias, quando a hemoglobina fica abaixo de 7g/dL, começam a surgir repercussões cardíacas que se manifestam por ICC de alto débito causada pela diminuição da viscosidade do sangue, que é determinada majoritariamente pela hemoglobina.

Há pacientes que suportam níveis extremamente baixos de hemoglobina com sinais de ICC compensada. Alguns pacientes, na vigência de doença associada, como por exemplo uma infecção, podem descompensar da ICC e até apresentar quadros de edema agudo de pulmão.

CASO 4. Adolescente de 16 anos de idade procurou o pronto-socorro por amarelamento nos olhos há dois dias. Está um pouco descorada e icterica. Refere ter apresentado episódio gripal com uso de grande quantidade de analgésicos antes do início do quadro. O hemograma revela hemoglobina de 9g/dL e VCM de 92fL. Há aumento dos reticulócitos no esfregaço do sangue periférico. As bilirrubinas estão aumentadas à custa das frações indireta e direta.

Discussão: trata-se provavelmente de anemia hemolítica secundária a drogas. Uma boa pista é a presença de bilirrubina aumentada à custa da fração indireta. Entretanto, se o fígado da paciente é bom, essa bilirrubina é rapidamente metabolizada e a direta também pode estar aumentada.

BIBLIOGRAFIA

BEUTLER E, LICHTMAN MA, COLLIER BS, KIPPS TJ, WILLIAMS WJ - *Hematology*. 5th ed., New York, McGraw-Hill, 1995.

ELLIS LB, FAULKNER JM - The heart in anemia. *N Engl J Med*, 220:943, 1939.

FAILACE R - *Hemograma. Manual de Interpretação*. 3ª ed., Porto Alegre, Artes Médicas, 1995.

HILLMAN RS - Anemia. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's principles of Internal Medicine*. 14th ed., USA, McGraw-Hill, 1998.

LEE GR, BITHELL TC, FOERSTER J, ATHENS JW, LUKENS JN - *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th ed., Philadelphia, London, Lea & Febiger, 1993.

LINDENBAUM J - An approach to the anemias. In: Bennett JC, Plum F, Gill GN, Kokko JP, Mandell GL, Okner RK, Smith TWS. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 823.

NARDONE DA, ROTH KM, MAZUR DJ, MCAFEE JH - Usefulness of physical examination in detecting the presence or absence of anemia. *Arch Intern Med*, 150:201, 1990.

ROCKEY DC, CELLO JP - Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*, 329:1691, 1993.

VARAT MA et al. - Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J*, 83:415, 1972.

WURAPA FK, BULSARA MK, BOATIN BA - Evaluation of conjunctival pallor in the diagnosis of anaemia. *J Trop Med Hyg*, 89:33, 1986.