GUIA PRÁTICO

Hematologia

NOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS

GEH

Grupo de Estudos de Hematologia

Ficha Técnica

Título
GUIA PRÁTICO DE HEMATOLOGIA
NOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS

Editor
APMGF – Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar

Publicação
APMGF – Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar
Rua Ivone Silva, nº 6, Edifício Arcis, 16º andar
1050-124 LISBOA – PORTUGAL
+351 217 615 250
APMGF@APMGF.PT

Todos os direitos reservados.
Proibida a reprodução total ou parcial desta obra sem prévia autorização da APMGF

Edição 2024

Não obstante todo o cuidado exercido na compilação e verificação do conteúdo desta publicação, os Autores não são responsáveis pela atualidade da informação, por quaisquer erros, omissões ou imprecisões ou por quaisquer consequências que ocorram como resultado desta publicação.

A inclusão ou exclusão de qualquer produto não implica a promoção ou rejeição da sua utilização. O uso de denominações comerciais destina-se meramente à identificação do produto e não implica a sua recomendação. As opiniões expressas não refletem necessariamente as dos Autores. Consulte o RCM antes de prescrever qualquer dos fármacos mencionados nesta publicação.

Índice

Autores 7

Introdução..... 8

Capítulo 1 - Anemia..... 9

Capítulo 2 - Policitemia 20

Capítulo 3 - Neutropenia..... 23

Capítulo 4 - Leucocitose..... 27

Capítulo 5 - Eosinofilia..... 30

Capítulo 6 - Linfopenia e Monocitopenia..... 33

Capítulo 7 - Linfocitose..... 35

Capítulo 8 - Trombocitopenia..... 38

Capítulo 9 - Trombocitose..... 45

Capítulo 10 - Paraproteinemia..... 49

Capítulo 11 - Hiperferritinemia..... 52

Capítulo 12 - Linfadenopatia..... 56

Capítulo 13 - Esplenomegalia..... 60

Capítulo 14 - Distúrbios Tromboembólicos..... 64

Capítulo 15 - Distúrbios Hemorrágicos..... 70

Conclusão..... 76

Abreviaturas..... 77

Ana Luísa Soares
Médica Interna de Medicina Geral e Familiar
USF Rainha D. Amélia,
ULS Santo António, EPE

Filipa Iglésias
Médica Interna de Hematologia Clínica
ULS Gaia/Espinho, EPE

Joana Ferraz Ribeiro
Médica Interna de Imuno-Hemoterapia
ULS Gaia/Espinho, EPE

Juliana Campos
Médica Interna de Medicina Geral e Familiar
USF Santo António,
ULS Barcelos/Esposende, EPE

Lídia Azevedo
Médica Interna de Medicina Geral e Familiar
USF Santo António,
ULS Barcelos/Esposende, EPE

Margarida Choupina
Médica Interna de Hematologia Clínica
ULS Gaia/Espinho, EPE

Margarida Moreira
Médica de Família
USF Santo António,
ULS Barcelos/Esposende, EPE

Márcio Tavares
Hematologista Clínico
ULS Gaia/Espinho, EPE

Marta Gomes
Hematologista Clínica
ULS Gaia/Espinho, EPE

Marta Nunes
Hematologista Clínica
ULS Gaia/Espinho, EPE

Rita Pombal
Médica de Família, Coordenadora do GEH
Médica Interna de Imuno-Hemoterapia
ULS Gaia/Espinho, EPE

Susana Calejo Rios
Médica de Família
USF Rainha D. Amélia,
ULS Santo António, EPE

Introdução

A Hematologia Clínica é uma especialidade com alto nível de diferenciação, caracterizada por dois componentes distintos, um clínico e outro laboratorial, abrangendo desta forma diversas patologias benignas e malignas.

As doenças hematológicas, principalmente as do foro benigno, ocupam um lugar importante na consulta de Medicina Geral e Familiar. Segundo o estudo EMPIRE - estudo epidemiológico para determinação da prevalência da anemia e do défice de ferro na população Portuguesa adulta - a anemia em Portugal atinge uma prevalência de 20%.[1] A patologia hemato-oncológica tem vindo a aumentar globalmente, devido ao envelhecimento da população, sendo que os Linfomas Não Hodgkin fazem parte do *top ten* das doenças oncológicas (Registo Oncológico Nacional 2019).

O Grupo de Estudos de Hematologia, com a colaboração dos Serviços de Hematologia Clínica e Imuno-Hemoterapia da Unidade Local de Saúde Gaia/Espinho, EPE elaborou este Guia Prático de Hematologia para os Cuidados de Saúde Primários. A génese da criação deste Guia Prático surgiu a partir do já existente Protocolo de Referenciação ao Serviço de Hematologia da ULS Gaia/Espinho, EPE, de onde foi possível retirar conceitos base, que foram posteriormente trabalhados. Assim, deixamos aqui expresso o nosso agradecimento aos seus autores pela partilha da informação.

Pretende-se que o Guia Prático de Hematologia para os Cuidados de Saúde Primários se assuma como uma ferramenta de consulta simples e esquemática. Em cada capítulo pode-se consultar o algoritmo de atuação e os critérios de referenciação para os Cuidados de Saúde Secundários.

Esta publicação pretende ser um guia na abordagem das alterações hematológicas encontradas na nossa prática clínica. Dirige-se à população adulta e foi elaborado com base na melhor evidência científica disponível à data, tendo como objetivo final a melhoria da qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes hematológicos.

Grupo de Estudos de Hematologia

1. Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. Intern Med J. 2016;46:470–8.

Capítulo 1 - Anemia

Rita Pombal e Marta Nunes

A Anemia no adulto é definida como:
Concentração de hemoglobina (Hb) <13 g/dL nos homens.
Concentração de Hb <12 g/dL nas mulheres.

A categorização da prioridade clínica bem como a investigação de uma anemia depende dos sintomas que o doente apresenta, da contagem de reticulócitos, do VGM (volume globular médio) e das alterações observadas no esfregaço de sangue periférico (ESP).

Perante suspeita clínica de uma anemia deve ser realizada:
- História clinica minuciosa abordando a duração, sintomas, hemorragia, hábitos alimentares, fármacos, história familiar, etc.
- Exame físico minucioso abordando inspeção das mucosas, pesquisa de linfadenopatias, hepatomegalia, esplenomeglia, etc.
- Solicitado Hemograma e Reticulócitos

Perante evidência laboratorial de anemia a sua investigação no adulto deve incluir, em função dos parâmetros encontrados no eritrograma (principalmente o VGM), do valor de reticulócitos e dos achados na história clínica e exame físico (Figuras 1, 2 e 3):
- Cinética do ferro, para estudo de anemia ferropénica
- Ferritina
- Ferro
- Capacidade total de fixação do ferro (CTFF)

} Estes parâmetros permitem calcular a Saturação de Transferrina (ST)
ST = Ferro/CTFF x 100%

- Ácido fólico, para estudo de anemia macrocítica
- Vitamina B12, para estudo de anemia macrocítica
- Eletroforese de proteínas séricas, para excluir mieloma múltiplo (ver Capítulo 10)
- Eletroforese de hemoglobina, para excluir hemoglobinopatias
- Coombs direto, haptoglobina, desidrogenase láctica (DHL), bilirrubina total e indireta (a indireta calcula-se a partir da pesquisa da total e direta), para estudo de anemia hemolítica. ESP com presença de esquizócitos pode indicar uma anemia hemolítica microangiopática
- Proteína C reativa (PCR) e velocidade de sedimentação (VS) para estudo de anemia de doença crónica. Procurar ativamente patologias associadas à anemia de doença crónica (ver Tabela 1)
- Anticorpos anti-nucleares (ANAs) e fator reumatóide (FR) para exclusão de doenças autoimunes, que podem condicionar anemia de doença crónica
- Função tiroideia (TSH; T4 Livre), uma vez que o hipotiroidismo pode condicionar anemia normocítica ou macrocítica
- Parâmetros bioquímicos da função hepática, para estudo de doença hepática crónica que pode cursar com anemia macrocítica
- Creatinina, para estudo de doença renal crónica, que pode causar anemia de doença crónica
- Anticorpos anti-transglutaminase, Imunoglobina A (Ig A) para estudo de doença celíaca, que pode interferir

na absorção de vitamina B12, ácido fólico e ferro

- Anticorpos anti-células parietais para estudo de anemia perniciosa, que interfere na absorção de vitamina B12, mas também na absorção de ferro
- Pesquisa de *Helicobacter pylori* (Hp) em doentes naive para terapêutica de erradicação (antigénio fecal), que pode interferir na absorção de ferro
- Estudo do tubo digestivo (endoscopia digestiva alta e endoscopia digestiva baixa) na suspeita de neoplasia, angiectasias, doença celíaca ou doença inflamatória intestinal. Pode ser necessário referenciação a gastrenterologia para estudo do intestino delgado por videocápsula
- Ecografia endovaginal para estudo de patologia ginecológica associada a hemorragia uterina anómala
- APTT e PT para estudo de distúrbio hemorrágico associado a hemorragia uterina anómala (sem alterações na ecografia endovaginal) ou a outros sintomas hemorrágicos valorizáveis (ver Capítulo 15).

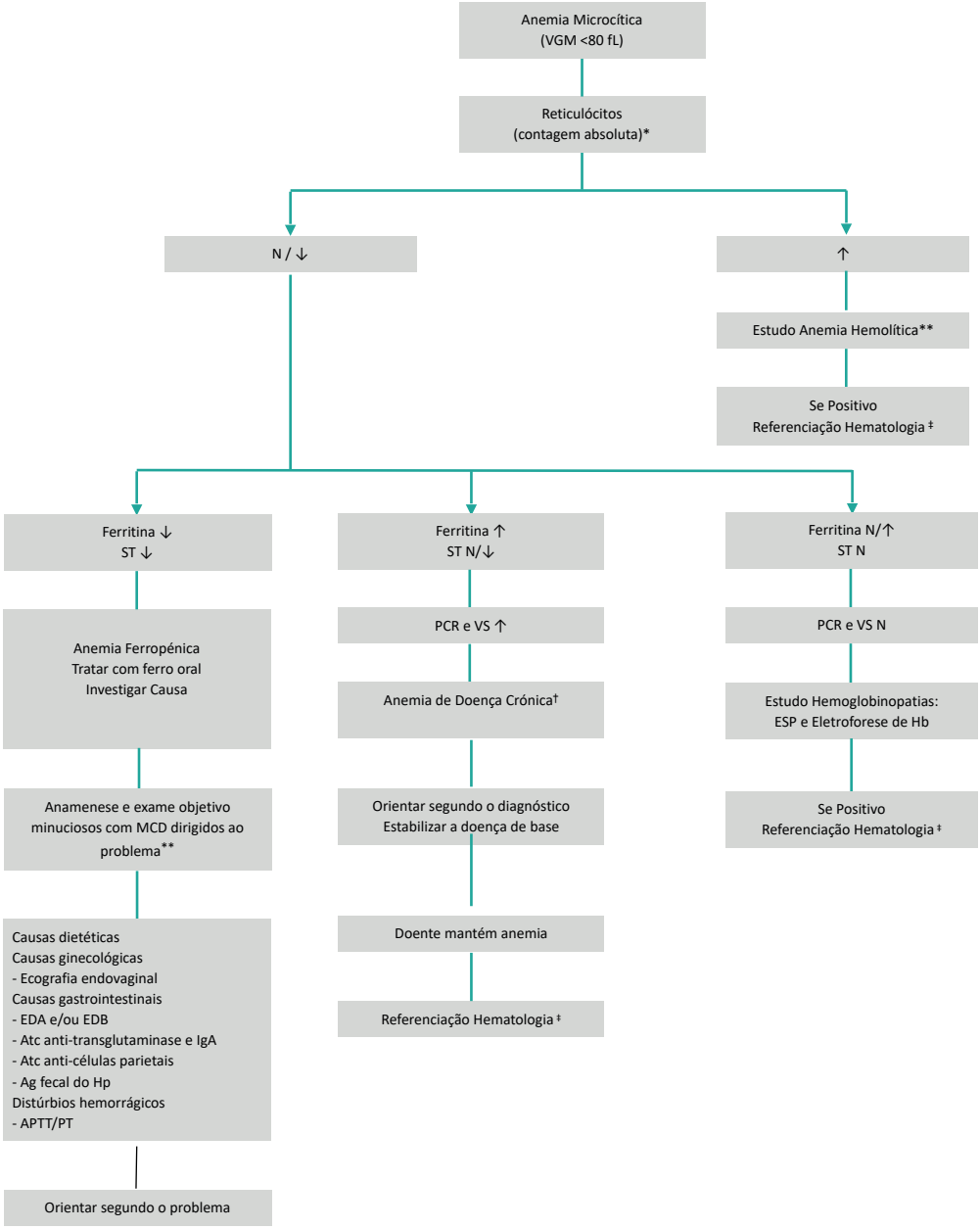


Figura 1. Algoritmo de investigação diagnóstica no estudo da anemia microcítica.
Legenda: Ag - antigénio; APTT - tempo de tromboplastina parcial ativado; Atc - anticorpo; EDA - endoscopia digestiva alta; EDB - endoscopia digestiva baixa; ESP - esfregaço de sangue periférico; Hb - hemoglobina; Hp - Helicobacter pylori; MCD - meios complementares de diagnóstico; N - normal; PCR - proteína C reativa; ST - saturação de transferrina; TP - tempo de protrombina; VGM - volume globular médio; VS - velocidade de sedimentação.
*O valor normal da contagem absoluta dos reticulócitos, dependendo do laboratório, situa-se entre os 20 - 85 x10^3/microL ou x109/L, que é o mesmo que dizer entre os 0,20 - 0,85 x10^6/microL. Se o laboratório só fornecer o valor percentual dos reticulócitos deve ser calculado o valor absoluto em função da seguinte fórmula: contagem absoluta reticulócitos (x10^6/microL) = reticulócitos (%) x eritrócitos (x10^6/microL) / 100. **Ver texto.
‡Ver critérios de referenciação a hematologia (muito prioritária, prioritária ou normal). †Ver Tabela 1.

Tabela 1. Causas de anemia de doença crónica.

• Envelhecimento (efeito parcial - devem ser pesquisadas outras causas)
• Doenças autoimunes e inflamatórias:
• Artrite reumatóide
• Doença de Castleman
• Doença inflamatória intestinal
• Lúpus eritematoso sistémico
• Sarcoidose
• Vasculite
• Insuficiência cardíaca congestiva
• Hipertensão pulmonar
• Doença renal crónica (estádios avançados)
• Trauma
• Doença oncológica
• Infeção
• Endocardite
• VIH
• Osteomielite
• Tuberculose
• Outras infeções sistémicas crónicas bacterianas, parasitárias, víricas e fúngicas
• Obesidade

Referenciadas apenas as patologias mais comuns. Condições inflamatórias com produção de citocinas, que conduzem a alterações da cinética do ferro. É expectável que a anemia melhore com o tratamento da doença de base.

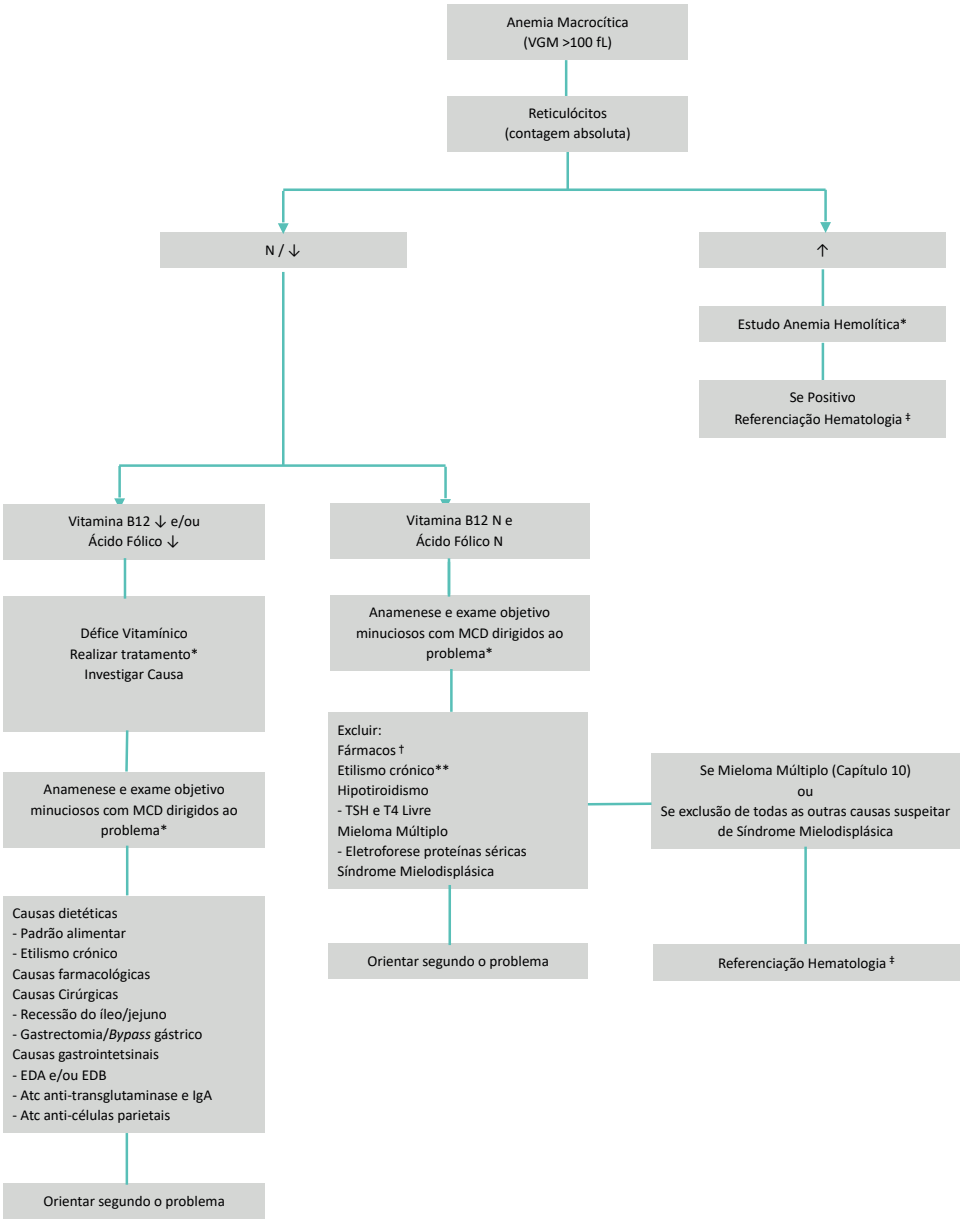


Figura 2. Algoritmo de investigação diagnóstica no estudo da anemia macrocítica.
Legenda: Atc - anticorpo; EDA - endoscopia digestiva alta; EDB - endoscopia digestiva baixa; MCD - meios complementares de diagnóstico; N - normal; VGM - volume globular médio.
*Ver texto.
‡Ver critérios de referenciação a hematologia (muito prioritária, prioritária ou normal).
† Ácido valpróico, alopurinol, arabinosídeo de citosina (ara-C), azatioprina, capecitabina, cladribina, fludarabina, fluorouracilo, gadolínio (usado em contraste imagiológico), gencitabina, fludarabina, hidroxiureia, imatinib, lamivudina, leflunomida, mercaptopurina, metotrexato, micofenolato de mofetil, pentostatina, primidona, sunitinib, teriflunomida, tioguanina, triantereno, trimetoprim, zivudina.
**O álcool é uma causa comum de macrocitose e anemia macrocítica. A ingestão regular de 80 gramas de álcool por dia (p. ex. uma garrafa de vinho) é suficiente para causar este efeito, mesmo na ausência de défices vitamínicos.

