

# ANEMIAS

Define-se anemia como uma redução da massa eritrocitária circulante total abaixo dos limites normais. A anemia reduz a capacidade de transporte de oxigênio no sangue, o que leva a uma hipoxia dos tecidos. A anemia, em geral, é diagnosticada com base na redução do hematócrito (a proporção de hemácias em relação ao volume total de sangue) e na concentração de hemoglobina no sangue em níveis abaixo da faixa normal.

As características morfológicas que fornecem indicações etiológicas incluem tamanho da hemácia (normocítica, microcítica ou macrocítica), grau de hemoglobinizacão, refletido na cor das hemácias (normocrômica ou hipocrômica) e forma. Em geral, as anemias microcíticas hipocrômicas são causadas por distúrbios na síntese de hemoglobina (em sua maioria, deficiência de ferro), enquanto anemias macrocíticas frequentemente têm origem em anormalidades que prejudicam a maturação dos precursores eritróides na medula óssea. Anemias normocíticas normocrômicas apresentam etiologias diversas; em algumas dessas anemias, anormalidades específicas da forma da hemácia (mais bem apreciadas pela inspeção visual dos esfregaços de sangue periférico) fornecem uma pista importante com relação à causa.

Qualquer que seja a causa, quando suficientemente grave, a anemia provoca algumas características clínicas. Os pacientes têm um aspecto pálido. Fraqueza, mal-estar e cansaço fácil constituem queixas comuns. O menor teor de oxigênio no sangue circulante provoca dispneia ao esforço leve. Hipóxia pode causar alteração gordurosa no fígado, no miocárdio e nos rins.

## ANEMIAS POR PERDA DE SANGUE

### PERDA DE SANGUE AGUDA

Os efeitos da perda de sangue aguda decorrem principalmente da perda de volume intravascular, que, quando maciça, pode levar a colapso cardiovascular, choque e morte. Os aspectos clínicos dependem da taxa de hemorragia e do fato de o sangramento ser externo ou interno. Se o paciente sobreviver, o volume sanguíneo é rapidamente restaurado por um desvio intravascular da água do compartimento fluido intersticial. Esse desvio de fluidos resulta em hemodiluição e redução do hematócrito. A redução da oxigenação, por sua vez, desencadeia aumento de secreção de eritropoietina nos rins, o que estimula a proliferação dos progenitores eritroides comprometidos (CFU-E) na medula óssea. O ferro da hemoglobina é recapturado se as hemácias extravasarem para os tecidos, enquanto um sangramento para o intestino ou para fora do corpo provoca perda de ferro e eventual deficiência de ferro, o que pode prejudicar a restauração das contagens eritrocitárias normais.

O sangramento significativo resulta em alterações previsíveis no sangue, envolvendo não apenas as hemácias, mas também os leucócitos e as plaquetas. Se o sangramento for suficientemente maciço para causar diminuição da pressão arterial, a liberação compensatória de hormônios adrenérgicos mobiliza os granulócitos do pool marginal intravascular, resultando em leucocitose. Inicialmente, as hemácias parecem

normais em tamanho e cor (normocítica, normocrômica). No entanto, à medida que a produção vai aumentando na medula óssea, ocorre aumento proeminente na contagem de reticulócitos (reticulocitose), atingindo 10% a 15% após sete dias. Os reticulócitos têm tamanho maior que as hemácias normais (macrócitos) e possuem citoplasma policromatófilo azul-avermelhado. Com frequência, a recuperação inicial da perda sanguínea também se faz acompanhar por trombocitose, que resulta do aumento na produção de plaquetas.

## **PERDA DE SANGUE CRÔNICA**

A perda de sangue crônica induz anemia apenas quando a taxa correspondente excede a capacidade regenerativa da medula óssea ou quando as reservas de ferro estão depletadas e aparece anemia por deficiência de ferro.

## **Anemias Hemolíticas**

As anemias hemolíticas compartilham as seguintes características:

- Encurtamento do ciclo de vida das hemácias, abaixo dos 120 dias normais.
- Elevação dos níveis de eritropoietina e aumento compensatório da eritropoiese.
- Acúmulo de produtos de degradação da hemoglobina derivados como parte do processo de hemólise das hemácias.

Ocorre destruição fisiológica das hemácias senescentes no interior dos macrófagos, os quais são abundantes no baço, no fígado e na medula óssea. Parece que esse processo é desencadeado por alterações dependentes da idade nas proteínas da superfície das hemácias, o que provoca seu reconhecimento e fagocitose. Na maior parte das anemias hemolíticas, a destruição prematura das hemácias também ocorre no interior dos fagócitos, evento referido como hemólise extravascular. Se persistente, a hemólise extravascular provoca hiperplasia dos fagócitos, manifestada por vários graus de esplenomegalia.

Em geral, a hemólise extravascular é causada por alterações que tornam a hemácia menos deformável. Alterações extremas na forma são necessárias para que as hemácias naveguem com sucesso pelos sinusoides esplênicos. A redução da deformabilidade torna essa passagem difícil, levando ao sequestro de hemácias e fagocitose no interior dos cordões esplênicos. Independentemente da causa, os principais aspectos clínicos da hemólise extravascular são anemia, esplenomegalia e icterícia. Inevitavelmente, algumas hemoglobinas escapam dos fagócitos, o que provoca diminuição variável da haptoglobina plasmática, uma  $\alpha_2$ -globulina que se liga à hemoglobina livre e impede sua excreção pela urina. Uma vez que boa parte da destruição patológica das hemácias ocorre no baço, indivíduos com hemólise extravascular frequentemente se beneficiam da esplenectomia.

