



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

**Adriana Maria Cardoso
Rafael Ferreira Travessa**

**Terapia com eritropoetina humana
recombinante para redução das necessidades
transfusionais em Esferocitose Hereditária:
relato de caso**

BELÉM
2007

Adriana Maria Cardoso
Rafael Ferreira Travessa

**Terapia com eritropoetina humana
recombinante para redução das necessidades
transfusionais em Esferocitose Hereditária:
relato de caso**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado para
obtenção do grau em
Medicina pela Universidade
Federal do Pará.
Orientadora: Prof^ª. Maria do
Socorro de Oliveira Cardoso.

Adriana Maria Cardoso
Rafael Ferreira Travessa

**Terapia com eritropoetina humana recombinante
para redução das necessidades transfusionais em
Esferocitose Hereditária: relato de caso**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado para
obtenção do grau em
Medicina pela Universidade
Federal do Pará.
Orientadora: Prof^a. Maria do
Socorro de Oliveira Cardoso.

Banca examinadora:

Prof^a. Maria do Socorro de Oliveira Cardoso
Orientadora

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

Dedico primeiramente a Deus, pois sempre esteve presente em minha vida nos momentos mais difíceis, fazendo acreditar que nada é impossível.

À minha mãe, que soube combinar amor, carinho, esforço e dedicação na medida certa, orientando-me e motivando-me a sempre buscar o melhor de mim.

Aos meus irmãos, Eduardo e Alessandra, sempre presentes e peças fundamentais em minha vida.

À minha professora, tia e madrinha Socorro, um exemplo para mim do que é ser médico.

Ao Rafael, por tanto amor, paciência e dedicação.

À minha avó Carmem por quem eu tenho um amor especial.

Aos meus familiares que me deram força para a realização desse objetivo, e finalmente à memória do meu avô Venâncio que está vivo em meus pensamentos.

Adriana Maria Cardoso

Junto ao sentimento de gratidão, o aprendizado e os bons momentos estarão para sempre guardados em minha memória, como uma galeria de boas lembranças, reunidas com muito carinho e saudade, neste período de transição em minha vida.

Com espaço especial nessa galeria, agradeço aos meus pais, Telma e Antonio Travessa, que sempre excederam com bom exemplo, conselhos e ensinamentos. Aos meus irmãos Aline e Marco Travessa, que como uma bússola, nunca deixaram de marcar a boa orientação e o melhor caminho.

À Adriana, agradeço, com todo o carinho, a parceria e o companheirismo, tão necessários em todos esses importantíssimos e inesquecíveis anos de faculdade.

Agradeço a minha orientadora, Dra. Socorro Cardoso, que demonstrou imenso cuidado com o nosso aprimoramento acadêmico, nunca faltando com uma boa explicação e paciência invejável.

Rafael Ferreira Travessa

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sua orientação e providência, conduzindo-nos sempre pelo caminho correto e permitindo a realização dos nossos projetos.

Aos nossos queridos e amados pais, com amor, admiração e gratidão, pelo incentivo, paciência e incansável apoio ao longo de todo o curso.

À Dra. Socorro Cardoso, por suas orientação e paciência ao longo da realização desse trabalho.

Ao nosso querido paciente, pela colaboração, compreensão e disponibilidade.

A todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a idealização, elaboração e execução deste trabalho.

*“As aparências para a mente são de quatro tipos.
As coisas ou são o que parecem ser;
ou não são, e nem parecem ser;
ou são, e não parecem ser;
ou não são, mesmo assim parecem ser.
Identificar corretamente todos estes casos
é a tarefa do homem sábio.”*

Epictetus – Século II D.C.

RESUMO

O trabalho relata o caso de um paciente portador de Esferocitose Hereditária (EH) que se beneficiou do uso de eritropoetina humana recombinante, reduzindo as necessidades transfusionais e seus riscos, apresentando boa resposta eritropoiética, até indicação formal de esplenectomia. A Esferocitose Hereditária é a anemia hemolítica congênita mais comum dos caucasianos. Sua marca morfológica é o microesferócito, resultado de alterações quantitativas e/ou qualitativas das proteínas da membrana do eritrócito. Na maioria das famílias afetadas, a EH é transmitida como distúrbio autossômico dominante, na forma de mutação ou penetrância variável do gene transmissor, no entanto, pode permanecer clinicamente silenciosa por períodos indefinidos ou pode manifestar-se em três formas clínicas: leve, moderada e grave. Caracteriza-se por uma anemia de gravidade variável, com icterícia intermitente, presença de esferócitos no esfregaço de sangue periférico, fragilidade osmótica aumentada e esplenomegalia. Como conduta terapêutica, a atitude mais objetiva é a indicação da esplenectomia, porém não é aconselhável em crianças com idade inferior a 5 anos de vida, a fim de evitar processo infeccioso de mau prognóstico. Até que a resposta eritropoiética cresça o suficiente para compensar os níveis de hemólise, faz-se necessárias transfusões de concentrados de hemácias, no entanto, não se consegue uma resposta sustentada, considerando-se assim uma terapia de resposta transitória. Visando um melhor suporte para a produção reticulocitária e diminuição dos riscos relacionados a transfusões sanguíneas, tem-se utilizado a eritropoetina humana recombinante como alternativa terapêutica em Esferocitose Hereditária.

Palavras-chave: eritropoetina humana recombinante, esferocitose hereditária, anemia hemolítica.

ABSTRACT

The case report describes a patient with Hereditary Spherocytosis (HS) that was benefited by the use of recombinant human erythropoietin, reducing the transfusional needs and its risks, presenting good erythropoietic response, till splenectomy formal indication. Hereditary Spherocytosis is caucasian most common congenital hemolytic anemia. Its morphological mark is the microspherocyt, a result of quantitative and/or qualitative alterations in erythrocyte membrane proteins. In most affected families, the HS is transmitted as an autosomal dominant disorder, as mutation or a penetrance variability of the transmitter gene, however, it can be clinically silent for indefinite periods or it can appear at three clinical forms: light, moderate and severe. It is characterized by an anemia of variable gravity, with intermittent jaundice, spherocytes presence in peripheral blood smear, increased osmotic fragility and splenomegaly. The most objective attitude as therapeutic conduct, is the splenectomy indication, however, it is not recommendable for 5 years old children or younger ones, in order to avoid infectious process of bad prognosis. Until erythropoietic response grows enough to compensate the hemolysis levels, red cell concentrate transfusions are necessary, although, a sustained response is not obtained, considering it a therapy of transitory response. Seeking for a better support for reticulocyte production and decrease of the risks related to blood transfusions, the recombinant human erythropoietin has been using as therapeutic alternative in Hereditary Spherocytosis.

Key words: recombinant human erythropoietin, hereditary spherocytosis, hemolytic anemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fig. 1: Estrutura da membrana eritrocitária	15
Fig. 2: Lâmina de sangue periférico demonstrando hemácias normais	22
Fig. 3: Lâmina de sangue periférico demonstrando hemácias alteradas	22
Fig. 4: Curva de fragilidade osmótica	22
Fig. 5: Curva de fragilidade osmótica do paciente em sangue fresco e em sangue incubado a 37°C	37
Fig. 6: Curva de fragilidade osmótica da mãe do paciente em sangue incubado a 37°C	38
Fig. 7: Curva de fragilidade osmótica da mãe do paciente em sangue fresco	38
Fig. 8: Curva de fragilidade osmótica do pai do paciente em sangue incubado a 37°C	38
Fig. 9: Curva de fragilidade osmótica do pai do paciente em sangue fresco	39
Fig. 10: Gráfico do controle da evolução ponderal do paciente	68

LISTA DE ABREVEATURAS

APAC: Autorização de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade/custo
BD: Bilirrubina direta
BI: Bilirrubina indireta
BPM: Batimentos por minuto
BT: Bilirrubina total
CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média
Cr: Creatinina
CRIE: Centros de referência de imunobiológicos especiais
DHL: Desidrogenase láctica
DN: Data de nascimento
EH: Esferocitose Hereditária
EM: Esfingomiéline
FA: Fosfatase alcalina
FC: Fosfatidilcolina
FC: Frequência cardíaca
FE: Fosfatidiletanolamina
FR: Frequência respiratória
FS: Fosfatidilserina
G3P3A0: Três gestações, três partos e nenhum aborto
HB: Hemoglobina
HCM: Hemoglobina corpuscular média
HEMOPA: Hemocentro do Pará
HLA: Sistema de histocompatibilidade
HT: Hematócrito
ICC: Insuficiência cardíaca congestiva
IM: Intramuscular
INR: Internacional normalized ratio
IPM: Inspirações por minuto
PA: Perímetro abdominal
PC: Perímetro cefálico
PT: Perímetro torácico
RDW: Red cell distribution width
RFNH: Reação febril não hemolítica
rHuEpo: Eritropoetina humana recombinante
RRC: Retração de coágulo
SDS-PAGE: Eletroforese em gel de poliacrilamida
TGO: Transaminase glutâmica oxalacética
TGP: Transaminase glutâmica pirúvica
TS: Tempo de sangramento
TP: Tempo de protrombina
TRALI: Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão
TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativado
Ur: Uréia
VCM: Volume corpuscular médio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1. ANEMIAS HEMOLÍTICAS	14
2.2. ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA	14
2.2.1. Estrutura da membrana eritrocitária	14
2.2.2. Etiopatogenia da Esferocitose Hereditária	16
2.2.3. Manifestações Clínicas da Esferocitose Hereditária	18
2.2.4. Diagnóstico Laboratorial da Esferocitose Hereditária	21
2.2.5. Diagnóstico diferencial de Esferocitose Hereditária	23
2.2.6. Tratamento de Esferocitose Hereditária	24
2.2.6.1. Transfusões de concentrado de hemácias	24
2.2.6.2. Suplementação de Folatos	28
2.2.6.3. Esplenectomia	29
2.2.6.4. Uso da eritropoetina humana recombinante	30
3. OBJETIVO	32
4. PACIENTE E METODOLOGIA	33
5. RELATO DO CASO	34
5.1 RELATO DO CASO NA ADMISSÃO - FUNDAÇÃO HEMOPA	34
5.2 EXAMES COMPLEMENTARES DO DIAGNÓSTICO DE ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA - FUNDAÇÃO HEMOPA	36
5.3 EVOLUÇÃO DO PACIENTE NA FUNDAÇÃO HEMOPA	39
5.4 INTERNAÇÃO NA FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ	51
5.5 PERÍODO PÓS-ESPLENECTOMIA NA FUNDAÇÃO HEMOPA	55
6. DISCUSSÃO	56
7. CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICES	67
ANEXOS	69

1 INTRODUÇÃO

Sob a denominação de Esferocitose Hereditária (EH) enquadra-se um grande grupo de anemias hemolíticas caracterizadas pela forma esférica do eritrócito. Descrita por Minkowski em 1900 e por Chauffard e cols. 1907 foi rapidamente identificada como uma doença com transmissão hereditária e várias linhas de evidência levaram gradualmente à localização do defeito primário na membrana da hemácia (GLADER et al, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; GALLAGHER; FERREIRA, 1997). A primeira descrição do distúrbio provavelmente a de Vanlair e Massius, médicos belgas, que competentemente a descreveram como “microcitemia”. A frequência da forma típica da doença na população geral é estimada em 1/2000-5000 nascimentos sendo mais freqüente em caucasóides que em negróides, mas as formas leves em portadores assintomáticos podem atingir 1% da população (GALLAGHER et al, 1998; GOLAN, 2000; LIMA et al, 1997; WENDELL; BUNN, 1994; TSE; LUX, 1999; LEE et al, 1998).

A Esferocitose Hereditária é causa comum de anemia hemolítica, envolvendo alterações de membrana celular do eritrócito. Em geral, o quadro clínico é benigno, contudo alguns pacientes podem evoluir com anemia importante, tendo indicação de transfusões constantes nos primeiros cinco anos de vida, período limítrofe para a realização da esplenectomia (MATSUMOTO et al, 2001).

Trata-se de um distúrbio hemolítico familiar caracterizado por anemia, icterícia intermitente, e esplenomegalia. A perda da área da superfície celular – marca importante na Esferocitose Hereditária – se deve a um defeito no citoesqueleto da membrana, a qual é pobre em alguma proteína da membrana eritrocitária (KOURI et al, 2001), levando à presença de esferócitos no esfregaço de sangue periférico com fragilidade osmótica aumentada (DELAUNAY et al, 1995).

A anemia grave esta relacionada com a imaturidade de se montar uma resposta eritropoiética apropriada associada com o aumento da função esplênica após o nascimento (MATSUMOTO et al, 2001).

Para o controle da anemia são indicadas várias transfusões de concentrado de hemácias até que seja realizada a esplenectomia. Nota-se que repetidas transfusões

apresentam um grande risco de transmissão de doenças infecciosas, além do possível acúmulo de ferro no organismo.

O uso de eritropoetina humana recombinante em portadores de esferocitose pode representar uma possibilidade válida ao emprego de transfusões repetidas e, eventualmente, poderia se constituir em uma modalidade terapêutica alternativa à esplenectomia (MATSUMOTO et al, 2001).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ANEMIAS HEMOLÍTICAS

As anemias hemolíticas compreendem um grupo de doenças em que a sobrevivência das hemácias em circulação está acentuadamente reduzida e a medula óssea não é capaz de compensação mesmo aumentando sua produção (ZAGO et al, 2001). Quando há hemólise aumentada, diminuem os glóbulos vermelhos na circulação e se inicia um estímulo medular mediado pela eritropoetina, que produz uma hiperplasia da série vermelha, com o objetivo de compensar a redução periférica. Como consequência, tem-se uma medula hiperplasiada, que pode aumentar de 6 a 8 vezes sua atividade normal (VERRASTRO et al, 1996).

Quando há compensação medular, a contagem de hemácias e dosagem de hemoglobina permanecem normais. Na hemólise intensa, sem tempo suficiente para a compensação medular, ou na hemólise crônica, dependendo da sua intensidade, pode-se ter no sangue periférico uma anemia com reticulocitose (VERRASTRO et al, 1996).