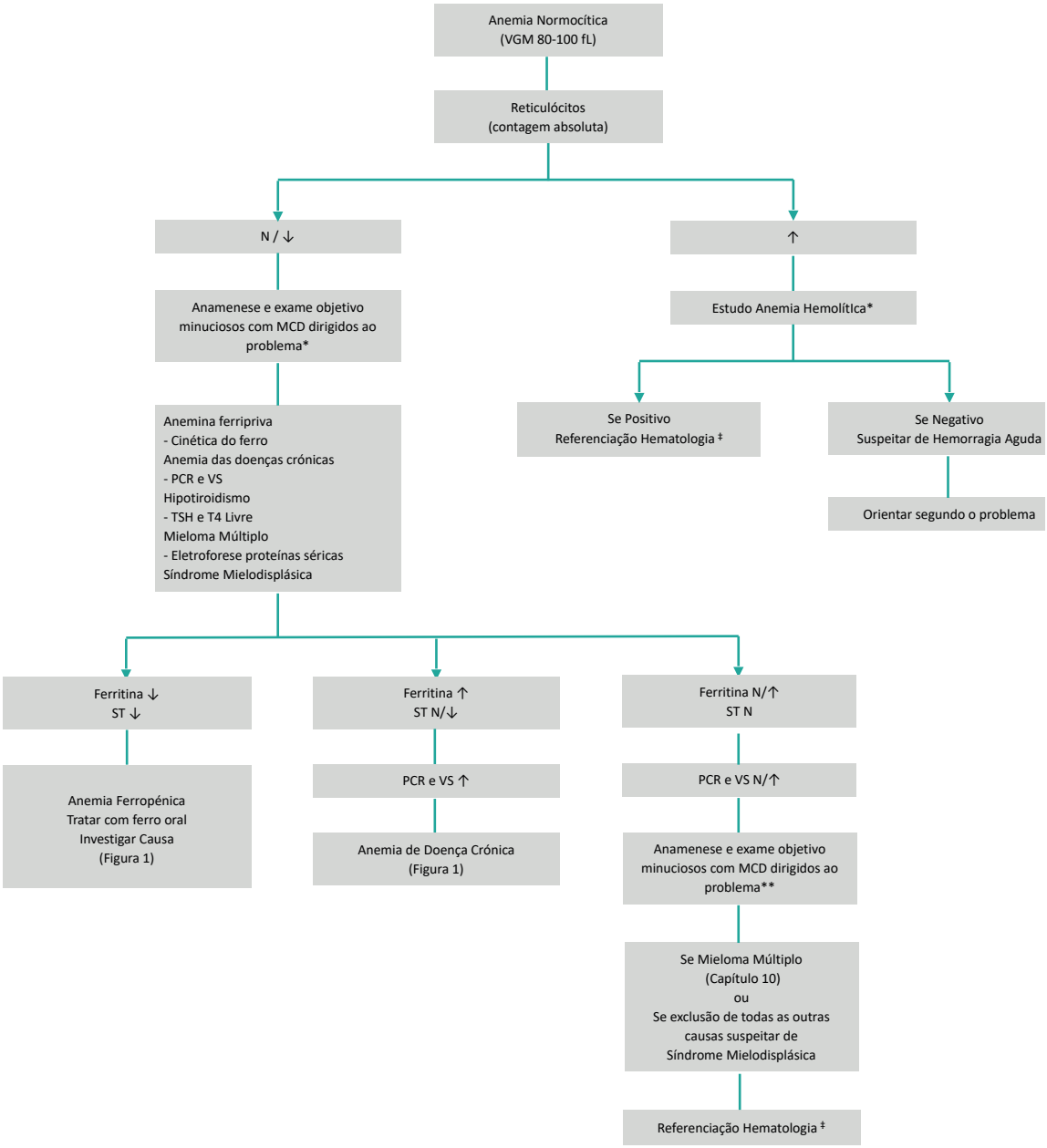


Figura 3. Algoritmo de investigação diagnóstica no estudo da anemia normocítica.
Legenda: MCD – meios complementares de diagnóstico; N - normal; PCR - proteína C reativa; ST - saturação de transferrina; VGM - volume globular médio; VS - velocidade de sedimentação.
*Ver texto.
‡Ver critérios de referenciação a hematologia (muito prioritária, prioritária ou normal).
**A doença oncológica não hematológica oculta pode apresentar-se com anemia normocítica. Habitualmente também associada a leucocitose. A PCR e VS podem estar normais ou aumentadas.

ANEMIA FERROPÉNICA

A anemia de causa ferropénica é a anemia mais prevalente.

- A anemia ferropénica deve ser sempre investigada sob ponto de vista etiológico (Figura 1) e tratada.
- Deve-se investigar o padrão alimentar do doente, mas as principais causas de anemia ferropénica são patologias do foro digestivo ou ginecológico pelo que os doentes, se necessário, devem ser referenciados para uma consulta de especialidade hospitalar de acordo com a causa etiológica encontrada.

Tratamento com Ferro ORAL

Ferro elementar 100-200 mg/dia (Tabela 2)

Há estudos que demonstram que em anemias ligeiras (Hg≥11 g/dL) poderá optar-se por 100 mg de ferro elementar em dias alternados, com correção da anemia e ferropenia e melhor tolerância gastrointestinal.

Tabela 2. Ferros disponíveis no mercado.

Substância ativa	Fórmula Farmacêutica (Marca)	Sal De Ferro (mg/unidade)	Ferro Elementar (mg/unidade)	Posologia*
Complexo hidróxido férrico-polimaltose	Comp mastigar (Ferro Hausmann®)	357	100	Durante/logo após refeição
	Comp mastigar (Ferro Fol Hausmann®)	357	100	Durante/logo após refeição
	Sol oral (Ferro Hausmann®)	178.6 mg/mL	50 mg/mL (1 mL=20gotas)	Durante/logo após refeição
	Ampola 5 mL (Maltofer®)	357	100	Durante/logo após refeição
Gluconato Ferroso	Comp eferv (Bioferro®)	695	80	Jejum/1h antes refeição
	Ampola 10 ml (Hemototal®)	300	35	Jejum/1h antes refeição
Proteínosuccinilato de ferro	Ampola 15 mL (Legofer®)	800	40	Antes refeição
	Ampola 15 mL (Fervit®)	800	40	Antes refeição
	Ampola 15 mL (Fetrival®)	800	40	Antes refeição

Sulfato Ferroso	Comp lib prol (Ferro Gradumet®)	329.7	105	Antes refeição (durante se IG)
	Comp lib prol (Ferrograd Fólico®)	325	105	Antes refeição (durante se IG)
	Comp lib prol (Ferro Trady-feron®)	247.3	80	Antes refeição (durante se IG)
	Comp lib prol (Ferro Tradyferon Fol®)	247.3	80	Antes refeição (durante se IG)
	Comp (Folifer®)	288	90	Antes refeição (durante se IG)
Ferro Bisglicinato Quelato	Comp eferv (TecnoFer®)	-	14	-
	Cápsula (TecnoFerPlus®)	-	30	-
Pirofosfato férrico	Cápsula (Fisiogen Ferro®)	-	14	-
	Cápsula/ Saqueta granulado oral (Fisiogen Ferro Forte®)	-	30	-
Ferro heme	GlobiFer® forte	-	18	-

Legenda: comp - comprimido; eferv - efervescente; IG – intolerância gastrointestinal; lib prol - libertação prolongada.
*segundo RCM

Tabela adaptada[1-3]

É fundamental confirmar se há resposta ao tratamento com ferro oral:

↑Reticulócitos em 8 dias ou
↑Hemoglobina 1 g/dL em 4 semanas

Após normalização da Hemoglobina, deve-se manter tratamento com ferro oral por 4-6 meses ou mais, até reposição das reservas de ferro:

Ferritina >50 ng/ml
E
ST ≥ 30%

ST= Ferro/CTFF x 100

Se sem resposta terapêutica ao ferro oral:

- Confirmar adesão terapêutica
- Confirmar evicção de consumo de alimentos inibidores da absorção do ferro durante as refeições principais e no período de toma do ferro oral:
    - Alimentos ricos em cálcio (leite e derivados do leite)
    - Alimentos ricos em polifenóis (café, chá, vinho)
- Reforçar o consumo de alimentos potenciadores da absorção do ferro oral:
    - Alimentos ricos em Vitamina C (citrinos)
- Excluir causas de que interferem na absorção de ferro (gastrectomia; cirurgia bariátrica; doença celíaca; anemia perniciosa; doença inflamatória intestinal; infeção por Hp) e orientar em função do diagnóstico encontrado
- Referenciar para tratamento com ferro endovenoso (ev)

Tratamento com Ferro EV deve ser considerada nas seguintes condições:

- Intolerância ou falta de eficácia ao ferro oral definida como:
    - Aumento da Hb inferior a 1 g/dL após 4 semanas de suplementação oral com 100-200 mg de ferro elementar/dia;
    - Após ter sido tentada uma formulação terapêutica sólida e uma líquida e assegurada a toma adequada do ferro, nomeadamente no que diz respeito à evicção do consumo concomitante de alimentos inibidores da absorção do ferro.
- Má absorção intestinal (as situações mais comummente observadas são: gastrectomia, cirurgia bariátrica, doença celíaca; anemia perniciosa; infeção por Hp e doença inflamatória intestinal). Nestas situações a referenciação para realização de ferro ev deve ser realizada para a consulta de Gastrenterologia ou Medicina Interna.
- Perdas hemáticas excedendo o aporte de ferro, a referenciação para realização de ferro ev deve ser realizada de acordo com a causa encontrada, por exemplo:
    - Hemorragia gastrointestinal - referenciar a consulta de Gastrenterologia
    - Hemorragia uterina anómala - referenciar a consulta de Ginecologia.
- Pré-operatório com necessidade de otimização do valor de Hb e das reservas de ferro em 4 a 6 semanas. Orientação para uma consulta de Hematologia ou Imuno-Hemoterapia, segundos os protocolos de "*Patient Blood Management*" de cada hospital de referência.

ANEMIAS POR DÉFICE DE ÁCIDO FÓLICO OU VITAMINA B12

Estas anemias estão habitualmente associadas a alterações dos hábitos alimentares (défices nutricionais). Podem também associar-se a patologia gastrointestinal (Figura 2) e a utilização de determinados fármacos.
Patologia gastrointestinal associada a diminuição de absorção de **Vitamina B12**:

- Gastrectomia ou bypass gástrico
- Ressecção ou bypass ileal
- Anemia perniciosa (pesquisa de anticorpos anti-células parietais)
- Gastrite crónica
- Doença Inflamatória Intestinal
- Doença celíaca (pesquisa de anticorpos anti-transglutaminase, Imunoglobulina A, endoscopia digestiva baixa)
- Ténia do peixe (Dibothriocephals latus)
- Pancreatite com insuficiência pancreática

Fármacos que podem estar associados a diminuição da absorção de Vitamina B12
- Antagonistas dos recetores H2 (p. ex. cimetidina), antiácidos, biguanidas (p. ex. metformina), inibidores da bomba de protões, neomicina

Patologia gastrointestinal associada a diminuição de absorção de Ácido Fólico:
- Doença inflamatória intestinal
- Doença celíaca
- Gastrectomia ou bypass gástrico
- Resseção do jejuno

Fármacos que podem estar associados a diminuição da absorção de Ácido Fólico:
- Ácido aminosalicílico, cloranfenicol, estrogénios (P. ex. contracetivos orais combinados), eritromicina, fenitoína, metotrexato, trimetoprim, nitrofurantoína, penicilinas, tetraciclinas

Outras situações associadas a défice de Ácido Fólico:
- Etilismo crónico
- Doença hemolítica crónica

A anemia por défice de ácido fólico ou vitamina B12 que não se associa a patologia gastrointestinal, nem a sintomas neurológicos não carece de referenciação hospitalar, devendo ser suplementada nos cuidados de saúde primários.

Tratamento com Vitamina B12/Cianocobalamina

- 1 mg Cianocobalamina intramuscular/semana, durante 4 semanas (total de 4 administrações) (p. ex. Cianocobalamina Labesfal®; Cianocobalamina Medinfar®; Neurobion®; Permadoze®)
- 1 mg Cianocobalamina intramuscular/quinzenalmente, durante 8 semanas (total de 4 administrações)
- 1 mg Cianocobalamina intramuscular/mês ou 1-2mg Cianocobalamina oral/dia (p. ex. Permadoze®; Genovita®)

Com normalização do hemograma em 4 a 8 semanas.
Monitorização com hemograma e níveis de vitamina B12: 4 a 8 semanas, 6 meses e depois anualmente.
Manter níveis de vitamina B12 ≥300 ng/L, idealmente ≥500 ng/L.
Os doentes com uma causa crónica de défice de vitamina B12, como má absorção por patologia gastro-intestinal ou gastrectomia necessitam de suplementação crónica intramuscular. Os doentes com dietas pobres em vitamina B12, mas sem compromisso da absorção de vitamina B12 podem manter administração oral.

Tratamento com Ácido Fólico

- 1 a 5 mg de ácido fólico oral/dia (p. ex. Folicil®; Acfol®; Ellyfol®; Enser®; Genifol®)

Com normalização do hemograma em 8 a 10 semanas.
Manter terapêutica durante 1 a 4 meses e até valores normais de ácido fólico.
Os doentes com uma causa crónica de défice de ácido fólico, como má absorção por patologia gastro-intestinal ou anemia hemolítica crónica, necessitam de suplementação crónica oral.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Indicação para suporte transfusional:
- Hb <7 g/dL
- Hb <8 g/dL ou anemia sintomática em doentes com patologia cardiovascular
- Presença de blastos ou formas imaturas mielóides no esfregaço de sangue periférico (suspeita de leucemia aguda)
- Hemólise aguda

Referenciação Prioritária:

- Anemia associada a:
- Esplenomegalia e/ou adenomegalias
- Leucopenia e/ou trombocitopenia
- Gamopatia monoclonal na eletroforese de proteínas séricas

Referenciação Normal:

- Anemia ferropénica para tratamento com Ferro Endovenoso
- Os doentes com anemia ferropénica devem ser orientados para realização de Ferro Ev para as seguintes especialidades: Medicina Interna; Gastrenterologia; Ginecologia ou Imuno-Hemotrapia; dependendo da patologia de base da ferropenia e da organização do Hospital de Referenciação (no pedido de consulta deve estar expressa a indicação para tratamento com Ferro Ev).
- Alteração na eletroforese de hemoglobina
- Anemia persistente e inexplicável
- Nos casos de referenciação não urgente, a causa da anemia deve ser sempre investigada nos Cuidados de Saúde Primários

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Norma nº 030/2013 atualizada a 09/04/2015

2- Anemia ferropénica: sugestões terapêuticas. Comissão de Farmácia e Terapêutica. ARS Norte. Julho 2015

3- Infomed [Internet]. Infarmed. Base de dados de medicamentos de uso humano; c2023 [cited 2023 Dez 02]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/.

4- Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr. 2010 May;91(5):1461S-1467S.

5- von Siebenthal HK, Gessler S,et al. Alternate day versus consecutive day oral iron supplementation in iron-depleted women: a randomized double-blind placebo-controlled study. EClinicalMedicine. 2023 Nov 3;65:102286.

6- Sioban K. Can Iron Every (Other) Day Keep the Doctor Away? The Hematologist. ASH News and Reports. 2018 Fev. 15(2).

7- Travica N, Ried K, Bujnowski R, Sali A. Integrative health check reveals suboptimal levels in a number of vital biomarkers. Advances in Integrative Medicine. 2015 Dec;2(3):135-140.

8- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

9- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

10- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Anemia of chronic disease/anemia of inflammation; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

11- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Macrocytosis/Macrocytic anemia; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 2 - Policitemia

Margarida Choupina e Marta Nunes

A Policitemia no adulto é definida como:
Concentração de Hb >16.5 g/dL no homem e Hb >16 g/dL na mulher
Hematócrito (Hct) >49% no homem e Hct >48% na mulher

As doenças mieloproliferativas (p. ex. policitemia vera) podem causar policitemia, no entanto, um valor de Hb ou Hct elevado pode ter uma causa não hematológica que deverá ser pesquisada:

A) Policitemia relativa (causada pela diminuição do volume plasmático)

- uso de diuréticos: alterar, se possível, para outros anti-hipertensores
- vómitos/diarreia: corrigir a desidratação

B) Hipóxia sistémica

- Tabagismo
- Síndrome de apneia obstrutiva do sono
- Doença pulmonar obstrutiva crónica
- Obesidade (Síndrome de Pickwickian)
- Shunt cardio-pulmonar

C) Hipóxia renal

- Estenose da artéria renal
- Rim poliquístico
- Transplante renal

D) Tumores produtores de Eritropoietina (eritropoietina aumentada)

- Hepatocarcinoma
- Leiomioma uterino
- Carcinoma renal
- Hemangioblastoma cerebeloso
- Feocromocitoma

E) Fármacos

- Inibidores SGLT2 (p. ex. dapagliflozina)
- Eritropoietina
- Androgénios ou Esteróides anabolizantes

Assim, a deteção de policitemia deve incitar a avaliação da causa subjacente. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem ser realizados. A história clínica deve incluir a avaliação de sintomas de hiperviscosidade (dor torácica/abdominal, alterações neurológicas: visão turva, perda transitória da visão, parestesias, etc), de eritromelalgia, de prurido aquagénico, da medicação habitual, de tabagismo e de outras causas secundárias. O exame físico deve contemplar pesquisa ativa de esplenomegalia.
Nos doentes que não cumprem critérios para referenciação muito prioritária ou prioritária devem ser excluídas causas secundárias de policitemia e pode ser apropriado realizar o seguinte estudo:

- Eritropoietina
- Ecocardiograma transtorácico
- Provas de função respiratória
- Saturação O2 em ar ambiente
- Ecografia abdominal e pélvica; radiografia torácica; TAC se indicado
- Ecografia renal com doppler
- Excluir síndrome de apneia obstrutiva do sono
- Excluir tabagismo
- Excluir fármacos

Nota: A coexistência de défice de ferro pode mascarar a presença de uma policitemia primária.

A Orientação da policitemia no adulto pode ser consultada na Figura 4.

