

Todos os investigadores envolvidos na tipagem de leucemias e linfomas são frequentemente chamados para dar sua opinião avalizada em quase todos os casos, mesmo naqueles casos que parecem facilmente classificáveis por citologia convencional. Além disso, a citometria de fluxo é fundamental para a distinção entre leucemia linfóide aguda imatura (ALL) e leucemia mielóide aguda (AML), subtipagem imunológica e predição de anormalidades biomoleculares cariotípicas, expressão de marcadores prognósticos, descoberta de moléculas potencialmente exploráveis como objetivo para imunoterapia (CD20, CD52, CD33), presença e quantificação do número de células na doença residual mínima, avaliação de clonalidade de células B e células T, entre muitas outras características passíveis de identificação por citometria de fluxo.

A estrutura mais acessível à citometria de fluxo é a superfície da célula, mas podemos avaliar também estruturas e antígenos intracitoplasmáticos e intranucleares. O que torna a membrana especial é a presença facilmente detectável de uma quantia enorme de diferentes proteínas de superfície que são usadas para várias funções como adesão, ligação de fatores de crescimento ou quimioquinas, adesão à fração Fc das imunoglobulinas ou complemento, atividade enzimática e transporte de íons. Por outro lado, a avaliação de antígenos intracelulares permite a identificação de diversas moléculas associadas a enzimas como a deoxinucleotidil transferase terminal (TdT), moléculas intermediárias, como a cadeia intracelular, proteínas tirosina-quinases, que são alvos potenciais de terapia por drogas como o imitinib, componentes de cascatas de sinalização, citocinas, moléculas ligadas a fenômenos citolíticos como as granzimas e a perfurina, moléculas associadas a apoptose como as caspases e proteínas do complexo Bcl, avaliação da perda do potencial de membrana das mitocôndrias, quantificação de compostos reativos derivados do oxigênio e da atividade de mieloperoxidase, entre muitas outras.

O artigo de Pereira *et al*, que relata a padronização de uma técnica de permeabilização celular com saponina, que permite alto grau de eficácia, precisão, reprodutibilidade e baixo custo, é de fundamental importância para todos os que trabalham com citometria de fluxo, tanto ao nível de pesquisa básica ou aplicada, quanto para utilização clínica no diagnóstico de diversas doenças hematológicas, entre as quais as leucemias e outras doenças proliferativas, como a síndrome hipereosinofílica idiopática, assim como no diagnóstico de diversas imunodeficiências primárias.

Referências Bibliográficas

1. Kaleem Z. Flow cytometric analysis of lymphomas: current status and usefulness. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(12):1850-8.
2. Dunphy CH. Applications of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1004-22.
3. Basso G, Buldini B, De Zen L, Orfao A. New methodologic approaches for immunophenotyping acute leukemias. *Haematologica.* 2001;86(7):675-92.
4. Campana D, Coustan-Smith E. Minimal residual disease studies by flow

- cytometry in acute leukemia. *Acta Haematol.* 2004;112(1-2):8-15.
5. Kappelmayer J, Simon A, Katona E, Szanto A, Nagy L, Kiss A, Kiss C, Muszbek L. Coagulation factor XIII-A. A flow cytometric intracellular marker in the classification of acute myeloid leukemias. *Thromb Haemost.* 2005;94(2):454-9.
6. Kiaii S, Choudhury A, Mozaffari F, Kimby E, Osterborg A, Mellstedt H. Signaling molecules and cytokine production in T cells of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): comparison of indolent and progressive disease. *Med Oncol.* 2005;22(3):291-302.
7. Lewis RE, Cruse JM, Pierce S, Lam J, Tadros Y. Surface and cytoplasmic immunoglobulin expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Exp Mol Pathol.* 2005;79(2):146-50.
8. Desplat V, Lagarde V, Belloc F, Chollet C, Leguay T, Pasquet JM, Praloran V, Mahon FX. Rapid detection of phosphotyrosine proteins by flow cytometric analysis in Bcr-Abl-positive cells. *Cytometry A.* 2004;62(1):35-45.
9. Paietta E. How to optimize multiparameter flow cytometry for leukaemia/lymphoma diagnosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(4):671-83.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 23/02/2007

Aceito: 17/04/2007

Médico responsável pelo Ambulatório de Manifestações Dermatológicas das Imunodeficiências Primárias – ADEE3003 e pesquisador associado ao Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiências – LIM56, Hospital das Clínicas da FM-USP.

