

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

Ronaldo Rebellato Junior

As anemias megaloblásticas são causadas por vários defeitos na síntese do DNA que conduzem a um conjunto comum de anormalidades hematológicas da medula óssea e do sangue periférico. O termo “megaloblástico” se refere à anormalidade morfológica dos núcleos celulares que é prontamente reconhecível, mas de difícil descrição. Existem duas vitaminas, a vitamina B₁₂ e o ácido fólico, que são particularmente importantes para a maturação final dos eritrócitos. Ambas são essenciais à síntese de DNA, visto que cada uma delas, de maneira diferente, é necessária a formação de timidina-trisfosfato, uma das unidades essenciais do DNA. Por conseguinte, a deficiência de vitamina B₁₂, ou de ácido fólico, resulta em diminuição do DNA e, conseqüentemente, em falha da maturação e divisão nucleares. As células eritroblásticas da medula óssea, além de não conseguirem proliferar rapidamente, produzem eritrócitos maiores que o normal, denominados macrócitos.

Palavras-chave: Anemia. Maturação dos Eritrócitos. Macrócitos.

Introdução

As anemias megaloblásticas são causadas por defeitos na síntese do DNA que conduzem a um conjunto comum de anormalidades hematológicas da medula óssea e do sangue periférico. Não só as linhagens celulares eritrocitárias estão envolvidas, mas também as granulocitárias e megacariocitárias e uma pancitopenia pode-se desenvolver. O reconhecimento da anemia megaloblástica é importante porque duas de suas causas mais comuns, a deficiência de cobalamina (vitamina B₁₂) e a deficiência de folato, são completamente corrigidas com a terapia apropriada. O reconhecimento da deficiência de cobalamina é de especial importância, porque também causa uma grande variedade de anormalidades neurológicas e psiquiátricas que podem ser evitadas ou

revertidas, se o diagnóstico for feito num estágio precoce.

A principal função dos eritrócitos, também conhecidos como hemácias, consiste em transportar a hemoglobina que, por sua vez, transporta o oxigênio dos pulmões para os tecidos. Quando livre no plasma do ser humano, cerca de 3% extravasam, através da membrana capilar, para os espaços teciduais, ou através da membrana glomerular do rim para o filtrado glomerular, toda vez que o sangue passa pelos capilares. Por conseguinte, para que a hemoglobina permaneça na corrente sanguínea, ela deve existir no interior dos eritrócitos. Os eritrócitos normais são discos bicôncavos com diâmetro médio de cerca de 7,8 micrômetros e espessura de 2,5 micrômetros, em sua área mais espessa, e de 1 micrômetro ou menos no

centro. O volume médio dos eritrócitos é de 90 a 95 micrômetros cúbicos.

Os eritrócitos têm a capacidade de concentrar a hemoglobina, no líquido celular, até cerca de 34 g/dl de células. A concentração não ultrapassa esse valor, visto que se trata de um limite metabólico do mecanismo celular de formação da hemoglobina. Além disso, nos indivíduos normais, a percentagem de hemoglobina em cada eritrócito está, quase sempre, próxima ao nível máximo.

Produção dos Eritrócitos

Nas primeiras semanas da vida embrionária, o saco vitelino produz eritrócitos nucleados e primitivos. Durante o segundo trimestre de gestação, o fígado passa a constituir o principal órgão de produção dos eritrócitos, embora número razoável também seja produzido pelo baço e pelos linfonodos. A seguir, durante o último mês da gestação e após o nascimento, os eritrócitos são produzidos, exclusivamente, na medula óssea. A medula óssea de praticamente todos os ossos produz eritrócitos até os 5 anos de idade; entretanto, a medula dos ossos longos, à exceção da porção proximal do úmero e da tíbia, torna-se muito gordurosa e deixa de produzir eritrócitos em torno dos 20 anos de idade. Depois dessa idade, os eritrócitos são, em sua maioria, produzidos na medula óssea dos ossos membranosos, como vértebras, esterno, costelas e ílio. Mesmo nesses ossos, a medula fica menos produtiva com o avançar da idade.