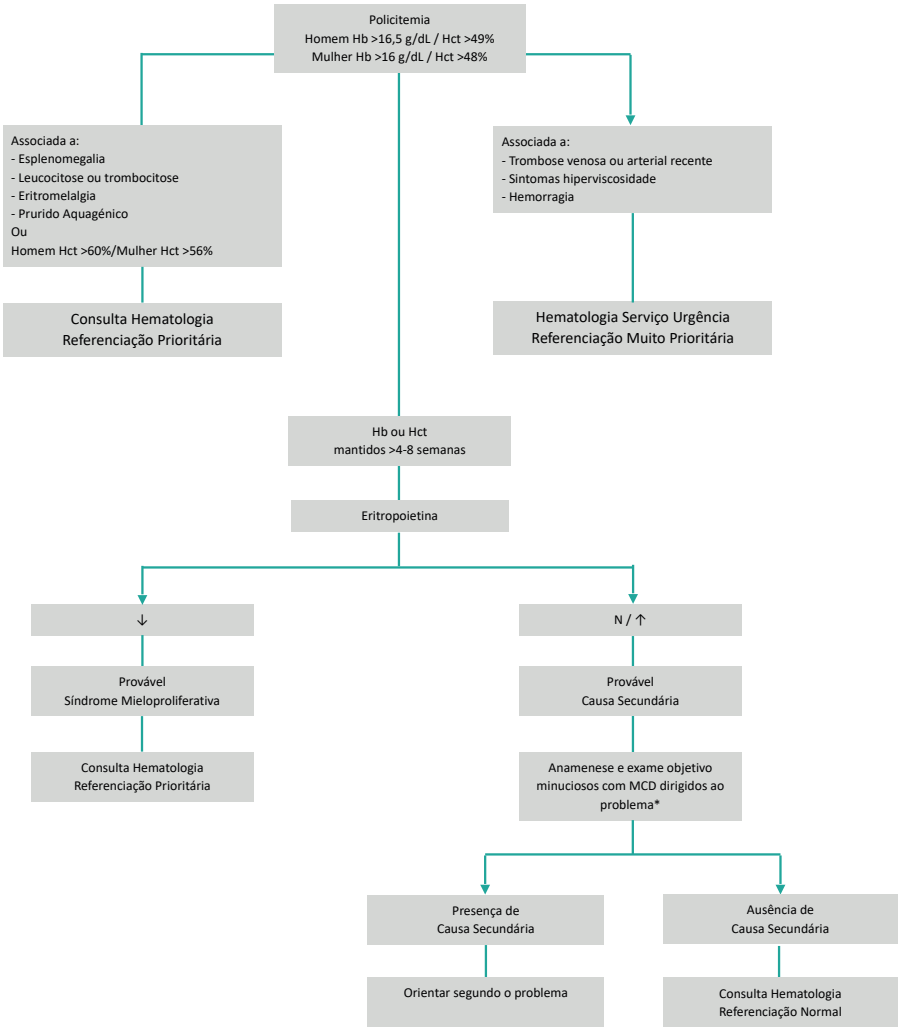


Figura 4. Algoritmo de atuação na Policitemia.

Legenda: Hb - hemoglobina; Hct - hematócrito; MCD - meios complementares de diagnóstico; N - normal. *Ver texto.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Hematócrito > 49% no homem ou > 48% na mulher, associado a:
- Trombose venosa ou arterial recente (incluindo trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular periférico, acidente isquémico transitório, enfarte agudo do miocárdio, angina instável, doença vascular periférica)
- Sintomas de hiperviscosidade (dor torácica/abdominal, alterações neurológicas: visão turva, perda transitória da visão, parestesias, etc)
- Hemorragia

Referenciação Prioritária:

- Hematócrito > 60% no homem ou 56% na mulher, assintomático, na ausência de cardiopatia congénita cianótica
- Hematócrito > 49% no homem ou > 48% na mulher, associado a:
- Esplenomegalia
- Leucocitose ou Trombocitose
- Prurido aquagénico
- Eritromelalgia
- Eritropoietina diminuída ou frenada (referir o seu valor na referenciação)

Referenciação Normal:

- Hematócrito > 49% no homem ou > 48% na mulher ou
- Hemoglobina >16,5 g/dL no homem ou >16 g/dL na mulher:
- Assintomático
- Valores de hematócrito ou Hemoglobina mantidos >4-8 semanas
- Requisitar eritropoietina e referir o seu valor na referenciação
- Excluir causa secundária (ver texto em cima)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Diagnostic approach to the patient with erythrocytosis/polycythemia; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

2. Tefferi A, Babui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023 Sep;98(9):1465-1487.

Capítulo 3 - Neutropenia

Marta Nunes e Margarida Choupina

A neutropenia no adulto é definida como:
Neutrófilos <1.5 x10^9/L.

O risco de complicações infeciosas está diretamente relacionado com a gravidade da neutropenia.
Doentes com neutropenia grave (<0.5 x10^9/l) têm um elevado risco de infeção, enquanto que em doentes com neutropenia moderada (0.5-1 x10^9/l) o risco não é tão significativo.

Causas não hematológicas de Neutropenia:
A) Neutropenia Étnica Benigna
A contagem de neutrófilos é fisiologicamente menor em alguns grupos étnicos (p. ex. africanos e indivíduos do médio oriente) e valores de 0.9 x10^9/L nos homens e 1.3 x10^9/L nas mulheres podem ser normais.
O diagnóstico da Neutropenia Étnica Benigna pode ser realizado em doentes assintomáticos, com neutropenia associada ou não a uma trombocitopenia ligeira (100-150 x109/L) e com um valor de hemoglobina normal, cujas contagens no hemograma se mantêm estáveis durante 6-8 semanas, sem alterações no esfregaço de sangue periférico. Apesar dos valores baixos de neutrófilos não existe um risco aumentado de infeções.
B) Défice de vitamina B12 e Ácido Fólico (habitualmente associados a outras citopenias)
C) Infeções: hepatite; VIH; EBV; citomegalovírus (CMV); COVID-19; dengue; tuberculose; malária; brucelose; etc.
D) Doenças autoimunes
E) Fármacos, habitualmente nos 3 primeiros meses após o seu início (Tabela 3)

Tabela 3. Fármacos associados a neutropenia.

Anti-tiroideus
Metimazol
Carbimazol
Propiltiouracilo
Anti-inflamatórios
Sulfasalazina
Anti-inflamatórios não esteróides
Leflunomida
Metotrexato
Penicilamina
Fenilbutazona
Antipirina

Antibióticos
Macrólidos
Trimetoprim-Sulfametoxazol
Cloranfenicol
Sulfonamidas
Penicilinas semi-sintéticas
Vancomicina
Cefalosporinas
Dapsona
Antimaláricos
Amodiaquina
Cloroquina

Dipirona
Psicotrópicos
Clozapina
Fenotiazinas
Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos
Meprobamato
Cocaína/heroína (adulteradas com levamisole)
Gastrointestinais
Antagonistas dos recetores H2
Cardiovasculares
Antiarrítmicos (tocainida, procainamida, flecainida)
Ticlopidina
Inibidores ECA (enalapril, captopril)
Propranolol
Dipiridamole
Digoxina
Dermatológicos
Dapsona
Isotretinoína
Outros
Clorfeniramina

Hidroxicloroquina
Quinina
Antifúngicos
Anfotericina B
Flucitosina
Antivíricos
Oseltamivir
Ganciclovir
Aciclovir
Anticonvulsivantes
Carbamazepina
Fenitoína
Etossuximida
Valproato
Diuréticos
Tiazidas
Acetazolamida
Furosemida
Espironolactona
Sulfonilureias
Clorpropamida
Tolbutamida
Quelantes do Ferro
Deferiprona

Causas Hematológicas de Neutropenia:

A) Leucemias

B) Síndrome Mielodisplásico

Apesar de poderem apresentar-se com uma neutropenia isolada, frequentemente coexistem outras citopenias.

A deteção de neutropenia deve incitar a avaliação da causa subjacente. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem ser realizados. A história clínica deve incluir a avaliação da medicação

habitual e de causas secundárias. O exame físico deve contemplar pesquisa ativa de esplenomegalia e linfadenopatias.

Nos doentes que não cumprem critérios para referenciação muito prioritária ou prioritária devem ser excluídas causas secundárias de neutropenia e pode ser apropriado realizar o seguinte estudo:

- ESP
- Vitamina B12 e ácido fólico
- Parâmetros bioquímicos da função hepática
- Pesquisa de VIH, de HCV (atc anti-HCV) e HBV (Ag HBs; atc anti-Hbc; atc anti-HBs)
- PCR e VS
- ANAs e FR

A orientação da neutropenia no adulto pode ser consultada na Figura 5.

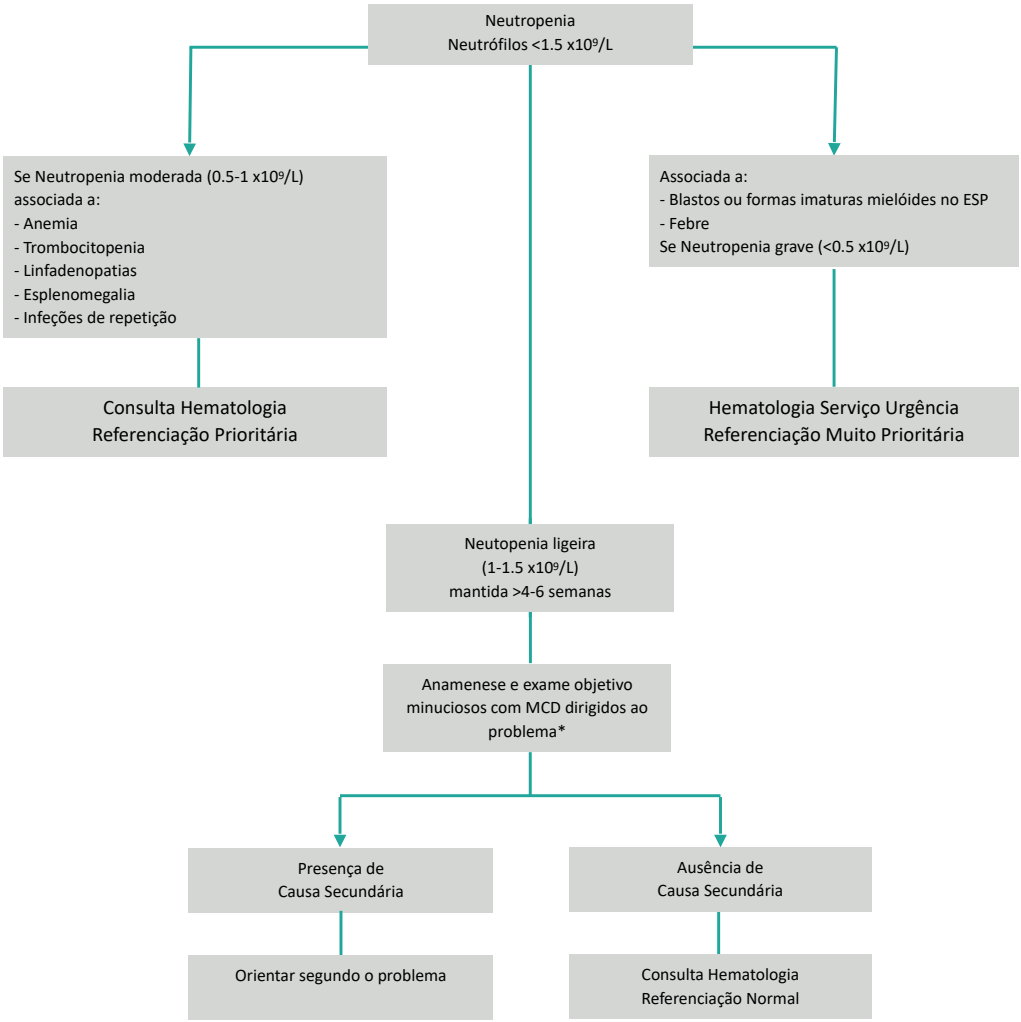


Figura 5. Algoritmo de atuação na neutropenia.

Legenda: ESP - esfregaço de sangue periférico; MCD - meios complementares de diagnóstico. *Ver texto.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Neutropenia
- <0.5 x10⁹/L (neutropenia grave)
- <1.5 x10⁹/L associada a blastos ou formas imaturas mieloides no esfregaço de sangue periférico (suspeita de Leucemia Aguda)
- <1.5 x10⁹/L associada a febre (habitualmente doentes em tratamento de quimioterapia)

Referenciação Prioritária:

- Neutropenia moderada (0.5-1 x10⁹/L) associada a:
- Anemia e/ou Trombocitopenia
- Linfadenopatias
- Esplenomegalia
- Infeções de repetição

Referenciação Normal:

- Neutropenia ligeira (1-1.5 x10⁹/L):
- Mantida >4-6 semanas
- Excluída doença autoimune, infeção vírica (Hepatite B, C e VIH), défice de vitamina B12 ou ácido fólico e fármacos (descontinuação sempre que o benefício seja superior ao risco)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Zon RL, Berliner N. How I manage inpatient consultations for quantitative neutrophil abnormalities in adults. Blood. 2023 Aug 31;142(9):786-793.

2- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Approach to the adult with unexplained neutropenia; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 4 - Leucocitose

Susana Rios e Ana Luísa Soares

A leucocitose no adulto é definida como:
Leucócitos >11 x10⁹/L.

Abrange vários diagnósticos diferenciais, desde a resposta fisiológica apropriada a uma infeção até neoplasias malignas hematológicas, incluindo leucemias agudas.
A deteção de leucocitose deve incitar o exame minucioso da contagem diferencial de leucócitos, da avaliação dos outros parâmetros do hemograma completo de sangue periférico.
Deve-se avaliar se a leucocitose se deve a neutrofilia ou linfocitose (ver Capítulo 7).
A neutrofilia no adulto é definida como neutrófilos >8 x10⁹/L e pode ser secundária ou primária.

Neutrofilia associada a causas Não Hematológicas:
A) Infeção
B) Inflamação
- Doenças autoimunes

C) Fármacos
- Corticoterapia sistémica
- G-SFC (fator estimulante dos granulócitos)
- Catecolaminas (epinefrina)
- Lítio
- Ácido retinóico

D) Doenças oncológicas não hematológicas
E) Asplenismo/Hiposplenismo
F) Hábitos tabágicos
G) Exercício físico vigoroso; cirurgias major; convulsões
H) Golpe de calor
I) Doenças genéticas
- Síndrome Down

Neutrofilia associada a causas Hematológicas:
A) Neoplasias mieloproliferativas
B) Leucemias

A deteção de neutrofilia deve incitar a avaliação da causa subjacente. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem ser realizados. A história deve incluir a avaliação da medicação habitual e histórico de viagens tropicais e de causas secundárias: tabagismo, infeção, inflamação ou neoplasias não hematológicas. O exame físico deve contemplar pesquisa ativa de linfadenopatia e esplenomegalia.
Nos doentes que não cumprem critérios para referenciação muito prioritária ou prioritária devem ser excluídas causas secundárias de neutrofilia e pode ser apropriado realizar o seguinte estudo:

- Esfregaço de sangue periférico
- Marcadores inflamatórios - PCR e VS
- Perfil bioquímico renal e hepático

- Outros MCD necessários para excluir neoplasia oculta perante achados na história clínica e exame físico (radiografia do tórax; ecografia abdominal; endoscopia digestiva alta; endoscopia digestiva baixa; citologia cervico-vaginal; ecografia mamária/mamografia; etc)

A orientação da neutrofilia no adulto pode ser consultada na Figura 6.

Uma "inversão da fórmula" leucocitária (linfócitos em maior percentagem do que neutrófilos) não deve ser valorizada, nem deve motivar referenciação a consulta de hematologia, desde que a contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos esteja dentro dos valores normais: neutrófilos 1.5-8 x10⁹/L; linfócitos 1-5 x10⁹/L.

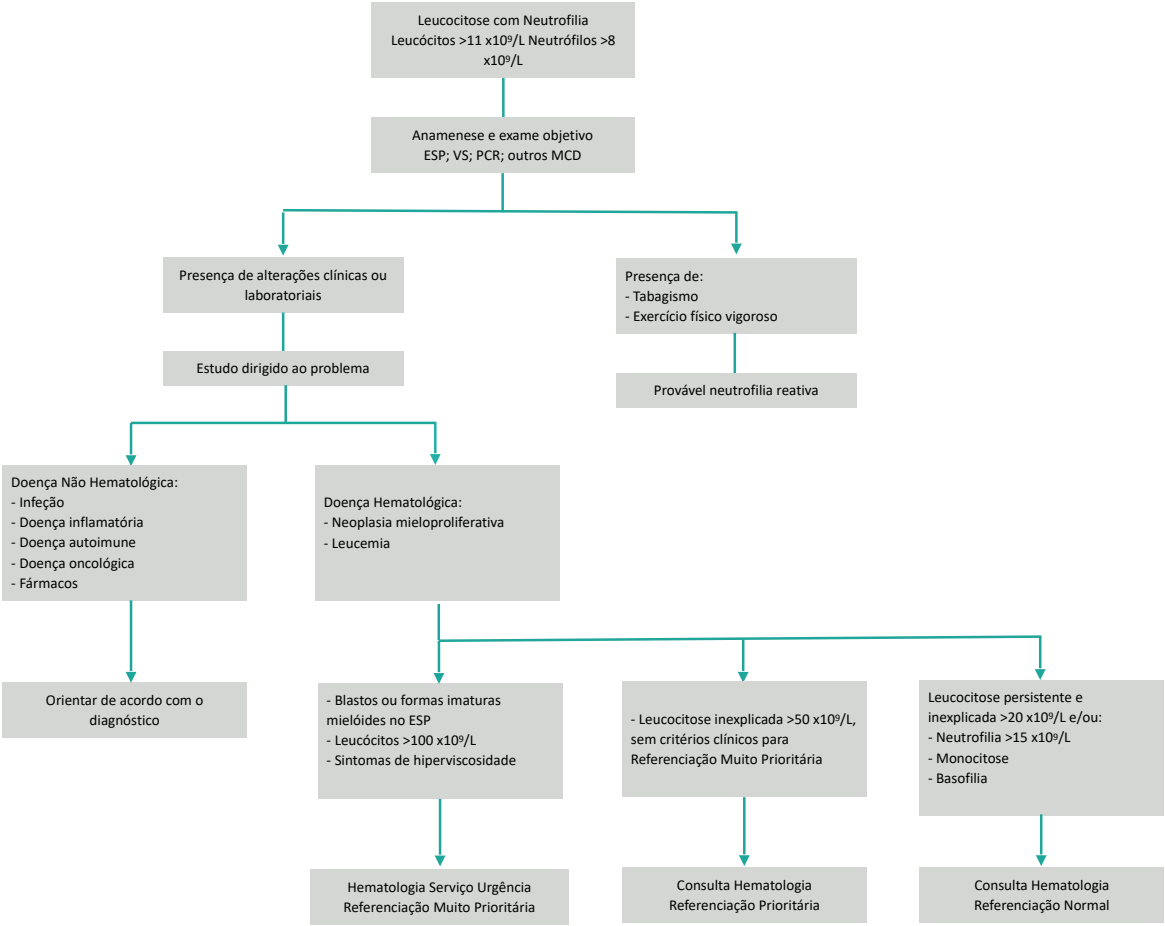


Figura 6. Algoritmo de atuação na Neutrofilia.
Legenda: ESP - esfregaço de sangue periférico; MCD - meios complementares de diagnóstico; PCR - proteína C reativa; VS - velocidade de sedimentação.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Leucocitose
- Presença de blastos ou formas imaturas mieloides no esfregaço sangue periférico (suspeita de Leucemia Aguda)
- Suspeita de leucemia mieloide crónica com:

Leucócitos >100 x10^9/L e/ou

Sintomas de hiperviscosidade (cefaleia, lentificação psicomotora, perturbações visuais, etc)

Referenciação Prioritária:

- Leucocitose inexplicada >50 x10^9/L, sem critérios clínicos para Referenciação Muito Prioritária

Referenciação Normal:

- Leucocitose persistente (>4-6 semanas) e inexplicada >20 x 10^9/L e/ou:
- Neutrofilia >15 x 10^9/L
- Monocitose
- Basofilia

Após exclusão de causa secundária não hematológica.