A causa exata de hemólise em muitas anemias hemolíticas é obscura ou não completamente estabelecidas. Em geral as causas conducentes à hemólise podem ser sintetizadas em dois grupos: adquiridas e hereditárias. Dentre as hereditárias os mecanismos conhecidos são: hemoglobinopatias, alteração do metabolismo celular por deficiência de enzimas eritrocitárias e anormalidades da membrana das hemácias, fazendo parte deste último grupo, a Esferocitose Hereditária (ZAGO et al, 2001).

2.2 ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

2.2.1 Estrutura da membrana eritrocitária

A membrana eritrocitária é constituída por uma complexa mistura de fosfolípidos, colesterol não esterificado e glicolípidos arrançados em forma de camada dupla, onde estão distribuídos ao acaso canais protéicos transmembrana e receptores (GLADER et al, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995).

Os fosfolípides estão dispostos de maneira assimétrica e são constituídos por fosfatidilcolina (FC) e esfingomiéline (EM), localizados principalmente na porção externa da bicamada lipídica, enquanto que a fosfatidilserina (FS) e a fosfatidiletanolamina (FE), se encontram principalmente na camada interna. A exposição de fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina na superfície das membranas pode induzir a ativação de fatores da coagulação e causar adesão das hemácias aos macrófagos (LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995).

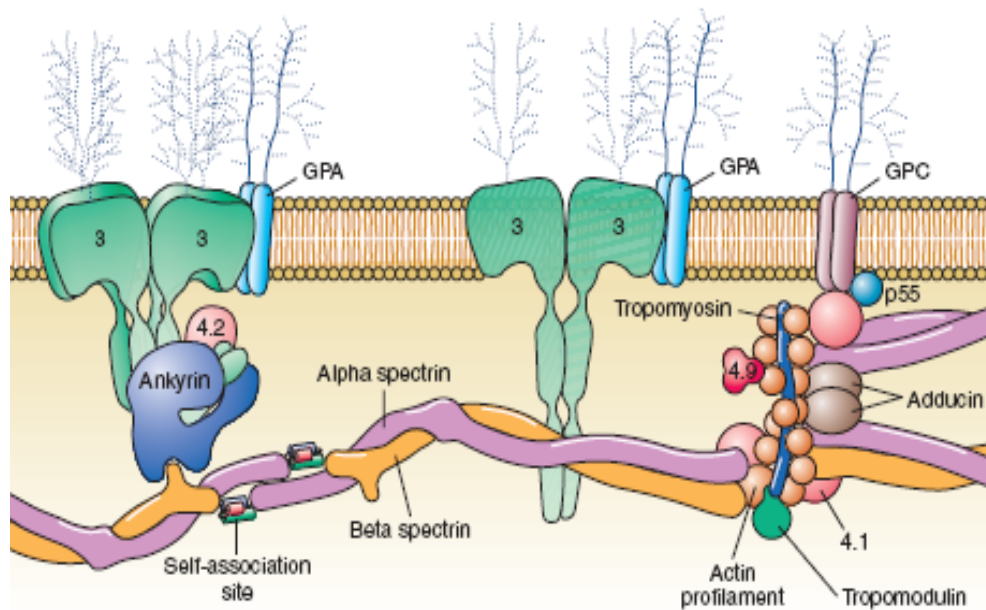


Figura 1 – Estrutura da membrana eritrocitária.

Fonte: 16th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine.

As proteínas da membrana eritrocitárias são de 2 tipos: integrais e periféricas, sendo que as integrais são representadas pela banda 3 e glicoforinas, que atravessam toda a dupla camada de lípidos enquanto que as proteínas periféricas formam o citoesqueleto eritrocitário localizado logo abaixo da camada lipídica (GLADER et al, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; GALLAGHER; FERREIRA, 1997). As proteínas do esqueleto protéico interagem com a bicamada lipídica e com as proteínas transmembranares fornecendo assim à membrana do eritrócito rigidez e integridade (TSE; LUX, 1999).

O citoesqueleto é constituído basicamente de espectrinas alfa e beta, anquirina (banda 2.1), filamentos curtos de actina (banda 5), tropomiosina (banda 7), aducina e proteínas 4.1, 4.2 ou palidina, 4.9 ou demaina e p55. O citoesqueleto é fundamental para a manutenção da forma bicôncava e da flexibilidade da hemácia e, conseqüentemente, para a sua sobrevivência na circulação (GALLAGHER et al, 1998; GOLAN, 2000; LIMA et al, 1997).

A anquirina é a proteína que promove a ligação do esqueleto protéico à bicamada lipídica através de interações com a proteína transmembrana banda 3. O defeito mais comum nos indivíduos com Esferocitose Hereditária, deve-se a alterações nesta proteína. Nos déficits de anquirina podem existir reduções secundárias de espectrinas e proteína 4.2, sendo o padrão de hereditariedade autossômico dominante o mais freqüente (TSE; LUX, 1999).

A banda 3 medeia interações dentro do esqueleto membranar, via ligação com as proteínas 4.2 e 4.1 e com a anquirina pelo terminal amino do domínio citoplasmático. Indivíduos com déficit de banda 3 têm reduções protéicas na ordem de 20 a 40%, com déficits secundários de proteína 4.2. Nos portadores de deficiência de banda 3, observa-se no esfregaço de sangue periférico, alguns eritrócitos com a forma de “cogumelo”. Estes eritrócitos são muito específicos neste subgrupo da esferocitose hereditária e desaparecem pós-esplenectomia (GRANJO et al, 2003).

2.2.2 Etiopatogenia da Esferocitose Hereditária

Suspeitou-se de uma anormalidade no citoesqueleto, pela primeira vez, através de estudos do efeito da vimblastina sobre os microfilamentos da membrana. Hemácias normais tratadas com vimblastina adquiriram muitas das propriedades dos esferócitos hereditários através de um fenômeno relacionado à precipitação seletiva da espectrina pela vimblastina. Em contraste, a vimblastina não se agregou às proteínas da membrana EH solubilizada normalmente, sugerindo que a estrutura ou função da espectrina era anormal (JACOB, 1972). Sabe-se hoje que a gravidade da hemólise é uma função do grau de deficiência da espectrina e já foram identificados cinco variantes genéticas, cada uma seguindo um padrão de hereditariedade recessivo autossômico (BERNSTEIN, 1980).

Na Esferocitose Hereditária, as hemácias apresentam alterações que levam à diminuição da deformabilidade e predisposição ao aprisionamento esplênico. Há redução de todos os componentes lipídicos da membrana e, conseqüentemente, diminuição da superfície da membrana celular, que se relaciona com a gravidade da hemólise, que pode diminuir em condições de icterícia obstrutiva, devido à correção parcial do defeito pela captação pelas hemácias de colesterol e fosfolípidos do plasma anormal (LUX; PALEK, 1995; ZAGO et al 2001).

A perda da área de superfície celular é uma característica fundamental das células da EH. Esse fenômeno é explicado pela falha de um esqueleto de membrana deficiente em espectrina quanto a fornecer adequado suporte a todas as regiões da cama dupla de lipídios. A perda da membrana é acelerada por estresse metabólico (COSTA, 1990).

As proteínas do esqueleto protéico interagem com a bicamada lipídica e com as proteínas transmembranares fornecendo assim à membrana do eritrócito rigidez e integridade (PALEK; JAROLIM, 1995). Alterações de determinadas proteínas da membrana como a anquirina, espectrinas, banda 3 e proteína 4.2 estão na origem da diminuição da resistência osmótica dos esferócitos. A microvesiculação destas células resulta na perda de área de superfície sem qualquer redução substancial de volume celular. Os esferócitos perdem resistência, elasticidade e capacidade de deformação, reduzindo a sua capacidade de atravessar os orifícios entre as células endoteliais, assim como as células que formam a parede dos cordões esplênicos e da polpa vermelha dos seios esplênicos, verificando-se uma congestão acentuada desta última (LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; TSE; LUX, 1999; SAAD et al, 1994).

Vários graus de deficiência de espectrina são detectados na maioria dos pacientes com Esferocitose Hereditária, mas o defeito molecular básico é heterogêneo e envolve, principalmente, mutações nos genes da anquirina, da beta-espectrina e da banda 3. Mutações nos genes da proteína 4.2 são incomuns e ocorrem principalmente em japoneses; defeitos na alfa-espectrina parecem ser os mais raros e estão relacionados a uma forma recessiva da doença (GLADEER; LUKENS, 1999; LUX; PALEK, 1995).

A análise da composição das proteínas de membrana através de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) evidencia em cerca de 75% dos casos de Esferocitose Hereditária anormalidades bioquímicas que podem ser divididas em 4 categorias (GLADEER; LUKENS, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; TOSHIBA et al, 1999):

- Deficiência isolada de espectrina.
- Deficiência combinada de espectrina e anquirina.
- Deficiência de banda 3.
- Deficiência de proteína 4.2.

A descida do pH, glicose e ATP, bem como a elevada concentração de radicais livres produzidas pelos macrófagos adjacentes agravam o seqüestro e a destruição esplênica da maioria dos eritrócitos da Esferocitose Hereditária (ZAGO et al, 2001; TSE; LUX, 1999).

Quanto à transmissão, a Esferocitose Hereditária pode ser genericamente classificada em dois grupos: dominante, é a forma mais comum da doença, ocorrendo em cerca de 75% dos casos, tem evolução clínica variável e, em geral, a resposta à esplenectomia é favorável; e a transmissão genética recessiva, incluindo 25% dos pacientes: o quadro clínico pode ser de Esferocitose Hereditária típica ou leve, decorrente da herança de alelos que, em heterozigose, não cursam com manifestação clínica. Há também descrição de herança recessiva com anemia hemolítica grave, dependente de transfusão e apenas parcialmente corrigida por esplenectomia. As hemácias desses pacientes são gravemente deficientes de espectrina (LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; AGRE et al, 1986).

2.2.3 Manifestações clínicas da Esferocitose Hereditária

Anemia, icterícia e esplenomegalia, sozinhas ou juntas, são as características clínicas de EH mais comumente encontradas. Os sinais e sintomas são altamente variados, tanto em relação à idade do início quanto à gravidade (MIRAGLIA DEL GIUDICE et al, 2001).

Do ponto de vista fenotípico, a expressão da EH é muito heterogênea, podendo variar de formas assintomáticas, leve, moderadas e até situações clínicas de anemia grave,

dependendo de várias transfusões. Na forma típica, os doentes apresentam anemia moderada desde o período neonatal, esplenomegalia e referem uma história familiar de EH (GLADER; LUKENS, 1999; TOSHIBA et al, 1999).

Os portadores assintomáticos são diagnosticados no decorrer de estudos familiares de doentes com a forma típica de esferocitose. Do ponto de vista laboratorial, a concentração de hemoglobina, bilirrubina total, e percentagem de reticulócitos, é normal. Apenas a fragilidade osmótica eritrocitária está aumentada, por vezes apenas após incubação a 37°C (GLADER; LUKENS, 1999; LUX; PALEK, 1995; TOSHIBA et al, 1999).

Aproximadamente 25% dos indivíduos afetados têm doença clinicamente leve com anemia hemolítica totalmente compensada e pouca ou nenhuma esplenomegalia. Além de levantamentos familiares realizados para documentar a natureza hereditária em um parente mais jovem, a condição também é descoberta como resultado de episódios hemolíticos ou aplásicos acionados por gravidez, infecção por mononucleose infecciosa, geralmente com aumento marcado da esplenomegalia e em situações de infecção por parvovírus B19, que leva a uma supressão da eritropoiese medular (LUX; PALEK, 1995; TOSHIBA et al, 1999; MIRAGLIA DEL GIUDICE et al, 2001). Do ponto de vista laboratorial, é de referir que a bilirrubina sérica e percentagem de reticulócitos são normais ou ligeiramente aumentados (GLADER; LUKENS, 1999).

A doença grave, caracterizada por dependência de transfusão, retardo do crescimento e alterações do esqueleto, é rara, mas está bem documentada. Pacientes com a variante recessiva autossômica de EH têm anemia hemolítica que ameaça a vida, que é corrigida incompletamente após esplenectomia (AGRE, 1985).

Caracteristicamente a anemia é tão leve que é clinicamente assintomática. No entanto, como em outros estados hemolíticos crônicos, pode ocorrer um súbito exagero da anemia. Tais “crises” são geralmente precedidas de uma doença febril e podem ser observadas simultaneamente em mais de um membro afetado de uma única família. A infecção por parvovírus humano é o agente causativo usual (IOLASCON et al, 1998).

Embora anteriormente atribuídas à súbta aceleração de destruição de hemácias, a maioria das crises são reconhecidas atualmente como resultado de uma interrupção temporária da eritropoiese. Não surpreendentemente a anemia é mais grave em indivíduos que têm EH coexistente com doença falciforme, doença da hemoglobina SC ou deficiência de glicose – 6 – fosfato desidrogenase. Tem-se observado gota, possivelmente devido a um aumento no *turnover* de células (MIRAGLIA DEL GIUDICE et al, 2001; AGRE, 1985).

Provavelmente, a icterícia é mais proeminente no recém-nascido. Cerca de 30-50% dos adultos com EH têm uma história de icterícia durante a primeira semana de vida. A magnitude da hiperbilirrubinemia pode ser tal que requeira transfusão de troca. Depois do período neonatal, a icterícia geralmente é intensa (DELHOMMEAU et al, 2000; DA COSTA et al, 1998).

Caracteristicamente a icterícia é intermitente e está associada à fadiga, exposição ao frio, estresse emocional, processos infecciosos ou gravidez. Entre tais episódios, os pacientes podem não ter icterícia detectável, apesar da evidência laboratorial de hemólise contínua (DA COSTA et al, 1998).

A dilatação moderada do baço é a regra. Em estudo de grandes famílias, os baços palpáveis foram detectados em 75-82% dos membros afetados. Não existe nem nenhuma correlação aparente entre tamanho do baço e a gravidade da doença (LEE et al, 1998).

Além das manifestações típicas de hemólise, como anemia, icterícia e esplenomegalia, os pacientes podem desenvolver também complicações como colelitíase, úlceras de perna, hematopoiese extramedular e gota. Foram descritos hemossiderose e distúrbios endócrinos múltiplos resultantes de sobrecarga de ferro induzida por transfusão (GLADER; LUKENS, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995).