Maturação dos Eritrócitos – Necessidade de Vitamina B₁₂ e de Ácido Fólico

Devido à contínua necessidade de reposição dos eritrócitos, as células eritropoiéticas da medula óssea estão entre as células de mais rápido crescimento e reprodução de todo o corpo. Por conseguinte, como seria de se esperar, sua maturação e velocidade de produção são acentuadamente afetadas pelo estado nutricional do indivíduo.

Existem duas vitaminas, a vitamina B₁₂ e o ácido fólico, que são particularmente importantes para a maturação final dos eritrócitos. Ambas são essenciais à síntese de DNA, visto que cada uma delas, de maneira diferente, é necessária para a formação de timidina-trifosfato, uma das unidades essenciais do DNA. Por conseguinte, a deficiência de vitamina B₁₂, ou de ácido fólico, resulta em diminuição do DNA e, conseqüentemente, em falha da maturação e divisão nucleares. As células eritroblásticas da medula óssea, além de não conseguirem proliferar rapidamente, produzem eritrócitos maiores que o normal, denominados macrócitos. O macrócito tem membrana frágil e, em lugar do disco bicôncavo habitual, exhibe, freqüentemente, forma irregular, grande e oval.

Essas células, formadas deficientemente, após penetrarem no sangue circulante, são capazes de transportar normalmente o oxigênio, porém sua fragilidade resulta em sobrevivência curta, de metade a um terço da normal. Por conseguinte, diz-se que a

deficiência de vitamina B₁₂, ou de ácido fólico, provoca falha de maturação no processo de eritropoiese.

A causa das células anormais parece ser a seguinte: a incapacidade das células de sintetizar quantidades adequadas de DNA, resulta em reprodução lenta dessas células. Devido às anormalidades do DNA, os componentes estruturais da membrana celular e do citoesqueleto também estão mal formados, resultando em formas anormais e, sobretudo, em acentuado aumento da fragilidade da membrana celular.

Maturação Anormal Causada pela Deficiência na Absorção de Vitamina B₁₂ – Anemia Perniciosa.

Causa comum de maturação anormal consiste na mal absorção da vitamina B₁₂ pelo trato gastrointestinal. Esse defeito é observado freqüentemente na anemia perniciosa, em que a anormalidade básica da doença consiste na atrofia da mucosa gástrica, que é incapaz de produzir as secreções gástricas normais. As células parietais das glândulas gástricas secretam uma glicoproteína, denominada fator intrínseco, que se combina com a vitamina B₁₂ dos alimentos, tornando-a disponível para absorção no intestino. O processo ocorre da seguinte maneira: (1) o fator intrínseco liga-se fortemente à vitamina B₁₂. Nesse estado ligado, a vitamina B₁₂ está protegida da digestão pelas enzimas gastrintestinais. (2) Ainda no estado ligado, o fator intrínseco liga-se a sítios receptores específicos na membrana da borda em escova das células mucosas

no íleo. (3) A vitamina B₁₂ é transportada para o sangue nas próximas horas, através do processo de pinocitose, que transporta tanto o fator intrínseco quanto a vitamina através da membrana.

Por conseguinte, a ausência de fator intrínseco resulta em perda de grande parte da vitamina, devido à ação das enzimas digestivas no intestino e à sua absorção deficiente.

Uma vez absorvida pelo trato gastrintestinal, a vitamina B₁₂ é armazenada em grande quantidade no fígado e, a seguir, liberada lentamente, de acordo com as necessidades, para a medula óssea e outros tecidos do organismo. A quantidade mínima de vitamina B₁₂ necessária a cada dias para manter a maturação normal dos eritrócitos é de apenas 1 a 3 microgramas, e a reserva normal da vitamina no fígado e em outros tecidos é de cerca de 1.000 vezes essa quantidade. Por conseguinte, são necessários 3 a 4 anos de absorção deficiente de vitamina B₁₂ para causar anemia por falha de maturação.