Nota: fumadores e desportistas podem apresentar leucocitose ou neutrofilia ligeiras inespecíficas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. Am Fam Physician. 2015 Dec 1;92(11):1004-11.

2- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Approach to the patient with neutrophilia; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 5 - Eosinofilia

Margarida Moreira e Juliana Campos

A Eosinofilia no adulto é definida como:
Eosinófilos >0.5 x10^9/L.

A Hipereosinofilia é definida pela elevação da contagem de eosinófilos ≥1,5 ×10^9/L, que persiste por pelo menos 6 meses sem causa subjacente identificada. Pode estar associada a sinais de disfunção orgânica (cardíaca, respiratória, gastrointestinal, neurológica). Contudo, a investigação e o tratamento não devem ser adiados nos doentes com Hipereosinofilia e evidência de lesão de órgão-alvo, mesmo que apresentem uma duração inferior a 6 meses.

A deteção de eosinofilia deve incitar a avaliação da causa subjacente. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem ser realizados. A história deve incluir a avaliação de distúrbios alérgicos, erupções cutâneas, sintomas cardiorrespiratórios, gastrointestinais, neurológicos e constitucionais, medicação habitual e histórico de viagens tropicais.

As causas da eosinofilia são numerosas e podem dividir-se em três categorias principais:
- Secundária (reativa, p. ex. a atopia, parasitas, medicamentos, eosinofilias pulmonares, neoplasias não hematológicas, fármacos - ver Tabelas 4 e 5)
- Eosinofilia clonal primária
- Idiopática

Tabela 4. Distúrbios associados a eosinofilia.

Doenças neoplásicas não hematológicas
Asma, rinite alérgica, dermatite atópica
Doenças imunológicas
Imunodeficiências (p. ex. síndrome hiper-IgE, síndrome de Omenn) Doenças autoimunes/idiopáticas (p. ex. doença inflamatória intestinal, sarcoidose, outras doenças do tecido conjuntivo)
Doenças eosinofílicas
Síndrome hipereosinofílica idiopática Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Síndrome de Churg-Strauss) Doenças gastrointestinais eosinofílicas

Tabela 5. Fármacos associados a eosinofilia.

Fármacos	Manifestações Clínicas Possíveis
Penicilinas; Cefalosporinas	Assintomático; nefrite intersticial; hepatite
GM-CSF (fatores estimulantes granulócitos); IL-2	Edema tecidos moles
Anti-inflamatórios não esteróides	Infiltrados pulmonares; nefrite intersticial; gastroenterocolite
Ranitidina	Miocardite
Tetraciclinas	Hepatite
Alopurinol; Fenitoína	Vasculite; DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Sulfassalazina, carbamazepina, hidroclorotiazida, ciclosporina, nevirapina	DRESS
Aspirina	Asma; pólipos nasais

Nos doentes que não cumprem critérios para referenciação muito prioritária ou prioritária devem ser excluídas causas secundárias de eosinofilia e pode ser apropriado realizar o seguinte estudo:

- Esfregaço de sangue periférico
- Marcadores inflamatórios - PCR e VS
- Perfil bioquímico renal e hepático
- Pesquisa de alergia/atopia
- Culturas de fezes para parasitas e se negativo ponderar tratamento empírico com desparasitante
- Radiografia do tórax

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Eosinofilia
- Presença de blastos ou formas imaturas mieloides no esfregaço de sangue periférico (suspeita de Leucemia Aguda)

Referenciação Prioritária:

- Leucocitose inexplicada >50 x10^9/L, sem critérios clínicos para Referenciação Muito Prioritária ou
- Eosinofilia >10 x10^9/L ou
- Eosinofilia >1.5 x10^9/L com lesão de órgão alvo (cardíaca, respiratória, gastrointestinal, neurológica)

Referenciação Normal:

- Eosinofilia persistente (>6 meses) e inexplicada:
- >1.5 x 10^9/L
- Excluída causa secundária (atopia, parasitas, fármacos, doença pulmonar eosinofílica, etc.)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):39-44.

2- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Approach to the patient with unexplained eosinophilia; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 6 - Linfopenia e Monocitopenia

Márcio Tavares e Filipa Iglésias

Para além dos neutrófilos, outros subtipos de glóbulos brancos podem estar diminuídos e causarem leucopenia. Estas alterações são menos frequentes mas podem ter significado clínico.

A Linfopenia no adulto é definida como:
Linfócitos <1 x10^9/L.

As causas de Linfopenia são várias e incluem: imunodeficiências primárias, infeções, doenças autoimunes, doenças neoplásicas e fármacos (Tabela 6).

Tabela 6. Causas de Linfopenia

Infeções
Víricas (p. ex. VIH, SARS-CoV-2, influenza, sarampo, hepatite)
Bacterianas (p. ex. tuberculose, brucelose)
Fúngicas (p. ex. histoplasmose)
Parasíticas (p. ex. malária)
Imunodeficiências congénitas
Iatrogénicas
Fármacos imunossupressores (p. ex. glucocorticoides, alemtuzumab, rituximab)
Quimioterapia (p. ex. fludarabina, cladribina)
Radioterapia
Doenças Sistémicas
Doenças autoimunes (p. ex. lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide, Síndrome Sjögren)
Neoplasias hematológicas / não hematológicas
Sarcoidose
Síndrome de Cushing
Outras
Etilismo
Desnutrição
Enteropatia perdedora de proteínas
Linfocitopenia CD4+ idiopática

Na ausência de uma causa óbvia após colheita da história clínica e realização do exame objetivo detalhado sugere-se a exclusão de infeção por VIH.

Na Linfopenia persistente (>4-6 semanas):
a. Se VIH negativo e presença de adenomegalias, esplenomegalia e/ou sintomas B (perda ponderal >10% em 6 meses, hipersudorese noturna e febre) sugere-se referenciação para uma consulta de Hematologia com a suspeita de um Síndrome Linfoproliferativo.
b. Se VIH negativo e ausência de adenomegalias, esplenomegalia e sintomas B sugere-se referenciação para uma consulta de Imunoalergologia para exclusão de uma Imunodeficiência Primária.
c. O envelhecimento também se pode associar a linfopenia. No idoso, principalmente acima dos 70 anos, se assintomático, a presença de linfopenia >0.5 x109/L não carece de investigação adicional.

A Monocitopenia no adulto é definida como:
Monócitos <0.2 x10^9/L.

Na presença de monocitopenia associada a esplenomegalia sugere-se:
- Realização de um esfregaço de sangue periférico para pesquisa de células em cabeleira.
- Referenciação para uma consulta de Hematologia com a suspeita diagnóstica de Tricoleucemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. Blood. 2014 Oct 9;124(15):2337-44.
2- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Approach to the adult with lymphocytosis or lymphocytopenia; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.
3- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 7 - Linfocitose

Filpa Iglésias e Márcio Tavares

A Linfocitose no adulto é definida como:
Linfócitos >4 x10⁹/L.
Na doença hematológica valoriza-se linfocitose quando linfócitos >5 x10⁹/L.

A linfocitose apresenta, maioritariamente, uma etiologia não hematológica:
- Reativa a infeções víricas (linfocitose transitória): mononucleose, CMV, rubéola, sarampo, hepatite, VIH (infeção primária), etc.
- Reativa a infeções bacterianas (linfocitose transitória): doença da arranhadela do gato (B*artonella henselae*), tosse convulsa (*Bordetella pertussis*), tuberculose, sífilis, brucelose, riquetsiose, etc.
- Reativa a infeções parasitárias (linfocitose transitória): babebiose, toxoplasmose
- Secundária a trauma major, cirurgias major, convulsões
- Secundária a doença autoimune (como a artrite reumatóide)
- Timoma
- Esplenectomia
- Hipertiroidismo
- Hábitos tabágicos (linfocitose B policlonal persistente)
- Secundária a fármacos (mais frequentes): alopurinol, carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, sulfasalazina, vancomicina, minociclina, dapsona, sulfametoxazol.

A deteção de linfocitose deve incitar a avaliação da causa subjacente. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem ser realizados. A história clínica deve incluir a avaliação de sintomas B (perda ponderal >10% em 6 meses, hipersudorese noturna e febre), de história de tabagismo, de episódios de lesão tecidular, da medicação habitual e de causas secundárias. O exame físico deve contemplar pesquisa ativa de esplenomegalia e linfadenopatias.
Nos doentes que não cumprem critérios para referenciação hematológica muito prioritária ou prioritária devem ser excluídas causas secundárias de linfocitose e pode ser apropriado realizar o seguinte estudo:

- Pesquisa de VIH, HCV (atc anti-HCV) e HBV (Ag HBs; atc anti-Hbc; atc anti-HBs)
- TSH e T4 Livre
- PCR e VS
- ANAs e FR
- Ecografia abdominal e radiografia de tórax

A orientação da linfocitose no adulto pode ser consultada na Figura 7.
Nas causas hematológicas, as leucemias e os linfomas podem cursar com linfocitose. Dentro destas patologias, a Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) é a patologia mais frequentemente associada a linfocitose. A LLC surge habitualmente acima dos 60 anos e, quando assintomática, não se trata de uma situação de referenciação urgente. Esta leucemia define-se por uma contagem dos linfócitos ≥5x10⁹/L, durante pelo menos 2 meses e que carece de confirmação de monoclonalidade, realizada em contexto hospitalar.
Perante linfocitose assintomática persistente a referenciação à consulta de hematologia deve incluir sempre a especificação do número absoluto de linfócitos, o tempo decorrido entre o primeiro e último hemogramas com linfocitose (idealmente espaçados no mínimo em 2 meses), a exclusão de causas não hematológicas e

as alterações identificadas no esfregaço de sangue periférico (por exemplo, a presença de linfócitos atípicos é sugestivo de infeção vírica, enquanto que a presença de sombras de Gumprecht ou blastos sugerem o diagnóstico de LLC e Leucemia Aguda, respetivamente).

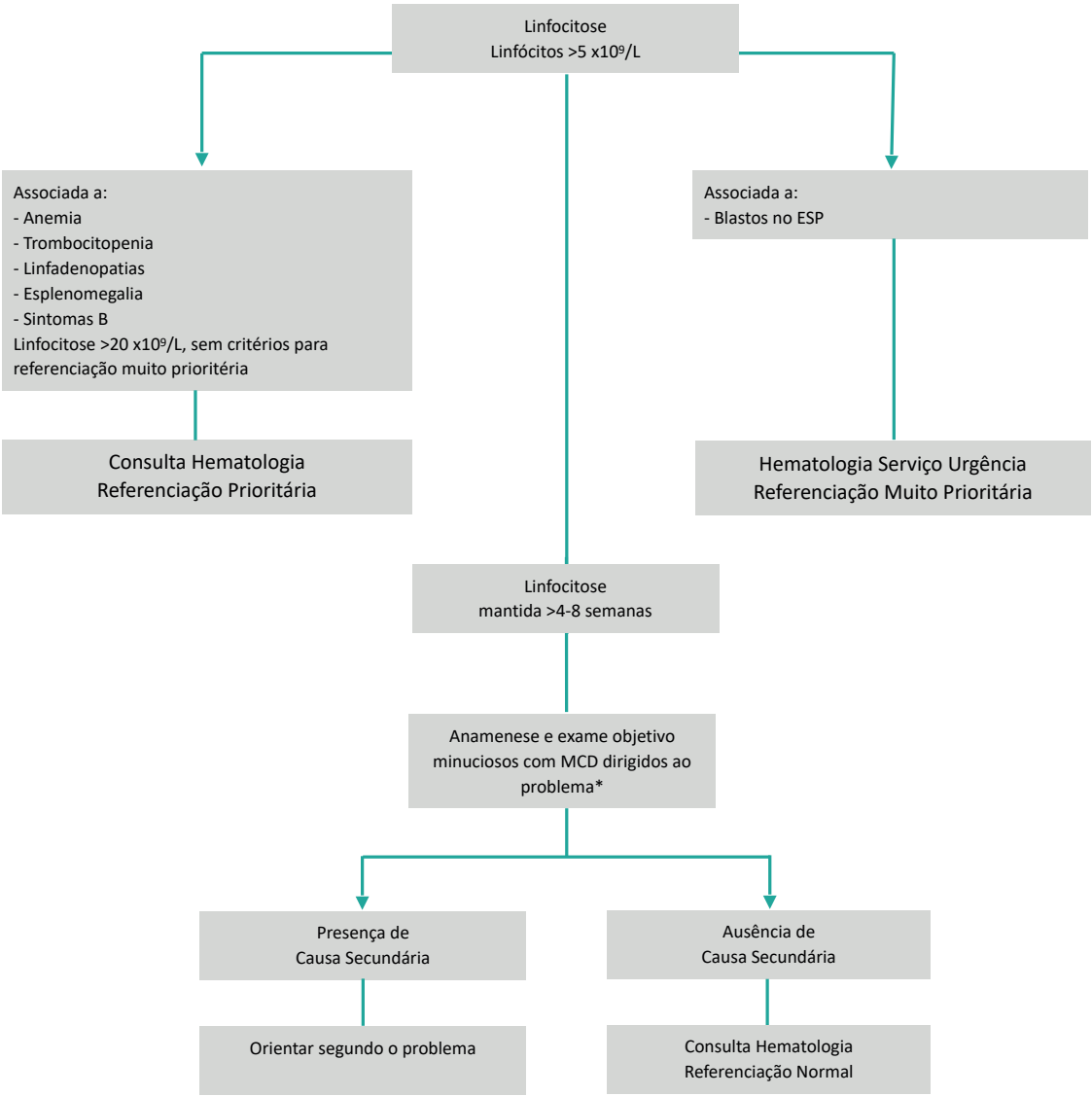


Figura 7. Algoritmo de atuação na Linfocitose.
Legenda: ESP - esfregaço de sangue periférico; MCD - meios complementares de diagnóstico.
*Ver texto.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Linfocitose
- Presença de blastos no esfregaço sangue periférico (suspeita de Leucemia Aguda)

Referenciação Prioritária:

- Linfocitose >50 x10^9/L, sem critérios clínicos para Referenciação Muito Prioritária
- Linfocitose associada a:
- Anemia
- Trombocitopenia
- Esplenomegalia
- Linfadenopatias
- Sintomas B (perda ponderal >10% em 6 meses, hipersudorese noturna e febre)

Referenciação Normal:

- Linfocitose ≥5 x10^9/L, sem critérios clínicos para Referenciação Prioritária:
- Confirmada em 2 hemogramas com 8 semanas de intervalo
- Após exclusão:
- Infeção, doença autoimune, patologia tiroideia, fármacos, etc.
- Tabagismo (linfocitose B policlonal persistente) - descontinuação dos hábitos tabágicos, se possível

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Devi A, Thielemans L, Ladikou EE, Nandra TK, Chevassut T. Lymphocytosis and chronic lymphocytic leukaemia: investigation and management. Clin Med (Lond). 2022 May;22(3):225-229.

2- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Approach to the adult with lymphocytosis or lymphocytopenia; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 8 - Trombocitopenia

Rita Pombal e Joana Ferraz Ribeiro

A Trombocitopenia no adulto é definida como:
Plaquetas <150 x10⁹/L.

A maioria dos doentes com contagens plaquetárias >50 x10⁹/L não apresenta manifestações hemorrágicas e o risco de hemorragia espontânea aumenta significativamente apenas quando plaquetas <30 x10⁹/L. Na Tabela 7 explanam-se os valores de contagem absoluta de plaquetas de referência para a realização de procedimentos invasivos e atividades físicas.
Existem diversas causas para a trombocitopenia (Tabela 8 e 9).

Tabela 7. Valores de referência para procedimentos invasivos e atividades físicas.

Contagem Plaquetária (células x10⁹/L)	Procedimento Invasivo	Atividade Física	Sinais	Outros
≥20	Aspirado medular		Petéquias surgem habitualmente quando <20 x109/L	<50 x10⁹/L referenciar para IHT para decisão de manutenção de terapêutica anti-coagulante ou anti-agregante
≥50	Endoscopia digestiva Extração dentária Cirurgia abdominal Cirurgia ortopédica Punção lombar	Viajar de avião Desportos de contacto	Equimoses surgem habitualmente quando <50 x10⁹/L	É seguro manter terapêutica anti-agregante ou anticoagulante
≥80	Anestesia epidural/ neuroaxial			
≥100	Restantes cirurgias oftalmológicas Neurocirurgia			

Legenda: IHT - imuno-hemoterapia.

Tabela 8. Causas de Trombocitopenia.

