

Anemias

Anemia não é doença e sim síndrome.

Existem diversas causas de síndrome anêmica. E é exatamente a etiologia dessa síndrome que cai na prova: É talassemia? É falciforme? É ferropriva?

Um mesmo paciente pode ter dois tipos diferentes de anemia: ex. ferropriva + falciforme; variante falcêmica-talassêmica; falciforme + por deficiência de B12.

Anemia é a diminuição da série vermelha.

Hematopoiese

Formação das células sanguíneas.

Intra-útero quem produz hemácias e leucócitos são fígado + baço e linfonodos.

Após o nascimento, até 5 anos de idade, qualquer medula óssea é capaz de produzir elementos sanguíneos.

Após os 5 anos de idade, a velocidade de crescimento do indivíduo diminui (não há necessidade de muitos sítios de produção), e poucas medulas passam a produzir "sangue": as medulas de ossos longos e chatos (ilíaco, esterno, crânio, costelas, vértebras, fêmur, úmero). É a medula óssea vermelha.

As medulas que deixam de sintetizar elementos figurados são substituídas por gordura - que é amarela. Daí o nome de medula óssea amarela.

Fibrose de medula óssea: a MOV não produz mais elementos sanguíneos, situação que parece incompatível com a vida. Nestas situações, o fígado, baço e linfonodos podem voltar a produzir sangue e estes órgãos se tornam hiperfuncionantes podendo aumentar de tamanho (hepato-esplenomegalia); pode ser primária ou secundária. Esplenomegalia é muito freqüente em condições hematológicas.

A invasão de MO pelo histoplasma também pode produzir hepato-espleno pelo mesmo mecanismo.

Existem doenças, como a talassemia, em que o indivíduo precisa produzir muitas células para repor a hemólise da periferia. A medula desse indivíduo trabalha muito e começa a gênese de **deformidades ósseas**. Assim, a medula óssea sobrecarregada pode gerar uma deformidade óssea.

Todos os elementos sanguíneos derivam da célula tronco (stem cell).

Esta se diferencia no ramo linfóide e no ramo mielóide. Este último se diferencia mais ainda.

O importante: numa anemia é importante observar leucócitos e plaquetas e não somente a série vermelha. Podem haver anemias com pacientes pancitopênicos (lesão de célula tronco; exemplo: o paciente que toma cloranfenicol tem chance de 1 em 40 mil de ter anemia aplásica; descarta a possibilidade de anemia ferropriva uma vez que o ferro é necessário somente para a série vermelha).

A eritropoiese (formação das hemácias – células vermelhas)

Stem cell → pro-eritroblasto → eritroblasto (E) basofílico → E policromático → E ortocromático → perda do núcleo → Reticulócito (célula muito maior; cheia de retículo endoplasmático; lançado na circulação) → Hemácia.

Esta sequência é pouco importante.

O importante é perceber o que acontece no fenômeno:

- Os progenitores possuem núcleo e a hemácia é anucleada. Desse modo, a hemácia não é capaz de se multiplicar na periferia. Assim, a multiplicação das hemácias é dependente da eritropoiese/medula óssea.
- Hemácia é um disco bicôncavo achatado no meio.
- A medida que o núcleo é perdido, a mitocôndria vai formando hemoglobina.
- Conclusão: hemácia é um saco/pacote de hemoglobina. A Hb ligada ao oxigênio vai aos tecidos entrega o oxigênio e volta ao pulmão para ser novamente oxigenada.
- Reticulócito (hemácia jovem): é ele quem é lançado na circulação. Ele circula por 24 horas e após a perda do retículo endoplasmático vira hemácia.

- A hemácia dura 120 dias; após isso ela fica senil; não se deforma durante a passagem nos vasos pequenos; ao passar nos sinusóides esplênicos (também fígado e linfonodo) as hemácias são capturadas pelos macrófagos e destruídas (hemocaterese = destruição fisiológica das hemácias).
- As células tubulares renais possuem uma secreção basal de eritropoietina para permitir uma produção basal de hemácias. Hemorragia → perda volêmica → hipóxia discreta → rim libera maior quantidade de eritropoietina → **reticulocitose** → aumenta a produção de reticulócitos/hemácias. Ou seja, a produção de hemácias é constante, mas no momento em que maior quantidade de hemácia é requerida, a produção de eritropoietina (EPO) é estimulada e a produção de hemácias fica maior. Então, a anemia não era para acontecer? Isso acontece porque pode haver uma perda maior do que a capacidade de produção (déficit de produção; exemplo: sangramento agudo, hemólise acentuada (destruição precoce no interior do vaso – a hemácia passa a viver 10-20 dias; por doença auto-imune, por drogas).

Reticulocitose: somente a perda aguda de sangue e as anemias hemolíticas cursam com reticulocitose.
São as anemias hiperproliferativas.

Na prova:

Sangramento agudo = como estabilizar o paciente; corrigir HDA, HDB, hemotórax.