Menos comumente, predomina hemólise intravascular. A hemólise intravascular de hemácias pode ser causada por lesão mecânica, fixação de complemento, parasitas intracelulares (p. ex., malária falcípara) ou fatores tóxicos exógenos. As causas de lesão mecânica incluem traumas causados por valvas cardíacas, estreitamento trombótico da microcirculação ou trauma físico repetitivo.

Qualquer que seja o mecanismo, a hemólise intravascular é manifestada por anemia, hemoglobinemia, hemoglobinúria, hemossiderinúria e icterícia. As grandes quantidades de hemoglobina livre liberadas das hemácias lisadas são rapidamente ligadas à haptoglobina, produzindo um complexo que logo é eliminado por fagócitos mononucleares. À medida que a haptoglobina sérica vai sendo depletada, a hemoglobina livre é oxidada em metemoglobina, que tem a cor marrom. As células tubulares proximais renais reabsorvem e catabolizam grande parte da hemoglobina e da metemoglobina filtradas, embora uma parte passe para a urina, conferindo-lhe cor castanho-avermelhada. O ferro liberado da hemoglobina pode acumular-se nas células tubulares, dando origem à hemossiderose renal. Concomitantemente, grupos heme derivados dos complexos hemoglobina-haptoglobina são catabolizados até bilirrubina no interior de fagócitos mononucleares, causando icterícia. Ao contrário da hemólise extravascular, não se observa esplenomegalia.

Morfologia: Algumas alterações são observadas nas anemias hemolíticas, independentemente da causa ou do tipo. Anemia e redução da tensão de oxigênio tissular desencadeiam a produção de eritropoietina, que, por sua vez, estimula a diferenciação eritroide e provoca o aparecimento de maior número de precursores eritroides (normoblastos) na medula óssea. Aumentos compensatórios na eritropoiese resultam em reticulocitose proeminente no sangue periférico. A fagocitose de hemácias leva ao acúmulo de hemossiderina, pigmento que contém ferro, e é mais pronunciado no baço, no fígado e na medula óssea. Esse acúmulo de ferro é referido como hemossiderose. Se a anemia for grave, hematopoiese extramedular pode aparecer no fígado, no baço e nos linfonodos. Com a hemólise crônica, a excreção biliar aumentada de bilirrubina promove a formação de cálculos formados por pigmentos na vesícula biliar (colelitíase).

## **DOENÇA FALCIFORME**

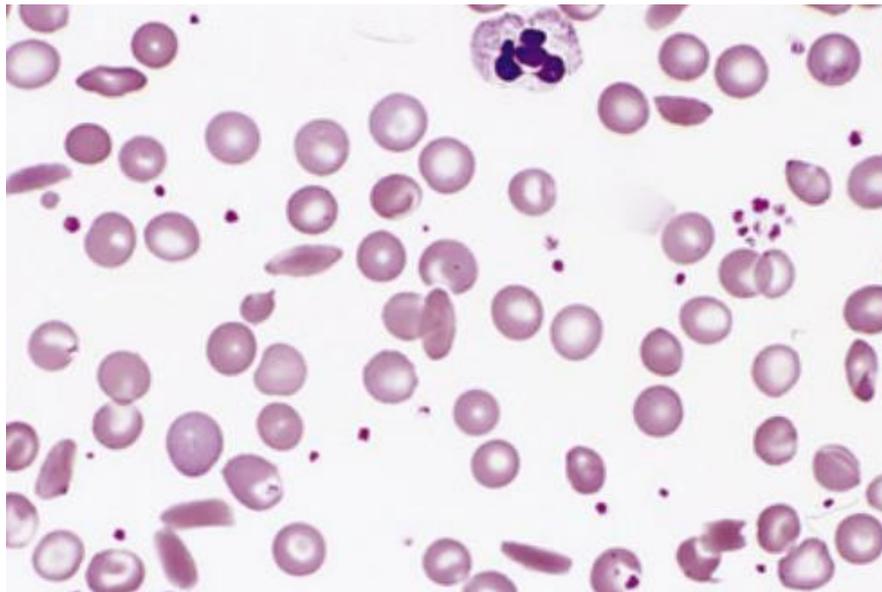
A doença falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária comum causada por uma mutação pontual na  $\beta$ -globina que promove a polimerização de hemoglobina desoxigenada, levando a distorção de hemácias, anemia hemolítica, obstrução microvascular e lesão isquêmica tecidual. A hemoglobina é uma proteína tetramérica composta por dois pares de cadeias de globina, cada qual com seu próprio grupo heme. Hemácias adultas normais contêm principalmente HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), além de pequena quantidade de HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) e hemoglobina fetal (HbF;  $\alpha_2\gamma_2$ ). A doença falciforme é causada por uma mutação pontual no sexto códon da  $\beta$ -globina, que provoca a substituição de um resíduo glutamato por um resíduo valina. As propriedades físico-químicas anormais da hemoglobina falciforme (HbS) resultante são responsáveis pela doença. Aproximadamente 8% a 10% dos afro-americanos, ou cerca de 2 milhões de indivíduos, são heterozigotos para HbS, uma condição, em grande parte, assintomática, conhecida como traço falciforme.