Trombocitopenia imune induzida por fármacos
Ver Tabela 9
Alimentos e Bebidas
Bebidas com quinina (água tónica)
Nozes
Chás de ervas
Infeções
VIH
Hepatite C e B
CMV
Vírus Epstein-Barr
Vírus varicela zoster
Helicobacter pylori
Parasitas intracelulares (como malária, babesiose)
Hiperesplenismo por doença hepática crónica
Etilismo crónico
Deficiências nutricionais (vitamina B12, ácido fólico)
Doenças autoimunes (como lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide)
Doença inflamatória intestinal
Patologia tiroideia
Doenças oncológicas não hematológicas
Causas Hematológicas
Púrpura trombocitopénica idiopática
Mielodisplasia (habitualmente com outras linhagem celulares afetadas)
Linfoma, Leucemia (habitualmente com outros sinais/sintomas presentes e outras alterações no esfregaço de sangue periférico, respetivamente)
Hemoglobinúria paroxística noturna
Microangiopatia trombótica
Síndrome antifosfolipídica
Anemia aplástica
Trombocitopenias hereditárias (como por exemplo a Síndrome Bernard-Soulier)

Tabela 9. Fármacos associados a Trombocitopenia

Fármacos
Abciximab
Aceclofenac
Ácido Valpróico
Alemtuzumab
Amiodarona
Aspirina
Atezolizumab
Aztreonam
Ampicilina
Antibióticos betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, flucloxacilina)
Bisoprolol
Carbamazepina
Ceftriaxona
Cetirizina
Cimetidina
Daptomicina
Dexametasona
Diazoxida
Diclofenac
Diltiazem
Durvalumab
Eptifibatide
Etambutol
Etosuximida
Exenatida
Felbamato
Fenitoína
Fluorouracilo
Furosemida
Haloperidol
Heparinas (trombocitopenia induzida pela heparina - pode causar trombose)
Ibuprofeno
Imunoglobulina humana endovenosa

Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide)
Ipilimumab
Irinotecano
Leucovorina
Levofloxacina
Linezolida
Mirtazapina
Naproxeno
Natalizumab
Nivolumab
Ondansetron
Oseltamivir
Oxaliplatina
Palonossetrom
Paracetamol
Pembrolizumab
Piperacilina
Pirazinamida
Quetiapina
Quinidina
Quinina
Rifampicina
Sinvastatina
Sulfonamidas
Suramina
Tacrolimus
Teicoplanina
Tirofiban
Trastuzumab
Trimetoprim-sulfametoxazol
Vacina COVID-19 (doença trombótica grave a carecer referenciação urgente)
Vacina Influenza (trivalente, inativada)
Vacina VASPR (vacina contra sarampo, parotidite e rubéola)
Vancomicina
Volanesorsen

Legenda: Fármacos apresentados por ordem alfabética. Os assinalados a negrito são os mais comumente associados a trombocitopenia.

A abordagem da trombocitopenia encontra-se esquematizada na Figura 8.
Nos doentes com trombocitopenia que não cumprem critérios de referenciação urgente, o estudo inicial deve incluir:

- Repetição do hemograma com anticoagulante não EDTA (presente nos tubos de hemograma), p. ex. colher hemograma em tubo de citrato: a normalização da contagem plaquetária sugere a presença de pseudotrombocitopenia (situação benigna que não exige referenciação)

- Esfregaço de sangue periférico: a presença de agregados plaquetários sugere a presença de pseudotrombocitopenia (situação benigna que não exige referenciação); a presença de plaquetas gigantes pode sugerir uma trombocitopenia hereditária; a presença de blastos ou formas imaturas mielóides faz-nos suspeitar de Leucemia Aguda; a presença de esquizócitos pode indicar uma anemia hemolítica microangiopática, etc.

A deteção de trombocitopenia com mais de dois meses de evolução (após exclusão de infeções agudas, hábitos alimentares, etílicos e medicação crónica) deve incitar a avaliação da causa subjacente. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem ser realizados. A história clínica deve incluir a avaliação de causas secundárias. O exame físico deve contemplar pesquisa ativa de esplenomegalia e linfadenopatias.
Nos doentes que não cumprem critérios para referenciação muito prioritária ou prioritária devem ser excluídas causas secundárias de trombocitopenia e pode ser apropriado realizar o seguinte estudo/orientação:

- Vitamina B12 e ácido fólico
- Parâmetros bioquímicos da função hepática
- Pesquisa de VIH, HCV (atc anti-HCV) e HBV (Ag HBs; atc anti-Hbc; atc anti-HBs)
- Pesquisa de *Helicobacter pylori* em doentes naive para terapêutica de erradicação (antigénio fecal)
- PCR e VS
- ANAs e FR
- TSH e T4 Livre
- Descontinuação dos hábitos etílicos
- Descontinuação de fármacos trombocitopénicos (sempre que o benefício seja superior ao risco; no caso de dúvida discutir com o hematologista)

A orientação da trombocitopenia no adulto pode ser consultada na Figura 8.

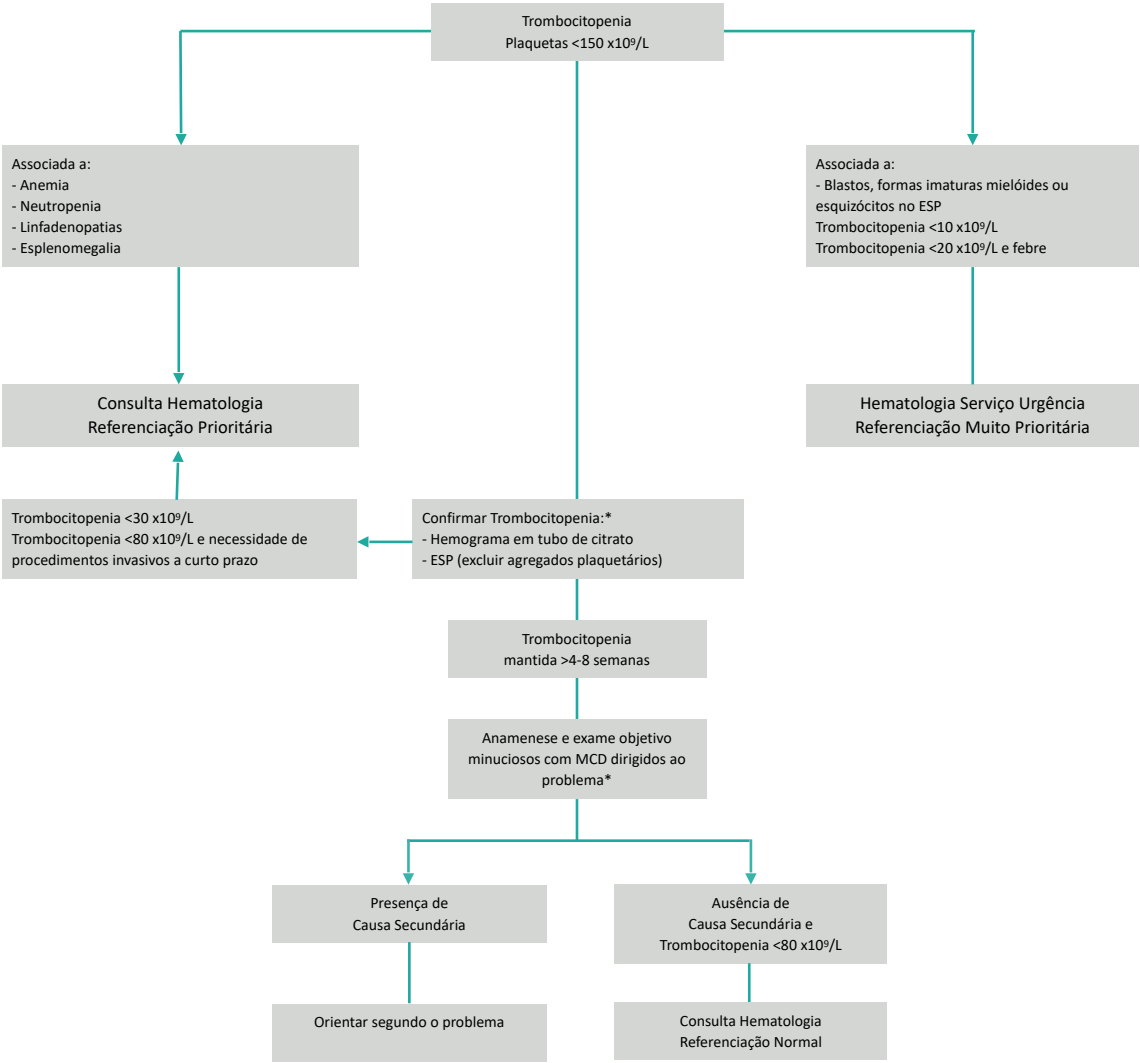


Figura 8. Algoritmo de atuação na Trombocitopenia.
Legenda: ESP - esfregaço de sangue periférico; MCD - meios complementares de diagnóstico.
*Ver texto.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Trombocitopenia
  - <10 x10⁹/L
  - <20 x10⁹/L e febre
- Trombocitopenia associada a:
  - Presença de blastos ou formas imaturas mielóides no esfregaço sangue periférico (suspeita de Leucemia Aguda)
  - Presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico (suspeita de anemia hemolítica micro-angiopática)

Referenciação Prioritária:

- Trombocitopenia <30 x10⁹/L
- Trombocitopenia associada a:
  - Anemia (Hb <10 g/dL) e/ou neutropenia (neutrófilos <1.5 x10⁹/L)
  - Esplenomegalia
  - Linfadenopatias
- Trombocitopenia <80 x10⁹/L e necessidade de procedimentos invasivos a curto prazo

Referenciação Normal:

- Trombocitopenia 30 - 80 x10⁹/L
  - Assintomáticos
  - Confirmada em 2 hemogramas com 4-8 semanas de intervalo, por observação de esfregaço de sangue periférico (ausência de agregados plaquetários) e repetição em tubo de citrato
  - Após exclusão:
  - Infeção (VIH, HCV, HBV, Hp), doença autoimune, alcoolismo, doença hepática crónica, défice vitamina B12 e ácido fólico, patologia tiroideia, fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Crickx E, Mahévas M, Michel M, Godeau B. Older adults and imune Thrombocytopenia: Considerations for the clinician. Clin Interv Aging. 2023 Jan 26;18;115-130.

2- Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. Br J Anaesth. 2019 Jan;122(1):19-31.

3- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 9 - Trombocitose

Marta Nunes e Márcio Tavares

A Trombocitose no adulto é definida como:
Plaquetas >450 x10^9/L.

A trombocitose resulta maioritariamente de uma causa secundária: infeção, inflamação, ferropenia ou neoplasia (Tabela 10). Contudo, também existem causas hematológicas como a trombocitemia essencial (Tabela 11). No caso da trombocitemia essencial, uma contagem plaquetária elevada pode associar-se, não só a um risco trombótico, mas também hemorrágico.

Tabela 10. Causas de trombocitose reativa.

Causas benignas
Esplenectomia ou asplenia funcional
Anemia/Hemorragia/Hemólise: ferropenia
Exercício físico vigoroso
Reações alérgicas
Após tratamento de défice de Vitamina B12
Após tratamento de púrpura trombocitopénica idiopática
Após tratamento de trombocitopenia induzida pelo álcool
Causas malignas
Cancro não hematológico
Doenças inflamatórias
Doença autoimune (p. ex. artrite reumatóide)
Vasculite
Doença inflamatória intestinal
Síndrome nefrótica
Lesão tecidular
Queimaduras
Enfarte agudo do miocárdio
Trauma major
Pancreatite aguda
Cirurgia major
Infeções
Tuberculose
Infeções víricas, fúngicas e bacterianas

Fármacos
Vincristina
Adrenalina
Glicocorticóides
Interleucina-1B
Ácido retinóico
Trombopoietina e agonistas dos recetores da trombopoietina

Tabela 11. Causas hematológicas de trombocitose.

Causas hematológicas
Doenças mieloproliferativas Trombocitemia essencial Policitemia vera Mielofibrose primária
Síndromes mielodisplásicos
Leucemias

A deteção de trombocitose deve incitar a avaliação da causa subjacente. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem ser realizados. A história clínica deve incluir a avaliação da medicação habitual e de causas secundárias. O exame físico deve contemplar pesquisa ativa de esplenomegalia.
Nos doentes que não cumprem critérios para referenciação muito prioritária ou prioritária devem ser excluídas causas secundárias de trombocitose e pode ser apropriado realizar o seguinte estudo:

- Ferritina e ST para pesquisar ferropenia: ferritina <50 ng/mL e/ou ST <30% (a trombocitose surge mais frequentemente quando ferritina <15 ng/mL)
- Pesquisa analítica de VIH, de HCV (atc anti-HCV) e HBV (Ag HBs; atc anti-Hbc; atc anti-HBs)
- PCR e VS
- ANAs e FR
- Ecografia abdominal (avaliação do baço)
- Colonoscopia (pesquisar doença inflamatória intestinal)
- Outros MCD necessários para excluir neoplasia oculta perante achados na história clínica e exame físico

A orientação da trombocitose no adulto pode ser consultada na Figura 9.

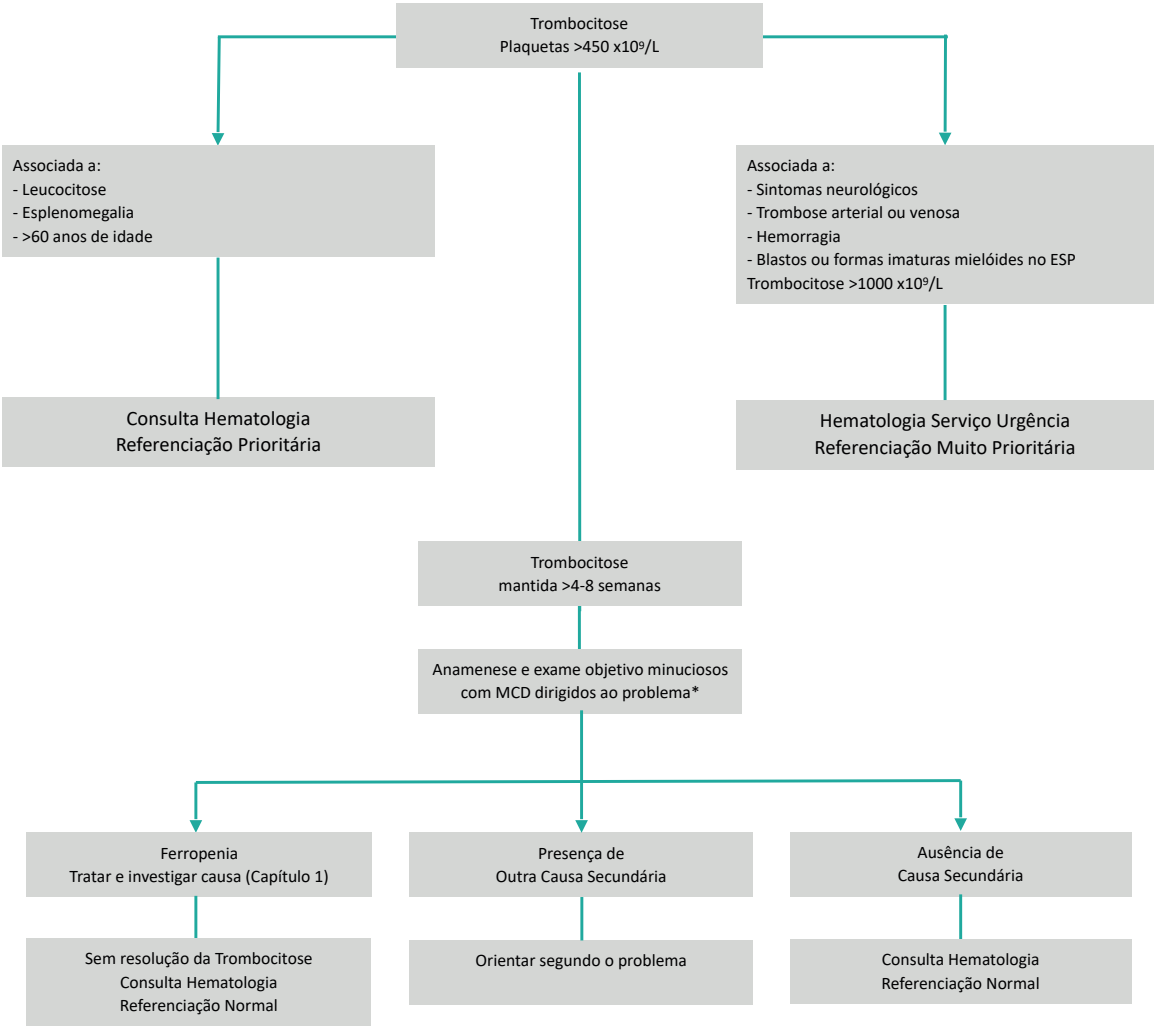


Figura 9. Algoritmo de atuação na Trombocitose.
Legenda: ESP - esfregaço de sangue periférico; MCD - meios complementares de diagnóstico.
*Ver texto.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Trombocitose >1.000 x10⁹/L
- Trombocitose 450-1.000 x10⁹/L associada a:
  - Sintomas neurológicos
  - Trombose arterial ou venosa
  - Hemorragia
  - Presença de blastos ou formas imaturas mielóides no esfregaço sangue periférico (suspeita de Leucemia Aguda)

Referenciação Prioritária:

- Trombocitose 450-1.000 x10⁹/L associada a:
  - Leucocitose >12 x10⁹/L
  - Esplenomegalia
  - >60 anos de idade

Referenciação Normal:

- Trombocitose isolada >450 x10⁹/L

- Confirmada em 2 hemogramas com 4-8 semanas de intervalo
- Após exclusão:
- Ferropenia (se após correção de ferropenia – ver Capítulo 1 – mantiver trombocitose referenciar a consulta de hematologia)
- Infeção (as plaquetas normalizam ≈2 semanas após infeção vírica aguda, mas podem persistir meses ou anos nas infeções crónicas)
- Neoplasia, doença autoimune, doença inflamatória intestinal, fármacos, exercício físico vigoroso, lesão tecidular
- Esplenectomia ou asplenia funcional

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Appleby N, Angelov D. Clinical and laboratory assessment of a patient with thrombocytosis. Br J Hosp Med (Lond). 2017 Oct 2;78(10):558-564.

2- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Approach to the patient with thrombocytosis; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 10 - Paraproteinemia

Margarida Moreira e Lídia Azevedo

A Paraproteinemia refere-se ao grupo de doenças caracterizadas pela proliferação desequilibrada de células produtoras de imunoglobulinas, resultando na produção excessiva de imunoglobulinas. As imunoglobulinas são proteínas que circulam no sangue, estando presentes no plasma.
Assim, a Paraproteinemia pode ser detetada através da eletroforese de proteínas séricas. Este exame laboratorial permite separar as proteínas presentes no plasma humano em diversas frações, de acordo com as suas respetivas cargas elétricas: albumina; α1; α2; β e γ (Figura 10). As imunoglobulinas pelas suas características "ocupam" a fração γ (gama), β (beta) e em menor quantidade a fração α2 (alfa 2).