O que cai de anemia hiperproliferativa na prova é a anemia hemolítica.

- Todas as anemias geram hipoxemia.
- Todas as anemias cursam com aumento de EPO, exceto a insuficiência renal.

Anemias hipoproliferativas

- Todas as outras causas de anemia: doença crônica (impede hematopoiese); deficiência de ferro; deficiência de EPO (falência renal); deficiência de B12.
- Nessas situações os reticulócitos são baixos.

Quem transporta o oxigênio para as células?

Hemoglobina

- 4 radicais heme + 4 cadeias de globina (produzida pelas decodificação de genes).
- Cada radical heme: formado pela protoporfirina (produzida na mitocôndria) + ferro (trazido pela dieta).
- Hemoglobina alfa (HbA): 2 cadeias alfa + 2 cadeias beta; é a principal hemoglobina.
- Quem se acopla ao oxigênio é o ferro – cada hemoglobina é capaz de carrear 4 átomos de oxigênio.
- Existem 4 cadeias de globina gerando diferentes tipos de hemoglobina:
- Hemoglobina adulta (HbA): alfa2-beta2.
- Hemoglobina A2: alfa2-delta2.
- Hemoglobina fetal (HbF): alfa2-gama2
- ...
- Por que o paciente falcêmico só faz manifestações clínicas após os 6 meses de vida? Porque o paciente falcêmico tem um gene defeituoso que impede a produção correta de cadeia beta (forma betaS). Esta se junta com as cadeia alfa e forma a hemoglobina S. Após entregar o oxigênio aos tecidos → a Hb sofre uma polimerização e vira uma foice. Até 6 meses de idade, a principal Hb circulante é a fetal (alfa2-gama2); não há HbA. O paciente com anemia falciforme com mais HbF se beneficia disto; estes indivíduos podem ser tratados com hidroxiuréia para aumentar a quantidade de HbF. É uma anemia hemolítica (hiperproliferativa).

Formação da hemoglobina (slide mais importante da aula)

Protoporfirina + Ferro → Heme

4 Heme + 4 Globina → Hemoglobina.

- Anemia sideroblástica: defeito na protoporfirina não forma heme e hemoglobina. Também vai ser microcítica hipocrômica. O ferro do paciente com anemia sideroblástica é aumentado, pois sobra.
- Anemia ferropriva: defeito no heme; não forma hemoglobina. Se não há produção de Hb não faz sentido entregar muita hemácia na circulação; também não faz sentido produzir hemácia de tamanho normal porque o conteúdo da hemácia está diminuído (a célula diminui de tamanho – anemia microcítica); a hemácia também perde a cor (anemia hipocrômica).
- Defeito na globina:
 - Talassemia: defeito quantitativo da cadeia de globina; poucas cadeias alfa produzidas → alfa-talassemia; poucas cadeias beta produzidas → beta-talassemia. Também vai ser microcítica e hipocrômica. A microcitose acompanha a hipocromia. O ferro também está sobrando.
 - Anemia falciforme: defeito qualitativo da cadeia de globina; as cadeias beta são defeituosas; após entrega de oxigênio, as hemácias sofrem polimerização. **Anemia normocítica e normocrômica:** a quantidade de hemoglobina é normal. O ferro está normal.
- Anemia microcítica-hipocrômica está sempre associada ao ferro: estes pacientes não devem receber sulfato ferroso pois pode haver desenvolvimento de hemocromatose.

Duas anemias para o mesmo paciente?

Anemia falciforme (eletroforese mostra predomínio de HbS) associada a microcitose. Assim, este paciente deve ter outra anemia associada: anemia ferropriva (principal causa de anemia no mundo); ou variante talassêmica-falcêmica.

Valores normais de Hb e Ht

Hemoglobina

Mulher: 12-15 g/dL.

Homem: 13,5-17 g/dL.

Hematócrito

Mulher: 36-44%.

Homem: 39-50%.

Hemácias: 4-6 milhões/mm³.

Decorar:

Anemia é Hb < 12. Independente do sexo.

O diagnóstico de anemia é pelo laboratório (não basta a clínica – palidez; taquicardia; palpitação; se for cardíaco vai descompensar).

Por definição anemia é deficiência de hemoglobina (Hm e Ht também fazem parte do DX).

Hb é o melhor índice para fazer DX. O Ht é o pior índice porque mede a porcentagem de massa de hemácia diluída no plasma: se houver perda de líquido (desidratação) → volume plasmático cai com quantidade de hemácias normal → Ht aumenta (paciente hiperconcentrado). De outro modo: paciente recebe 5 litros de ringer → Ht cai (paciente hemodiluído). Assim, pode-se dizer que o Ht sofre influência da volemia.

Sempre que houver **anemia** o organismo vai apresentar duas **respostas fisiológicas:**

- **Aumento do DC** (débito cardíaco): pouca Hb/Hm → aumenta a quantidade de chegada nos tecidos. Anemia não combina com cardiopatia.
- **Aumento do 2,3 DPG (di-fósforo-glicose):** diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio para facilitar a entrega aos tecidos.