As crises hemolíticas são as mais freqüentes, secundárias provavelmente a hiperplasia do sistema monocítico-macrofágico que acompanha infecções. As crises aplásicas são raras, mas podem ser graves, necessitando de transfusão; são causados por parvovírus B19 que infecta as células eritróides em multiplicação e inibe o seu crescimento. A infecção por parvovírus confere imunidade por longos períodos, de modo que raramente

um paciente apresenta mais que uma crise aplásica. As crises megaloblásticas decorrem da carência de ácido fólico devido ao maior aumento das necessidades que são responsáveis pelo agravamento da anemia em pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos (GLADER; LUKENS, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; WENDELL; BUNN, 1994; TSE; LUX, 1999).

2.2.4 Diagnóstico Laboratorial da Esferocitose Hereditária

O diagnóstico de EH é realizado com base nos dados clínicos e laboratoriais: parâmetros hematológicos, percentagem de reticulócitos, esfregaço de sangue periférico, fragilidade osmótica, dosagem de bilirrubinas. Dados os exames laboratoriais pesquisados, têm-se assim: diminuição da haptoglobina (na ausência de lesão hepática e em crianças acima de um ano); aumento da lactodeidrogenase; reticulocitose; esferocitose no sangue periférico; acantócitos, poiquilócitos ou hemácias pinçadas em sangue periférico; aumento de CHCM; VCM normal ou diminuído; a ectacitometria osmótica demonstra maior número de hemácias densas; resistência globular osmótica diminuída; lise pelo glicerol acidificado aumentada; redução de espectrina, anquirina, banda 3, proteína 4.2 (ZAGO et al, 2001; GRANJO et al, 2003).

Os esferócitos são reconhecidos no esfregaço sanguíneo pelo seu aspecto de diâmetro diminuído e coloração mais intensa, pois, devido à perda da forma de disco bicôncavo a área clara central das hemácias desaparece. Raramente podem ser observadas, ainda, hemácias de contorno irregular, células pinçadas, acantócitos ou hemácias fragmentadas. Cerca de 30% dos pacientes com Esferocitose Hereditária não apresentam, no sangue periférico, microesferócitos típicos (GLADER; LUKENS, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995).

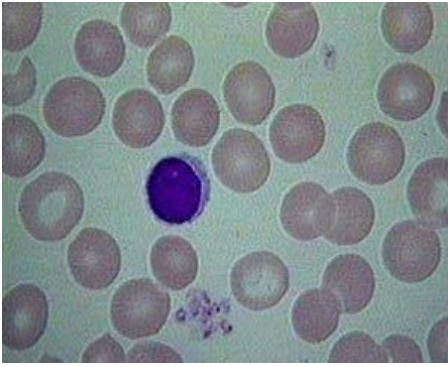


Figura 2

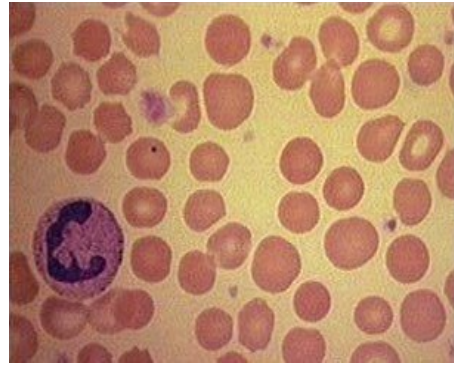


Figura 3

Figura 2 - Lâmina de sangue periférico demonstrando hemácias normais.

Figura 3 - Lâmina de sangue periférico demonstrando hemécias alteradas.

Fonte: 16th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine.

O teste de fragilidade osmótica com hemácias incubadas é o mais sensível para diagnóstico de Esferocitose Hereditária. Um aumento da fragilidade osmótica dos eritrócitos é a alteração característica da doença, conseqüência direta da relação superfície/volume diminuídos. Cerca de 25% dos pacientes com Esferocitose Hereditária, especialmente as formas leves, têm o teste positivo apenas quando são utilizadas hemácias incubadas, método que expõe as hemácias a um estresse metabólico que acentua o defeito (GLADER; LUKENS, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; TSE; LUX, 1999; BASSÈRES et al, 1998).

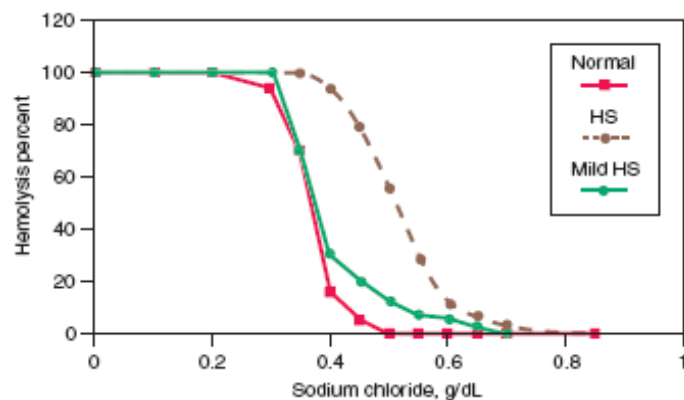


Figura 4 – Curva de fragilidade osmótica.

Fonte: 16th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine.

Porém muitas vezes o diagnóstico tem-se revelado bastante difícil, mesmo com a ajuda dos parâmetros laboratoriais, sendo necessário recorrer à técnica de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) para determinar as alterações moleculares subjacentes à doença. A comprovação laboratorial é feita com grande eficácia através da realização de amplificação do DNA genômico por PCR, análise de conformação de fita simples e seqüenciamento comprovando mutações no gene da banda 3 em pacientes com Esferocitose Hereditária (GRANJO et al, 2003).

2.2.5 Diagnóstico diferencial de Esferocitose Hereditária

Formação de esferócitos pode ocorrer em várias situações, simulando quadro de esferocitose hereditária, tais como, em anemias hemolíticas imunes, incluindo incompatibilidade ABO; lesão oxidante aguda, como na deficiência de G6PD ou exposição tóxica a agentes oxidantes ou venenos de cobra, lesão térmica, hipofosfatemia, septicemia por *Clostridium* (GLADER; LUKENS, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995).

Há várias situações em que o diagnóstico de EH pode ser difícil. No período neonatal, a incompatibilidade ABO pode se confundir facilmente com esferocitose. A apresentação inicial de EH na forma de uma crise aplásica pode sugerir o diagnóstico de um processo adquirido e a ausência de reticulocitose neste período pode levar o médico a afastar o diagnóstico de anemia hemolítica. Durante a recuperação da função da medula óssea as hemácias jovens são menos esferocíticas e mais resistentes à lise osmótica, prolongando a dificuldade de diagnóstico de EH (GALLAGHER et al, 1998).

Associações com doenças que aumentam a relação superfície/volume das hemácias, como anemia ferropriva, talassemias, icterícia obstrutiva, anemias megaloblásticas ou hemoglobinopatia S podem corrigir o teste da fragilidade osmótica, ou reduzir o CHCM, mascarando a EH. É interessante comentar que a associação de EH com síndromes falciformes parece agravar o quadro clínico da hemoglobinopatia. Há, inclusive, relato de seqüestro esplênico em indivíduos com hemoglobinopatia S heterozigótica e EH. Por outro lado, há descrição de regressão espontânea das

manifestações da EH devido a um estado de hipoesplenismo, observado em duas famílias com traço falciforme (GALLAGHER et al, 1998).

2.2.6 Tratamento de Esferocitose Hereditária

2.2.6.1 Transfusões de concentrado de hemácias

A necessidade de transfusão é indicada em casos de EH grave, durante crises aplásicas. Em tais circunstâncias, a reposição de hemácias pode salvar a vida, já que as células transfundidas sobrevivem normalmente em indivíduos com EH (LEE et al, 1998).

Sabe-se que os efeitos adversos diretamente relacionados com a transfusão de sangue e hemoderivados são denominados de reações transfusionais. De acordo com o tempo de aparecimento, estas reações podem ser classificadas em (ZAGO et al, 2001):

- **Agudas:** quando aparecem durante a transfusão ou em até 24h após seu término.
- **Reação hemolítica aguda:** A interação de anticorpos de classes IgM, IgG₁ ou IgG₃ com um antígeno presente na membrana do eritrócito pode desencadear uma seqüência de respostas neuroendócrinas, ativação de complemento, efeito sobre a coagulação sangüínea e liberação de citocinas que resulta nas manifestações clínicas da reação hemolítica aguda (BEUAREGARD; BLAJCHMAN, 1994). A incompatibilidade ABO é a causa mais comum de reação hemolítica aguda. Os sinais e sintomas incluem febre, tremores, náuseas, vômito, dor lombar, dispnéia, taquicardia, hipotensão arterial, diátese hemorrágica, hemoglobinúria e insuficiência renal aguda (ZAGO et al, 2001).
- **Reação febril não hemolítica (RFNH):** É uma das reações transfusionais mais comuns, ocorrendo em 0,5% à 1% das transfusões de concentrado de hemácias (VENGELEN-TYLER, 1999). A RFNH é relacionada com a presença de anticorpos do receptor dirigidos contra antígenos leucocitários ou plaquetários presentes na unidade transfundida. Os anticorpos mais freqüentemente

envolvidos são contra-antígenos do sistema HLA e antígenos granulócito-específicos (FERRARA, 1995). Caracteriza-se pelo aparecimento de febre, acompanhado ou não de tremores e calafrios, sem evidências de hemólises e sem qualquer outra causa que a justifique (ZAGO et al, 2001).

- Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI): Diferentemente das outras reações transfusionais imunológicas, os anticorpos envolvidos com o desencadeamento da TRALI são na maioria das vezes do doador e dirigidos contra antígenos do sistema HLA ou antígenos específicos de neutrófilos do receptor (CLAY; STRONSEK, 1994). A TRALI deve ser considerada em todo receptor de sangue ou hemocomponente que desenvolver insuficiência pulmonar aguda associada a achados radiológicos compatíveis com edema pulmonar agudo sem evidência de insuficiência cardíaca ou sobrecarga circulatória. Clinicamente caracteriza-se por edema pulmonar bilateral, hipoxemia, taquicardia, febre, hipotensão e cianose (POPOVSKY, 1996).
- Reação urticariforme: A urticária é uma das reações transfusionais mais frequentes ocorrendo em 1-3% de todas as transfusões. Os sintomas mais comuns incluem urticária e prurido cutâneo. O comprometimento é de intensidade variável, podendo ser localizado ou extenso e confluyente (DAVENPORT, 1999).
- Reação anafilática: A anafilaxia decorrente de transfusão de sangue ou hemocomponente é um quadro grave que pode resultar em morte do paciente se não for diagnosticada e tratada prontamente. Felizmente, a incidência desta reação transfusional é baixa, sendo estimada em aproximadamente 1:18000 transfusões realizadas (VAMVAKAS; PINEDA, 1996). O início do quadro é abrupto, caracterizado por sintomas gastrintestinais como náuseas, dor abdominal e vômitos, associados à profunda hipotensão arterial, acompanhada de síncope (MILLER e cols, 1970). A causa de reação anafilática pode estar associada à presença de anticorpos dirigidos contra a imunoglobulina classe A (IgA) em pacientes com deficiência congênita desta classe de imunoglobulina, também pode ser desencadeada por anticorpos dirigidos contra outras substâncias presentes no hemocomponente transfundido como proteínas séricas,

anafilotoxinas derivadas do complemento, drogas ou outros alérgenos solúveis (ZAGO et al, 2001).

- Sobrecarga circulatória: A hipervolemia com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) secundária pode ocorrer em qualquer paciente rapidamente transfundido, sendo que o quadro geralmente é observado em idosos ou pacientes que apresentavam cardiopatia ou hipervolemia prévias à transfusão. Os sinais e sintomas incluem dispnéia, cianose, tosse produtiva, hipotensão arterial, taquicardia, edema periférico e intolerância ao decúbito dorsal (ZAGO et al, 2001).
- Contaminação bacteriana: O desenvolvimento de bolsas plásticas e de “sistemas fechados” para a coleta do sangue reduziu significativamente a probabilidade de contaminação bacteriana dos produtos sanguíneos. Apesar disto, mesmo utilizando-se rigorosas técnicas de coleta, o processamento e estoque, a eliminação completa do risco de contaminação do sangue por agente bacteriano é pouco provável (ZAGO et al, 2001). O quadro pode resultar em choque, insuficiência renal, coagulação intravascular e evoluir para o óbito. A mortalidade é alta e depende do tipo de componente envolvido, da identidade e quantidade do patógeno infundido e da condição clínica prévia do paciente (GOLDMAN et al, 1991; SAZAMA, 1994).
- Hemólise causada por agentes químicos ou físicos: A exposição do hemocomponente a temperaturas inapropriadas, como congelamento de eritrócitos sem a adição de um agente crioprotetor ou seu aquecimento a uma temperatura igual ou superior a 50°C, podem levar à lise inadvertida dos eritrócitos. Drogas e soluções hipo ou hipertônicas, quando misturadas ou infundidas simultaneamente com glóbulos vermelhos, levam à hemólise. O uso de bombas peristálticas, manguitos de pressão e agulhas de pequeno calibre podem levar à hemólise mecânica. Na maioria das vezes os pacientes transfundidos com componentes sanguíneos hemolizados apresentam apenas hemoglobinemia e hemoglobinúria assintomática (DAVENPORT, 1999).