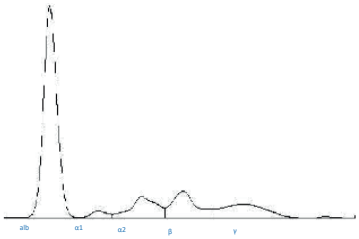
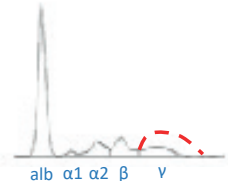
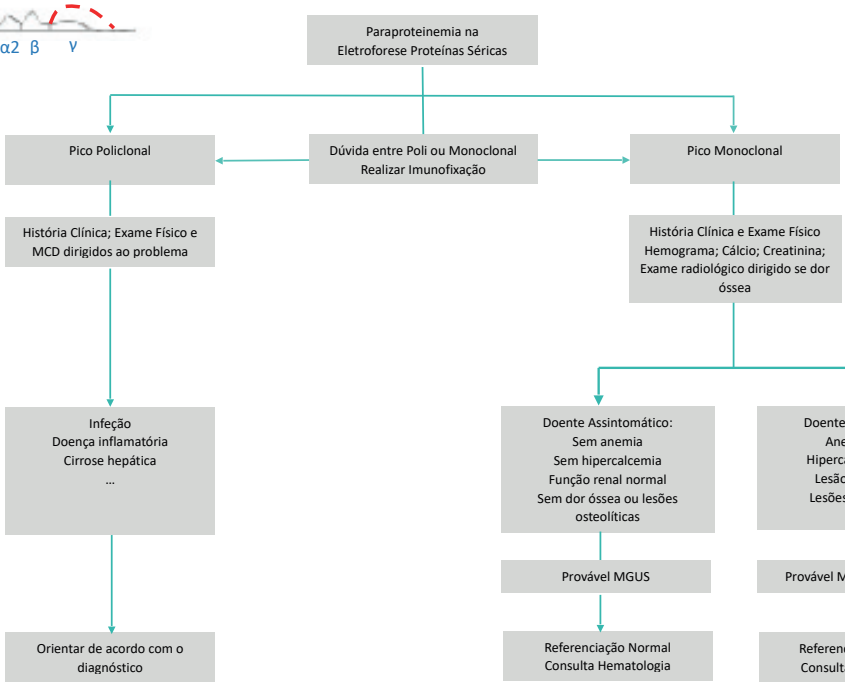
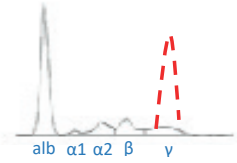


Figura 10. Representação esquemática de uma eletroforese de proteínas séricas normal.

A Paraproteinemia resulta então de uma produção excessiva de imunoglobulinas (proteínas), que pode ser Monoclonal ou Policlonal.
A Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS), o Mieloma Múltiplo e a Macroglobulinemia de Waldenström caracterizam-se pela produção de uma Proteína Monoclonal.
A presença de uma Gamopatia Policlonal não se associa a uma doença hematológica. Resulta habitualmente de uma reção inflamatória sistémica aguda ou crónica associada a: infeção; doença autoimune; doença inflamatória; cirrose hepática; défice de α1-antitripsina; etc.
Então, quando existe uma alteração na eletroforese de proteínas séricas ela só abrange as doenças hematológicas, quando se identifica um pico/banda Monoclonal (Figura 11).
Se houver dúvida sobre a mono ou a policlonalidade do pico/banda da eletroforese de proteínas séricas, deve ser solicitada imunofixação de proteínas séricas, exame designado no SClínico Cuidados de Saúde Primários como "caracterização de componentes monoclonais (imunofixação/imunosubtração)". Perante deteção de monoclonalidade deve-se seguir o braço esquerdo do algoritmo, se excluída monoclonalidade deve-se percorrer o braço direito do algoritmo (Figura 11).
Raramente pode ser detetado um achamento na curva da fração gama da eletroforese de proteínas séricas, sugerindo uma hipogamaglobulinemia. Neste caso, se existirem outras alterações como anemia, insuficiência renal, hipercalcemia, deve ser realizado um sedimento urinário e perante proteinúria, deve-se suspeitar de Mieloma Múltiplo e orientar para Hematologia. Há outras doenças que podem cursar com hipogamaglobulinemia, mas têm apresentação clínica diferente, como as imunodeficiências congénitas ou adquiridas, e devem ser orientadas para outras especialidades em função do diagnóstico.
A proteína de Bence Jones (fragmentos de imunoglobulina) pode ser detetada na eletroforese de proteínas urinárias, mas por rotina não se recomenda a sua pesquisa nos cuidados de saúde primários. No entanto, se realizado este exame e detetada proteína de Bence Jones deve-se orientar o doente para Hematologia, por suspeita de Mieloma Múltiplo.







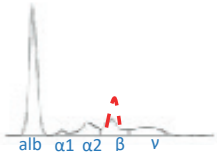


Figura 11. Algoritmo de atuação na Paraproteinemia.

Legenda: MCD - meios complementares de diagnóstico; MGUS - gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

A tracejado vermelho, encontram-se alguns exemplos de picos policlonais (braço direito do algoritmo) e monoclonais (braço esquerdo do algoritmo) na eletroforese de proteínas séricas.

Por este motivo, a referenciação para a Hematologia deve ser realizada se tiver sido identificada:

- Pico/Banda monoclonal na eletroforese de proteínas séricas ou na imunofixação e/ou
- Presença de proteína de Bence Jones na urina

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

Pico/Banda monoclonal e/ou proteína de Bence Jones associada a:

- Paraparésia/Compressão medular (habitualmente precedida uns dias antes por parestesias)
- Hipercalcemia sintomática (letargia, cansaço/astenia, confusão, obstipação, náuseas, anorexia, bradicardia, outras arritmias, etc.) e/ou Cálcio Total >14 mg/dL (3.5 mmol/L)
- Sintomas de Hiperviscosidade (letargia, cefaleias, trombose arterial: AVC, EAM, perda de visão)
- Insuficiência Renal Aguda (referenciação para Nefrologia)
- Anemia com indicação para suporte transfusional (ver Capítulo 1: Anemia - referenciação muito prioritária)

Referenciação Prioritária:

Pico/Banda monoclonal e/ou proteína de Bence Jones associada a:

- Anemia sem critérios para referenciação ao SU
- Lesões osteolíticas sem critérios para referenciação ao SU
- Lesão renal sem critérios para referenciação ao SU
- Hipercalcemia sem critérios para referenciação ao SU

Referenciação Normal:

- Doente assintomático com Gamopatia Monoclonal

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2019 Jun 6;133(23):2484-2494.

2- Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Guia do internista na consulta externa. 2019.

3- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

4- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 11 - Hiperferritinemia

Joana Ferraz Ribeiro e Rita Pombal

A Hiperferritinemia no adulto é definida como:
Ferritina sérica >300 ug/L nos homens
Ferritina sérica >200 ug/L nas mulheres

A Ferritina é uma proteína circulante envolvida no armazenamento de ferro, cujo valor aumenta proporcionalmente às reservas corporais de ferro. No entanto, a Ferritina também é um reagente de fase aguda, cujo valor pode aumentar, independentemente do nível de ferro, em distúrbios associados a inflamação, infeção e doença oncológica.
Quando a Hiperferritinemia se relaciona com uma verdadeira sobrecarga de ferro (Saturação de Transferrina ≥45%) ela resulta do aumento do aporte de ferro ou do aumento da sua absorção (Tabela 12). Como não existe um mecanismo fisiológico para eliminar o ferro em excesso, a sua acumulação pode levar à disfunção de diversos órgãos, nomeadamente, fígado, coração e glândulas endócrinas.
Quando a Hiperferritinemia se associa a Saturação de Transferrina <45% é improvável que exista uma verdadeira sobrecarga de ferro e devem ser avaliadas outras causas de elevação da ferritina: doença hepática/etilismo crónico; síndrome metabólica/obesidade/diabetes mellitus; doença autoimune/inflamatória; VIH; insuficiência cardíaca; doença oncológica.

Tabela 12. Causas de sobrecarga de ferro.

Causa	Mecanismo
Aumento do aporte de ferro	
Sobrecarga transfusional (doentes politransfundidos ≥10-15 unidades de glóbulos vermelhos apresentam risco de acumulação de ferro)	Iatrogénico
Consumo de polivitamínicos de venda livre ricos em ferro	Iatrogénico
Aumento da absorção	
Hemocromatose Hereditária (homozigotia HFE C282Y)	Redução da hepcidina
Hemocromatose Não- HFE por variants patogénicas que afetam a ferroportina (gene SLC40A1C), a hemojuvelina (gene HJV), hepcidina (gene HAMP) e o recetor 2 de transferrina (gene TFR2)	Alteração dos reguladores da absorção intestinal de ferro
Talassemia major ou intermedia	Eritropoiese ineficaz a condicionar supressão da hepcidina

Anemia sideroblástica; Anemia Diamond-Blackfan; Anemia diseritropoiética congénita	Eritropoiese ineficaz a condicionar supressão da hepcidina
Doença hepática crónica, especialmente doença hepática associada ao álcool, hepatite crónica e *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*	Não completamente compreendido: possível redução da produção de hepcidina?

A deteção de hiperferritinemia deve incitar a avaliação da causa subjacente. Uma história clínica detalhada e um exame físico completo devem ser realizados e deve-se avaliar/pesquisar:

- Saturação de Transferrina (ver Capítulo 1 - Anemia)
- Parâmetros de bioquímica hepática
- Ecografia abdominal
- Pesquisa analítica de VIH, de HCV (atc anti-HCV) e HBV (Ag HBs; atc anti-Hbc; atc anti-HBs)
- ANAs e FR
- PCR e VS
- Tensão arterial, índice de massa corporal, perímetro abdominal, colesterol HDL, triglicerídeos, glicose em jejum, HbA1c (pesquisa de Síndrome Metabólica)
- Creatinina, ureia, ionograma
- TSH, T4 Livre
- História clínica e exame físico para hábitos alcoólicos
- História clínica e exame físico para neoplasias sólidas (requisitar MCD de acordo com as alterações encontradas)
- História clínica e exame físico para doença hematológica (pesquisar adenomegalias, organomegalias e DHL)

A orientação da hiperferritinemia no adulto pode ser consultada na Figura 12.

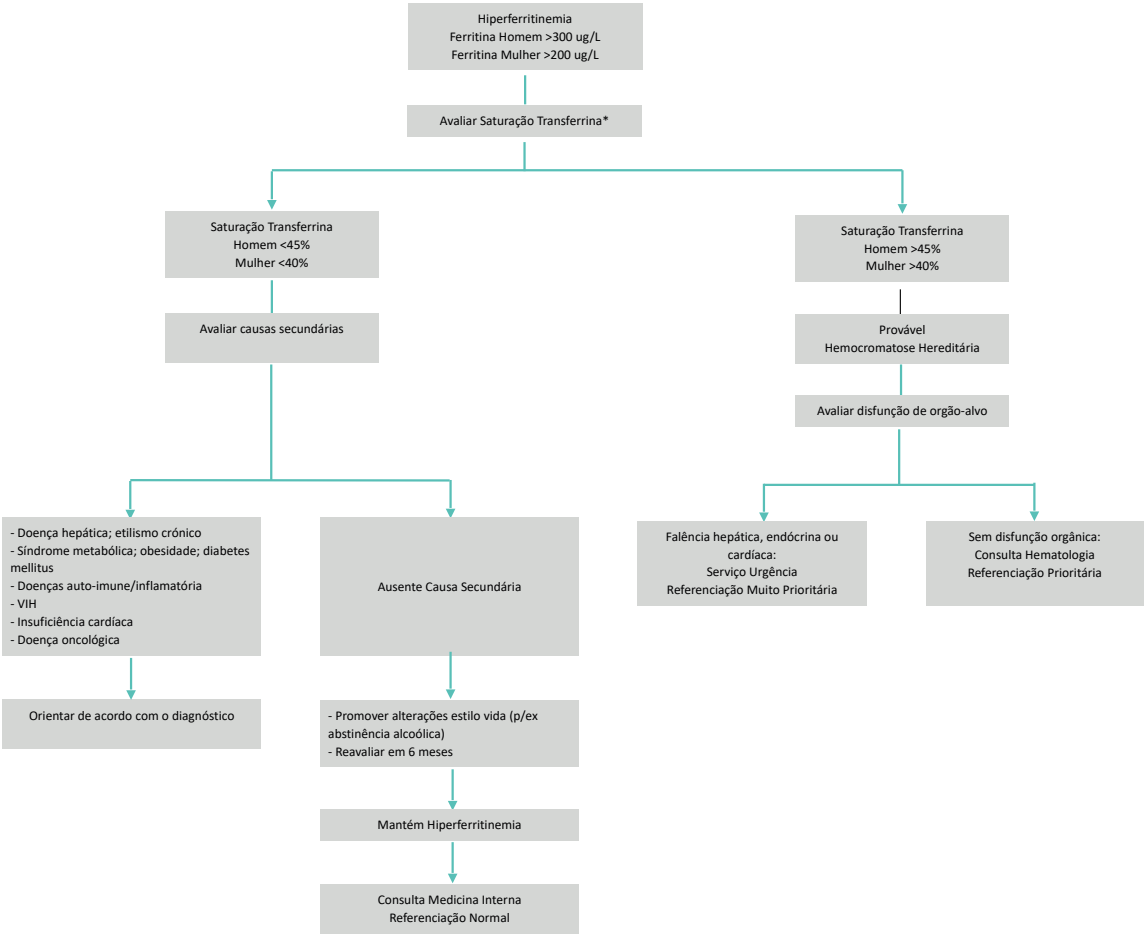


Figura 12. Algoritmo de atuação na Hiperferritinemia.

*Para saber como calcular a Saturação de Transferrina ver Capítulo 1.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Hiperferritinemia associada a falência orgânica (hepática, endócrina, cardíaca)

Referenciação Prioritária:

- Hiperferritinemia associada a ST >45% no homem ou ST >40% na mulher

Referenciação Normal:

- Hiperferritinemia na ausência de causa secundária e mantida 6 meses após alterações do estilo de vida: referenciar a Medicina Interna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Valenti L, Corradini E, Adams LA, Aigner E, Alqahtani S, Arrese M, et al. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. Nat Rev Endocrinol. 2023 May;19(5):299-310.

2- Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Guia do internista na consulta externa. 2019.

3- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

4- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Approach to the patient with suspected iron overload; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 12 - Linfadenopatia

Marta Gomes e Margarida Choupina

A linfadenopatia no adulto é definida como:
Gânglio linfático ≥1 cm de diâmetro.

A linfadenopatia pode ter várias causas: infeções, neoplasia (hematológica ou metastática), doenças granulomatosas, doenças reumatológicas e fármacos.
Na maioria das situações a história clínica e o exame objetivo conduzem a uma suspeita diagnóstica e os exames complementares são pedidos para a sua confirmação.
Uma possível abordagem clínica prática é orientar o estudo de acordo com o número de regiões ganglionares afetadas: linfadenopatia localizada versus generalizada (mais do que uma região ganglionar afetada).

Principais causas de Linfadenopatia Localizada:
- Cervical (drena couro cabeludo, cavidade oral, laringe e pescoço): infeção cutânea, abcesso dentário, infeção por CMV, mononucleose, tuberculose, toxoplasmose, neoplasias da cabeça e pescoço (orofaringe, nasofaringe, laringe, tireoide, esófago) e linfoma.
- Pré-auricular (drena conjuntiva, canal auditivo, região anterior e temporal do couro cabeludo): conjuntivite e infeção cutânea.
- Retroauricular (drena pavilhão auricular, ouvido externo, região parieto-temporal do couro cabeludo): infeção cutânea.
- Suboccipital (drena da região occipital do couro cabeludo): infeção cutânea.
- Supraclavicular (drena trato gastrointestinal, genitourinário, pulmões e mediastino) Direita: neoplasia maligna metastática do pulmão e esófago, linfoma; Esquerda: neoplasia metastática do estômago, bexiga, pâncreas, rim, ovário, testículo, próstata e linfoma (nódulo de Virchow).
- Axilar (drena membro superior, mama e tórax): doença da arranhadela do gato, infeções cutâneas, carcinoma de mama metastático, melanoma metastático e linfoma.
- Epitroclear (drena cúbito, antebraço e mão): mononucleose, infeção cutânea do antebraço e mão, sarcoidose, sífilis e linfoma.
- Inguinal (drena abdómen inferior, genitais, canal anal, membro inferior): infeção (habitualmente do membro inferior), doenças sexualmente transmissíveis (habitualmente com linfadenopatia inguinal bilateral: infeção por vírus herpes simplex, gonorreia, sífilis, cancro mole, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo), linfoma, neoplasia metastática do reto, ânus, pénis, vulva e cérvix.

Principais causas de Linfadenopatia Generalizada:

- Infeções:
    - Vírica: VIH, Epstein-Barr vírus (mononucleose infeciosa), CMV, adenovírus e herpes.
    - Bacteriana: micobactérias, *Streptococcus pyogenes*, sífilis secundária.
    - Parasitária: *Toxoplasma gondii*.
- Sarcoidose
- Lúpus eritematoso sistémico, dermatomiosite, artrite reumatóide
- Linfoma: diagnóstico sugestivo se linfadenopatia generalizada associada a esplenomegalia e/ou sintomas B (perda ponderal >10% em 6 meses, hipersudorese noturna, febre). A presença de uma DHL elevada neste contexto sugere a presença de um linfoma de alto grau.

- Fármacos (doença do soro-like): alopurinol, atenolol, captopril, carbamazepina, cefalosporinas, etosuximida, hidralazina, imatinib, lamotrigina, primidona, quinidina, penicilina, fenitoína, pirimetamina, sulfonamidas, sulindaco. A fenitoína pode causar linfadenopatia generalizada na ausência das manifestações características da doença do soro-like: febre, artralgias e rash.