Hemograma – Índices hematimétricos

Hm: 4-6 milhões/mm³.

Hb: 12-17 g/dL.

Ht: 36-50%.

VCM: 80-100 fL

- Volume corpuscular médio: é o tamanho médio das hemácias.

- < 80 fL: anemia microcítica (sideroblástica, talassemia, ferropriva).
- 80-100 fL: anemia normocítica (falciforme).
- > 100 fL: anemia macrocítica.

HCM (hemoglobina corpuscular média): 28-32 pg**CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média): 32-35 pg**

- Mostram a quantidade de Hb dentro das Hemácias: uma em índice absoluto e outra em relativo.
- Mostram se existe ou não muita hemoglobina.
- HCM e CHCM baixos: anemia hipocrômica.
- HCM e CHCM normais: anemia normocrômica.
- HCM e CHCM aumentados: anemia hiperocrômica (só existe na esferocitose).
- CHCM é mais fidedigno.

RDW: 10-14%

- Índice de anisocitose (hemácias de tamanhos diferentes).
- > 14%: muita anisocitose.
- RDW aumenta nas anemia carenciais (uma hemácia recebe ferro e sai normal, outra sai sem ferro e fica pequena; uma hemácia sai com ácido fólico e sai normal, outra sai sem ácido fólico e fica grande) e nas anemias sideroblásticas.
- Talassemia tem RDW normal porque todas as células tem o tamanho pequeno.
- RDW é útil para diferenciar principalmente anemias microcíticas e hipocrômicas.

Reticulócitos: 0,5-2%

- Aumentado: anemias hiperproliferativas.
- Diminuídos anemias hipoproliferativas.

Leucócitos: 5 mil e 11 mil /mm³.

Plaquetas: 150.000-400.000 / mm³.

Série vermelha fornece diagnóstico sindrômico.

Índices hematimétricos fornecem diagnóstico etiológico.

Intoxicação por álcool sempre faz a hemácia crescer.

Classificação**Anemias microcíticas (VCM < 80)**

- Ferropriva: a principal causa no mundo.
- Doença crônica.
- Talassemia.
- Sideroblástica (forma hereditária).

Anemias normocíticas (VCM 80-100)

- Ferropriva: a principal causa no mundo.
- Doença crônica.
- Insuficiência renal: não há EPO; mas as células produzidas são normais.
- Anemias hemolíticas: destruição de células; não mexe com o tamanho da célula.
- Anemia aplásica: poucas células troncos, mas que produzem células de tamanho normal.

Anemias macrocíticas (VCM > 100)

- Megaloblásticas.
- Etilismo crônico: macrocitose no hemograma é marcador de etilismo.
- Sideroblástica (forma adquirida): causada pelo álcool.
- Hemolíticas: muito reticulócito que é maior do que a hemácia; existem aparelhos que não conseguem diferenciar reticulócitos de hemácias (vê as células sem núcleos como hemácias). A anemia hemolítica pode ser falsamente macrocítica.
- Aplásicas.

Anemias hipoproliferativas

1. Anemia ferropriva

- Principal causa de anemia no mundo.

Ciclo do ferro

O ferro vem da dieta: ele pode ser de origem vegetal ou animal.

O ferro é ruim de absorver (10% do vegetal é absorvido; 30% do animal é absorvido). Em caso de anemia ferropriva, o máximo que conseguimos absorver da dieta é 50%.

Várias substâncias dificultam a absorção de ferro: fibra, coca-cola, chá, gordura, leite de vaca (caseína – proteína do leite de vaca).

Poucas substâncias facilitam a absorção de ferro: carne e substâncias ácidas (existe a formulação de ácido ascórbico + sulfato ferroso).

Assim, repõem-se ferro longe das refeições: evita a interferência dos alimentos e conta com o ácido gástrico.

Absorção do ferro: intestino proximal (duodeno e jejuno proximal) → ferro fica preso no enterócito → fígado produz a transferrina que alcança o enterócito → transferrina leva o ferro para a MOV → MOV produz hemácias → 120 dias depois as hemácias sofrem hemocaterese → metabolização da Hb → globina: fígado se livra dela; protoporfirina → biliverdina → Bb indireta → vai para o hepatócito → vira Bb direta → excreção (de outro modo, a bilirrubina deriva das hemácias; paciente com hemólise acentuada pode produzir Bb indireta em excesso e o fígado não consegue metabolizá-la e o paciente fica icterício às custas Bb indireta; ou seja, anemia + icterícia = hemólise); ferro → transferrina leva para a MOV para produzir mais hemácias ou armazena o ferro sobre a forma de ferritina (75% do ferro caminha com as hemácias).

De outro modo, o ferro entra no seu organismo, mas não sai (não há excreção renal; por lágrima; via intestinal). Assim, a absorção de ferro é reduzida para evitar hemocromatose. Como 75% do ferro está com a hemácia, perder sangue é perder ferro.