Patogênese: As principais manifestações patológicas – hemólise crônica, oclusões microvasculares e danos teciduais – decorrem da tendência das moléculas de HbS de se empilharem em polímeros quando desoxigenadas. Inicialmente, esse processo converte o citosol das hemácias de um líquido com fluxo livre em um gel viscoso. Com a desoxigenação contínua, as moléculas de HbS são montadas em

fibras longas em forma de agulhas no interior das hemácias, produzindo a forma distorcida em forma de foice ou de folha de azevinho.

A patogênese das oclusões microvasculares, as quais são responsáveis pelos aspectos clínicos mais sérios, é muito menos compreendida. Oclusões microvasculares não estão relacionadas ao número de células irreversivelmente falciformes no sangue, mas, em vez disso, podem ser dependentes de uma lesão mais sutil da membrana eritrocitária e de fatores locais, como inflamação ou vasoconstrição, que tendem a retardar ou deter o movimento das hemácias nos leitos microvasculares.

Morfologia: Na anemia falciforme, o sangue periférico demonstra um número variável de células irreversivelmente falciformes, reticulocitose e células em alvo, que resultam da desidratação eritrocitária (Fig. 14-8). Corpos de Howell-Jolly (pequenos remanescentes nucleares) também estão presentes em algumas hemácias em razão da asplenia (ver adiante). A medula óssea é hiperplásica, como resultado de hiperplasia eritroide compensatória. A expansão da medula provoca reabsorção óssea e, secundariamente, neoformação óssea, resultando em maxilares proeminentes e alterações do crânio que, ao raio X, lembram um corte de cabelo militar. Também pode aparecer hematopoiese extramedular. O aumento da degradação de hemoglobina pode causar cálculos de pigmentos na vesícula e hiperbilirrubinemia.



Doença falciforme (esfregaço de sangue periférico). O pequeno aumento mostra células falciformes, anisocitose e poiquilocitose.

### **Aspectos Clínicos**

A doença falciforme causa anemia hemolítica moderadamente grave (hematócrito de 18% a 30%), associada a reticulocitose, hiperbilirrubinemia e presença de células irreversivelmente falciformes. Sua evolução é pontuada por uma variedade de “crises”. As crises vaso-oclusivas, também chamadas crises dolorosas, são episódios de lesão hipóxica e infarto que causam dor intensa na região afetada. Os locais mais comumente envolvidos são ossos, pulmões, fígado, cérebro, baço e pênis. A síndrome torácica aguda é um tipo particularmente perigoso de crise vaso-oclusiva

envolvendo os pulmões, que tipicamente se apresenta com febre, tosse, dor torácica e infiltrados pulmonares. A inflamação pulmonar (como aquela que pode ser induzida por infecção simples) faz com que o fluxo sanguíneo torne-se mais lento e “semelhante ao do baço”, promovendo falcização e vaso-oclusão. Isso compromete a função pulmonar, criando um círculo potencialmente fatal de agravamento da hipoxemia pulmonar e sistêmica, falcização e vaso-oclusão. O priapismo afeta até 45% dos homens após a puberdade, podendo conduzir a danos hipóxicos e disfunção erétil. Outras formas de obstrução vascular, particularmente AVC e retinopatia levando à perda de acuidade visual, podem ter um resultado devastador. Os fatores propostos que contribuem para o AVC incluem adesão das células falciformes ao endotélio vascular arterial e vasoconstrição causada pela depleção de NO decorrente da hemoglobina livre. O aumento da suscetibilidade a infecções por organismos encapsulados é outra ameaça. Isso se deve, em grande parte, a uma alteração da função esplênica, que está gravemente prejudicada nas crianças, por congestão e fluxo sanguíneo insuficiente, e à sua ausência completa em adultos, pelo infarto esplênico.

## SÍNDROMES TALASSÊMICAS

As síndromes talassêmicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios causados por mutações hereditárias que diminuem a síntese de cadeias de  $\alpha$ -globina e  $\beta$ -globina que compõem a hemoglobina adulta, HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), levando a anemia, hipoxia tecidual e hemólise de hemácias relacionada ao desequilíbrio na síntese das cadeias de globina. As duas cadeias  $\alpha$  na HbA são codificadas por um par idêntico de genes de  $\alpha$ -globina no cromossomo 16, enquanto as duas cadeias  $\beta$  são codificadas por um único gene de  $\beta$ -globina no cromossomo 11. A  $\beta$ -talassemia é causada pela síntese deficiente de cadeias  $\beta$ , enquanto a  $\alpha$ -talassemia é causada pela síntese deficiente de cadeias  $\alpha$ .

## $\beta$ TALASSEMIAS

As  $\beta$ -talassemias são causadas por mutações que diminuem a síntese das cadeias de  $\beta$ -globina. A gravidade clínica varia em função da heterogeneidade nas mutações causais. As mutações causais estão divididas em duas categorias: (1) mutações  $\beta^0$ , associadas à síntese ausente de  $\beta$ -globina, e (2) mutações  $\beta^+$ , caracterizadas por síntese reduzida (porém detectável) de  $\beta$ -globina. O sequenciamento dos genes de  $\beta$ -talassemia revelou mais de cem diferentes mutações causais, consistindo principalmente em mutações pontuais. O prejuízo da síntese de  $\beta$ -globina resulta em anemia por dois mecanismos. O déficit na síntese de HbA produz hemácias “sub-hemoglobinizadas”, hipocrômicas, microcíticas, com capacidade subnormal de transporte de oxigênio. Ainda mais importante é a diminuição de sobrevivência das hemácias e de seus precursores, o que resulta do desequilíbrio na síntese de  $\alpha$  e  $\beta$ -globina.