Sugere-se estudo inicial orientado pelos dados obtidos da história clínica e do exame físico detalhados (Figura 13).
Num doente com uma linfadenopatia localizada, sem suspeita pela história clínica/exame objetivo de uma doença neoplásica e cuja etiologia não é identificada, é aceitável manter o doente em observação e realizar biópsia apenas se a linfadenopatia persistir 4 semanas após a primeira observação.
Num doente com linfadenopatia generalizada cuja etiologia não é identificável pela história clínica/exame objetivo, sugere-se a realização/exclusão de:

- Hemograma
- Função renal e hepática
- Cálcio
- Eletroforese de proteínas séricas
- Doseamento de imunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM)
- DHL
- PCR e VS
- Infeção por VIH, EBV, CMV, tuberculose, sífilis, hepatite B e C
- ANAs e FR
- Ecografia abdominal; Radiografia tórax

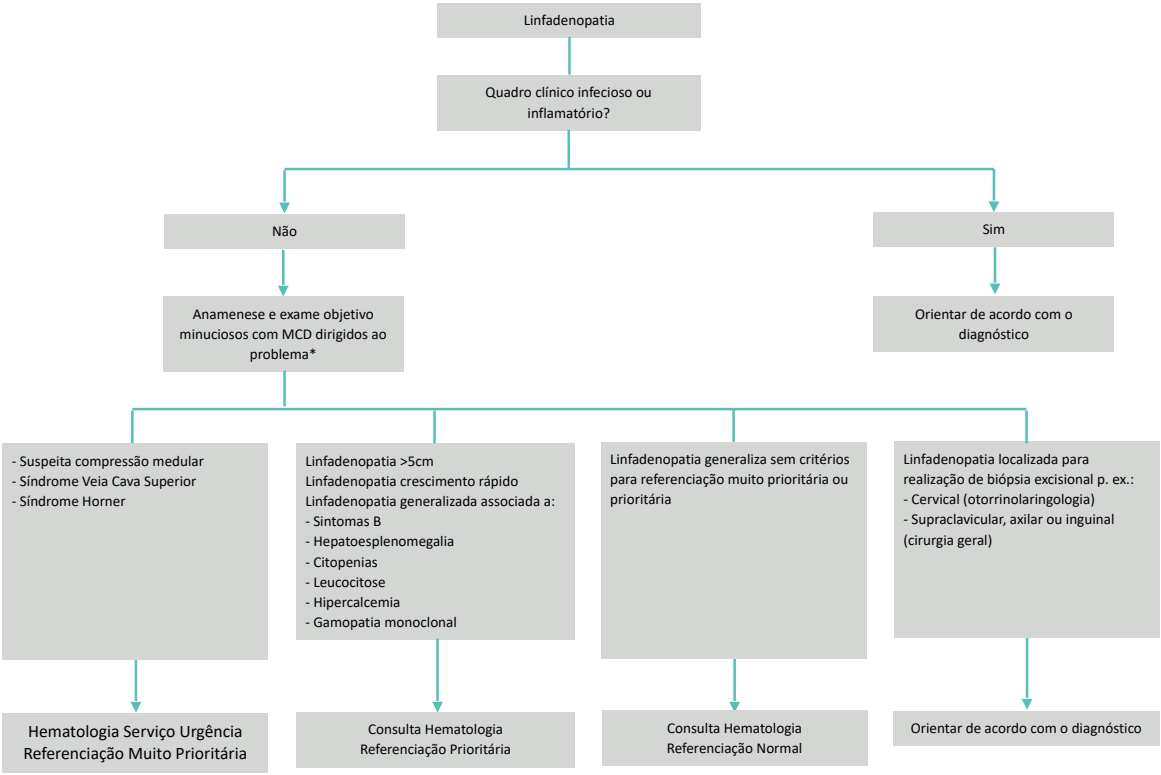


Figura 13. Algoritmo de atuação na Linfadenopatia.
Legenda: MCD - meios complementares de diagnóstico.
*Ver texto.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Suspeita de compressão medular ou síndrome da veia cava superior

Referenciação Prioritária:

- Linfadenopatia de grandes dimensões (>5 cm)
- Linfadenopatia de crescimento rápido
- Linfadenopatia generalizada associada a:
  - Sintomas B
  - Hepatoesplenomegalia
  - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia
  - Leucocitose
  - Hipercalcemia
  - Gamopatia monoclonal na eletroforese de proteínas séricas

Referenciação Normal:

Nos casos não urgentes e sem causa etiológica identificada deve ser realizada referenciação hospitalar para realização de biópsia excisional da linfadenopatia, sugerindo-se a seguinte orientação:

- Cervical (Otorrinolaringologia)
- Supraclavicular, axilar ou inguinal (Cirurgia Geral)
- Generalizada (Hematologia)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. Am Fam Physician. 2016 Dec 1;94(11):896-903.

2- Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Guia do internista na consulta externa. 2019.

3- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in adults; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 13 - Esplenomegalia

Marta Gomes e Filipa Iglésias

A Esplenomegalia no adulto é definida como:
Baço palpável ao exame objetivo ou ≥13 cm de comprimento em exame ecográfico.
Nota: o tamanho do baço aumenta com a altura (0.2 cm por cada 2.54 cm, a partir de 183 cm de altura).

A esplenomegalia pode ter várias causas (Tabela 13).

Tabela 13. Causas de esplenomegalia.

Congestivas
Cirrose
Insuficiência cardíaca
Trombose da veia porta, hepática ou esplénica
Infeciosas
Vírica: hepatite, EBV, CMV, VIH
Bacteriana: Salmonella, Brucella, tuberculose
Parasitológica: malária, esquistossomose, toxoplasmose, leishmaniose
Fúngica
Inflamatórias
Sarcoidose
Doença do soro-like
Lupus eritematoso sistémico
Artrite reumatóide (síndrome de Felty)
Infiltrativas
Amiloidose
Doença de Gaucher
Doença de Niemann-Pick
Outras doenças do armazenamento lisossomal
Histiocitose de Langerhans
Linfohistiocitose hemofagocítica
Hiperesplenismo
Anemias hemolíticas
Após utilização de fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF)
Malignas

Linfoma
Leucemia aguda ou crónica
Policitemia vera
Trombocitemia essencial
Mielofibrose primária
Mieloma múltiplo
Tumor esplénico primário
Tumor sólidos metastizados

Sugere-se estudo inicial orientado pelos dados obtidos da história clínica e do exame objetivo detalhados (Figura 14).
Num doente com esplenomegalia cuja etiologia não é identificável pela história clínica/exame objetivo, sugere-se a realização/exclusão de:

- Hemograma e esfregaço de sangue periférico
- Reticulócitos (se anemia), haptoglobina (se suspeita de anemia hemolítica)
- Avaliação da função renal
- Parâmetros da bioquímica hepática, bilirrubina total e indireta (obtida a partir da total e direta)
- DHL
- PCR e VS
- ANAs e FR
- Pesquisa de VIH, de HCV (atc anti-HCV) e HBV (Ag HBs; atc anti-Hbc; atc anti-HBs)
- Radiografia de tórax e ecografia abdominal
- Ecocardiograma transtorácico (se suspeita de patologia cardíaca)
- Eletroforese de proteínas séricas

Na esplenomegalia isolada <16 cm assintomática, pode manter-se o doente em vigilância e repetir o estudo imagiológico e os exames complementares de diagnóstico listados em cima em 6 meses. A persistência de esplenomegalia ou o aparecimento de sintomatologia, alterações ao exame objetivo ou alterações analíticas são indicação para referenciação a consulta hospitalar.

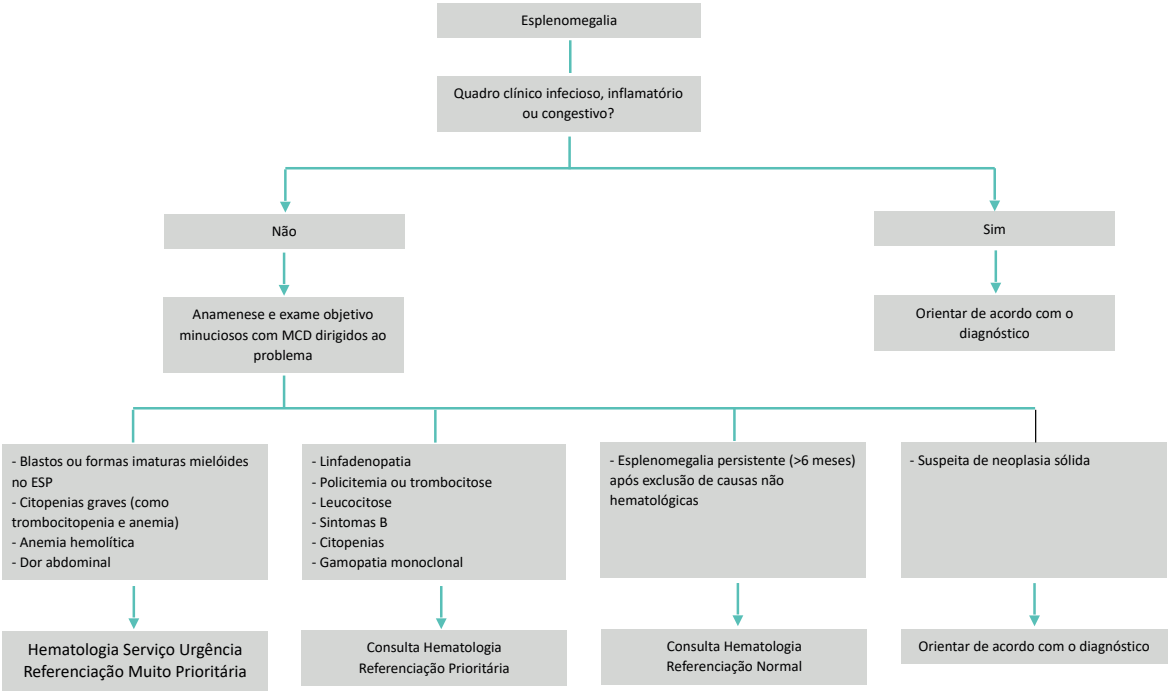


Figura 14. Algoritmo de atuação na Esplenomegalia.

Legenda: ESP - esfregaço de sangue periférico; MCD - meios complementares de diagnóstico.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Esplenomegalia associada a:
- Presença de blastos ou formas imaturas mielóides no esfregaço de sangue periférico (suspeita de leucemia aguda)
- Citopenias graves (sobretudo trombocitopenia e anemia - ver critérios de referenciação urgente nos respetivos capítulos)
- Anemia hemolítica
- Dor abdominal

Referenciação Prioritária:

- Esplenomegalia associada a:
- Linfadenopatia
- Policitemia ou trombocitose
- Leucocitose
- Sintomas B (perda ponderal >10% em 6 meses, hipersudorese noturna, febre)
- Citopenias
- Gamopatia monoclonal na eletroforese de proteínas séricas

Referenciação Normal:

- Esplenomegalia persistente (>6 meses) após exclusão de causas não hematológicas: infeção, doença hepática (cirrose/hipertensão portal), patologia cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva), doença autoimune, doença neoplásica não hematológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Aldulaimi S, Mendez AM. Splenomegaly: Diagnosis and Management in Adults. Am Fam Physician. 2021 Sep 1;104(3):271-276.

2- Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Guia do internista na consulta externa. 2019.

3- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Splenomegaly and other splenic disorders in adults; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Capítulo 14 - Distúrbios Tromboembólicos

Joana Ferraz Ribeiro e Rita Pombal

O tromboembolismo venoso (TEV), afeta um a dois adultos por 1.000 pessoas-ano na Europa. Além de ser um problema frequente, o TEV está associado a uma carga global de doença significativa, pelas suas complicações a longo prazo, como a síndrome pós-trombótica e o tromboembolismo pulmonar crónico. O TEV divide-se em trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP).
Os fatores de risco (FR) para TEV são variados e podem ser divididos em major ou minor (Tabela 14). Estes FR são importantes para se categorizar o TEV em espontâneo ou provocado.

Tabela 14. Fatores de risco de TEV.1

FATORES RISCO MAJOR	
PERSISTENTES	TRANSITÓRIOS
Cancro ativo	(3 meses anteriores ao diagnóstico de TEV)
	Cesariana
	Internamento por doença aguda >3 dias
	Cirurgia com anestesia geral >30 minutos
	Trauma ou fratura major
FATORES RISCO MINOR	
PERSISTENTES	TRANSITÓRIOS
Obesidade	(2 meses anteriores ao diagnóstico de TEV)
Residência em lar de idosos	Obesidade
Doença inflamatória crónica	Residência em lar de idosos
História familiar de TEV	Internamento por doença aguda <3 dias
	Alectuamento no domicílio ≥3 dias
	Cirurgia com anestesia geral <30 minutos
	Lesão do membro inferior com redução da mobilidade ≥3 dias
	Terapêutica com estrogénio
	Gravidez e puerpério
	Imobilização breve (p. ex. viagem >4 horas)
	Infeção
	Cateter venoso central
Nota: fatores de risco como trombofilia hereditária ou adquirida, idade avançada e género masculino não qualificam o evento como provocado, mas aumentam o risco de recorrência	

Nos doentes que clinicamente podem realizar o tratamento em ambulatório existem várias alternativas terapêuticas (Tabela 15). A escolha do fármaco deve ser ponderada caso a caso e deve-se aplicar redução de dose, sempre que necessário (consultar Resumo das Características do Medicamento do respetivo fármaco). A duração do tratamento abrange um intervalo de 3 a 6 meses. Na TVP distal do membro inferior (abaixo do joelho) associada a fatores de risco transitórios major, sem sinais/sintomas de síndrome pós-trombótica (dor, rubor, edema, hiperpigmentação cutânea) e no TEP subsegmentar associado a fatores de risco transitórios major é razoável realizar tratamento de 3 meses. Nas outras situações, há uma tendência preferencial pelos 6 meses de tratamento, ainda que esta decisão deva ser ponderada individualmente.

Tabela 15. Tratamento em ambulatório de TEV.

FÁRMACO	TRATAMENTO INICIAL (3 a 6 meses)	TRANSITÓRIOS Exemplos de redução de dose
Anticoagulantes orais diretos		
Apixabano	10 mg 12h/12h, durante 7 dias Depois 5 mg 12h/12h	Prevenção de TEV recorrente: 2,5 mg 12h/12h
Dabigatrano	Enoxaparina (1 mg/Kg 12h/12h, durante ≥5 dias) ou Tinzaparina (175 UI anti-Xa/Kg/dia, durante ≥5 dias) Depois 150 mg 12h/12h	≥80 anos ou verapamilo: 110 mg 12h/12h
Edoxabano	Enoxaparina (1 mg/Kg 12h/12h, durante ≥5 dias) ou Tinzaparina (175 UI anti-Xa/Kg/dia, durante ≥5 dias) Depois 60 mg/dia	ClCr 15-50 mL/min; ≤60 Kg ou ciclosporina, dronedarona, eritromicina, cetoconazol: 30 mg/dia
Rivaroxabano	15 mg 12/12h, durante 21 dias Depois 20 mg/dia	ClCr 15-49 mL/min: ponderar reduzir de 20 mg/dia para 15 mg/dia Prevenção de TEV recorrente: 10 mg/dia
HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR		
Enoxaparina	1 mg/Kg 12/12h 1,5 mg/Kg/dia	ClCr ≤30 mL/min: 1 mg/Kg/dia
Tinzaparina	175 UI anti-Xa/Kg/dia	
ANTAGONISTAS DA VITAMINA K		

Varfarina / Acenocumarol	Enoxaparina (1 mg/Kg 12/12h, durante ≥5 dias) ou Tinzaparina (175 UI anti-Xa/Kg/dia, durante ≥5 dias) Em sobreposição até INR terapêutico	

Após completar os 3-6 meses do tratamento inicial, a terapêutica anticoagulante pode ser descontinuada em pacientes com primeiro episódio de TEV provocado por fator de risco major transitório. Nos doentes com um segundo episódio de TEV espontâneo deve-se optar por tratamento anticoagulante por tempo indeterminado, enquanto o risco a longo prazo de TEV recorrente superar o risco a longo prazo de hemorragia grave (Figura 15). Estes riscos devem ser avaliados periodicamente, tendo em conta também a preferência do doente.
Nos doentes com TEV espontâneo deve ser excluída doença oncológica oculta, através de história clínica e exame físico minuciosos e rastreio oncológico adequado à idade do doente.
Nas restantes situações é prudente referenciar o doente a consulta de Imuno-Hemoterapia para:

- Avaliação da melhor opção e duração terapêutica, principalmente nos doentes com:

- Primeiro episódio de TEV espontâneo com <50 anos
- TEV associado a cancro
- TEV em localização atípica (veia mesentérica, portal, hepática, cerebral, membro superior)
- Episódio de TEV com apresentação ameaçadora da vida, por exemplo TEP com paragem cardiorrespiratória
- TEV sob terapêutica anticoagulante

- Avaliação da necessidade de pesquisa de Trombofilia Hereditária (Resistência à Proteína C ativada; Mutação do gene da Protrombina; Deficiência da Antitrombina; Deficiência da Proteína C; Deficiência da Proteína S) ou Trombofilia Adquirida (Síndrome Antifosfolipídica e/ou Doença Mieloproliferativa).

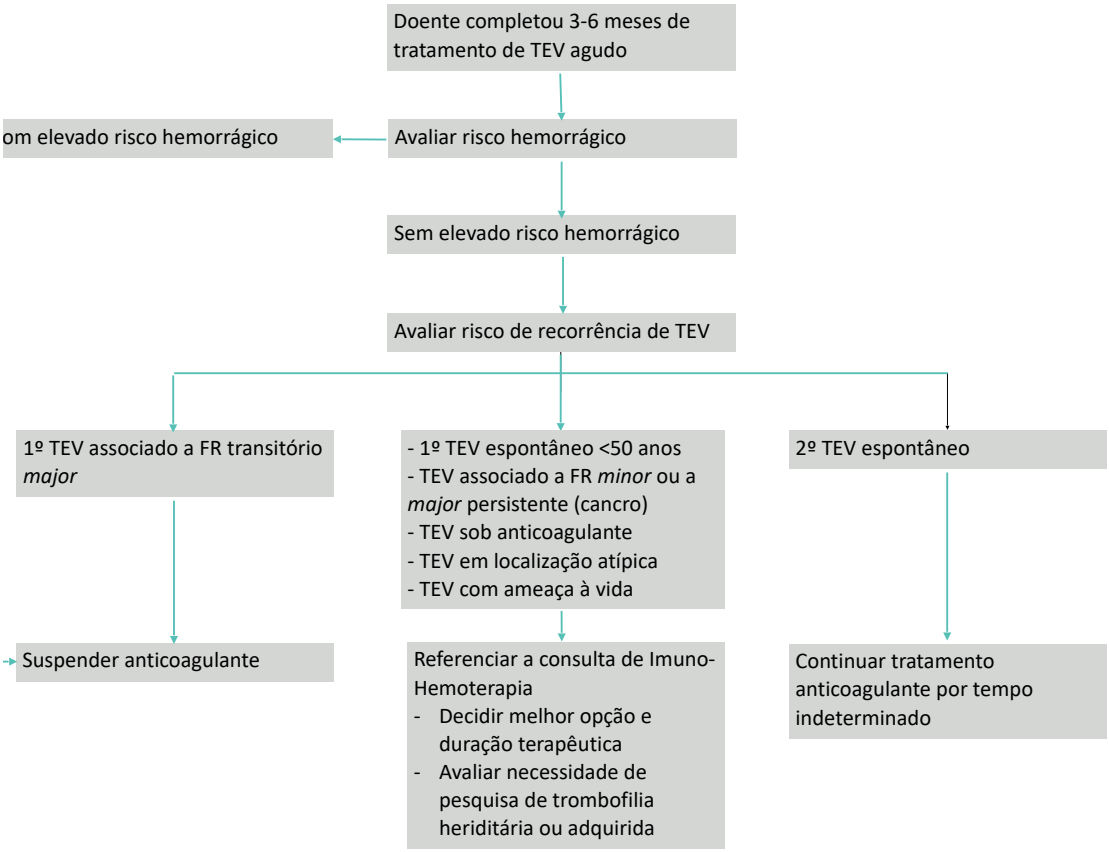


Figura 15. Algoritmo de decisão de tratamento de Tromboembolismo Venoso.