Em adultos, a principal causa de anemia ferropriva é a perda sanguínea crônica e a causa merece ser pesquisada (a perda aguda dá anemia hiperproliferativa, como visto).

Balanco negativo do ferro

O indivíduo precisa de mais ferro do que tem.

O primeiro índice do ciclo do ferro a se alterar em caso de anemia é a ferritina.

O ferro é o último a ser alterado e no caso de a ferritina não ser suficiente para fornecer o ferro, o fígado inicia um aumento na produção da transferrina.

A seguir aumenta o TIBC (capacidade total de ligação do ferro com a transferrina).

O último elemento a se alterar é o ferro (a substância ativa sempre é a última a sofrer queda).

Deste modo, a MOV freia a produção de Hm para produzir Hm/Hb de qualidade → **anemia normo-normo**.

A maioria das anemias ferroprivas são DX neste estágio (o hemograma é solicitado na análise de qualquer queixa), mas na prova cai o estágio mais avançado.

A seguir, não há ferro nem para a produção de hemácias de qualidade → **anemia micro-hipocrômica**.

Sequência

Depleção dos estoques (ferritina) → aumento da transferrina → TIBC aumenta → Ferro sérico diminui.

Quadro clínico

- Síndrome anêmica: cefaléia; astenia; palidez; insônia; angina; desorientação.
- Outros achados:
 - Glossite: língua edemaciada; aumentada de tamanho; dolorosa; aumento de papilas.
 - Quelite angular: lesão no ângulo da boca.
 - Glossite e quelite angular: não são específicas de ferropriva; são de anemia carencial. Candida também pode fazer quelite angular.

- Hepato/esplenomegalia: ninguém sabe explicar porque 15% dos pacientes com anemia ferropriva podem ter hepatoesplenomegalia.
- **PICA (perversão do apetite): específica; indivíduo chupa gelo e come terra.**
- **Coiloníquia: unha em forma de colher.**
- **Disfagia (Síndrome de Plummer-Vinson): mulheres idosas com ferropenia acentuada podem desenvolver um anel fibroso do esôfago e terem dificuldade de deglutição; esse anel fibroso pode ser irreversível e requerer dilatação com balão; não é patognomônico, mas é específico.**

Diagnóstico

Hemograma

Hm, Hb e Ht caem.

VCM inicialmente normal, depois microcítica.

HCM, CHCM inicialmente normais, depois hipocrômicas.

RDW aumenta (anisocitose).

Leucócitos não se alteram (não precisam de ferro).

Plaquetas aumentadas: podem ser encontradas 1,5 milhões de plaquetas; ninguém sabe explicar essa porra. Cai direto em prova para confundir (pode haver trombocitemia essencial??).

O diagnóstico está fechado, mas os índices do ferro são os seguintes:

Ferro sérico cai (< 30 mg/dL; N: 60-150 mg/dL)

TIBC (capacidade total de ligação do ferro com a transferrina; corresponde à transferrina) aumenta.

Ferritina cai (< 15 ng/mL; N: 20-200 ng/mL).

Índice de saturação da transferrina (ferro/TIBC): baixo. N: 30-40%.

Protoporfirina livre eritrocítica (FEP): ela vai sobrar e por isso se eleva (voltar ao slide principal da aula). N: 30 mg/dL. Em termos práticos (usamos ferro e ferritina), não é solicitada, mas cai em prova.

Conclusão: tudo cai, menos TIBC e protoporfirina.

Capacidade total de ligação do ferro (TIBC)

Cada transferrina se liga a dois átomos de ferro (possui dois sítios de ligação).

8 transferrinas → TIBC = 16.

O indivíduo com anemia ferropriva aumenta a produção de transferrina e, desse modo, como o TIBC é o dobro da transferrina, também aumenta.

De outro modo, o TIBC é uma medida direta da transferrina; é ela vezes dois.

Para que saber TIBC? Por que é mais fácil e barato de aferir. É ele que cai na prova.

Índice de saturação da transferrina

Como há pouco ferro, não há como saturar bem a transferrina. Ou seja, na anemia ferropriva este índice vai estar baixo.

O cálculo:

Cada transferrina com 1 ferro está 50% saturada; cada transferrina com 2 ferros está 100% saturada; cada transferrina com 0 ferro ligados está 0% saturada. Em cada molécula de transferrina este índice é calculado a partir da divisão do número de sítios ligados pelo número de sítios disponíveis para o ferro (sempre dois).

Para o cálculo total do índice de saturação: tudo que está ligado (representado pelo ferro) dividido pelo TIBC (transferrina x os 2 sítios de ligação).

Assim, índice de saturação da transferrina = Ferro / TIBC.

E na anemia ferropriva o índice de saturação da transferrina está muito baixo (ferro cai e TIBC sobe).