### **$\beta$ Talassemia Major**

A  $\beta$ -talassemia major é mais comum em países do Mediterrâneo, partes da África e Sudoeste Asiático. Nos Estados Unidos, a incidência é maior em imigrantes

dessas áreas. A anemia se manifesta seis a nove meses após o nascimento, quando a síntese de hemoglobina passa de HbF para HbA. Em pacientes não transfundidos, os níveis de hemoglobina correspondem a 3 a 6 g/dL. As hemácias podem apresentar ausência completa de HbA (genótipo  $\beta^0/\beta^0$ ) ou conter pequenas quantidades (genótipos  $\beta^+/\beta^+$  ou  $\beta^0/\beta^+$ ). A principal hemoglobina eritrocitária é a HbF, que está acentuadamente elevada. Algumas vezes, os níveis de HbA2 são elevados, porém mais frequentemente são normais ou baixos. A principal hemoglobina eritrocitária é a HbF, que está acentuadamente elevada. Algumas vezes, os níveis de HbA2 são elevados, porém mais frequentemente são normais ou baixos.

### **$\beta$ Talassemia Minor**

A  $\beta$ -talassemia minor é muito mais comum que a  $\beta$ -talassemia major e compreensivelmente afeta os mesmos grupos étnicos. A maioria dos pacientes consiste de portadores heterozigotos de um alelo  $\beta^+$  ou  $\beta^0$ . Em geral, esses pacientes são assintomáticos. A anemia, se presente, é branda. Tipicamente, o esfregaço do sangue periférico exibe algumas anormalidades eritrocitárias, incluindo hipocromia, microcitose, pontilhado basófilo e células em alvo. Observa-se hiperplasia eritroide leve na medula óssea. A eletroforese de hemoglobina geralmente revela aumento de HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) de até 4% a 8% da hemoglobina total (normal,  $2,5\% \pm 0,3\%$ ), o que é reflexo da elevada proporção da síntese de cadeia  $\delta$  em relação à cadeia  $\beta$ . Os níveis de HbF costumam ser normais ou, às vezes, discretamente aumentados.

O reconhecimento do traço de  $\beta$ -talassemia é importante por dois motivos: (1) superficialmente, é semelhante à anemia microcítica hipocrômica da deficiência de ferro e (2) implica aconselhamento genético.

### **$\alpha$ TALASSEMIAS**

As  $\alpha$ -talassemias são causadas por deleções hereditárias e resultam na síntese reduzida ou ausente das cadeias de  $\alpha$ - globina. Em geral, existem quatro genes de  $\alpha$ -globina, e a gravidade da  $\alpha$ -talassemia depende de quantos genes de  $\alpha$ - globina são afetados.

### **ANEMIAS IMUNOEMOLÍTIAS**

Nessa categoria, as anemias hemolíticas são causadas por anticorpos que se ligam às hemácias, provocando sua destruição prematura. Embora, em geral, esses distúrbios sejam referidos como anemias hemolíticas autoimunes, a designação anemia imunoemolítica é preferida porque, em alguns casos, a reação imune é iniciada por um medicamento ingerido.

O diagnóstico de anemia imunoemolítica requer a detecção de anticorpos e/ou complemento nas hemácias do paciente. Isso é realizado através do teste antiglobulina de Coombs direto, no qual as hemácias do paciente são misturadas com o soro contendo anticorpos específicos para imunoglobulina ou complemento humano. Se houver imunoglobulina ou complemento na superfície das hemácias, os anticorpos

multivalentes causam aglutinação, que é facilmente visualizada como formação de grumos. No teste de antiglobulina de Coombs indireto, o soro do paciente é testado quanto à sua capacidade de aglutinar hemácias comercialmente disponíveis, portadoras de antígenos específicos definidos. Esse teste é usado para caracterizar o alvo antigênico e a dependência da temperatura do anticorpo responsável. Testes imunológicos quantitativos para medir esses anticorpos de modo direto também estão disponíveis.

## **Anemias por Diminuição da Eritropoiese**

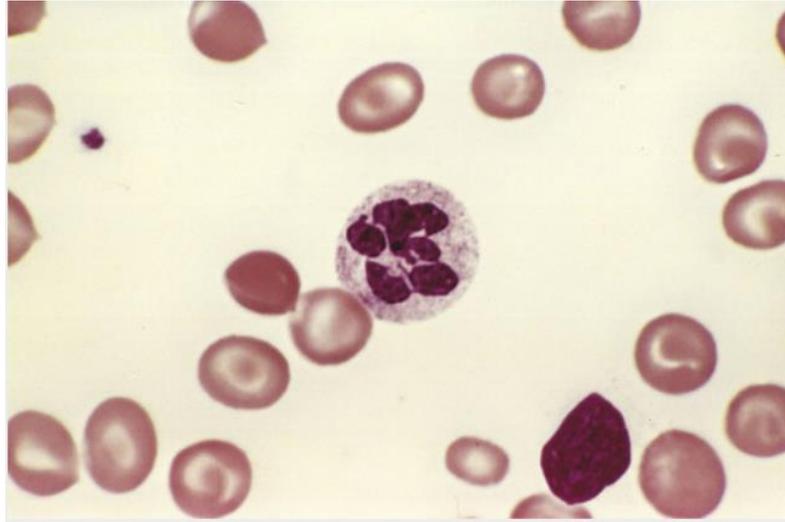
As anemias mais comuns e importantes associadas à subprodução de hemácias são aquelas causadas por deficiências nutricionais, seguidas por aquelas secundariamente originadas em insuficiência renal e inflamação crônica.