- Tardias: quando aparecem após 24h do término da transfusão.
- Reação transfusional hemolítica tardia: A taxa de aloimunização eritrocitária depende do número de unidades transfundidas, da resposta imune, da frequência de certos antígenos do sistema de histocompatibilidade (HLA) e da compatibilidade fenotípica entre a população de doadores de sangue e dos pacientes transfundidos em determinada população. Os aloanticorpos formados são detectáveis entre 7 e 10 dias após a transfusão, permanecem circulando por muitos meses, e cerca de 50% deles deixam de ser detectáveis no plasma dos pacientes 2 anos após a imunização (MOREIRA JUNIOR et al, 1996; FLUIT et al, 1990). A reação transfusional hemolítica tardia ocorre 3 à 21 dias após transfusão de hemácias, devido à destruição das hemácias transfundidas por aloanticorpos eritrocitários do paciente que, presentes em baixa concentração, não eram detectáveis no momento da prova de compatibilidade pré-transfusional. Esses anticorpos, resultantes de sensibilização previa por transfusão por gravidez, pertencem à classe IgG, em geral são especificamente dirigidos contra antígenos do sistema Rh e causam hemólise extravascular. Porém, aloanticorpos anti-Rh podem fixar complemento e provocar hemólise intravascular com complicações semelhantes às da reação transfusional hemolítica aguda. O diagnóstico deve ser lembrado quando ocorre uma diminuição no nível da hemoglobina do paciente transfundido, eventualmente associada à icterícia e esplenomegalia inexplicadas (MOREIRA JUNIOR et al, 1996; FLUIT et al, 1990).
 - Reação enxerto-contr hospedeiro associada à transfusão de sangue: É uma reação transfusional grave, potencialmente fatal, mediada imunologicamente pelo enxerto de linfócitos alogênicos T, viáveis, nos tecidos do receptor da transfusão. O diagnóstico é baseado no quadro clínico, mas a histopatologia da pele mostrando infiltração linfocitária com disqueratose pode ajudar a distinguir essa reação transfusional de reações medicamentosas ou infecção da pele (ANDERSON; WEINSTEINS, 1990; BRUBAKER, 1993). A ocorrência da reação depende da competência imunológica do receptor, da similaridade genética entre doador e receptor, e do número de células T viáveis presentes no hemocomponente transfundido (BRUBAKER, 1993). Em geral, a doença ocorre em pacientes imunocomprometidos, o risco dessa reação ocorrer em pacientes

não imunocomprometidos é maior se existir maior identidade entre o sistema HLA do doador e do receptor, como acontece nas transfusões entre parentes de primeiro grau (ANDERSON; WEINESEINS, 1990; BRUBAKER, 1993).

- Imunomodulação pós-transfusional: Tem sido descrito que pacientes transfundidos com hemocomponentes alogênicos podem apresentar diversas alterações quantitativas ou qualitativas da função imunológica que poderiam contribuir para o desencadeamento de complicações clínicas pós-transfusionais (BORDIN; BLAJCHMAN, 1996). Em casos de complicações infecciosas bacterianas pós-operatórias, baseado em dados clínicos disponíveis, é possível estimar que o índice de infecção bacteriana em pacientes transfundidos com sangue alogênico não modificado varia entre 20% e 30%, enquanto que essas complicações infecciosas são diagnosticadas em 5% a 10% nos não transfundidos, ou nos pacientes transfundidos com sangue autólogo ou sangue alogênico leucoreduzido. A definição do termo “infecção” destes pacientes, também, deve ser muito criteriosa, uma vez que se delimitarmos a definição de complicações infecciosas apenas para os indivíduos com culturas positivas, a prevalência de infecção poderá ser subestimada, enquanto que se ampliarmos a definição de infecção incluindo febre, a prevalência poderá ser superestimada (BLAJCHMAN, 1997).
- Sobrecarga de ferro (hemossiderose): Cada unidade de concentrado de hemácias contém aproximadamente 200mg de ferro. Após transfusão de mais de 100 unidades de concentrado de hemácias, o depósito de ferro nos tecidos pode interferir na função do coração, fígado e das glândulas endócrinas. Assim, os pacientes politransfundidos devem receber aplicações regulares de agentes quelantes de ferro que previnem o acúmulo de ferro tecidual. Portanto, reduzem o estoque de ferro armazenado de modo inadequado (HERSHKO et al, 1998).

2.2.6.2 Suplementação de Folatos

Ácido fólico, em crianças, 1-2mg por dia deve ser administrado a todos os pacientes com doenças da membrana eritrocitária e hemólise crônica, sendo 5mg por dia nos adultos, a fim de prevenir anemia megaloblástica, má formação de tubo neural em

fetos de gestantes com carência deste nutriente e, possivelmente, trombose decorrente do acúmulo de homocisteína (GLADER et al, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; GALLAGHER; FERREIRA, 1997).

2.2.6.3 Esplenectomia

Esplenectomia total por laparotomia ou laparoscopia “cura” todos os pacientes com doenças de membrana eritrocitária, eliminando a anemia e reduzindo a contagem de reticulócitos para valores próximos do normal. Pacientes com formas graves da doença podem não obter remissão completa após esplenectomia, mas certamente se beneficiaram do procedimento, exceto na variante rara caracterizada por um modo recessivo autossômico de hereditariedade (GALLAGHER et al, 1998; GOLAN, 2000).

Pelo risco de septicemia pós-esplenectomia, deve-se adiar o procedimento até que o paciente tenha pelo menos 5 anos de idade. Vacinas antipneumocócicas polivalentes e anti-*H. influenzae* devem ser administradas pelo menos 8 semanas antes da esplenectomia. Após este procedimento cirúrgico, deve-se instituir antibiótico terapia profilática com penicilina (penicilina V oral 2 vezes ao dia ou penicilina benzatina IM a cada 3 semanas) por pelo menos 5 anos. Não há evidências que justifiquem, nos casos graves, adiar a esplenectomia além deste período, lembrando que o risco de colelitíase aumenta dramaticamente após os 10 anos de idade (LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; GALLAGHER; FERREIRA, 1997).

Mais recentemente, alguns autores vêm utilizando esplenectomia parcial como terapêutica de esferocitose hereditária (TCHERNIA et al, 1993). Os resultados iniciais e em poucos pacientes demonstraram a ausência de complicações. Após 4 anos de segmento, não foi observada a reconstituição do baço a partir de tecido esplênico remanescente. Tem como vantagem reduzir as complicações de esplenectomia total, incluindo plaquetose e tromboembolismo, sendo necessário experiência da equipe cirúrgica devido ao risco inerente do procedimento. Embolização arterial esplênica parcial foi realizada com sucesso em crianças com Esferocitose Hereditária (GALLAGHER et al, 1998; GOLAN, 2000).

A falha da esplenectomia quanto a corrigir a anemia deve sugerir um erro no diagnóstico ou associação da doença de membrana com outro defeito hereditário do glóbulo vermelho ou a presença de baços acessórios; o baço acessório deve ser pesquisado por cintilografia, se possível, antes da cirurgia, ou sempre que se suspeitar de falha da esplenectomia (LUX; PALEK, 1995).

É controverso se pacientes com Esferocitose Hereditária moderada assintomáticos devem ser submetidos à esplenectomia, já em casos de forma leve ou moderada de Esferocitose Hereditária apresentando também colecistopatia crônica calculosa sintomática, particularmente com obstrução biliar ou colecistite aguda, recomenda-se a combinação de esplenectomia e colecistectomia. Nos portadores assintomáticos de cálculos na vesícula, outras formas de cirurgia para a retirada da mesma podem ser utilizadas através de laparoscopias, esficterectomia endoscópica e coletripsia (GLADER et al, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995; GALLAGHER; FERREIRA, 1997).

2.2.6.4 Uso da eritropoetina humana recombinante

A eritropoetina é o hormônio polipeptídico que induz e mantém a proliferação de células progenitoras eritróides na medula óssea e a diferenciação de células vermelhas maduras no sangue periférico. Este fator de crescimento hematopoiético também encurta o período de trânsito do proeritroblasto a eritrócito (DESSYPRIS, 1993).

As técnicas de engenharia molecular possibilitaram aos médicos o uso da eritropoetina humana recombinante (rHuEpo), obtida pela atividade do gene humano de eritropoetina, expresso em células em cultura (ZAGO et al, 2001).

Atualmente, as principais indicações para terapia com eritropoetina humana recombinante são: insuficiência renal crônica, prevenção da anemia em transfusão autóloga que antecede cirurgia eletiva e em pacientes que fazem uso de cisplatina ou carboplatina. A rHuEpo pode também ser utilizada para tratar anemia em casos em que a produção de eritropoetina não se eleva ou eleva-se inadequadamente: em prematuros, na artrite inflamatória, em infecção por HIV e em mieloma múltiplo. Outras aplicações

a serem consideradas incluem o tratamento da anemia do câncer, síndromes mielodisplásicas e após transplante de medula óssea alogênico (ZAGO et al, 2001).

A terapia com eritropoetina humana recombinante propõe uma alternativa para se evitar transfusões de hemácias, seus riscos associados, além de evitar o efeito inibidor da mesma sobre a produção da eritropoetina, em situações de severa anemia provocada pela Esferocitose Hereditária (SCHIFF et al, 2003).

Estudos realizados em lactentes portadores de Esferocitose Hereditária demonstram que o uso da eritropoetina humana recombinante além de estimular a produção de glóbulos vermelhos confere uma maior estabilidade para a membrana do eritrócito. Estes lactentes não têm capacidade de defesa para uma hiper-hemólise, assim, levando a quadros graves de anemia (SCHIFF et al, 2003). Os autores relacionados aos novos estudos de aplicação da eritropoetina humana recombinante na Esferocitose Hereditária propõem esta alternativa terapêutica nos casos de lactentes portadores da doença com níveis de hemoglobina menor que 8g/dl, sugerindo doses de 200 UI/kg de uma a três aplicações semanais através de injeções subcutâneas, diminuindo a dose progressivamente até que se tenha uma normalização dos níveis de hemoglobina e reticulócitos, associadas à suplementação de ferro (5mg/kg/dia) (TCHERNIA et al, 2000).

O fato de ser uma modalidade terapêutica ainda em estudo, não se formaliza o tratamento como de escolha, visto que há um risco teórico de desenvolvimento de anticorpos contra a eritropoetina exógena, e possivelmente a endógena, uma vez que pacientes renais crônicos, que fazem tratamento a base de eritropoetina humana recombinante, desenvolvem este risco (CASADEVALL et al, 2002; ZIPURSKY, 2002). Estudos mais amplos vêm sendo realizados, com o intuito de tornar mais claro o critério de indicação da eritropoetina humana recombinante (rHuEPO) e reconhecer o valor terapêutico entre possíveis efeitos indesejáveis e benefício clínico em pacientes com Esferocitose Hereditária (TCHERNIA et al, 2000).

3 OBJETIVO

O presente estudo visa apresentar o relato de caso de Esferocitose Hereditária em paciente beneficiado com a redução das necessidades transfusionais no período que precedeu a esplenectomia, diante da introdução de eritropoetina humana recombinante na conduta terapêutica.

Tem por finalidade ainda, a revisão bibliográfica de Esferocitose Hereditária, baseada em artigos, revistas e livros especializados.

4 PACIENTE E METODOLOGIA

Este estudo se propõe ao relato de caso de um paciente, sexo masculino, 6 anos de idade, portador de Esferocitose Hereditária, matriculado no ambulatório de Hematologia da Fundação HEMOPA.

Realizou-se um estudo retrospectivo e prospectivo deste paciente, que se beneficiou do uso de eritropoetina humana recombinante, assim reduzindo as necessidades transfusionais até a realização da esplenectomia.

Para esta pesquisa se fez necessário anamnese, exame físico no diagnóstico e pós-esplenectomia, revisão de prontuário, revisão bibliográfica (baseada em artigos, revistas e livros especializados) e análise de exames complementares: hemograma, dosagem de hemoglobina, dosagem de reticulócitos, dosagem de ferritina, bilirrubina total e frações, TGO, TGP, curva de fragilidade osmótica, sorologias para doença de Chagas, hepatites B e C, HIV, HTLV-I/II e sífilis, ultrasonografia abdominal e histopatológico do baço.

Sendo, que para todos estes fins, foi requerido um termo de consentimento para o responsável pelo paciente e obtido aprovação do comitê de ética do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

5 RELATO DO CASO

5.1 RELATO DO CASO NA ADMISSÃO - FUNDAÇÃO HEMOPA:

Identificação: TSS, 18 dias, sexo masculino, DN: 20/07/2000, cor parda, paraense, procedente de Belém.

Queixa principal: Palidez e icterícia.

História da Doença Atual:

Mãe relata que desde o primeiro dia de vida, o menor apresentou pele pálida e mucosas ictéricas com piora gradativa. Refere que no décimo terceiro dia, diante da piora do quadro citado, procurou o ambulatório de hematologia da Fundação HEMOPA, já que sua outra filha apresentara quadro clínico semelhante e que era cadastrada neste serviço com o diagnóstico de esferocitose hereditária.

Antecedentes da Gestação, Parto e Nascimento:

Mãe G3P3A0, realizou pré-natal de 6 consultas sem intercorrências durante a gestação, nega uso de medicamentos e drogas, nega alcoolismo ou tabagismo, parto hospitalar, cesariana, a termo, relata que a criança chorou ao nascer, não necessitou de manobras de reanimação.

Antecedentes mórbidos pessoais:

Menor com icterícia em período neonatal. Nega doenças infecto-contagiosas, nega alergias, nega internações ou cirurgias.

Esquema vacinal: Realizou BCG e anti-hepatite B (calendário básico vacinal atualizado).

Alimentação: Leite materno exclusivo.

Antecedentes familiares:

Mora com pais biológicos, pai 40 anos, pescador e mãe 33 anos doméstica, sem consangüinidade entre os pais, pais saudáveis, possui dois irmãos (7 anos e 10 anos), a primogênita é portadora de Esferocitose Hereditária.

Condições sócio-econômicas e culturais da família:

Mora em casa de alvenaria, 6 cômodos, com banheiro interno, bebe água do poço, utiliza esgoto, coabitam 5 pessoas em casa. Grau de escolaridade paterna e materna: ensino fundamental incompleto. Renda familiar mensal média de 2 salários mínimos, família católica, pais casados.

Informante: Mãe. Sendo boa informante.

Exame físico:

- Dados antropométricos: Peso: 3.100kg, Estatura: 48cm, PC:34 cm, PT 32.6, PA: 33.1cm.
- Inspeção geral: Estado geral bom, icterico, fáceis atípica, normolíneo, bom estado nutricional, hidratado.
- Pele: Pálida, úmida, íntegra, sinal da prega normal.
- Mucosa conjuntival hipocorada e úmida. Esclerótica icterica.
- Tecido celular subcutâneo: Quantidade normal, distribuição adequada, ausência de edemas ou lesões.
- Musculatura: Eutrófico.
- Turgor: Firme e elástico
- Esqueleto: Sem deformidades ósseas ou sinais de raquitismo. Fontanela anterior igual a 1x2 cm e fontanela posterior puntiforme. Clavículas integras.
- Aparelho respiratório: FR: 47 i.p.m., ausência de estridor, ausência de gemência ou tiragens, ritmo respiratório regular, ausência de deformidades torácicas, amplitude respiratória normal, ausculta pulmonar sem alterações.
- Aparelho cardiovascular: FC:128 b.p.m., perfusão e saturação periféricas normais, pulsos presentes, sem alterações.