Nos adultos sem história pessoal de TEV a análise de risco-benefício é a favor da não realização do estudo de trombofilia.
No adulto sem história pessoal de TEV recomenda-se referenciação a consulta de Imuno-Hemoterapia para decisão de realização de rastreio de Trombofilia:

- Adulto <50 anos com história familiar de TEV (familiares diretos: pais, filhos ou irmãos), nunca previamente estudada:
  - Principalmente mulheres:
    - A terapêutica com estrogénios, por exemplo, contracetivo hormonal combinado e terapêutica hormonal de substituição são fatores de risco para TEV
    - A gravidez e puerpério são fatores de risco para TEV
- Adulto com familiar direto com trombofilia hereditária conhecida (Resistência à Proteína C ativada; Mutação do gene da Protrombina; Deficiência da Antitrombina; Deficiência da Proteína C; Deficiência da Proteína S).
  - Não se recomenda a realização deste tipo de estudo em idades prévias à puberdade.
- Mulher com antecedentes de morbilidade obstétrica, após exclusão de causa ginecológica, endocrinológica e fetal:
  - ≥2 perdas gestacionais documentadas por ecografia ou histologia ou
  - ≥3 mortes pré-fetais consecutivas (<10 semanas e 0 dias) ou
  - ≥3 mortes fetais precoces (10 semanas e 0 dias a 15 semanas e 6 dias) ou
  - ≥1 morte fetal (16 semanas e 0 dias a 34 semanas e 0 dias) ou
  - Pré-eclâmpsia com características graves (<34 semanas e 0 dias) com ou sem morte fetal ou
  - Insuficiência placentária com características graves (<34 semanas e 0 dias) com ou sem morte fetal
  - Nestas circunstâncias está recomendada a pesquisa de Trombofilia Adquirida (Síndrome Antifosfolipídica)

No adulto sem história pessoal de TEV, mas com história familiar de TEV positiva (familiares diretos: pais, filhos ou irmãos) já previamente estudada e sem identificação de uma variante específica de trombofilia (Resistência à Proteína C ativada; Mutação do gene da Protrombina; Deficiência da Antitrombina; Deficiência da Proteína C; Deficiência da Proteína S) não está recomenda a pesquisa de Trombofilia Hereditária.
No entanto, nestes casos deve-se considerar a história familiar positiva como FR para TEV e recomenda-se, principalmente naqueles com história familiar fortemente positiva (vários familiares diretos com TEV <50 anos) e com outros FR pessoais (p. ex. obesidade, doença inflamatória crónica), avaliação de necessidade de tromboprofilaxia (p. ex. enoxaparina 40 mg/dia) nas situações de risco, nomeadamente:
- Gravidez/puerpério
- Viagens >4h
- Doença com alectuamento
- Doença ortopédica com limitação da mobilidade
- Nestas utentes a escolha do método contracetivo e a opção de prescrição de terapêutica hormonal de substituição deverá ter em conta o aumento do risco de TEV.

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Suspeita de TEV agudo

Referenciação Prioritária:

- TEV agudo já diagnosticado e em tratamento associado a:
  - Primeiro episódio espontâneo com <50 anos (referenciar após exclusão de doença oncológica oculta, através de história clínica e exame físico minuciosos e rastreio oncológico adequado à idade do doente)
  - Cancro
  - Localização atípica (veia mesentérica, portal, hepática, cerebral, membro superior)
  - Apresentação ameaçadora da vida, por exemplo TEP com paragem cardiorrespiratória
  - Doente sob terapêutica anticoagulante

Referenciação Normal:

- Utente sem história pessoal de TEV, mas com:
  - <50 anos e história familiar de TEV (familiares diretos: pais, filhos ou irmãos), nunca previamente estudada
  - Familiar direto com trombofilia hereditária conhecida
- Mulher com antecedentes de morbilidade obstétrica, após exclusão de causa ginecológica, endocrinológica e fetal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost. 2016 Jul;14(7):1480-3.

2- Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):64-77.

3- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Hereditary thrombophilia testing in adults without VTE; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

4- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Antiphospholipid syndrome: Obstetric implications and management in pregnancy; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

5- Infomed [Internet]. Infarmed. Base de dados de medicamentos de uso humano; c2023 [cited 2023 Dez 02]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/.

Capítulo 15 - Distúrbios Hemorrágicos

Rita Pombal e Joana Ferraz Ribeiro

Os distúrbios hemorrágicos no adulto apresentam-se com uma clínica variável, abrangendo um amplo espectro de sinais e sintomas. Perante a suspeita de um distúrbio hemorrágico os doentes devem ser orientados para uma consulta de Imuno-Hemoterapia.

Sinais ou sintomas hemorrágicos a valorizar:

- Qualquer hematoma intramuscular ou hemartrose espontâneos
- Hematoma intramuscular ou hemartrose após trauma de baixo impacto (por exemplo, bater incidentalmente com o membro superior numa parede ou o membro inferior numa mesa)
- Hemorragia uterina anómala, nomeadamente cataménios abundantes:
    - Duração: ≥7 dias ou
    - Mudar penso higiénico ou tampão em <2h ou
    - Coágulo de dimensões superiores a moeda de 1 euro
- Equimoses
    - Espontâneas, >1cm e com ≥5 equimoses simultaneamente
- Epistáxis
    - >5/ano ou ≥1 episódio com duração >10 minutos, de difícil controlo, com necessidade de tratamento (tamponamento com ou sem cauterização)
- Hemorragia feridas incisas/cortes triviais (por exemplo, com faca de cozinha)
    - >5/ano ou ≥1 episódio com duração >10 minutos
- Gengivorragias
    - Duração >10 minutos
- Hemorragia após extração dentária
    - Dentista verbaliza sangramento superior ao esperado ou necessidade de regressar ao dentista e
    - História de hemorragia presente ≥25% dos procedimentos: 1 extração resultando em sangramento (100%); 2 extrações, 1 resultando em sangramento (50%); 3 extrações, 1 resultando em sangramento (33%); 4 extrações, 1 resultando em sangramento (25%)
- Hemorragia após cirurgia
    - Hemorragia maior do que esperado ou necessidade de reintervenção ou internamento prolongado pela hemorragia ou
    - Necessidade de suporte transfusional ou suplementação com ferro endovenoso pela hemorragia e
    - História de hemorragia presente ≥25% dos procedimentos: 1 procedimento resultando em sangramento (100%); 2 procedimentos, 1 resultando em sangramento (50%); 3 procedimentos, 1 resultando em sangramento (33%); 4 procedimentos, 1 resultando em sangramento (25%)
- Hemorragia após o parto
    - Necessidade de utilização de antifibrinolíticos ou
    - Necessidade de intervenção ou internamento prolongado pela hemorragia ou
    - Necessidade de suporte transfusional ou suplementação com ferro endovenoso pela hemorragia ou

- Hemorragia vaginal que se mantém >6 semanas após o parto (não explicada por infeção)

- Quando o mesmo doente apresenta vários sintomas hemorrágicos diferentes é mais provável que se trate de um verdadeiro distúrbio hemorrágico.

Perante sinais/sintomas hemorrágicos valorizáveis deve ser sempre avaliada/excluída (Figura 16):

- Trombocitopenia ou Trombocitose >1.000 x10^9/L (ver Capítulos 8 e 9: Trombocitopenia e Trombocitose)
- Doença hepática crónica/etilismo crónico
- Síndrome nefrótica
- Doença renal crónica
- Vasculite
- Púrpura senil ou púrpura de Bateman: o envelhecimento pode associar-se a sintomas hemorrágicos, principalmente acima dos 65 anos; surgem lesões (petéquias ou equimoses) habitualmente <2 cm, nas áreas fotoexpostas, como na região extensora das mãos e antebraços; a atrofia e fragilidade dos tecidos cutâneos e vasos sanguíneos está na origem desta entidade, que não carece de investigação adicional
- Patologia do endométrio, principalmente quando a única/principal queixa hemorrágica da doente se refere a hemorragia uterina anómala (ecografia endovaginal)
- Gengivite, principalmente quando a gengivorragia é a única/principal queixa hemorrágica do doente (recomendar uma boa higiene oral durante 4 a 6 semanas e reavaliar: escovar os dentes no mínimo duas vezes por dia com pasta dentífrica; usar fio dentário 1 a 2 vezes por dia; aplicar elixir oral 1 a 2 vezes por dia)
- Patologia da mucosa nasal, principalmente quando a epistáxis é a única/principal queixa hemorrágica do doente (excluir rinite alérgica, uso crónico de corticoterapia nasal, infeção do trato respiratório superior, etilismo crónico)
- Hipertensão arterial crónica não controlada principalmente quando a epistáxis é a única/principal queixa hemorrágica do doente
- Défice vitamina K: dietético, diminuição de absorção (como por exemplo, patologia obstrutiva do ducto colédoco, já que se trata de uma vitamina lipossolúvel), iatrogénico (fármacos, por exemplo, antibióticos beta-lactâmicos principalmente se tomados cronicamente)
- História familiar de distúrbios hemorrágicos em familiares de primeiro grau (pais, irmãos e filhos)
- Medicação crónica com fármacos potencialmente hemorrágicos (Tabela 16), sendo que a sua interrupção pode não estar clinicamente indicada.

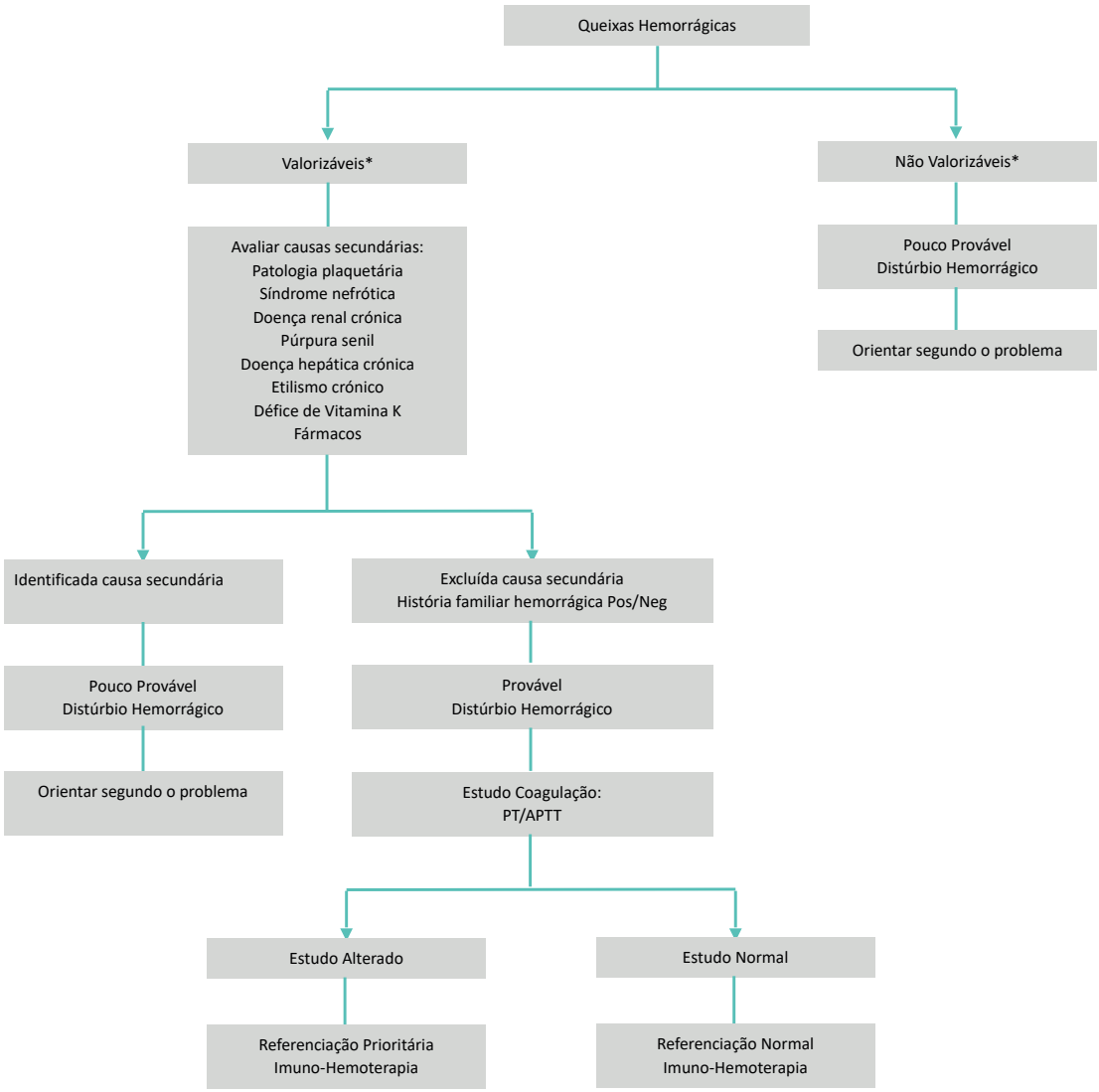


Figura 16. Algoritmo de orientação de queixas hemorrágicas.
Legenda: APTT - tempo de tromboplastina parcial ativado; Neg - negativa; Pos - positiva; PT - tempo de protrombina
*Ver texto

Tabela 16. Fármacos/Alimentos que potenciam o risco hemorrágico

Fármacos/Alimentos	Mecanismo
Anticoagulantes	Interferem na formação do coágulo (hemostase secundária)
Antiagregantes plaquetários	Interferem na função plaquetária (hemóstase primária)
Anti-inflamatórios não esteroides e aspirina	Interferem na função plaquetária (hemóstase primária)
Glicocorticoides	Interferem na integridade vascular
Antibióticos	Causam défice de vitamina K, particularmente se uso crónico Alguns interferem com a função plaquetária
Inibidores seletivos de recaptação da serotonina	Interferem na função plaquetária (hemóstase primária)
Álcool	Pode causar trombocitopenia por toxicidade medular direta A doença hepática crónica pode afetar a formação de coágulos e causar trombocitopenia
Vitamina E	Pode interferir com o metabolismo da vitamina K
Alho	Pode interferir com a função plaquetária
Chás de ervanárias	Podem interferir com a função plaquetária

Tendo-se avaliado/excluído as situações referidas em cima deve ser realizado um estudo da coagulação:

- Tempo de Protrombina (TP)
- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (APTT)

Deve-se avaliar, também, o impacto da hemorragia como causa de anemia:

- Hemograma
- Reticulócitos
- Ferritina
- Saturação de Transferrina (ver Capítulo 1 - Anemia)

QUANDO REFERENCIAR?

Referenciação Muito Prioritária (Serviço Urgência):

- Hemorragia associada a:
- Sangramento incontrolável
- Anemia grave com indicação para suporte transfusional:
- Hb <7 g/dL
- Hb <8 g/dL ou anemia sintomática, em doentes com patologia cardiovascular
- Outras citopenias graves (excluir leucemia promielocítica)

Referenciação Prioritária:

- Sinais/Sintomas hemorrágicos valorizáveis associados a:
- Anemia sem critérios para referenciação muito prioritária e/ou
- História familiar positiva de distúrbios hemorrágicos em familiares de primeiro grau (pais, irmãos e flihos) e/ou
- Alterações do estudo da coagulação (TP e /ou APTT)
- Após exclusão de outras causas (ver em cima)

Referenciação Normal:

- Sinais/Sintomas hemorrágicos valorizáveis crónicos:
- Após exclusão de outras causas (ver em cima)
- Mesmo com estudo da coagulação normal (há distúrbios hemorrágicos que podem apresentar PT e APTT normais)

Quando a Imuno-Hemoterapia estabelece o diagnóstico de um distúrbio hemorrágico o doente habitualmente passa a ser acompanhado num Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas. No entanto, há situações que devem merecer especial atenção nos Cuidados de Saúde Primários:

- Administração de fármacos que podem potenciar o risco hemorrágico basal do doente (Tabela 16); em caso de dúvida questionar o Centro de Referência de Coagulopatias, principalmente nas situações que implicam uso crónico/prolongado
- Optar por fármacos orais ou subcutâneos
- Se possível administrar vacinação por via subcutânea (vacinas que obrigam a administração intramuscular: hexa, penta e tetravalente; MenC; HPV; Tdpa - consultar Programa Nacional de Vacinação)
- Se a via intramuscular for a única opção possível, devem ser implementadas estas recomendações:
  - Realizar a administração de manhã (mais tempo para vigiar a formação de hematoma)
  - Utilizar agulha de 23 G (0,6mm x 25mm) ou mais fina
  - Aplicar gelo 5 minutos antes e após a injeção
  - Realizar pressão firme no local da injeção, sem friccionar, durante ≥5 minutos
  - Diminuir a mobilidade do membro inoculado durante 24 horas
  - Evitar anti-inflamatórios não esteroides no alívio da dor ou febre (optar por paracetamol)
  - Informar o doente do risco de hematoma

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- van Galen K, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, Fischer K, Noone D, Pollard D, et al; European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2021 Sep;27(5):837-847.

2- Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, et al; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost. 2010 Sep;8(9):2063-5.

3- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Approach to the adult with a suspected bleeding disorder; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

4- uptodate.com [Internet]. UpToDate®. Overview of vitamin K; c2024 [cited 2024 Jan 14]. Available from: https://www.uptodate.com.

Conclusão

Encontra-se aqui o primeiro Guia Prático de Hematologia para os Cuidados de Saúde Primários.
Pretende-se que seja uma ferramenta prática, útil, com aplicabilidade no dia-a-dia do Médico de Família.
Esperamos que este Guia possa ajudar a orientar os desafios hematológicos que possam surgir durante a consulta, segundo a melhor evidência científica disponível à data, tendo como objetivo final a melhoria da qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes hematológicos.

Grupo de Estudos de Hematologia

Abreviaturas

Ag: Antigénio
ANAs: Anticorpos anti-nucleares
APTT: Tempo de tromboplastina parcial ativado
Atc: Anticorpo
AVC: Acidente vascular cerebral
CMV: Citomegalovírus
COVID-19: Doença por coronavírus 2019
CTFF: Capacidade total de fixação do ferro
DHL: Desidrogenase láctica
EAM: Enfarte agudo do miocárdio
EBV: Epstein-Barr vírus (vírus da mononucleose)
EDTA: Ácido etilenodiamino tetra-acético
ESP: Esfregaço de sangue periférico
Ev: Endovenoso
FR: Fator reumatóide
Hb: Hemoglobina
HBV: Vírus da hepatite B
Hct: Hematócrito
HCV: Vírus da hepatite C
Hp: *Helicobacter pylori*
IgA: Imunoglobulina A
IgE: Imunoglobulina E
IgG: Imunoglobulina G
IgM: Imunoglobulina M
IHT: Imuno-hemoterapia
LLC: Leucemia linfocítica crónica
MCD: Meios complementares de diagnóstico
PCR: Proteína C reativa
RCM: Resumo das características do medicamento
SARS-CoV-2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
SGLT2: Cotransportador de sódio e glicose 2
ST: Saturação de Transferrina
SU: Serviço de urgência
TAC: Tomografia axial computorizada
TEV: Tromboembolismo venoso
TEP: Tromboembolismo pulmonar
TVP: Trombose venosa profunda
TP: Tempo de Protrombina
TSH: Hormona estimulante da tiróide
T4: Tiroxina
ULS: Unidade local de saúde
USF: Unidade de saúde familiar
VGM: Volume globular médio
VIH: Vírus da imunodeficiência humana
VS: Velocidade de sedimentação

apmgf

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

GEH

Grupo de Estudos de Hematologia

Rua Ivone Silva, nº 6, Edifício Arcis, 16º andar
1050-124 LISBOA – PORTUGAL
+351 217 615 250
APMGF@APMGF.PT