Correspondência: Dewton de Moraes Vasconcelos.

E-mail: dmvascon@usp.br

Ferro endovenoso no tratamento da anemia ferropriva – seguro e eficaz

Intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia – its safety and effectiveness

Antonio Fabron Júnior

Na sociedade moderna, distúrbios no balanço do ferro são extremamente comuns. Diminuição da oferta de ferro na dieta ou, principalmente, condições que dificultam a absorção (gastrectomia, doenças inflamatórias crônicas intestinais) ou causam perda (menstruação, sangramento gastrointestinal) podem levar à deficiência de ferro. A anemia ferropriva, manifestação tardia da carência, surge quando as reservas de ferro do organismo esgotam-se em virtude do balanço negativo. Considerada um problema importante de saúde pública, a anemia ferropriva acomete aproximadamente 20% da população de países em desenvolvimento.¹

É importante enfatizar que, concomitante ao tratamento de reposição do ferro, é fundamental, sempre que possí-

vel, a identificação e a remoção da causa que levou ao quadro de ferropenia.

Embora o tratamento de escolha seja a reposição de ferro por via oral, existem vários fatores que podem limitar sua eficácia. A absorção insuficiente de ferro pelo intestino e, principalmente, os sintomas gastrintestinais, como dor epigástrica, náuseas, cólicas e diarreia, podem levar a uma baixa adesão e tolerância do paciente ao medicamento e, conseqüentemente a uma má resposta ao tratamento. Dessa forma, a reposição de ferro por via parenteral, principalmente por via endovenosa, pode ser uma ótima opção para os pacientes que comprovadamente não toleram ou não respondem ao tratamento oral. Utilizados desde os anos 80, por via endovenosa, os complexos de ferro-dextran apresentavam uma incidência elevada de reações adversas e complicações após administração, gerando, na época, temores quanto a este tipo de terapia.² Contudo, na década de 90, dois novos complexos, o gluconato férrico de sódio e, principalmente, o sacarato de hidróxido de ferro III, mostraram ser altamente eficazes com excelente tolerabilidade e toxicidade mínima, no tratamento endovenoso da deficiência de ferro.³

A deficiência de ferro é uma condição comum observada em pacientes com doença renal crônica (DRC). Essa deficiência ocorre devido à insuficiente absorção e mobilização do ferro e pela aumentada necessidade de ferro, quando agentes estimulantes da eritropoiese são administrados.⁴ Além disso, a deficiência de ferro é a causa mais comum da não responsividade a agentes estimulantes da eritropoiese na fase final de pacientes com DRC.⁵ Portanto, a correção da deficiência de ferro é necessária para otimizar o manejo da anemia em pacientes com DRC, potencializando a resposta à terapia com eritropoítina.⁶

Infusões endovenosas de gluconato férrico de sódio têm sido extensivamente usadas no tratamento de pacientes com anemia ferropriva submetidos à hemodiálise nos Estados Unidos. Utilizada num grande número de pacientes, essa terapia mostrou ser segura e eficaz na reposição de ferro e esteve associada a uma baixa incidência de efeitos adversos.⁶ Recentemente, foi demonstrado que a correção da deficiência de ferro em pacientes com DRC pode ser facilmente conseguida com a infusão endovenosa de sacarato de hidróxido de ferro III e mostrou-se ser mais efetiva que a suplementação oral.⁵

Neste fascículo é apresentado o artigo de Cançado DF e colaboradores – “Avaliação da eficácia do uso intravenoso de sacarato de hidróxido de ferro III no tratamento de pacientes adultos com anemia ferropriva”. Neste estudo, os autores avaliaram cinquenta pacientes adultos com anemia ferropriva que apresentavam intolerância e/ou resposta inadequada ao tratamento com ferro por via oral e/ou valor de hemoglobina inferior a 7 g/dl. Os pacientes receberam uma dose semanal de 200 mg de sacarato de hidróxido de ferro III diluído em 250 mL de soro fisiológico a 0,9% e administrado por via endovenosa durante trinta minutos.