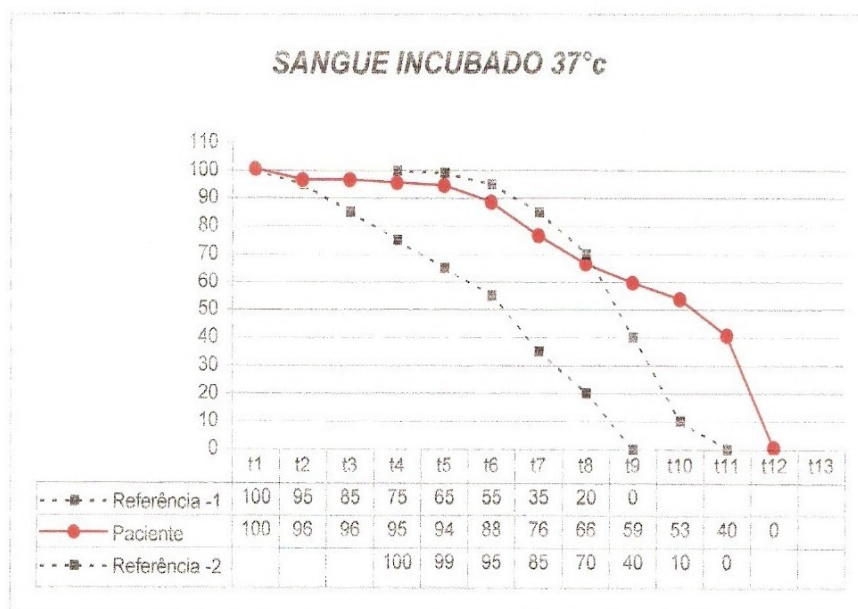
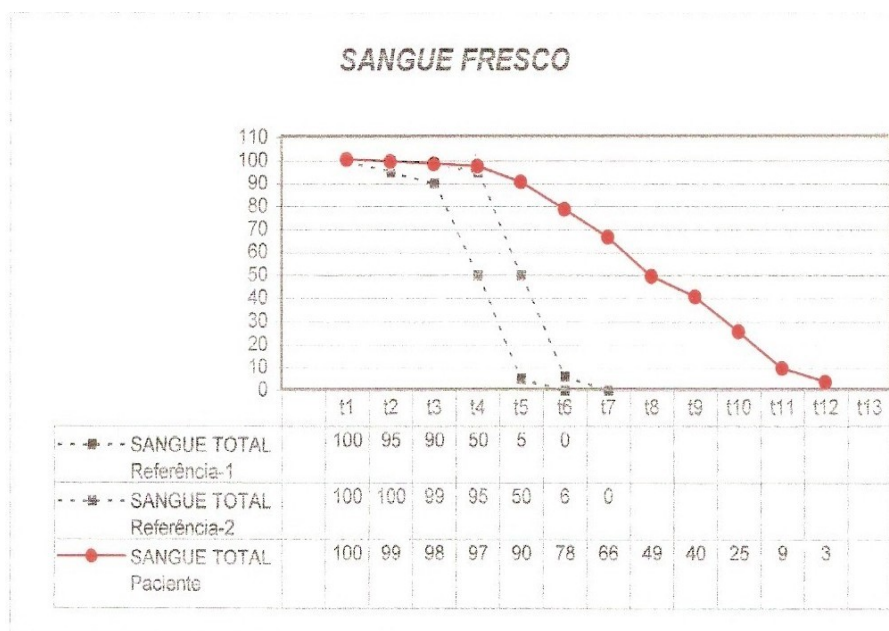
- Abdome: Forma globosa, sem abaulamento ou circulação colateral. Esplenomegalia grau III, ausência de hérnias ou massa palpável.
- Gânglios: Ausência de gânglios palpáveis.
- Região Perineal: genitália típica do sexo masculino, testículos tópicos bilateralmente, sem sinais flogísticos, abertura da uretra tópica, anus pérvio, ausência de fístulas ou fissuras ou prolapso.
- Região Dorsal: Coluna vertebral sem deformidades.
- Membros: Superiores e inferiores sem anormalidades.
- Sistema Nervoso: Reflexo de Moro positivo, sucção positiva, preensão palmoplantar positiva, ausência de sinais de irritação meníngea, tônus normal, pupilas fotorreagentes, reflexo de marcha presente.
- Cabeça e Pescoço: Crânio sem deformidades, implantação das orelhas normais, ouvidos sem alterações, olhos sem alterações, nariz com forma triangular, boca sem alterações.

5.2 EXAMES COMPLEMENTARES DO DIAGNÓSTICO DE ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA - FUNDAÇÃO HEMOPA:

DATA	EXAMES
08/08/2000	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 1.81 milhões/mm³ Hb: 5.1g/dl Ht: 14.9%</p> <p>VCM: 82.324fL HCM: 34.23pg CHCM: 25.2% RDW: 25.2%</p> <p>Leucócitos: 39900/mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias.</p> <p>Plaquetas: 794mil/mm³</p> <p>Obs: Anisocitose (2+), Policromasia (1+), Eritroblastos: 12%</p> <p>Bilirrubina total e frações:</p> <p>B.D.: 2.24mg/dL B.I.: 9.16mg/dL B.T.: 11.4mg/dL</p> <p>Exame para Sífilis (VDRL): Não reagente.</p> <p>Curva de fragilidade osmótica do paciente: Fragilidade aumentada em sangue fresco, exacerbada em sangue incubado a 37°C por 24 h.</p>

Quadro 1 - Exames complementares do diagnóstico de Esferocitose Hereditária.

Fonte: Prontuário médico do paciente na Fundação HEMOPA



Representação gráfica:

- Curva p/ direita: Fragilidade aumentada

- Curva p/ esquerda: Fragilidade diminuída

Figura 5 – Curva de fragilidade osmótica do paciente, mostrando fragilidade aumentada em sangue fresco, exacerbada em sangue incubado a 37°C por 24 h.

Fonte: Fundação HEMOPA.

Fragilidade Osmótica (Sangue a 37°C)

Tubo Nº.	NaCl%	% de hemólise do Paciente (37°C)
T1	0,10	100
T2	0,20	100
T3	0,30	97
T4	0,35	95
T5	0,40	93
T6	0,45	87
T7	0,50	68
T8	0,55	30
T9	0,60	12
T10	0,65	05
T11	0,75	01
T12	0,80	0
T13	0,90	

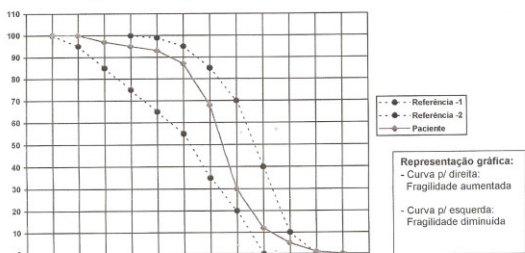


Figura 6

Fragilidade Osmótica (Sangue Fresco)

Tubo Nº.	NaCl%	% de hemólise do paciente (sangue fresco)
T1	0,10	100
T2	0,20	86
T3	0,30	85
T4	0,35	64
T5	0,40	55
T6	0,45	05
T7	0,50	01
T8	0,55	0
T9	0,60	
T10	0,65	
T11	0,75	
T12	0,80	
T13	0,90	

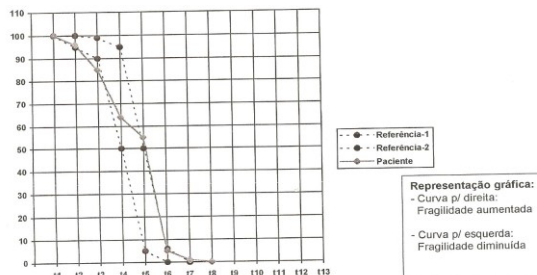


Figura 7

Figura 6 e 7 - Curva de fragilidade osmótica da mãe do paciente, respectivamente sangue a 37°C e sangue fresco.

Fonte: Fundação HEMOPA.

Fragilidade Osmótica (Sangue a 37°C)

Tubo Nº.	NaCl%	% de hemólise do Paciente (37°C)
T1	0,10	100
T2	0,20	98
T3	0,30	98
T4	0,35	93
T5	0,40	90
T6	0,45	77
T7	0,50	46
T8	0,55	13
T9	0,60	04
T10	0,65	01
T11	0,75	0
T12	0,80	
T13	0,90	

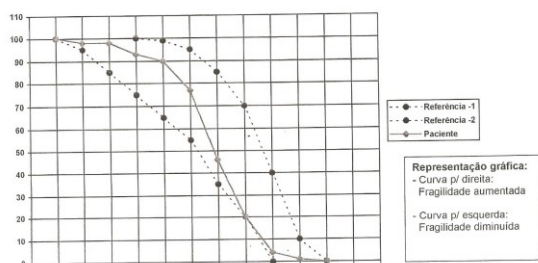


Figura 8

Fragilidade Osmótica (Sangue Fresco)

Tubo Nº.	NaCl%	% de hemólise do paciente (sangue fresco)
T1	0,10	100
T2	0,20	98
T3	0,30	95
T4	0,35	92
T5	0,40	68
T6	0,45	06
T7	0,50	01
T8	0,55	0
T9	0,60	
T10	0,65	
T11	0,75	
T12	0,80	
T13	0,90	

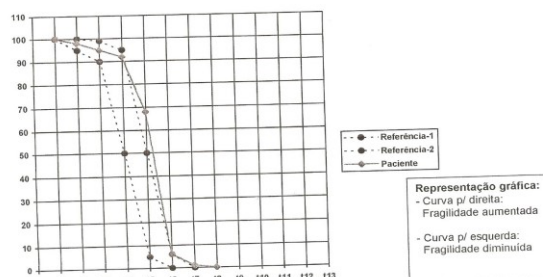


Figura 9

Figura 8 e 9 - Curva de fragilidade osmótica do pai do paciente, respectivamente sangue a 37°C e sangue fresco.

Fonte: Fundação HEMOPA.

5.3 EVOLUÇÃO DO PACIENTE NA FUNDAÇÃO HEMOPA

DATA	MOTIVO DA CONSULTA	RESULTADOS DE EXAMES	CONDUTA HEMATOLÓGICA
29/08/2000	Retorno com resultados de exames solicitados na admissão.	Confirmação do diagnóstico de Esferocitose Hereditária	Solicitado hemograma e bilirrubina total e frações.
12/09/2000	Controle	Hemograma: Eritrócitos: 1.80milhões/mm ³ Hb: 3.8g/dl Ht: 14.8% VCM: 82.22fL HCM: 21.11pg CHCM: 25.68% RDW: 17.1% Leucócitos: 12600/mm ³ . Sem alteração nas fórmulas leucocitárias. Plaquetas: 537mil/mm ³ Obs: Hipocromia (4+) e Anisocitose (2+) Bilirrubina total e frações: B.D.: 1.13mg/dL B.I.: 4.96mg/dL B.T.: 6.09mg/dL	Prescrito 30ml de concentrado de hemácias. Solicitaram-se sorologias para Chagas, hepatite B e C, HIV, HTLV I/II e Sífilis. Solicitado hemograma, Bilirrubina total e frações, TGO e TGP. Prescrito ácido fólico.

03/10/2000	Controle	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 2.14milhões/mm³ Hb: 4.3g/dl Ht: 17.9%</p> <p>VCM: 83.64fL HCM: 20.09pg CHCM: 24.02% RDW: 15.9%</p> <p>Leucócitos: 12600/mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias.</p> <p>Plaquetas: 794mil/mm³</p> <p>Obs: Hipocromia (3+), Anisocitose (1+) e Policromasia (2+).</p> <p>Bilirrubina total e frações:</p> <p>B.D.: 2.67mg/dL B.I.: 2.25mg/dL B.T.: 4.92mg/dL</p> <p>TGO: 106UI TGP: 25UI</p> <p>Sorologias: Não reagentes.</p>	<p>Solicitado, hemograma, bilirrubina total e frações.</p> <p>Prescrito ácido fólico.</p>
17/10/2000	Controle	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 2.56milhões/mm³ Hb: 5.9 g/dl Ht: 21.2%</p> <p>VCM: 82.81fL HCM: 23.05pg CHCM: 27.83% RDW: 14.6%</p> <p>Leucócitos: 11900/mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias.</p> <p>Plaquetas: 564mil/mm³</p> <p>Obs: Hipocromia (3+) e Anisocitose (2+).</p> <p>Bilirrubina total e frações:</p> <p>B.D.: 0.7 mg/dL B.I.: 2.3mg/dL B.T.: 3mg/dL</p>	<p>Prescrito 50ml de concentrado de hemácias e ácido fólico.</p>
06/11/2000	Controle	<p>Hemoglobina capilar: 7g/dL</p>	<p>Prescrito ácido fólico.</p>

22/11/2000	Controle	Hemoglobina capilar: 7g/dL	Prescrito 60ml de concentrado de hemácias e ácido fólico.
04/01/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 5.2g/dL	Prescrito 60ml de concentrado de hemácias e ácido fólico.
13/02/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 6.6g/dL	Prescrito concentrado de hemácias e ácido fólico.
06/03/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 7.1g/dL	Solicitado hemograma e bilirrubina total e frações. Prescrito ácido fólico.
20/03/2001	Controle	Hemograma: Eritrócitos: 2.72milhões/mm ³ Hb: 6.1g/dl Ht: 21.6% VCM: 79.41fL HCM: 22.43pg CHCM: 28.24% RDW: 16.9% Leucócitos: 22800/mm ³ . Sem alteração nas fórmulas leucocitárias. Plaquetas: 586mil/mm ³ Obs: Hipocromia (3+) e Anisocitose (2+). Bilirrubina total e frações: B.D.: 0.21 mg/dL B.I.: 2mg/dL B.T.: 2.21mg/dL	Prescrito 80ml de concentrado de hemácias e ácido fólico.
30/04/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 8g/dL	Prescrito ácido fólico.
16/05/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 7.1g/dL	Prescrito ácido fólico.
05/06/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 6g/dL	Prescrito 100ml de concentrado de hemácias e ácido fólico.