### **ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS**

O tema comum entre as várias causas de anemia megaloblástica, é um dano na síntese de DNA que provoca alterações morfológicas distintas, incluindo precursores eritroides e hemácias anormalmente grandes. Dois tipos principais: anemia perniciosa (a principal forma de anemia por deficiência de vitamina B12) e anemia por deficiência de folato.

A vitamina B12 e o ácido fólico são coenzimas necessárias à síntese de timidina, uma das quatro bases encontradas no DNA. Uma deficiência dessas vitaminas ou um prejuízo em seu metabolismo resultam em defeitos da maturação nuclear decorrente da síntese desorganizada ou inadequada de DNA, com consequente retardo ou bloqueio da divisão celular.

Morfologia: Alguns achados no sangue periférico são compartilhados por todas as anemias megaloblásticas. A presença de hemácias macrocíticas e ovais (macro-ovalócitos) é altamente característica. Uma vez que são maiores que o normal e contêm hemoglobinas em abundância, a maioria dos macrócitos não apresenta a palidez central das hemácias normais, mostrando-se, inclusive, “hipercrômicas”, porém a CHCM não está elevada. Ocorre acentuada variação do tamanho (anisocitose) e da forma (poiquilocitose) das hemácias. A contagem de reticulócitos é baixa. Ocasionalmente, progenitores eritrocitários nucleados aparecem no sangue circulante quando a anemia é grave. Os neutrófilos também são maiores que o normal (macropolimorfonuclear) e hipersegmentados, apresentando hipersegmentação nuclear, com cinco ou mais lóbulos nucleares em vez de três a quatro normais.



Anemia megaloblástica. Um esfregaço de sangue periférico mostra um neutrófilo hipersegmentado com um núcleo de seis lobos.

### **ANEMIAS POR DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 : ANEMIA PERNICIOSA**

A anemia perniciosa é uma forma específica de anemia megaloblástica causada por uma gastrite autoimune que compromete a produção do fator intrínseco, que é necessário para a absorção de vitamina B12 pelo intestino.

A vitamina B12 é um composto organometálico complexo, também conhecido como cobalamina. Em circunstâncias normais, os humanos são totalmente dependentes da vitamina B12 dietética. Os microrganismos constituem a origem da cobalamina na cadeia alimentar. Plantas e vegetais contêm pouca cobalamina, à exceção daquela adquirida por contaminação microbiana, e dietas estritamente vegetarianas ou macrobióticas não fornecem quantidades adequadas desse nutriente essencial. A exigência diária corresponde a 2 a 3 µg. Uma dieta que inclua produtos animais contém quantidades significativamente maiores e normalmente resulta no acúmulo de depósitos intra-hepáticos de vitamina B12 suficientes para durar por vários anos.

A absorção de vitamina B12 requer o fator intrínseco, que é secretado pelas células parietais da mucosa fúndica. No duodeno, a vitamina B12 ligada é liberada pela ação das proteases pancreáticas. Ela se associa, então, ao fator intrínseco. Esse complexo é transportado até o íleo, onde sofre endocitose por enterócitos ileais que expressam receptores do fator intrínseco em sua superfície, denominado cubilina. Nas células ileais, a vitamina B12 se associa à principal proteína transportadora, a transcobalamina II, e é secretada no plasma. A transcobalamina II fornece vitamina B12 ao fígado e a outras células do corpo, incluindo células em proliferação rápida na medula óssea e no trato gastrointestinal.

Acredita-se que a anemia perniciosa resulte de uma agressão autoimune à mucosa gástrica. Histologicamente, há uma gastrite atrófica crônica marcada por perda de células parietais, infiltrado proeminente de linfócitos e plasmócitos, além de alterações megaloblásticas nas células da mucosa semelhantes às aquelas encontradas nos precursores eritroides.

A deficiência de vitamina B12 está associada a outros distúrbios além da anemia perniciosa. A maioria desses distúrbios prejudica a absorção da vitamina. Com a acloridria e a perda da secreção de pepsina (que ocorre em alguns indivíduos idosos), a vitamina B12 não é prontamente liberada das proteínas dos alimentos. Com a gastrectomia, o fator intrínseco não está disponível para a captação no íleo. Com a perda da função pancreática exócrina, a vitamina B12 não pode ser liberada dos complexos haptocorrina- vitamina B12. A ressecção ileal, ou doença ileal difusa, pode remover ou lesar o sítio de absorção do complexo fator intrínseco - vitamina B12. Algumas espécies de *Taenia* (em especial, aquelas relacionadas à ingestão de peixe cru) competem com o hospedeiro na absorção de B12 e podem induzir um estado de deficiência. Em alguns contextos, como gravidez, hipertireoidismo, câncer disseminado e infecção crônica, a maior demanda de vitamina B12 pode produzir uma deficiência relativa, mesmo com absorção normal.