Maturação Anormal Causada pela Deficiência de Ácido Fólico (Ácido Pteroilglutâmico).

O ácido fólico é constituinte normal dos vegetais verdes, de algumas frutas, do fígado e de outras carnes. Todavia, é facilmente destruído durante o cozimento. Além disso, os indivíduos com anormalidades da absorção gastrintestinal, como a doença do intestino delgado, de ocorrência freqüente, denominada *spru*, muitas

vezes apresentam grande dificuldade na absorção de ácido fólico e de vitamina B₁₂. Por conseguinte, em muitas situações de maturação anormal, a causa consiste na deficiência da absorção intestinal de ácido fólico e de vitamina B₁₂.

Com base nessa discussão sobre a vitamina B₁₂, o ácido fólico e o fator intrínseco da mucosa gástrica, pode-se compreender facilmente que a perda de qualquer um desses fatores pode levar à reprodução lenta dos eritroblastos na medula óssea. Como conseqüência, essas células crescem excessivamente e assumem formas bizarras, denominadas *megaloblastos*. Por conseguinte, a atrofia da mucosa gástrica, como a que ocorre na *anemia perniciosa*, ou a perda do estômago, em decorrência de gastrectomia total, podem levar ao desenvolvimento de anemia megaloblástica. Além disso, os pacientes portadores de spru intestinal, nos quais o ácido fólico, a vitamina B₁₂ e outros compostos da vitamina B são inadequadamente absorvidos, muitas vezes desenvolvem anemia megaloblástica. Como os eritroblastos não conseguem proliferar rápido o suficiente para formar número normal de eritrócitos, as células produzidas são, em sua maioria, de grande tamanho, com formas bizarras e membranas frágeis. Essas células facilmente se rompem, de modo que o indivíduo necessita, com urgência, de quantidade adequada de eritrócitos.

Etiologia

As quatro principais categorias etiológicas de anemia megaloblástica

são: (1) deficiência de cobalamina, (2) deficiência de folato, (3) fármacos e (4) outras, que incluem raras deficiências de enzimas e distúrbios idiopáticos. A etiologia da deficiência de cobalamina pode ser subdividida em ingestão diminuída, comprometimento da absorção ou utilização comprometida das vitaminas. A deficiência de folato também pode ser causada pela ingestão diminuída, pelo comprometimento da absorção devido à utilização prejudicada e, além disso, por inúmeras condições associadas a uma necessidade maior ou perda aumentada de ácido fólico. Os fármacos que causam a megaloblastose podem ser classificados como aqueles que são antagonistas da purina e da pirimidina e aqueles que inibem algum outro aspecto da síntese do DNA. A categoria “outras” inclui defeitos enzimáticos e alguns casos de síndrome mielodisplásica e leucemia aguda.

É importante determinar a etiologia correta da anemia megaloblástica. Por exemplo, se um paciente com deficiência de cobalamina for diagnosticado erroneamente como tendo uma síndrome mielodisplásica, ou uso da quimioterapia para essa condição pode resultar na morte precoce do paciente, que poderia ter sido completamente curado com terapia à base de cobalamina. De modo semelhante. Alguns casos de deficiência de cobalamina e de folato exigem tratamento da doença subjacente, além da reposição da vitamina apropriada.

Mecanismo de megaloblastose

Deficiência de cobalamina

A designação “anemia perniciosa”, muitas vezes usada como sinônimo da deficiência de cobalamina deve ser reservada para as condições em que o efeito da mucosa gástrica resulta em insuficiência de fator intrínseco para facilitar a absorção de quantidades fisiológicas de cobalamina. Esta é, sem dúvida, a causa mais comum de deficiência de cobalamina no Hemisfério Ocidental.