02/07/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 6.5g/dL	Prescrito 100ml de concentrado de hemácias e ácido fólico.
08/08/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 5.8g/dL	Prescrito 100ml de concentrado de hemácias e ácido fólico.
06/09/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 8.4g/dL	Prescrito ácido fólico.
30/10/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 6.2g/dL	Prescrito ácido fólico e concentrado de hemácias.
22/11/2001	Controle	Hemoglobina capilar: 9g/dL	Prescrito ácido fólico.
14/01/2002	Controle	Hemoglobina capilar: 8.3g/dL	Avaliar possibilidade de iniciar tratamento com Eritropoetina Humana Recombinante. Prescrito ácido fólico.
30/01/2002	Controle	Hemoglobina capilar: 9g/dL	Emitido o primeiro laudo de liberação da Eritropoetina Humana Recombinante para a Secretaria de Saúde do Estado do Pará. Prescrito ácido fólico.
20/03/2002	Controle	Hemoglobina capilar: 7.9g/dL	Concedida liberação para terapêutica à base de Eritropoetina Humana Recombinante. Início do tratamento em 24/03/2002, com dose de 200UI/kg, três vezes por semana. Prescrito ácido fólico.

16/04/2002	Controle	Hemoglobina capilar: 6.7g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante. Ácido fólico. Prescrito 120ml de concentrado de hemácias.
23/05/2002	Controle	Hemoglobina capilar: 8g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante. Ácido fólico.
07/06/2002	Controle	Hemoglobina capilar: 9.3g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante. Ácido fólico.
03/07/2002	Controle	Hemoglobina capilar: 8g/dL	Solicitado hemograma. Eritropoetina Humana Recombinante três vezes por semana. Ácido fólico.
10/07/2002	Controle	Hemograma: Eritrócitos: 3.22 milhões/mm ³ Hb: 8.6g/dl Ht: 25.2% VCM: 78.26fL HCM: 26.71pg CHCM: 34.13% RDW: 22.8% Leucócitos: 19000/mm ³ . Sem alteração nas fórmulas leucocitárias. Plaquetas: 510mil/mm ³ Obs: Microesferócitos (3+), Hipocromia (1+), Anisocitose e Eritroblastos 1%.	Eritropoetina Humana Recombinante duas vezes por semana, na dose de 200UI/kg. Ácido fólico.

11/11/2002	Controle	Hemoglobina capilar: 8.8g/dL	Solicitado hemograma, dosagem de ferritina e sorologias. Eritropoetina Humana Recombinante. Ácido fólico.
30/01/2003	Controle	Hemograma: Eritrócitos: 3.54milhões/mm ³ Hb: 9.3g/dl Ht: 28% VCM: 79.1fL HCM: 24.86pg CHCM: 31.43% RDW: 23.3% Leucócitos: 19900/mm ³ . Sem alteração nas fórmulas leucocitárias. Plaquetas: 420 mil/mm ³ Obs: Microesferócitos (3+), Hipocromia (2+), Anisocitose (1+) e Eritroblastos 4%. Ferritina sérica: 291ug/ml. Sorologias: Não reagentes.	Eritropoetina Humana Recombinante. Ácido fólico.
02/04/2003	Controle	Hemoglobina capilar: 9.1g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante Ácido fólico. Emitido novo laudo para aquisição de mais frascos de Eritropoetina Humana Recombinante.

23/07/2003	Controle	Hemoglobina capilar: 9.2g/dL	Solicitado hemograma, bilirrubina total e frações, TGO, TGP e sorologias. Eritropoetina Humana Recombinante. Ácido fólico.
22/08/2003	Controle	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 2.90milhões/mm³ Hb: 9g/dl Ht: 24.5%</p> <p>VCM: 84.4fL HCM: 31.03pg CHCM: 36.73% RDW: 26.3%.</p> <p>Leucócitos: 20600/mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias.</p> <p>Plaquetas: 406 mil /mm³</p> <p>Obs: Microesferócitos (3+), Anisocitose (3+).</p> <p>Bilirrubina total e frações:</p> <p>B.D.: 0.8 mg/dL B.I.: 1.81mg/dL B.T.: 2.61mg/dL</p> <p>TGO: 36UI TGP: 28UI</p> <p>Sorologias: Não reagentes.</p>	Eritropoetina Humana Recombinante. Ácido fólico.
29/01/2004	Controle	Hemoglobina capilar: 9.1g/dL	Solicitado hemograma, dosagem de ferritina, uréia, creatinina, TGO, TGP, bilirrubina total e frações. Eritropoetina Humana Recombinante. Ácido fólico.

02/04/2004	Controle	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 3.66milhões/mm³ Hb: 9.4g/dl Ht: 25.4%</p> <p>VCM: 69.4fL HCM: 25.68pg CHCM:37.1% RDW: 31.3%</p> <p>Leucócitos: 19700/mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias.</p> <p>Plaquetas: 523mil/mm³</p> <p>Obs: Microesferócitos (3+), Anisocitose (2+).</p> <p>Bilirrubina total e frações:</p> <p>B.D.: 0.2mg/dL B.I.: 0.7 mg/dL B.T.: 0.9mg/dL</p> <p>TGO: 49UI TGP: 30UI</p> <p>Ur: 24mg/dL Cr: 0.5mg/dL</p> <p>Ferritina sérica: 149ug/ml</p>	<p>Eritropoetina Humana Recombinante</p> <p>Ácido fólico.</p>
04/06/2004	Controle	<p>Hemoglobina capilar: 7.4g/dL</p>	<p>Paciente estava há 40 dias sem Eritropoetina Humana Recombinante. Reintroduzida a medicação três vezes por semana, na dose de 200UI/kg. Solicitado hemograma, bilirrubina total e frações, dosagem de ferritina e sorologias.</p>

18/07/2004	Controle	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 3.13milhões/mm³ Hb: 9g/dl Ht: 25.6%</p> <p>VCM: 81.8fL HCM: 28.75pg CHCM: 35.16% RDW: 27.1%.</p> <p>Leucócitos: 17500/mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias.</p> <p>Plaquetas: 338mil /mm³</p> <p>Obs: Anisocitose (3+), Esferócitos (2+), Policromofilia (2+) e Corpúsculo de H. Jolly.</p> <p>Bilirrubina total e frações:</p> <p>B.D.: 0.2mg/dL B.I.: 0.2mg/dL B.T.: 0.4mg/dL</p> <p>Ferritina sérica: 156ug/ml</p> <p>Sorologias: Não reagentes.</p>	Eritropoetina Humana Recombinante três vezes por semana.
15/10/2004	Controle	Hemoglobina capilar: 8.3g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante duas vezes por semana. Ácido fólico.
10/11/2004	Controle (paciente com tosse e dispnéia)	Hemoglobina capilar: 6,5g/dL	Aumentada dose de Eritropoetina Humana Recombinante para 300UI/kg, duas vezes por semana. Ácido fólico. Prescrito Azitromicina.

26/01/2005	Controle	Hemoglobina capilar: 8g/dL	Solicitado hemograma, bilirrubina total e frações, dosagem de ferritina, DHL, sorologias. Ajuste da Eritropoetina Humana Recombinante para 200UI/kg, duas vezes por semana. Ácido fólico.
09/03/2005	Controle	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 3.54milhões/mm³ Hb: 8.27g/dl Ht: 26.4% VCM: 74.58 fL HCM: 23.36 pg CHCM: 31.33% RDW: 23.0%.</p> <p>Leucócitos: 14200 /mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias.</p> <p>Plaquetas: 695 mil /mm³</p> <p>Obs: Policromasia (1+), Microesferócitos (2+), Hipocromia (2+), Anisocitose (3+) e Eritroblastos 2%.</p> <p>Bilirrubina total e frações:</p> <p>B.D.: 0.2mg/dL B.I.: 0.5mg/dL B.T.: 0.9mg/dL</p> <p>Ferritina sérica: 91ug/ml</p> <p>DHL: 501U/L</p> <p>Sorologias: Não reagentes.</p>	<p>Programar cirurgia para Julho de 2006.</p> <p>Eritropoetina Humana Recombinante e ácido fólico.</p>

17/08/2005	Controle	Hemoglobina capilar: 8.2g/dL	Solicitado coagulograma, hemograma, bilirrubina total e frações, dosagem de ferritina, eletroforese de hemoglobina, teste de Brewer, glicemia, uréia, creatinina, TGO e TGP.
13/09/2005	Controle (aguardando leite na Fundação Santa Casa)	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 2.99milhões/mm³ Hb: 8.59g/dl Ht: 22.8%</p> <p>VCM: 76.25fL HCM: 28.73pg CHCM: 37.68% RDW: 23.1%</p> <p>Leucócitos: 14700/mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias. Plaquetas: 713mil/mm³</p> <p>Obs: Policromasia, Microesferócitos (3+), Hipocromia (1+).</p> <p>Bilirrubina total e frações:</p> <p>B.D.: 1.5mg/dL B.I.: 2mg/dL B.T: 3.5mg/dL</p> <p>TGO: 43UI TGP: 10UI Ur: 22mg/dL Cr: 0.8mg/dL</p> <p>Ferritina sérica: 37ug/ml</p> <p>Coagulograma: TS: 3min. TP: 14seg AT: 77% INR: 1.2</p> <p>TTPA: 33seg RRC: 75%</p> <p>Sorologias: Não reagentes.</p> <p>Teste de Brewer: Negativo.</p> <p>Eletroforese de hemoglobinas: Presença de hemoglobinas A1, A2 e fetal em concentrações adequadas para a idade.</p>	Encaminhamento para a Fundação Santa Casa e para o CRIE (atualização do calendário vacinal).

11/11/2005	Controle (aguardando leito na Fundação Santa Casa)	Hemoglobina capilar: 8.3g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante. Ácido fólico.
14/12/2005	Controle (aguardando leito na Fundação Santa Casa)	Hemoglobina capilar: 8.1g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante Ácido fólico.
23/02/2006	Controle. Paciente em estado gripal	Hemoglobina capilar: 7.8g/dL	Aumentada a dose de Eritropoetina Humana Recombinante para 300UI/kg, duas vezes por semana. Ácido fólico.
19/04/2006	Controle. Paciente em estado gripal	Hemoglobina capilar: 8g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante, ácido fólico e cefalexina.
31/05/2006	Controle (aguardando leito na Fundação Santa Casa)	Hemoglobina capilar: 8.5g/dL	Ajuste da dose de Eritropoetina Humana Recombinante para 200UI/kg, duas vezes por semana. Ácido fólico.
19/07/2006	Controle (aguardando leito na Santa Casa)	Hemoglobina capilar: 8.13g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante e ácido fólico.
23/08/2006	Controle (aguardando leito na Fundação Santa Casa)	Hemoglobina capilar: 8.3g/dL	Eritropoetina Humana Recombinante e ácido fólico.

Quadro 2 – Dados da evolução do paciente, no período de 29/08/2000 à 23/08/2006, na Fundação HEMOPA.

Fonte: Prontuário médico do paciente na Fundação HEMOPA.

5.4 INTERNAÇÃO NA FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ, COM A FINALIDADE DE REALIZAR A ESPLENECTOMIA.

DATA	EVOLUÇÃO	RESULTADO DE EXAMES	CONDUTA
23/09/2006	Admitido na enfermaria de pediatria da Fundação Santa Casa para realização da esplenectomia		Solicitado exames laboratoriais pré-operatórios e ultrassonografia abdominal Mantido a prescrição de Eritropoetina Humana Recombinante 200UI/kg, duas vezes por semana, associando com ácido fólico.
24/09/2006	Sem intercorrências	Hemograma: Eritrócitos: 3.22milhões/mm ³ Hb: 8.7g/dl Ht: 25% VCM: 77.6fL HCM: 27pg CHCM: 34.08% RDW: 24.6% Leucócitos: 17800/mm ³ . Sem alteração nas fórmulas leucocitárias. Plaquetas: 445 mil/mm ³ Coagulograma: TS: 1min. e 20seg. TP: 16seg. INR: 1.47 TTPA: 50seg. RC: Normoretrátil	Mantida.

		<p>Bilirrubina total e frações: B.D.: 0.32mg/dL B.I.: 2.58mg/dL B.T.: 2.9mg/dL</p> <p>Proteína total e frações: Total: 5.7g/dl Alb: 4.2g/dl Glob:1.5g/dl TGO: 34UI TGP: 13UI Ur: 15mg/dL Cr: 0.35mg/dl FA: 164U/l PCR: Negativo.</p>	
26/09/2006	Sem intercorrências		Solicitado hemograma de controle.
27/09/2006	Sem intercorrências	<p>Hemograma: Eritrócitos: 3 milhões/mm³ Hb: 8.1g/dl Ht: 24% VCM: 80 fL HCM: 27pg CHCM: 33.7% RDW: 24.3% Leucócitos: 14900/mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias. Plaquetas: 309mil /mm³ Ultrassonografia de abdome total: Fígado com forma normal e volume aumentado, contornos regulares, apresentando textura do parênquima</p>	Mantida.

		<p>homogênea, sem evidência de lesões focais.</p> <p>Vesícula biliar com forma e volume normais, parede delgada e com conteúdo límpido, arvore biliar intra-hepática sem sinais de dilatação.</p> <p>Pâncreas de configuração, dimensão e textura normais.</p> <p>Baço de volume aumentado e forma normal, sem evidência de lesões focais ou coleções líquidas adjacentes. Dimensões 14.0 x 10.3 x 5.6 cm. Volume de 424,4 cm³.</p> <p>Rins tópicos, com formas e dimensões normais, contornos regulares e parênquima preservado, sistema pielocalicial integro bilateralmente.</p> <p>Bexiga repleta e adequada para o exame, paredes finas e regulares com conteúdo homogêneo.</p> <p>Grandes vasos do abdome superior com trajeto e calibre normais.</p> <p>Não há evidências de adenopatia para-aórtica ou a redor dos grandes vasos abdominais.</p> <p>Ausência de ascite.</p>	
28/09/2006	Sem intercorrências		Prescrito concentrado de hemácias pobre em leucócitos.