O estudo de Cançado e colaboradores confirma o que é visto na prática, onde a maior causa de anemia ferropriva, na idade adulta é a perda de ferro, caracterizada por sangramento uterino anormal em mulheres, em idade reprodutiva (abaixo

dos 55 anos) e sangramento gastrintestinal ou má absorção de ferro, em homens.

Embora o regime de tratamento proposto, baseado em fórmula apropriada, tenha sido de uma infusão semanal, na dose de 200 mg de sacarato de hidróxido de ferro III, recentemente foi demonstrado que pacientes com anemia por deficiência de ferro, devido a sangramento gastrintestinal, toleram doses maiores de ferro endovenoso, tais como 500 mg de sacarato de hidróxido de ferro III /semana.⁷

A menor resposta ao tratamento nos pacientes do sexo feminino, 26/40 (65%), quando comparada com a resposta observada no sexo masculino, 9/10 (90%), poderia ser explicada pela manutenção do fator de perda durante as menstruações, o que não acontece nos pacientes do sexo masculino, cuja principal etiologia da anemia é a má absorção devida à gastrectomia sofrida por estes pacientes (70%).

Como visto pelos autores, também observamos frequentemente mulheres com quadros de menorragias, com conseqüente anemia ferropriva, de difícil resposta ao tratamento com a reposição de ferro por via oral, devido à manutenção da perda excessiva de sangue a cada ciclo menstrual e que poderiam se beneficiar da infusão endovenosa de ferro como tratamento clínico ou no preparo pré-operatório de eventual histerectomia. Nesta última situação, a reposição de ferro parenteral, endovenoso, nos dias que antecedem ao procedimento cirúrgico, pela rápida correção da hemoglobina circulante, poderia ser o tratamento de escolha, evitando-se a utilização de transfusões e seus possíveis riscos.

Num estudo feito com 27 pacientes que seriam submetidos à cirurgia de prótese ortopédica, o uso de ferro endovenoso melhorou os níveis de hemoglobina pré-operatória, reduzindo a necessidade de transfusão de unidades alogênicas de glóbulos vermelhos.⁸ Portanto, a reposição endovenosa de ferro parece ser também uma ótima opção de tratamento para pacientes com anemia ferropriva, que serão submetidos a cirurgias eletivas.

É importante lembrar que, embora a avaliação da eficácia do uso endovenoso de ferro, publicado neste fascículo, tenha sido feita em pacientes adultos com anemia ferropriva, a alta prevalência da deficiência de ferro e a intolerância ao uso de ferro oral tem levado pediatras a utilizar, cada vez com mais frequência, infusões endovenosas de ferro no tratamento de anemia ferropriva em crianças e adolescentes.

Concluindo, a reposição de ferro por via endovenosa pode ser uma opção segura e eficaz para os pacientes que comprovadamente não toleram ou não respondem ao tratamento com ferro oral. Além disso, a terapia endovenosa tem permitido evitar ou minimizar a possibilidade de uso de transfusões de glóbulos vermelhos.

Referências Bibliográficas

1. Reynoso-Gomez E, Salina-Rojas V, Lazo-Langner A. Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients. *Rev Invest Clin.* 2002;54(1):12-20.
2. Gandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:988-91.

3. Cook JD. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. *Hematology*. 2003;53-61.
4. Rastogi A, Nissenson AR. New approaches to the management of anemia of chronic kidney disease: Beyond Epopen and Infed. *Kidney Int Suppl*. 2006;(104):S14-6.
5. Horl WH. Iron therapy for renal anemia: how much needed, how much harmful? *Pediatr Nephrol*. 2007; [Epub ahead of print].
6. Michael B, Fishbane S, Coyne DW, Agarwal R, Warnock DG. Drug insight: Safety of intravenous iron supplementation with sodium ferric gluconate complex. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2(2):92-100.
7. Schroder O, Schorott M, Blumenstein I, Jahnel J, Dignass AU, Stein J. A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol*. 2004;42(8):663-7.
8. Bisbe E, Rodriguez C, Ruiz M, Saez M, Castillo J, Santiveri X. Preoperative use of intravenous iron: a new transfusional therapy. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2005;52(9):536-40.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor
 Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 10/03/2007
 Aceito: 10/03/2007

Professor assistente, Doutor da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina de Marília, Famema. Diretor técnico do Hemocentro da Famema.