**Morfologia:** Na anemia perniciosa, os achados na medula óssea e no sangue são semelhantes aos anteriormente descritos para todas as anemias megaloblásticas. Tipicamente, o estômago exibe gastrite crônica difusa. A alteração mais característica é a atrofia das glândulas fúndicas, afetando tanto as células principais quanto as células parietais, com as últimas virtualmente ausentes. O epitélio de revestimento glandular é substituído pelas células caliciformes secretoras de muco, que lembram aquelas que revestem o intestino grosso, uma forma de metaplasia referida como intestinalização. Algumas células, assim como seus núcleos, podem aumentar até o dobro de seu tamanho normal, uma forma de alteração “megaloblástica” exatamente análoga à observada na medula óssea. Com o tempo, a língua pode tornar-se brilhante, lustrosa e “carnosa” (glossite atrófica). A atrofia gástrica e as alterações metaplásicas decorrem de autoimunidade, e não da deficiência de vitamina B12; em consequência, a administração parenteral de vitamina B12 corrige as alterações megaloblásticas na medula e nas células epiteliais do trato alimentar, porém atrofia gástrica e acloridria persistem. Lesões do sistema nervoso central são encontradas em cerca de três quartos de todos os casos floridos de anemia perniciosa, mas também podem ser observadas na ausência de achados hematológicos evidentes. As principais alterações envolvem a medula espinhal, onde ocorre desmielinização dos tratos dorsais e laterais, algumas vezes seguida por perda de axônios. Essas alterações originam paraparesia espástica, ataxia sensorial e parestesias graves nos membros inferiores. Com menos frequência, ocorrem alterações degenerativas nos gânglios das raízes posteriores e nos nervos periféricos.

A anemia perniciosa tem início insidioso, de modo que a anemia frequentemente é bastante grave no momento em que a pessoa afetada procura atendimento médico. O curso é progressivo, exceto quando interrompido pela terapia. O diagnóstico é baseado em (1) anemia megaloblástica moderada a grave, (2) leucopenia com granulócitos hipersegmentados, (3) baixa vitamina B12 sérica e (4) níveis aumentados de homocisteína e ácido metilmalônico no soro. O diagnóstico é confirmado por aumento significativo nos reticulócitos e pelo aumento nos níveis de hematócrito, começando aproximadamente cinco dias após a administração parenteral de vitamina B12.

## ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FOLATO

Eventual deficiência de ácido fólico (mais propriamente, ácido pteroilmonoglutâmico) resulta em anemia megaloblástica, que apresenta os mesmos aspectos patológicos que a causada por deficiência de vitamina B12.

As três principais causas de deficiência de ácido fólico são (1) diminuição da ingestão, (2) aumento da necessidade e (3) utilização prejudicada. Os humanos são totalmente dependentes de fontes dietéticas para suas exigências de ácido fólico, que correspondem a 50 a 200 µg por dia. A maioria das dietas normais contém quantidades plenas. As fontes mais ricas são os vegetais verdes, como alface, espinafre, aspargos e brócolis. Certas frutas (p. ex., limões, bananas e melões) e fontes animais (p. ex., fígado) contêm menores quantidades. Em grande parte, o ácido fólico desses alimentos tem a forma de folilpoliglutamato. Apesar de sua abundância em alimentos crus, os poliglutamatos são sensíveis ao calor; fervura, cozimento ao vapor ou fritura de alimentos por 5 a 10 minutos destroem até 95% do teor de folato. As reservas de folato do organismo são relativamente modestas e, se a ingestão for inadequada, eventual deficiência pode surgir no intervalo de semanas a meses. Uma dieta normal contém folato acima das exigências diárias adultas mínimas. Ingestões dietéticas inadequadas quase invariavelmente estão associadas a dietas bastante deficientes. Essas inadequações dietéticas são encontradas com mais frequência em alcoólicos crônicos, indigentes e indivíduos muito idosos. Em alcoólatras com cirrose, também têm sido relatados outros mecanismos da deficiência de folato, como aprisionamento de folato no fígado, perda urinária excessiva e distúrbios no metabolismo de folato. Nessas circunstâncias, a anemia megaloblástica frequentemente se faz acompanhar de desnutrição geral e manifestações de outras avitaminoses, incluindo queilose, glossite e dermatite. Síndromes de má absorção, como, por exemplo, o espru, podem provocar absorção inadequada desse nutriente, assim como doenças infiltrativas difusas do intestino delgado (p. ex., linfoma). Além disso, certos medicamentos, particularmente o anticonvulsivante fenitoína e os contraceptivos orais, interferem na absorção.

Os antagonistas do ácido fólico, como, por exemplo, metotrexato, inibem a diidrofolato redutase e conduzem à deficiência de FH4 . Com a inibição do metabolismo de folato, todas as células de crescimento rápido são afetadas, em especial aquelas da medula óssea e do trato gastrointestinal. Muitos medicamentos quimioterápicos empregados no tratamento do câncer lesionam o DNA ou inibem a síntese DNA por outros mecanismos, podendo também causar alterações megaloblásticas nas células de divisão rápida.

A anemia megaloblástica resultante da deficiência de ácido fólico é idêntica àquela encontrada na deficiência de vitamina B12 . Portanto, somente é possível fazer diagnóstico de deficiência de folato pela demonstração da diminuição dos níveis de folato no soro ou nas hemácias. Tal como ocorre na deficiência de vitamina B12 , os níveis séricos de homocisteína estão aumentados, porém as concentrações de metilmalonato apresentam-se normais. Contudo, não ocorrem alterações neurológicas.