29/09/2006	Realizada esplenectomia, sem intercorrências		Prescrito esquema antibiótico com cefazolina por 24 horas e profilaxia com penicilina. Histopatológico do baço. Solicitado hemograma e ionograma pós-operatório.
02/10/2006	Sem intercorrências.	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 4.67milhões/mm³ Hb: 12.3g/dl Ht: 37%</p> <p>VCM: 79.2fL HCM: 26.3pg CHCM: 33.2%RDW: 21.2%</p> <p>Leucócitos: 19200/mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias. Plaquetas: 472mil/mm³</p> <p>Ionograma: Cl: 102mEq/l Ca: 10.9mEq/l Mg: 2.10mEq/l K:4.6mEq/l Na: 136mEq/l</p> <p>Histopaológico do baço. Macroscopia: Baço pesando 192g e medindo 12x7,5x3 cm, com superfície externa acinzentada e lisa. Aos cortes, observa-se tecido acastanhado, firme-elástico, com discreto pontilhado esbranquiçado de permeio. Microscopia: Congestão.</p> <p>Conclusão: Congestão.</p>	Mantida.
05/10/2006	Sem intercorrências		Alta hospitalar.

Quadro 3 – Dados da evolução do paciente no período de 23/09/2006 à 05/10/2006, na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

Fonte: Prontuário médico do paciente na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

5.5 PERÍODO PÓS-ESPLENECTOMIA – FUNDAÇÃO HEMOPA:

Exame físico atual 09/02/2007

- Paciente em bom estado geral, consciente, orientado em tempo e espaço, acianótico, anictérico, afebril ao toque, normocorado, eupneico, hidratado, boa perfusão periférica.
- Ausculta cardíaca: Bulhas cardíacas normofonética, em dois tempos regulares, sem sopros.
- Ausculta pulmonar: Murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventíceos.
- Abdome: Plano, normotenso, presença de cicatriz mediana supraumbilical sem sinais de flogose, ausência de visceromegalias, indolor a palpação profunda e superficial. Ruídos hidroaéreos presentes.

Exames laboratoriais realizados na Fundação HEMOPA

DATA	EXAMES
11/01/2007	<p>Hemograma:</p> <p>Eritrócitos: 4.33 milhões/mm³ Hb: 12.2 g/dl Ht: 32.1% VCM: 74.13 fL HCM: 28.18 pg CHCM: 36% RDW: 14.4% Leucócitos: 11900 /mm³. Sem alteração nas fórmulas leucocitárias. Plaquetas: 825 mil /mm³. Obs: Anisocitose (1+) e Microesferócitos (2+).</p> <p>Bilirrubina total e frações: B. Direta: 0.3 mg/dL B. Indireta: 1.2 mg/dL B. Total: 1.5 mg/dL.</p> <p>Dosagem de Ferro sérico: 145 ug/dl.</p>

Quadro 4 – Exames laboratoriais realizados na Fundação HEMOPA no período pós-esplenectomia.

Fonte: Prontuário médico do paciente na Fundação HEMOPA.

6 DISCUSSÃO

A anemia, icterícia e esplenomegalia, sozinhas ou juntas, são as características clínicas de Esferocitose Hereditária mais comumente encontradas. Sinais e sintomas são altamente variados, tanto em relação à idade do início quanto à gravidade (MIRAGLIA DEL GIUDICE et al, 2001). O paciente do presente estudo apresentou anemia, icterícia e esplenomegalia.

Na forma típica de Esferocitose Hereditária, os doentes apresentam anemia moderada desde o período neonatal, esplenomegalia e referem uma história familiar desta patologia (GLADER; LUKENS, 1999; TOSHIBA et al, 1999). Neste estudo, o paciente apresentou anemia moderada desde o período neonatal e esplenomegalia, notando-se ainda presença de história familiar. A irmã do paciente, primogênita, apresentou quadro de Esferocitose Hereditária desde o nascimento com anemia, icterícia e esplenomegalia, necessitando de transfusões sanguíneas, em média uma vez por mês até realização de esplenectomia aos cinco anos de idade.

Caracteristicamente a icterícia é intermitente e está associada à fadiga, exposição ao frio, estresse emocional, processos infecciosos ou gravidez, entre tais episódios, os pacientes podem não ter icterícia detectável, apesar de evidência laboratorial de hemólise contínua (DA COSTA et al, 1998). Nota-se que o paciente ao apresentar processos infecciosos, de acordo com a evolução clínica na Fundação HEMOPA, houve queda da hemoglobina, acompanhada de icterícia e exacerbação da anemia.

Além das manifestações típicas de hemólise, como anemia, icterícia e esplenomegalia, os pacientes podem desenvolver também complicações como colelitíase, úlceras de perna, hematopoiese extramedular e gota (GLADER; LUKENS, 1999; LUX; PALEK, 1995; PALEK; JAROLIM, 1995). Não foram observadas tais complicações no paciente estudado.

Segundo estudos de GLADER; LUKENS (1999), o teste de fragilidade osmótica com hemácias incubadas é o mais sensível para diagnóstico de Esferocitose Hereditária. Este método expõe as hemácias a um estresse metabólico que acentua o defeito dos

eritrócitos. Um aumento da fragilidade osmótica é a alteração característica da doença, conseqüência direta da relação superfície/volume diminuídos. O paciente relatado neste estudo apresentou fragilidade aumentada em sangue fresco, exacerbada em sangue incubado a 37°C por 24 h.

A necessidade de transfusão é indicada em casos de Esferocitose Hereditária grave, durante crises aplásicas. Em tais circunstâncias, a reposição de hemácias pode salvar a vida, já que as células transfundidas sobrevivem normalmente em indivíduos com EH (LEE et al, 1998). No caso relatado, o paciente recebeu doze transfusões sanguíneas entre o período de 08/08/2000 à 16/04/2002, até surgir a oportunidade de instituir uma nova modalidade terapêutica com eritropoetina humana recombinante.

De acordo com SCHIFF et al (2003), a terapia com eritropoetina humana recombinante propõe uma alternativa para se evitar transfusões de hemácias, seus riscos associados, além de evitar o efeito inibidor da mesma sobre a produção da eritropoetina, em situações de severa anemia provocada pela Esferocitose Hereditária. No caso relatado, iniciou-se terapia a base de eritropoetina humana recombinante em 24/03/2002, se estendendo até a véspera da esplenectomia em 29/09/2006. Neste período, o paciente necessitou de apenas uma transfusão sangüínea, um mês após o início da terapia, evidenciando a redução das necessidades transfusionais e seus riscos imediatos e tardios.

Foram descritos hemossiderose e distúrbios endócrinos múltiplos resultantes de sobrecarga de ferro induzida por transfusão em estudos de GLADER; LUKENS (1999), LUX; PALEK (1995); PALEK; JAROLIM (1995). No presente estudo não se observou tais complicações, mesmo porque houve redução significativa das necessidades transfusionais com a introdução da Eritropoetina Humana Recombinante.

Durante o tratamento com eritropoetina humana recombinante, o paciente manteve hemoglobina maior que 8 g/dl, que possibilitou uma oxigenação adequada dos tecidos, não havendo parada ou redução do crescimento, evidenciado no gráfico de controle da evolução estatural da criança (APÊNDICE B).

Em 04/06/2004, o paciente compareceu a consulta ambulatorial e estava há 40 dias sem uso de eritropoetina humana recombinante devido a dificuldade de liberação desta medicação, visto que não é prevista a Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo (APAC) para rHuEpo, não estando inclusa na relação de medicamentos excepcionais liberados para pacientes portadores de Esferocitose Hereditária.

Neste período em que houve pausa na terapia hormonal, o paciente apresentou queda acentuada da hemoglobina - 7.4 g/dl - de acordo com os dados da evolução do paciente na Fundação HEMOPA. Após um mês da reintrodução da eritropoetina humana recombinante, observou-se melhora dos níveis de hemoglobina – 9 g/dl – comprovando sua eficácia em reduzir as necessidades transfusionais.

Estudos mais amplos vêm sendo realizados, com o intuito de tornar mais claro o critério de indicação da eritropoetina humana recombinante (rHuEPO) e reconhecer o valor terapêutico entre possíveis efeitos indesejáveis e benefício clínico em pacientes com Esferocitose Hereditária (TCHERNIA et al, 2000).

7 CONCLUSÃO

Sabe-se que a Esferocitose Hereditária é causa comum de anemia hemolítica. Em geral, o quadro clínico é benigno, contudo alguns pacientes podem evoluir com anemia importante, necessitando de transfusões constantes nos primeiros cinco anos de vida, idade em que é indicada a esplenectomia.

Adota-se repetidas transfusões sanguíneas como conduta terapêutica no período pré-esplenectomia. Este tipo de abordagem terapêutica apresenta grandes riscos, imediatos e tardios, destacando-se a transmissão de doenças infecciosas e o possível acúmulo de ferro no organismo.

O relato de caso traz o uso de eritropoetina humana recombinante, como alternativa para portadores de Esferocitose Hereditária, ratificando ser esta uma possibilidade válida ao emprego de transfusões repetidas, visto que o paciente relatado se beneficiou principalmente da manutenção dos valores de hemoglobina estáveis.

Esta alternativa terapêutica provou respeitáveis benefícios ao permitir uma boa oxigenação dos tecidos e, conseqüentemente, um desenvolvimento favorável. Vale ressaltar a importante redução das necessidades transfusionais, seus riscos associados, além de promover imensurável melhora na qualidade de vida.

Baseado na eficiência terapêutica observada neste relato de caso seria interessante que as autoridades responsáveis pela elaboração de protocolos de Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo (APAC), fizessem uma revisão para uma possível atualização na relação de medicamentos excepcionais liberados para pacientes portadores de Esferocitose Hereditária.

REFERÊNCIAS

AGRE, P.; ASIMOS, A.; CASELLA, J.F.; MCMILLAN, C.: Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. **N. Eng. J. Med.** 1986; 315:1579-83.

AGRE, P.C. et al: Partial deficiency of herythrocyte spectrin in hereditary spherocytosis. **Nature** 314:380, 1985.

ANDERSON, K.C.; WEINSTEINS, H.J. Transfusion-associated grafit-versus-host disease. **N. Engl. J. Méd.** 323:315-9, 1990.

BASSÈRES, D.S.; VICENTIM, D.L.; COSTA, F.F.; SAAD, S.T.O.; HASSOUN, H. Beta-Spectrin Promissão: A translation códon mutation of the bspectrin gene (ATG-GTG) associated with hereditary spherocytosis and spectrin deficiency in a Brazilian family. **Blood** 91:368-9, 1998.

BERNSTEIN, S.E.; Inherited hemolytic disease in mice: A review and update. **Lab. Anim. Sci** 30:197, 1980.

BEUAREGARD, P.; BLAJCHMAN, M.A. Hemolytic and pseudo-hemolytic transfusions reactions: An overview of the hemolytic transfusions reaction and the clinical conditions that mimic them. **Transfusion Med. Rev.** 8:184, 1994.

BLAJCHMAN, N.A. Allogeneic blood transfusions, immunomodulation, and postoperative bacterial infection: Do we have the answers yet? **Transfusion** 37:121-5, 1997.

BORDIN, J.O.; BLAJCHMAN, M.A. Transfusion-associated immunosuppression. In: Rossi BC, Simon TL, Moss GA. **Principles of Transfusion Medicine** Baltimore, Williams & Wilkins, second ed. pp. 803-12, 1996.

BRUBAKER, D.B. Immunopathogenic mechanisms of posttransfusion graft-versus-host disease. **Proc. Soc. Ext. Med. Biol.** 202:122-30, 1993.

CASADEVALL, N.; NATAF, J.; VIRON, B.; KOLTA, A.; KILADJIAN, J.J.; MARTIN-DUPONT, P. et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. **New Engl. J. Med.** 2002; 346:469–75.

CLAY, M.E.; STRONSEK, D.F. Granulocytes immunology. In: Anderson KC, Ness PM, eds. **Scientific bases of transfusion medicine**. Philadelphia: WB Saunders pp. 244-79, 1994.

COSTA, F.F. et al: Linkage of dominant hereditary spherocytosis to the gene for the erythrocyte membrane-skeleton protein ankyrin. **N. Engl. J. Med.** 323:1046, 1990.

DA COSTA, L.; TCHERNIA, G.; SORETTE, M. et al. Mechanistic understanding of spherocyte generation in hereditary spherocytosis and in immune hemolytic anemia. Implications for differential diagnosis based on red cell and reticulocyte indices. **Blood**; 92(suppl 1):9a, 1998.

DAVENPORT, R.D.; MD. Management of Transfusions Reactions. In: Mintz PD, ed. **Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice**. Bethesda, MD: AABB Press, 1999.

DELAUNAY, J.; ALLOISIO, N.; MORLÉ, L.; CARRÉ, G.: La sphérocytose héréditaire en 1995: l'apport de la génétique moléculaire. **Hématologie** 1995; 2:115-22.

DELHOMMEAU, F.; CYNOBER, T.; SCHISCHMANOFF, P.O.; ROHRLICH, P.; DELAUNAY, J.; MOHANDAS, N.; TCHERNIA, G. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. The American Society of Hematology, 2000.

DESSYPRIS, E.N. Erythropoiesis. In: **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9th ed. Pennsylvania, Lea & Febiger, 1993, p. 134-57.

FERRARA, J.L.M. The febrile platelet transfusion reaction: A cytokine shower. **Transfusion** 35:89-90, 1995.

FLUIT, C.R.M.G.; KUNST, V.A.J.N.; DRENTHE-SCHONK, N.A. Incidence of red blood cell antibodies after multiple blood transfusion. **Transfusion** 30: 532-5, 1990.

GALLAGHER, P.G.; FERREIA, J.D. Molecular basis of erythrocyte membrane disorders. *Curr. Opin. Hematol* 4:128-35, 1977.

GALLAGHER, P.G.; FORGET, B.G.; LUX, S.E. Disorders of the Erythrocyte Membrane. In: **Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood**, fifth edition Philadelphia: WB Saunders, pp. 545-664, 1998.

GLADER, B.E.; LUKENS, J.N. Hereditary spherocytosis and anemias due to abnormalities of the red cell membrane. In: **Wintrobe's Clinical Hematology**, tenth edition. Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 1132-59, 1999.