A deficiência de cobalamina determina uma degeneração subaguda da substância branca nas colunas dorsal e lateral da medula, dos nervos periféricos, dos discos ópticos e dos hemisférios cerebrais. Em geral, os achados neurológicos acompanham uma anemia macrocítica (perniciosa), porém não é necessário haver anemia. Ela funciona como um cofator essencial para apenas duas enzimas das células humanas, a metionina sintase e a L-metilmalonil-CoA (coenzima A) mutase.

A metionina sintase catalisa a reciclagem da homocisteína em metionina, usando 5-metiltetraidrofolato como uma coenzima essencial. A metionina, um aminoácido essencial à síntese protéica, ainda atua na formação de S-adenosilmetionina como principal fornecedor de grupamento metil em inúmeras reações enzimáticas importantes. Na deficiência de cobalamina, as concentrações crescentes de folato intracelular são convertidas em 5-metiltetraidrofolato, numa tentativa de evitar a deficiência intracelular de metionina. A “retenção” do folato intracelular, sob a forma de 5-metiltetraidrofolato é exacerbada pelo

fato de ele ser o componente principal do folato do plasma e de ser a forma que entra nas células e que precisa ser convertida em tetraidrofolato pela metionina sintase antes de entrar no reservatório de folato. Assim, a deficiência de cobalamina resulta numa deficiência intracelular secundária de todas as formas de folato, exceto o 5-metiltetraidrofolato.

Como resultado, as atividades de todas as enzimas que utilizam o folato para transferência de grupamentos de um carbono, incluindo a timidilato sintase, ficam prejudicadas. Esse conceito de “retenção de metilfolato” explica por que a deficiência de cobalamina e folato produz anormalidades hematológicas indistinguíveis e por que as anormalidades hematológicas encontradas na deficiência de cobalamina podem ser totalmente revertidas por doses farmacológicas de ácido fólico. A forma oxidada não-fisiológica do folato pode ser reduzida diretamente a tetraidrofolato sem primeiro ser convertida a 5-metiltetraidrofolato. Esse conceito também explicaria por que as anormalidades hematológicas causadas por deficiência de folato reagem apenas ligeiramente, quando o fazem, a grandes doses de cobalamina.

Deficiência de folato

O folato transfere unidades de um carbono, como os grupamentos metil, metileno e formil, para vários substratos em inúmeras reações enzimáticas, que estão intimamente relacionadas com a síntese de DNA,

RNA e proteínas. Na deficiência de folato, todas as formas de folato são reduzidas dentro das células, o que prejudica o crescimento e a maturação das células em rápido desenvolvimento, como as da medula óssea. Por exemplo, timidilato sintase catalisa a síntese de timidina (dTMP) a partir da desoxiuridina (dUMP) e do 5,10-metilenotetraidrofolato. A inibição da síntese do timidilato leva ao aumento de concentrações intracelulares do trifosfato de desoxiuridina (dUTP), que é incorporado ao DNA, em posições que normalmente provêm do trifostato de desoxitimidina (dTTP). As tentativas de reparar o DNA anormal aumentam a fragmentação do DNA, o que teria uma participação importante na etiologia das anormalidades do crescimento e da maturação celulares encontradas na deficiência de folato.

Fármacos e outras causas

Os fármacos que causam anemia megaloblástica inibem inúmeras enzimas envolvidas na síntese do DNA. O 5-fluorouracil (5-FU) inibe diretamente a timidilato sintase. A adição de 5-formiltetraidrofolato aos esquemas com 5-FU de fato aumenta a inibição da timidilato sintase, já que o 5-formiltetraidrofolato é imediatamente convertido em 5,10-metilenotetraidrofolato, que está envolvido na formação de complexos ternários inibidores entre 5,10-metilenotetraidrofolato, 5-FU e a timidilato sintase. Não se sabe porque ocorrem alterações megaloblásticas em alguns casos de síndrome mielodisplásica e de leucemia aguda, mas isso provavelmente se deve a uma

variedade de mutações que alteram a síntese do DNA.