Embora uma resposta hematológica rápida anunciada por reticulocitose siga a administração de ácido fólico, deve-se lembrar que os sintomas hematológicos da anemia por deficiência de vitamina B12 também respondem à terapia com folato. Contudo, o folato não previne (podendo até mesmo exacerbar) os déficits neurológicos típicos dos estados de deficiência de vitamina B12. Portanto, é essencial excluir a deficiência de vitamina B12 em anemia megaloblástica antes de iniciar a terapia com folato.

## **ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO**

Deficiência de ferro é o distúrbio nutricional mais comum no mundo, resultando em sinais e sintomas clínicos majoritariamente relacionados à síntese inadequada de hemoglobina.

### **Metabolismo do Ferro**

A dieta ocidental normal contém aproximadamente 10 a 20 mg de ferro, cuja maioria está na forma de heme contido em produtos animais e o restante representando ferro inorgânico em vegetais. Cerca de 80% do ferro funcional é encontrado na hemoglobina; mioglobina e enzimas que contêm ferro, como catalase e os citocromos, abrigam o resto. O pool de armazenamento representado pela hemossiderina e pela ferritina contém aproximadamente 15% a 20% do ferro corporal total. Os principais locais de armazenamento de ferro são o fígado e os fagócitos mononucleares. Mulheres jovens saudáveis apresentam menores depósitos de ferro que homens, principalmente em razão da perda de sangue durante a menstruação, e frequentemente desenvolvem deficiência de ferro em virtude de perdas excessivas ou demandas aumentadas associadas à menstruação e à gravidez, respectivamente.

O ferro no organismo é reciclado de forma extensiva entre os pools funcionais e de armazenamento. É transportado no plasma por uma glicoproteína de ligação de ferro chamada transferrina, que é sintetizada no fígado. Em indivíduos normais, aproximadamente um terço da transferrina está saturada com ferro, produzindo níveis séricos de ferro que correspondem, em média, a 120 µg/dL em homens e 100 µg/dL em mulheres. A principal função da transferrina plasmática é fornecer ferro às células, incluindo os precursores eritroides, que necessitam do ferro para sintetizar a hemoglobina. Os precursores eritroides possuem receptores de alta afinidade para transferrina, que medeiam a importação de ferro através de endocitose mediada por receptor.

O ferro livre é altamente tóxico e, portanto, é importante que o ferro de armazenamento seja sequestrado. Isso é obtido pela ligação firme do ferro no pool de armazenamento à ferritina ou à hemossiderina. A ferritina é um complexo de proteína-ferro onipresente encontrado em maiores níveis no fígado, baço, na medula óssea e nos músculos esqueléticos. A ferritina intracelular está localizada no citosol e nos lisossomos, onde cápsulas proteicas parcialmente degradadas de ferritina estão agregadas em grânulos de hemossiderina. Com depósitos de ferro normais, apenas traços residuais de hemossiderina são encontrados no organismo, principalmente nos macrófagos da medula óssea, do baço e fígado. Em células com sobrecarga de ferro,

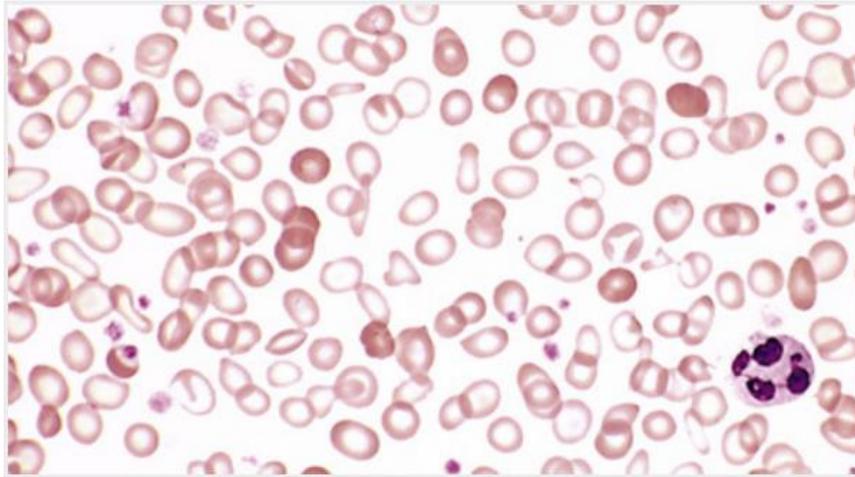
a maior parte do ferro é armazenada na hemossiderina. O ferro é essencial para o metabolismo celular e altamente tóxico em excesso, portanto os depósitos de ferro corporal total devem ser regulados meticulosamente. O equilíbrio do ferro é mantido pela regulação da absorção do ferro dietético no duodeno proximal. Não existe uma via regulada para a excreção do ferro, que está limitada a 1 a 2 mg perdidos a cada dia pela descamação das células epiteliais da mucosa e da pele. Em contraste, à medida que os depósitos de ferro corporal vão aumentando, a absorção diminui e vice-versa.