GOLAN, D.E. Hemolytic anemias: Red cell membrane and metabolic defects. In: **Cecil Textbook of Medicine**, twenty-first edition. Philadelphia: WB Saunders, pp. 867-75, 2000.

GOLDMAN, M.; BLAJCHMAN, M.A. Blood product – associated bacterial sepsis. **Transfusion Med. Rev.** 5:73-83, 1991.

GRANJO, E.; MANATA, P.; TORRES, N.; RODRIGUES, L.; FERREIRA, F.; BAUERLE, R.; QUINTANILHA, A. Esferocitose Hereditária – prevalência dos défices protéicos da membrana do eritrócito. **Acta Médica Portuguesa**, V. 16, p. 65-69, 2003.

HERSHKO, C.; LINK, G.; CABANTCHIK, I. Pathophysiology of iron overload. **Ann N.Y. Acad. Sci** 850:191-201, 1998.

IOLASCON, A.; MIRAGLIA DEL GIUDICE, E.; PERROTTA, S.; ALLOISIO, N.; MORLE, L.; DELAUNAY, J. Hereditary spherocytosis: from clinical to molecular defects. **Haematologica**; 83:240-57, 1998.

JACOB, H.S. et al: Membrane microfilaments of erythrocytes: alteration in impact cells reproduces the hereditary spherocytosis syndrome. **Proc. Acad. Sci. U.S.A.** 69: 471, 1972.

KOURY, J.C.A.; BANDEIRA, F.M.G.C.; ARAÚJO, A.S.; PERES, J.C. Análise das características dos pacientes com esferocitose hereditária da fundação HEMOPE. In: XVIII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 344, 2001, Recife. **Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia**: V. 8, 2001, p. 133.

LEE, G.R.; BITHELL, T.C.; FORSTER, J.; ATHENS, J.W.; LUKENS, J.N. **Hematologia clínica**. 1ª edição brasileira. São Paulo: Manole, 1998, p. 1056-1064.

LIMA, P.R.M.; GONTIJO, J.A.R.; FAIRA, J.B.L.; COSTA, F.F.; SAAD, S.T.O. Band 3 Campinas: A novel splicing mutation in the Band 3 Gene (AE1) associated with hereditary spherocytosis, hyperactivity of Na/Li counter-transport and an abnormal renal bicarbonate hand-ling. **Blood** 90:2810-8, 1997.

LUX, S.E.; PALEK, J. Disorders of Red Cell Membrane. **Principles and Practice of Hematology**. First edition. Philadelphia: JB Lippincott; pp. 1701-1818, 1995.

MATSUMOTO, L.A.; GARANITO, M.P.; SANTOS, M.V.; MAGALHÃES, J.M.; SILVEIRA, P.A.A.; CARNEIRO, J.D.A.; HALSMAN, M. Uso de eritropoetina em casos de esferocitose. In: XVIII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 382, 2001, São Paulo. **Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia**: V. 8, 2001, p. 143.

MILLER, W.V.; HOLLAND, P.V.; SUGARBA KER, E. et al. Anaphylatic reaction to IgA: A difficult transfusion problem. **Am. J. Clin. Pathol.**; 54:618, 1970.

MIRAGLIA DEL GIUDICE, E.; NOBILI, B.; FRANCESE, M.; D'URSO, L.; IOLASCON, A.; EBER, S. et al. Clinical and molecular evaluation of non-dominant hereditary spherocytosis. **Br J. Haematol**; 112:42-7, 2001.

MOREIRA JUNIOR G., BORDIN, J.O.; KURODA, A.; KERBAUY, J. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: The influence of racial and antigenic pattern difference between donors and recipients in Brazil. **Am. J. Hematol** 52: 197-200, 1996.

PALEK, J.; JAROLIM, P. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis and related disorders. In: **Williams Hematology**, fifth edition. NY: McGraw-Hill, pp. 536-56, 1995.

POPOVSKY, M.A.; MD. Transfusion-Related Acute lung injury (TRALI). In: **Popovsky MA, ed. transfusions reactions**. Bethesda, MD.: AABB Press 167-83, 1996.

SAAD, STO.; COSTA, F.F.; VICENTIN, D.L.; SALLES, T.S.I.; PRANKES, P.H.L. Red cell membrane protein abnormalities in hereditary spherocytosis in Brazil. **Br J. Haematol** 88:295-9, 1994.

SAZAMA, K. Bacteria in blood for transfusion. **A review Arch. Pathol. Lab. Med.**; 118:350-65, 1994.

SCHIFF, M.; HAÏS, S.; SANN, L.; PUTET, G. Utilisation de l'érythropoïétine chez un nouveau-né atteint de sphérocytose héréditaire. **Archives de pédiatrie**, V. 10, p. 333-336, 2003.

TCHERNIA, G.; DELHOMMEAU, F.; PERROTTA, S.; CYNOBER, T.; BADER-MEUNIER, B.; NOBILI, B. et al. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. **Hematol J** 2000; 1:146-52.

TCHERNIA, G.; GAUTHIER, F.; MIELOT, F.; DOMMERGUER, J.P.; YVART, J.; CHASIS, J.A. et al. Initial assessment of the beneficial effect of partial splenectomy in hereditary spherocytosis. **Blood** 81:2014-20, 1993.

TOSHIBA, S.; DAISUKE, U.; SHIN-ICHIRO, S.; KEIJI, H.; SHUNZO, C.; TOHRU, K. Pancytopenia with hemophagocytosis secondary to parvovirus B19 infection in a family with hereditary spherocytosis. **Pediatr Int.** 1999; 41: 561-564.

TSE, W.T., LUX SE. Red blood cell membrane disorders. **Br J. Haematol** 104:2-13, 1999.

VAMVAKAS, E.C.; PINEDA, A.A. Allergic and anaphylactic reactions. In: **Popovsky MA, ed. Transfusion reactions.** Bethesda, MD: AABB Press pp. 81-123, 1996.

VENGELEN-TYLER, V. Technical manual, 13^a ed. Bethesda, MD. **American Association of Blood Banks**, 1999.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T.F.; NETO, S.W. **Hematologia e Hemoterapia - Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica.** São Paulo: Atheneu, 1996, p. 58-59.

WENDELL, R.; BUNN H.F. Hemolytic anemias. In: **Harrison's-Principle of Internal Medicine**, thirteenth edition. NY: McGraw-Hill, pp. 1743-6, 1994.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia Fundamentos e Prática.** São Paulo: Atheneu, 2001. p. 250-255.

ZIPURSKY, A. The risk of hematopoietic growth factor therapy in newborn infants. *Pediatr. Res.* 2002;51:549. 336 M. Schiff et al. / **Archives de pédiatrie** 10 (2003) 333–336.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO

PACIENTES PORTADORES DE ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

Nome do Paciente:

A Esferocitose Hereditária é uma causa comum de anemia causada pela destruição de hemácias, gerando o quadro de palidez, pele e mucosas amareladas e aumento do tamanho do baço. De acordo com a gravidade da anemia, o paciente poderá receber transfusões de sangue constantes até que seja realizada a cirurgia para retirada do baço, a qual ocorrerá em torno dos 5 anos. A transmissão dessa patologia é exclusivamente genética.

Este estudo tem como objetivo mostrar os benefícios do tratamento utilizando eritropoetina em portadores de Esferocitose Hereditária, evitando-se possíveis reações às transfusões.

- 1- Eu li este material e concordo em participar deste estudo.
- 2- Eu conversei com a médica Socorro Cardoso que está fazendo este trabalho, sobre as possibilidades de benefícios deste estudo, assim como sei que será realizada uma avaliação clínica e laboratorial para acompanhamento do quadro clínico.
- 3- Eu quero participar deste estudo a tenho ciência que não sou obrigado a permanecer no grupo até a sua conclusão.
- 4- Eu sei que meus dados não serão fornecidos a ninguém fora do HEMOPA e Universidade Federal do Pará – UFPA, a menos que eu concorde.
- 5- Eu sei que se eu tiver mais perguntas sobre este estudo, eu posso entrar em contato com a médica Socorro Cardoso para maiores esclarecimentos através do telefone 242-9100.
- 6- Eu estou ciente de que receberei uma cópia deste Termo de Consentimento assinada por mim e pela médica Socorro Cardoso.

Paciente

Maria do Socorro de Oliveira Cardoso (Médica) – CRM: 3653

Data: ____ / ____ / ____

Hora: _____

APÊNDICE B – GRÁFICO DO CONTROLE DA EVOLUÇÃO PONDERAL DO PACIENTE

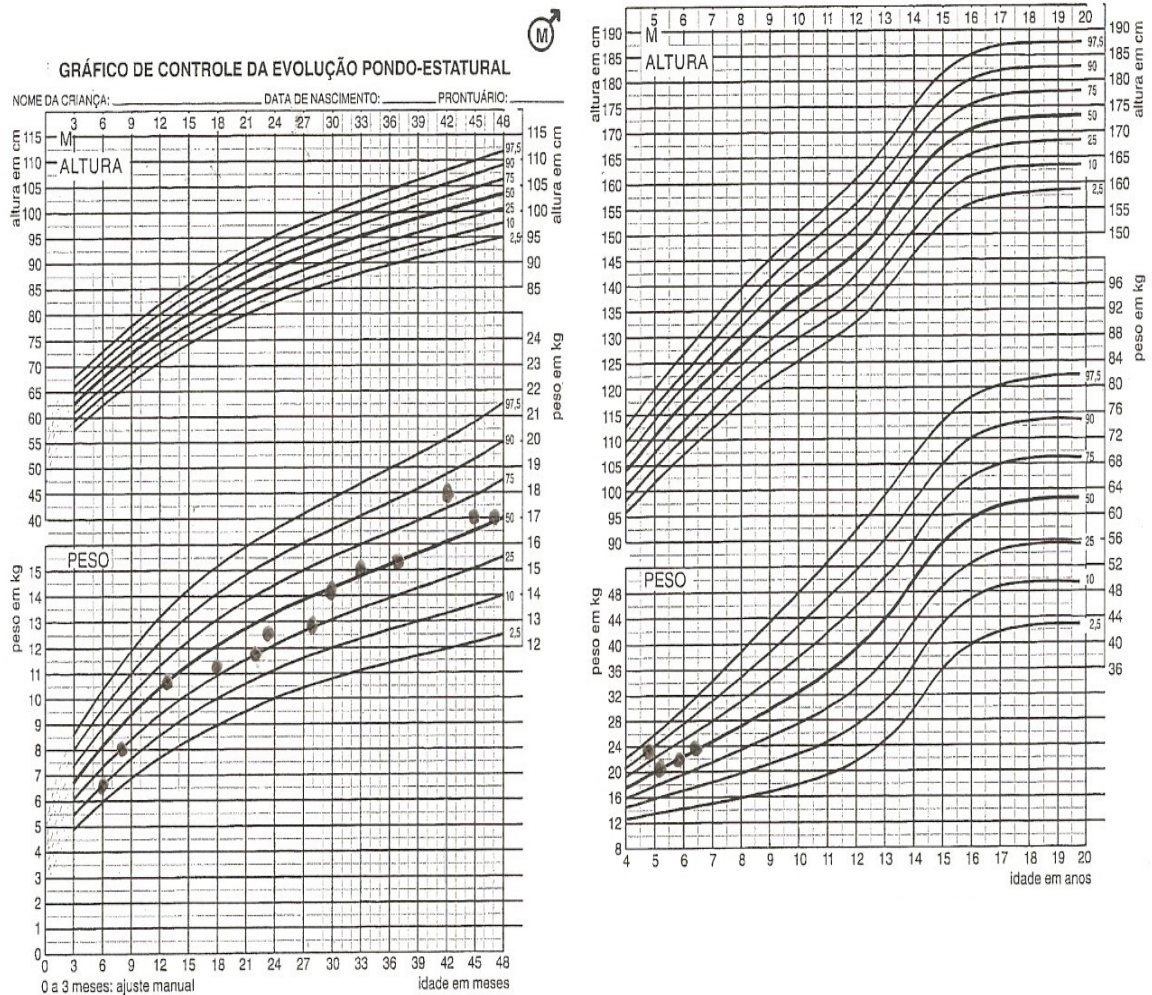


Figura 10 - Gráfico do controle da evolução ponderal do paciente.

Fonte: Fundação HEMOPA.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DA FUNDAÇÃO HEMOPA



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

Ao Drº João Carlos Pina Saraiva
Presidente da Fundação Hemopa

Venho por meio deste, solicitar autorização para ter acesso aos prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório de Hematologia da Fundação Hemopa, a fim de estar coletando dados para realização do trabalho de conclusão de curso intitulado “Terapia com eritropoetina recombinante como alternativa para transfusões de sangue em crianças com Esferocitose Hereditária – estudo comparativo de dois casos”, de autoria de Adriana Maria Cardoso e Rafael Ferreira Travessa, sobre orientação da professora Maria do Socorro de Oliveira Cardoso, médica desta instituição.

Notifique-se ainda, o sigilo conferido a identificação dos pacientes, garantindo que os dados utilizados, sob nenhuma hipótese, serão usados de modo a criar constrangimentos para os pacientes que indiretamente participarem da pesquisa, atendendo as diretrizes legais da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

João Carlos Pina Saraiva
Presidente da Fundação HEMOPA
Presidente do Hemopa CIC. 920.053.658-15

Orientadora do TCC

ANEXO B – TERMO DE APROVAÇÃO DO ANTE-PROJETO

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COORDENADORIA DE ATIVIDADES ACADÊMICAS
DIVISÃO DE PESQUISA E EXTENSÃO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA**

TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto analisou no dia 15.09.2004, o projeto de pesquisa *"Terapia com Eritropoetina recombinante como alternativa para transfusões de sangue em crianças com Esferocitose Hereditária - estudo comparativo de dois casos"*, desenvolvido por Adriana Maria Cardoso e Rafael Ferreira Travessa, sob a Orientação da Prof^a Maria do Socorro de Oliveira Cardoso, obtendo **APROVAÇÃO** para desenvolvê-lo nesta instituição.

Belém, 15 de setembro de 2004

DR. EDUARDO LEITÃO MAIA DA SILVA

CRM 1997

Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa/ HUIBB/UFPA