Confirmada anemia ferropriva

Duas condutas são obrigatórias:

1. Investigar a causa:

Crianças: criança não tem câncer de cólon, doença ulcerosa péptica, hipermenorréia.

- Baixas reservas ao nascer.
- **Desmame precoce (cai direto em prova): criança de dois meses suspensa de aleitamento materno (ferro bem absorvido) e que passa a receber leite de vaca (tem caseína que dificulta a absorção de ferro).**
- Doença celíaca: impede absorção.
- Ancilostomíase: parasita do duodeno que é hematófago. É o mais implicado em anemia em prova. Na prova cai associado com eosinofilia.
- Pico de utilização (prematuridade/gemelaridade): nasceu com baixa reserva, vai crescer muito e rápido; tem anemia. É como o desmame precoce.

Adultos: corresponde à perda de sangue.

- **Perda sanguínea crônica: pegadinha de prova; o encontro de úlcera duodenal sangrante não é típico de perda sanguínea crônica; qualquer paciente acima de 50 anos com anemia ferropriva merece ter todo o TGI pesquisado, mesmo que se achem hemorróidas e úlcera péptica sangrando, a colonoscopia tem que ser realizada (não adianta fazer retossigmoidoscopia porque o câncer que mais sangra é o do cólon direito; lembrar que o que mais obstrui é câncer de cólon esquerdo).**
- Hipermenorréia: principal causa de perda de ferro nas mulheres jovens.
- Gastrectomia total ou parcial: gera acloridria ou hipocloridria e dificulta absorção de ferro.

2. Iniciar sulfato ferroso (tratamento) – Importante

Qual é a dose ideal de sulfato ferroso?

- 300 mg 3 x ao dia ou 60 mg ferro elementar 3 x ao dia; 20% do sulfato ferroso é de ferro elementar.
- Crianças: 5 mg/Kg/dia de ferro elementar.

Como avaliar a resposta?

- Reticulócitos mostram a proliferação celular: a MOV não conseguia produzir reticulócitos por falta de matéria prima, mesmo sob estímulo intenso de EPO. De outro modo, reticulócitos aumentam em qualquer anemia carencial, após o tratamento.
- Tudo que é o primeiro a se alterar é o último a voltar ao normal pois ele só pode voltar ao normal depois que as substâncias funcionantes voltaram ao normal: ferritina demora a melhorar... o ferro tem que melhorar mais rápido... ele é a substância "ativa".
- Hb demora dois meses para voltar ao normal.

Quando devemos esperar o aumento reticulocitário e quando ele é máximo?

- Elevação da contagem: 2-4 dias (é o tempo da diferenciação e por isso não é imediato).
- Pico no adulto: 10º dia.
- Pico na criança: 5º dia.
- Pico geral: 1 semana (cai em prova). Adulto para mais e criança para menos.

Quando a Hb se normaliza e qual a duração total do tratamento?

- A Hb se normaliza em dois meses.
- TX total dura de 6 meses a um ano ou então quando a ferritina exceder 50 ng/mL. A ferritina normal indica que todo mundo já voltou ao normal. A Hb não indica suspensão do tratamento porque precisamos repor os estoques.
- A melhora clínica é anterior à laboratorial.

Quais as indicações de ferro parenteral?

- Quando há intolerância:
 - O Fe é pouco tolerado: a maioria das pessoas tem vômitos, diarreia, dor de barriga. Além disso, ele é administrado longe das refeições o que dificulta o TX de crianças.

- Nestas situações, permite-se a administração junto às refeições, mas em conjunto com suco de laranjas e etc.
 - Má absorção:
 - Doença celíaca.
 - Síndrome disabsortiva.
 - Ressecções intestinais.
 - Paciente em hemodiálise: perde ferro no circuito e é submetido a múltiplas coletas de sangue para análise. Ferro IV ou IM para reposição rápida.
- Dose = $\text{Peso} \times (15 - \text{Hb do paciente}) \times 2,3 + 1000 \text{ mg}$. Esses 1000 são para repor os estoques de ferro. Utilizamos o Ferro Dextran.
- Pode ser feito tudo de vez IV. Mas existem efeitos colaterais.
- Pode ser feito IM.

Alimentação melhora anemia? Mesmo que de modo discreto?

Não melhora.

A administração de ferro é obrigatória.

Cozinhar em panela de pressão melhora a absorção de ferro, mas não trata a anemia.

Padrão-ouro para o DX de anemia ferropriva (nunca caiu em prova e não é feito na prática)

Mielograma com azul da Prússia (coloração que vê Ferro).

Normalmente se faz o DX com ferro e ferritina.

Eletroforese de PTN fornece diagnóstico de anemia falciforme (e variantes; mais comuns na raça negra) e talassemias.

2. Anemia de doença crônica

Doenças inflamatórias/neoplásicas (não é a anemia da ICC e da DM) → liberam **citocinas** que promovem:

- Redução da ação da EPO.
- Atuam no fígado → que libera hepcidina que:
 - Aprisiona o ferro.
 - Reduz absorção intestinal do Ferro.