Manifestações clínicas da deficiência de cobalamina

Surgem sintomas neurológicos em muitos pacientes com anemia perniciosa prolongada e não tratada, principalmente naqueles em que a anemia foi mascarada pela ingestão de folato. A princípio, os pacientes queixam-se de parestesias nas mãos e pernas, como formigamento, dormência e sensação de “agulhadas”. A rigidez e a fraqueza das pernas, com desequilíbrio na marcha, podem ser incômodos, principalmente no escuro. Os sintomas neurológicos progridem inexoravelmente quando não tratados; a ataxia e a rigidez acabam sendo seguidas de paraplegia e disfunção do intestino e da bexiga. Os sintomas psicológicos são frequentes e incluem apatia e depressão, irritabilidade e tendências paranóides, confusão noturna e demência. Não é comum ocorrer deterioração intelectual na ausência de outros sinais neurológicos. É raro ocorrer uma deficiência da visão com escotomas centrais.

De início, podem-se notar poucas alterações objetivas apesar das queixas de parestesias. Posteriormente, surge uma alteração distal simétrica da sensibilidade vibratória, geralmente nas pernas, mas que acaba atingindo o tronco e os braços. A sensação de posição é afetada de forma menos intensa, embora o teste de Romberg possa ser positivo. As primeiras alterações são as de uma neuropatia periférica. O reflexo patelar e o reflexo

do tendão de Aquiles estão diminuídos ou ausentes e pode haver uma redução na percepção do tato, da dor e da temperatura nos pés e nos tornozelos. É possível notar fraqueza simétrica nas pernas associada a espasticidade, clonos dos joelhos e tornozelos, aumento ou diminuição dos reflexos tendinosos profundos e respostas plantares extensoras nos casos avançados intermediários.

Parestesias distais podem ocorrer depois da flexão do pescoço (sinal de Lhermitte). Ainda é preciso verificar, por estudos controlados independentes, os testes recentes que atribuem uma ampla variedade de problemas neuropsiquiátricos vagos à deficiência de cobalamina na ausência de níveis séricos de B₁₂ reduzidos ou na vigência de testes de Schilling anormais.

Manifestações hematológicas das anemias megaloblásticas

Todas as causas de anemia megaloblástica produzem um conjunto comum de anormalidades hematológicas, laboratoriais e outras. Nenhuma das anormalidades é específica das várias doenças que causam anemia megaloblástica. As anormalidades também podem estar presentes em qualquer combinação, que variam bastante de paciente para paciente. Além disso, nenhuma anormalidade é sempre encontrada em condições que causam a anemia megaloblástica, e a ausência de uma ou mais de uma não pode ser usada para excluir quaisquer das doenças que causam anemia megaloblástica,

incluindo a deficiência de cobalamina ou a de folato, num determinado paciente.

O desenvolvimento típico da anemia é lento, prolongando-se por muitos meses, e pode não causar sintomas, até o hematócrito ficar abaixo de 20%. A contagem de reticulócitos não está elevada, tanto em termos absolutos, quanto relativos (percentagem), mesmo quando a anemia é grave. O volume celular médio (VCM) fica muitas vezes aumentado (normal 80 a 100 fl.) e valores tão altos quanto 140 fl., podem ser observados. Uma revisão dos hemogramas anteriores amiúde revela um aumento constante do VCM ao longo de vários meses ou anos, muitas vezes dentro dos limites da normalidade. Neutropenia e trombocitopenia são menos comuns do que a anemia e não costumam ser graves. Ocasionalmente, contagens de neutrófilos inferiores a 1.000/mm³ e contagens de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ são encontradas.