Correspondência: Antonio Fabron Junior
 Rua Antonio Rossini, 555
 17513-380 – Marília-SP – Brasil
 Tel.: (14) 3402-1866
 E-mail: fabron@famema.br

Hemoterapia moderna, práticas antigas Modern hemotherapy, ancient practices

Ivan de Lucena Angulo

Coerente com a visão de que a medida dos riscos e dos benefícios do ato transfusional é a mais adequada forma para se indicar este procedimento, a busca do risco zero, apesar de utópica, é a que mais se aplica ao princípio do *primum non nocere*.¹ A hemoterapia moderna é multiprofissional e pressupõe um elevado nível de conhecimento, treinamento e experiência dos executores, de todas as categorias profissionais.² A participação, no Brasil, da enfermagem na hemoterapia ainda se dá de maneira tímida, restrita à seleção dos doadores, à coleta e aférese, porque o corporativismo médico tem impedido a ampliação de suas funções, ao contrário de outros países. No outro lado da cadeia transfusional, na hemoterapia hospitalar, encontram-se profissionais militantes marcados por excessos de atribuições, muitas vezes complexas e carregadas de procedimentos burocráticos. E, como mostraram os autores, com nível educacional insuficiente. Isto numa

época em que se fala a todo momento em educação continuada, ensino à distância, tecnologia da informação na educação e outros avanços.³

A gestão da qualidade pressupõe formação e educação contínua. De nada adianta produzir um produto com qualidade e entregá-lo nas mãos de pessoas despreparadas para o seu uso. O Brasil é campeão em acidentes do trabalho pela baixa educação dos trabalhadores. Não basta treinar, é preciso educar. A hemoterapia moderna é complexa, exige a presença de novos profissionais de enfermagem especializados, como o flebotomista, o especialista em aférese e o transfusionista. Este último, com conhecimentos básicos, porém sólidos, em imunohematologia, terapia transfusional e infusional, e sobre os aspectos clínicos das doenças, das reações transfusionais, seu diagnóstico e tratamento.⁴ A grande maioria das reações agudas é passível de prevenção. E a enfermagem, que acompanha o paciente em todos os momentos do ato transfusional, é a linha de frente na prevenção e no combate ao risco de reações. Os autores mostraram que, com procedimentos simples, mas não isentos de esforço, se conseguem resultados surpreendentes em termos de aprendizado. Resta adequar a parte material dos hospitais a estas condutas e exercícios de hemovigilância, para que possamos dizer que estão diminuindo os riscos, mas seguramente a iniciativa aqui apresentada é o primeiro passo para a melhoria contínua. Outros serão, sem dúvida, necessários. Tive a honra de participar como professor do treinamento dos profissionais citados no artigo de Ferreira *et al* sobre um tema que considero, na Hemoterapia, da mais alta relevância – as reações adversas e complicações transfusionais.

Referências Bibliográficas

1. Blood Transfusion Safety and Clinical Technology. The Clinical Use of Blood. World Health Organization, 2002, em http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Module_P.pdf, acesso em 17 de abril de 2007.
2. Angulo IL. Prática transfusional – normas para o Hospital de Base. HB Científica. 1998;5(1):70-84.
3. World Health Organization, em http://www.who.int/bloodsafety/education_training/en/, acesso em 17 de abril de 2007.
4. Shulman IA, Lohr K, Derdarian AK, Picukaric JM. Monitoring transfusionist practices: a strategy for improving transfusion safety. *Transfusion*. 1994;34(1)11.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor
 Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 22/04/2007
 Aceito: 22/04/2007

Médico, hematologista e hemoterapeuta do Centro Regional de Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP

Correspondência: Ivan de Lucena Angulo
 Rua Tenente Catão Roxo, 2501 – Monte Alegre
 14051-140 – Ribeirão Preto-SP
 Tel.: (16) 2101-9300
 E-mail: angulo@pegasus.fmrp.sup.br