Desse modo, a ADC simula a anemia ferropriva (AF).

Na AF há ferro baixo e ferritina baixa.

Na ADC ferro está diminuído e a ferritina elevada.

VCM: 80-90

Morfologia: normocítica/normocrônica.

Ferro sérico diminuído.

TIBC diminuído (condição que não libera o ferro; não há por que haver transferrina para transportar o ferro; transferrina cai e TIBC, então também cai).

Proteína reduzida na inflamação crônica: transferrina (prova).

Ferritina elevada.

Saturação da transferrina: baixa (10-20%).

Tratamento

- Tratar a doença de base.

Em resumo: se comporta como AF porque o ferro está preso. Algumas questões utilizam transferrina e outras TIBC.

3. Anemia megaloblástica

- Megalo = enorme; blasto = célula jovem da medula óssea.
- A célula jovem é enorme e entrega hemácias enormes.
- Anemia megaloblástica é uma causa de anemia macrocítica, não sendo sinônimo desta.
- Etiologia: carência de ácido fólico; carência de B12 (cobalamina) ou de ambos.
- Mecanismo de crescimento da célula:

Para produzir o DNA nuclear são necessários ácido fólico (que penetra na forma de metil-tetra-hidro-folato (MTHF) que não é ativo e sofre ação da B12 para virar tetra-hidro-folato (THF) e B12. Quem tem carência de B12 e ácido fólico não consegue formar DNA. Na MOV, na divisão (citoplasma cresce → núcleo cresce → células são partidas → duas novas células) não há crescimento de núcleo, a célula não se multiplicou, não se dividiu e a célula entregue é enorme. O citoplasma cresce, mas o núcleo não acompanha esse crescimento. Existe um assincronismo de maturação núcleo-citoplasma. Como a célula não se multiplicou → anemia; como ela não se dividiu → macrocitose.

- Ela é macrocítica e normocrômica (não há alteração na quantidade de hemoglobina).
- RDW alto: é carencial (algumas células recebem o nutriente e outras não).
- Problema: todas as células do corpo formam DNA e precisam de B12/ácido fólico. Assim, é uma doença que deveria ser sistêmica. Mas neurônios não se multiplicam, coração também não. Plaquetas vivem 7 dias. Segmentados vivem 7 horas. Desse modo, esse paciente é pancitopênico. As células sanguíneas estão em constante multiplicação e por isso sofrem mais. Em tese, todas as células deveriam sofrer. Como os enterócitos e a pele estão em constante turn-over pode haver diarreia e lesões de pele.
- Anemia macrocítica, normocrômica, RDW alto e plaquetas e leucócitos baixos.
- MOV: os megaloblastos (células defeituosas) são destruídos pelos macrófagos dentro da MOV (é a **eritropoiese ineficaz**). É como se fosse uma hemólise dentro da MOV (hemólise é somente na periferia). Como há destruição exagerada, há metabolismo exagerado, ou seja, deve haver consumo de protoporfirina (**geração de Bb indireta**); **liberação de LDH de dentro das células (elevação de LDH)**. Ou seja, o **paciente vai ter laboratório de anemia hemolítica, mas a anemia é carencial**. A diferença é que aqui **não há reticulocitose** porque não há matéria-prima para síntese.
- E no sangue periférico?
 - Macrocitose.
 - **Neutrófilos hipersegmentados**: somente uma célula com 6 segmentações já dá DX de AM.
 - Pancitopenia.

Metabolismo do folato

O folato vem de vegetais verdes (folhato). O ácido fólico é absorvido no mesmo local de absorção do ferro (duodeno e jejuno proximal).

Ele é absorvido na forma inativa (MTHF) → se dirige à célula → Vitamina B12 catalisa a transformação de MTHF em THF → entra no núcleo e permite a divisão.

O DHF é convertido em THF pela ação da dihidrofolatorredutase.

Quem está fazendo tratamento com sulfadiazina e pirimetamina (toxoplasmoze) recebe ácido fólico (ácido fólico ativo) porque a droga interfere no metabolismo do ácido fólico.

Quando a vitamina B12 retira o metil do MTHF, a homocisteína o recebe e vira metionina. Para confirmar o DX de AM utilizamos substâncias que participam do metabolismo do ácido fólico e B12. Na carência de ácido fólico, a homocisteína sobra e se eleva (ela não vira metionina). A droga para tratar hiperhomocisteinemia é o ácido fólico (mais grupamentos metil são fornecidos para virar metionina).

MTHF = metil-tetra-hidro-folato.

THF = tetra-hidri-folato.

Causas de deficiência de ácido fólico

O folato dura 3 meses. É um combustível que acaba.

Criança não gosta de verde e por isso faz deficiência de ácido fólico.

Adulto desenvolve deficiência de ácido fólico quando é etilista porque perde a noção das coisas e deixa de ingerir qualquer quantidade de verde. Quem bebe não come (álcool tem muitas calorias).