O esfregaço de sangue periférico freqüentemente mostra hipersegmentação de neutrófilos, que pode ser documentada pela observação de um ou mais dos seguintes fatos: (1) presença de pelo menos um neutrófilo contendo 6 ou mais lobos; (2) presença de 5% ou mais neutrófilos com 5 lobos; ou (3) média de lobos neutrofilicos aumentada, que normalmente é menor do que 3,4 lobos por neutrófilo. Os eritrócitos amiúde apresentam variação considerável de tamanho e de forma, sendo comum o achado de macrovalócitos, que são eritrócitos ovais grandes. Quando o hematócrito

está baixo, as hemácias nucleadas podem ser vistas no esfregaço de sangue periférico, e, então, a morfologia megaloblástica do núcleo pode ser observada sem se realizar uma biópsia ou aspiração de medula óssea.

Embora a contagem de reticulócitos seja normal ou baixa, inúmeras anormalidades séricas costumam ser observadas e associadas a anemia hemolítica. Elas incluem níveis séricos elevados de desidrogenase láctica, bilirrubina indireta e ferro e níveis diminuídos de haptoglobina. A produção e a destruição de hemácias podem estar bastante aumentadas na anemia megaloblástica, mas ambas estão confinadas à medula óssea, descritas como “hemólise intramedular” ou “eritropoiese ineficaz”.

A medula óssea é geralmente hiperclular, com um aumento de todos os elementos celulares. Alterações morfológicas megaloblásticas são muitas vezes vistas em todas as células da medula óssea, mas costumam ser mais proeminentes na série eritróide. Todas as células da série eritróide são maiores do que as suas contrapartes normais, seus citoplasmas parecem mais maduros do que seus núcleos (assincronia citoplasmática e nuclear) e a cromatina nuclear tem uma textura finamente granulada, aberta e distinta. Anormalidades semelhantes são observadas nos precursores dos neutrófilos e, em geral, são mais marcantes no estágio de bastão e de metamielócito, quando “metamielócitos gigantes” e “bastões gigantes” são vistos. Todas essas características são muito mais proeminentes no esfregaço

corado pelo método de Wright de aspirados da medula óssea dos que nos cortes fixados de biópsia da medula óssea. O uso apenas de cortes fixados pode ter conseqüências clínicas desastrosas, porque mesmo o hematologista mais experiente pode, com base apenas em cortes fixados de medula óssea, ter dificuldade em distinguir a hiperclularidade e a morfologia anormal da megaloblastose das alterações observadas nas síndromes mielodisplásicas e de alguns casos de leucemia aguda. A deficiência de ferro coexistente também pode causar problemas de diagnóstico, já que todas as alterações megaloblásticas eritróides podem estar ausentes, mesmo no esfregaço corado pelo método de Wright de aspirados da medula óssea.

Portanto, o diagnóstico de anemia megaloblástica nunca deve ser descartado depois de um exame de medula óssea ter sido realizado, a não ser que os aspirados de medula óssea tenham sido examinados e a presença de ferro medular tenha sido estabelecida.

As anormalidades megaloblásticas podem ocorrer em outras células do corpo em proliferação, e todas compartilham o defeito subjacente na síntese do DNA. Essas alterações têm sido observadas nas células epiteliais da mucosa bucal, do estômago, do intestino e da vagina e são responsáveis por fenômenos como glossite, estomatite e má absorção secundária. Alterações semelhantes seriam responsáveis pela infertilidade que algumas vezes aparece.