A absorção do ferro é regulada pela hepcidina, um pequeno peptídeo circulante sintetizado e liberado do fígado em resposta a aumentos nos níveis de ferro intra-hepático. A hepcidina inibe a transferência de ferro do enterócito para o plasma ao se ligar à ferroportina, causando sua endocitose e degradação. Como resultado, quando os níveis de hepcidina aumentam, o ferro fica aprisionado no interior das células duodenais na forma de ferritina mucosa e é perdido quando essas células são eliminadas. Portanto, quando o organismo está repleto de ferro, altos níveis de hepcidina inibem sua absorção para o sangue. De forma inversa, com baixos depósitos orgânicos de ferro, a síntese de hepcidina diminui e, por sua vez, isso facilita a absorção de ferro.

Uma deficiência de ferro pode resultar de (1) ausência dietética, (2) absorção prejudicada, (3) aumento da necessidade ou (4) perda de sangue crônica.

Qualquer que seja sua base, a deficiência de ferro produz anemia microcítica hipocrômica. No início da perda de sangue crônica ou em outros estados negativos do equilíbrio de ferro, as reservas na forma de ferritina e hemossiderina podem ser adequadas para manter os níveis normais de hemoglobina e hematócrito, assim como o ferro sérico normal e a saturação de transferrina. A depleção progressiva dessas reservas reduz inicialmente o ferro sérico e os níveis de saturação de transferrina sem produção de anemia. A anemia aparece apenas quando os depósitos de ferro estão completamente depletados e se faz acompanhar de níveis séricos de ferro, ferritina e de saturação da transferrina mais baixos que os normais.

Morfologia: A medula óssea revela aumento leve a moderado dos progenitores eritroides. Um achado diagnosticamente significativo é o desaparecimento do ferro corado nos macrófagos da medula óssea, que é mais bem avaliado pela realização de colorações com azul da Prússia nos esfregaços de medula óssea aspirados. Nos esfregaços de sangue periférico, as hemácias são pequenas (microcíticas) e pálidas (hipocrômicas). As hemácias normais com hemoglobina suficiente apresentam uma zona de palidez central que mede, aproximadamente, um terço do diâmetro da célula. Na deficiência de ferro estabelecida, a zona de palidez está aumentada; a hemoglobina pode ser vista apenas na borda periférica estreita. Também se observa, de forma característica, poiquilocitose na forma de hemácias pequenas e alongadas (células em pincel ou em lápis).



Anemia microcítica hipocrômica da deficiência de ferro (esfregaço de sangue periférico). Observe as hemácias menores, contendo uma borda estreita de hemoglobina periférica. Células totalmente hemoglobinizadas dispersas estão presentes devido à recente transfusão de sangue, evidenciando esse contraste.

As manifestações clínicas da anemia são inespecíficas. Na deficiência grave e duradoura de ferro, a depleção de enzimas contendo ferro nas células causa outras alterações em todo o organismo, incluindo coiloníquia, alopecia, alterações atróficas na língua e na mucosa gástrica e má absorção intestinal. A depleção de ferro do sistema nervoso central pode provocar o aparecimento de perversão do apetite, em que os indivíduos afetados consomem produtos não alimentares, como, por exemplo, argila, ou ingredientes alimentares como farinha, e movem seus membros periodicamente durante o sono. Em última análise, o diagnóstico de anemia por deficiência de ferro depende de estudos laboratoriais. Tanto a hemoglobina quanto o hematócrito são diminuídos, geralmente em grau moderado, em associação com hipocromia, microcitose e poiquilocitose discreta. O ferro sérico e a ferritina são baixos, e a capacidade de ligação de ferro plasmático total (refletindo a elevação dos níveis de transferrina) é elevada.

### **ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA**

A deficiência na produção de hemácias associada a doenças crônicas que causam inflamação sistêmica talvez seja a causa mais comum de anemia nos pacientes hospitalizados. Essa condição está associada à redução na proliferação de progenitores eritroides e à utilização prejudicada do ferro.

As doenças crônicas associadas a essa forma de anemia podem ser agrupadas em três categorias: 1. Infecções microbianas crônicas, como osteomielite, endocardite bacteriana e abscesso pulmonar. 2. Distúrbios imunológicos crônicos, como artrite reumatoide e enterite regional. 3. Neoplasias, como carcinomas do pulmão e da mama e linfoma de Hodgkin.

A anemia da doença crônica ocorre em um contexto de inflamação sistêmica persistente e está associada a baixo ferro sérico, capacidade de ligação de ferro total reduzida e ferro abundantemente armazenado nos macrófagos teciduais. Vários efeitos da inflamação contribuem para as anormalidades observadas. Mais notadamente,

alguns mediadores inflamatórios, em especial a interleucina-6 (IL-6), estimulam o aumento na produção hepática de hepcidina. Como foi discutido na anemia por deficiência de ferro, a hepcidina inibe a função de ferroportina nos macrófagos e reduz a transferência de ferro do pool de armazenamento para os precursores eritroides em desenvolvimento na medula óssea. Como resultado, os precursores eritroides são privados de ferro em meio à abundância.

Em geral, a anemia é leve, e os sintomas dominantes são os mesmos da doença subjacente. As hemácias podem ser normocíticas e normocrômicas, ou hipocrômicas e microcíticas, como na anemia por deficiência de ferro. O aumento de ferro armazenado nos macrófagos da medula, o alto nível de ferritina sérica e a redução da capacidade de ligação de ferro total descartam rapidamente a deficiência de ferro como causa da anemia.