- Criança.
- **Adulto: alcoólatra (má-nutrição).**
- Gestante: hemólise crônica (pico de utilização) que consome ácido fólico. Qualquer anemia hemolítica deve ser tratada com ácido fólico (anemia falciforme pode ficar macrocítica: hemólise crônica → acabou folato → AM).
- Anticonvulsivantes: fenitoína (dificultam a absorção).
- Inibidores da dihidro-redutase (metabolismo): metotrexato, trimetoprim, pirimetamina.

Metabolismo da vitamina B12

É de origem animal.

A vitamina B12 não é combustível que acaba: pouca B12 dura anos. Se o indivíduo deixar de comer carne, há reserva de 12 anos de B12.

Absorção da B12: B12-ligada-a-Ptn → a saliva se mistura a esse complexo e libera o ligante R → no estômago as células parietais do fundo e corpo liberam a pepsina que quebra a ligação da Vitamina-B12-ptn → vitamina B12 se liga ao ligante R da saliva → a célula parietal além de liberar pepsina libera o fator intrínseco (FI) → no duodeno o pâncreas libera proteases que quebram a ligação B12-Ligante R → B12 se liga ao FI gástrico → B12-FI chega ao íleo terminal onde é absorvida. Note que em nenhum momento a B12 anda sozinha.

Causas de carência de B12: ausência de saliva, pâncreas, estômago ou íleo.

Causas de carência de deficiência de B12

- Vegetariano.
- **Anemia perniciosa: principal causa de AM no nosso meio;** doença auto-imune; acomete mais idosos; auto-Ac contra o fundo gástrico (célula parietal) ou contra o FI.
- Gastrectomia.
- Doença ileal.
- Pancreatite crônica.
- Diphyllbothrium latum: tênia do peixe - consome vitamina B12. Paciente com anemia macrocítica e eosinofilia periférica.

Quadro clínico

Deficiência de B12 e ácido fólico

Anemia megaloblástica (icterícia)

Glossite + queilite angular (ambas de anemia carencial) + diarreia (por causa do turn-over do enterócito que fica prejudicado)

Quadro clínico - Somente a carência de B12

- Síndrome neurológica: demência (DD com Alzheimer); neuropatia periférica (lesão do nervo periférico; dormências; parestesias); lesão medular (lesão da medula espinhal; acomete cordões posteriores da medula que carregam a sensibilidade proprioceptiva (noção de posição segmentar; posição do corpo em relação ao ambiente; a perda dessa sensibilidade faz com que o paciente precise olhar a própria marcha e pise bastante forte – marca talonante); lesa também o trato cortico-espinhal que é a via motora voluntária – pode haver fraqueza; plegia; paraplegia; tetraplegia). **As manifestações neurológicas podem ser irreversíveis e surgir antes da manifestação da anemia (laboratório).**
- Doenças auto-imunes associadas (lembrar que a principal causa é uma auto-imunidade; a anemia perniciosa): **vitiligo.**

Por que os sintomas neurológicos pela carência de B12?

Só a vitamina B12 participa de outra reação (o ácido fólico não).

Transformação do ácido metil-malônico em succinil-coA → aumento do ácido → causa toxicidade neuronal. Na carência de B12, o **ácido metil-malônico** está elevado (utilizado no diagnóstico).

Diagnóstico de anemia megaloblástica – padrão-ouro

Dosam-se metabólicos e não a vitamina B12 e o ácido fólico.

Dosam-se homocisteína e ácido metil-malônico.

Carência de ácido fólico: homocisteína elevada e ácido normal.

Carência de B12: homocisteína e ácido metilmalônico elevados.

Laboratório

Hemograma

Hm, Hb, Ht caem.

VCM sobe - macrocítica.

HCM e CHCM - normocrômica.

RDW sobe – anisocitose (anemia carencial).

Leucócitos e plaquetas diminuídos (pancitopenia pela quebra do turn-over elevado).

Macete: VCM acima de 150 fentolitros na prova é AM. Não há outra condição que eleve tanto o VCM.

LDH: muito aumentado.

Bilirrubina: indireta aumentada (não costumar dar icterícia tão intensa quanto as hemolíticas).

Palavras-chave: neutrófilos hipersegmentados; laboratório de hemólise sem ser hemólise.

Mas é carência de B12 ou de folato?

Ácido metilmalônico elevado → B12.

Homocisteína elevada → B12 ou folato.

Tratamento

Deficiência de B12

- Vários esquemas
- A reposição é parental: as principais causas são síndromes-disabsortivas (anemia perniciosa; ausência de estômago ou íleo; pancreatite crônica).

Deficiência de ácido fólico

- Administração VO.

A reposição de ácido fólico pode mascarar uma deficiência de B12

O ácido fólico pode chegar ao núcleo sem passar pela B12 por hipersaturação celular.

Assim, na prática é muito importante saber qual dos dois é deficiente: o tratamento pode melhorar a anemia, mas não as manifestações neurológicas.