Deve-se efetuar uma distinção entre os perfis hematológico e bioquímico dos pacientes na fase inicial da deficiência de cobalamina ou folato (com pequena ou nenhuma anemia) e as manifestações clássicas de anemia megaloblástica. Na anemia grave, anisocitose e poiquilocitose acentuadas (freqüentemente incluindo-se eritrócitos de gotas de lágrimas, micrócitos e fragmentos de hemácias) são encontradas nos esfregaços de sangue. As conseqüências da eritropoiese ineficaz (destruição de precursores eritrocitários na medula óssea) podem simular uma anemia hemolítica, com diminuição ou ausência de hepatoglobina plasmática, elevação dos níveis séricos de bilirrubina não conjugada, às vezes desidrogenase láctica sérica (LDH) excepcionalmente alta e um nível de ferro sérico elevado, com aumento da saturação de transferrina. Nesses pacientes com deficiência grave, a insuficiência medular muitas vezes causa trombocitopenia e (às vezes) neutropenia. Em qualquer paciente com anemia moderada ou grave e pancitopenia, a deficiência de cobalamina e folato deve ser sempre considerada. Por outro lado, os pacientes com deficiência de cobalamina ou folato, que apresentam anemia mínima ou não estão anêmicos, freqüentemente apresentam mínimas alterações ao esfregaço de sangue, com poucos macrovalócitos e apenas raros neutrófilos hipersegmentados, que possivelmente não são identificados pelos laboratórios hospitalares de rotina. Além disso, pode haver valores séricos

normais de LDH, bilirrubina, haptoglobina, leucócitos e plaquetas.

Na deficiência de cobalamina, o grave envolvimento da língua e do sistema nervoso pode ocorrer precoce ou tardiamente, em relação às manifestações hematológicas, de forma que um paciente com distúrbio neurológico avançado pode não ter apresentado anemia ou mesmo uma elevação nítida do VCM.

Poucos pacientes, ou mesmo nenhum, com deficiência de cobalamina ou de folato ou com outras causas de anemia megaloblástica tem todas ou mesmo a maioria das anormalidades hematológicas. Mesmo as anormalidades clássicas, como a anemia e um VCM elevado, estão freqüentemente ausentes, até em pacientes com deficiências graves de cobalamina ou de folato. Essa questão é muitas vezes negligenciada, apesar de estar bem documentada em vários estudos, incluindo um estudo prospectivo recente de 86 pacientes consecutivos, com baixos níveis séricos de cobalamina (< 200 pg./ml) e uma ou mais reações hematológicas e ou neuropsiquiátricas objetivas responde à terapia com cobalamina. Esses pacientes não apresentam anormalidades de acordo com a seguinte freqüência: (1) falta de anemia (44%); (2) VCM menor ou igual a 100 fl. (36%); (3) contagem de leucócitos normal (86%); (4) contagem de plaquetas normal (79%); (5) esfregaço de sangue periférico normal em estudo de laboratório de rotina (33%); (6) desidrogenase láctica sérica normal

(43%); e (7) nível de bilirrubina sérica normal (83%).

Terapia

Deficiência de cobalamina

A terapia consiste na administração intramuscular ou subcutânea de cianocobalamina ou de hidroxicobalamina. Como a cobalamina não é cara e não apresenta efeitos secundários, é melhor dar demais do que de menos. O esquema usado consiste em injeções de 1.000 µg. de cianocobalamina, uma vez por semana, durante 8 semanas e depois uma vez ao mês por toda a vida. Injeções mais freqüentes são muitas vezes usadas em pacientes hospitalizados ou naqueles com anormalidades neuropsiquiátricas acentuadas, mas não há evidências de que isso seja benéfico. Uma vez que as injeções semanais tenham sido completadas, pode-se, muitas vezes, ensinar o paciente, ou um membro da família ou até um amigo, a aplicar as injeções. A necessidade absoluta de terapia pelo resto da vida precisa ser bem entendida pelo paciente.

A terapia oral com doses de cobalamina de 10 µg diários pode ser prescrita para vegetarianos radicais. Teoricamente, essa terapia poderia ser prescrita para indivíduos que absorvem mal a cobalamina dos alimentos, mas isso não é recomendado, porque a produção de FI dessas pessoas geralmente é precária e pode diminuir mais ainda com o passar dos anos. A terapia oral com cobalamina (doses de 500 a 1000 µg ao dia) deve ser reservada para o paciente que, por

alguma razão, não pode receber injeções de cobalamina. Medições futuras dos níveis séricos de ácido metilmalônico e homocisteína em vários tratamentos e esquemas de manutenção podem fazer com que essas recomendações sejam modificadas.