Ficar atento com o potássio sérico na primeira semana de tratamento – prova

O TX aumenta a quantidade de reticulócitos de maneira exagerada (na AF – 10%; na AM 50%). Muitas células novas na circulação, o potássio entra na célula, causando **hipocalemia**.

4. Anemia sideroblástica

Fábrica de hemoglobina no eritroblasto = globina + protoporfirina + ferro.

O problema é na síntese da protoporfirina para formar o heme.

Não forma Heme → não forma Hb → não forma Hm.

As Hm que existirem vão ser microcíticas e hipocrômicas (pouca Hb).

RDW é alto porque este indivíduo é capaz de produzir células de tamanho normal, mas quem domina são as células pequenas.

Ferro sobe (não é consumido); ferritina sobe.

A) Sideroblástica hereditária

➤ Ligada ao X.

B) Sideroblástica adquirida

➤ Forma reversível.

➤ A célula fica grande (macrocítica), mas continua hipocrômica.

➤ Isto porque a principal causa é o etilismo (também o chumbo): o álcool é capaz de deixar as células grandes.

➤ Ferro e ferritina permanecem altos.

➤ Só muda o tamanho.

Corpúsculos de Papenheimer

Pigmentos de ferro que sobram no interior das hemácias.

Visto na periferia.

Diagnóstico de certeza

Aspirado de MO (mielograma; que não é sinônimo de biópsia) mostra mais de 15% de **sideroblastos em anel** (célula da medula em forma de anel; o ferro sobra e fica em volta no núcleo).

Isto só é visto na MO.

Observações

Gestantes recebem ferro no segundo trimestre até o fim da lactação ou no terceiro mês pós-parto nas não lactantes.

Tratamento de ferropriva: 60 mg de Ferro elementar x 3 ao dia = 300 mg de Sulfato Ferroso x 3 ao dia.

Prevenção de ferropriva: 30-60 mg de Ferro elementar ao dia = 300 mg de Sulfato Ferro x 1 ao dia.

Folato é iniciado antes da gravidez; até 12 semana de gesta.

Parorexia = PICA (perversão do apetite).

Pagofagia = comer gelo.

Howell-Jolly = restos de núcleos que não foram retirados pelo baço dado o hipoesplenismo (anemia falciforme ou esplenectomia).

Pappenheimer = depósitos de ferro. Sobra ferro na Anemia Sideroblástica (defeito na protoporfirina).

Heinz = depósitos de globina. Nas hemoglobinopatias.

Anemia hemolítica é critério diagnóstico no LES. Mas a anemia mais freqüente nesta doença é a ADC (importante marcador de atividade da doença).

Primeira anemia normo normo e hipo micro = ferropriva.

Segunda anemia normo normo e hipo micro = ADC.

Principal causa de anemia em hospitalizados = ADC.

Anemia perniciosa → Ac contra células parietais (++) ou FI (+) → gastrite atrófica → adenocarcinoma gástrico.

1 concentrado de hemácias eleva: Hb em 1g/dL; Ht em 3%.

Principal causa de ferropenia em crianças = ingesta inadequada. Em adultos = perda crônica (ca de cólon).

Na puberdade o consumo de ferro também é alto.

Anemia ferropriva em mais de 50 anos = EDA + EDB. Não adianta sangue oculto nas fezes.

Anemia ferropriva predomina entre 6-24 meses = necessidade grande + fim dos estoques intra-uterinos.

Principal causa de deficiência de B12 = Anemia perniciososa.

Tratamento para tênia do peixe = praziquantel... igual tratamento de qualquer tênia.

Vitamina B12 e ácido fólico podem ser dosados sim, apesar de sofrerem influência da alimentação.

Toda anemia antes de ser tratada deve ter sua causa investigada. Evite prova terapêutica.

Únicas anemias hipossiderêmicas = ferropriva e ADC.

Ht > 45% é prejudicial; aumenta viscosidade; piora perfusão tecidual.

Petéquias = plaquetopenia (anemia aplásica ou leucemia aguda).

Púrpura palpável = vasculite.

Esferocitose é a única anemia hiperocrômica...

CI do Ferro: IV – choque anafilático; IM – tatuagem.

Osteoartrite não eleva fatores inflamatórios como VHS.

Doença de Forrester = osteófitos ventralmente nas vértebras; impede flexão do tórax (local mais comum).

Contagem de plaquetas abaixo de 50 mil = contra-indica procedimento cirúrgico.

SAAF; deficiência de proteínas C e S e de antitrombina III = hipercoagulabilidade.

Estenose aórtica = débito cardíaco fixo. Não deve receber anestesia espinhal pela vasodilatação.

VEF1 é reduzido no DPOC; CVF não. Então, relação VEF1/CVF se reduz.

VEF e CVF reduzidos nas pneumopatias restritivas. Relação fica normal.

A completa cicatrização do infarto demora 1 mês.