Deficiência de folato

A terapia em geral é administrada por via oral, na forma de comprimidos de 1 mg de ácido fólico. A terapia oral é quase sempre satisfatória, mesmo quando há má absorção intestinal. A dose habitual é de 1 a 2 mg diários. A terapia limitada a algumas semanas costuma ser adequada para o alcoólatra que começa a ter uma dieta alimentar normal. Para os pacientes com condições crônicas, como má absorção, hemólise, doenças cutâneas esfoliativas ou insuficiência renal exigindo hemodiálise, a administração oral de folato deve prosseguir indefinidamente e costuma ser prescrita profilaticamente.

Deficiência de cobalamina ou de folato

Transfusões de hemácias raramente são necessárias, por causa do estado bem compensado de pacientes moderada ou mesmo gravemente anêmicos. Essas transfusões devem ser evitadas, se de todo possível, por causa dos custos e do risco associado a elas. Se as transfusões forem necessárias, devem ser dadas bem lentamente, pois a sobrecarga de líquido é comum e pode provocar insuficiência cardíaca congestiva (ICC) letal. A única terapia adicional é a mesma necessária para certas causas subjacentes de deficiência

de cobalamina ou de folato, como antibióticos na proliferação excessiva de bactérias ou alterações dietéticas na doença celíaca.

Fármacos e outras causas

Quando fármacos são responsáveis podem ser suspensos ou a dosagem pode ser reduzida, se necessário. Em outros casos, a piridoxina ou a tiamina podem ser tentadas em doses farmacológicas, pois algum paciente poderá reagir.

Prognóstico

As anormalidades hematológicas secundárias à deficiência de cobalamina ou de folato reagem rapidamente à terapia com a vitamina apropriada. A reticulocitose começa no quinto dia, logo seguida por elevação do hematócrito, que normaliza em alguns meses. As contagens de neutrófilos e de plaquetas e de outras anormalidades laboratoriais, geralmente voltam ao normal em uma semana a dez dias. Se não ocorrer uma correção completa de todas as anormalidades hematológicas, devem-se procurar outras causas, como deficiência de ferro ou hipotireoidismo.

A resposta das anormalidades neuropsiquiátricas causadas pela deficiência de cobalamina é menos previsível. A terapia com cobalamina sempre evita que esses pacientes piorem e, muito freqüentemente, resulta em correção parcial ou completa. As reações podem ser observadas em alguns dias, mas também podem levar 12 a 18 meses antes de se descartar a possibilidade de melhora ou a recuperação atingir o máximo. Os

pacientes com anemia perniciosa correm um risco quase duas vezes maior de desenvolverem carcinoma gástrico, apresentam uma associação aumentada ao hipertireoidismo e ao hipotireoidismo e apresentam outras manifestações da síndrome de falência poliglandular.

Conclusão

Através dessa breve revisão de literatura pode concluir-se a enorme importância e responsabilidade, não só dos médicos, mas também dos profissionais laboratoristas em se proceder o correto diagnóstico das anemias megaloblásticas (diagnóstico esse bastante difícil visto a demora no surgimento das alterações hematológicas), através de um estudo apurado do histórico do paciente pelo médico e de análises bem realizadas pelos laboratórios, uma vez que tendo sido a patologia corretamente diagnosticada a terapia é extremamente eficaz, devolvendo quase que por completo a boa qualidade de vida ao paciente portador.

Referências bibliográficas

1. Wyngaarden, J. B.; Smith, L. H. Jr.; Bennett, J. C. – Tratado de Medicina Interna. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 1993.
2. Guyton, A. C.; Hall, J. E. – Tratado de Fisiologia Médica. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2002.
3. Naoum, P. C. – Hemoglobinopatias e

- Talassemias. Sarvier. São Paulo. 1996.
4. Carmel R. – Pernicious anemia – The expected findings of very low serum cobalamina levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. Arch Intern Med 148:1712, 1988.