



As carências alimentares na gênese de algumas alterações hematológicas

G. JORGE JANZ

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
E DE MEDICINA TROPICAL
DE LISBOA
BIBLIOTECA

As carências alimentares na génese de algumas alterações hematológicas (*)

G. JORGE JANZ

Entre as variadas repercussões que as carências alimentares em geral — e, mais particularmente, as carências proteicas e as que lhes estão usualmente associadas — exercem sobre a saúde do indivíduo, ocupam lugar importante as anemias nutricionais, que constituem um problema de relevo na saúde pública dos países ou regiões de fracos recursos económicos.

Neste relatório passaremos em revista, dentro do limitado tempo que nos é concedido, os nutrientes melhor conhecidos como estando ligados à formação dos elementos sanguíneos, principalmente à dos eritrócitos e da hemoglobina, para depois nos determos, mais pormenorizadamente, nos tipos de anemias carenciais que se podem observar, na sua génese, sob o ponto de vista alimentar ou de outras interferências com a nutrição (como as infecções), na sua ocorrência, distribuição, diagnóstico e possibilidades de prevenção.

Numa revisão como esta, são muitas as lacunas com que se depara, e que podem interferir com uma tentativa de sistematização. Por isso, apontaremos apenas os dados mais seguros, ou faremos referência a outros que, embora ainda não inteiramente confirmados, possam estimular uma discussão sobre o assunto.

1. NUTRIENTES LIGADOS A HEMATOPOIESE (1)

1.1. *Proteínas e/ ou aminoácidos* — O assunto foi recentemente objecto de excelentes revisões, como a de ASHKENAZY (1960), a quem seguiremos nas suas linhas gerais.

(*) Relatório apresentado na V Secção (Nutrição) dos VII Congressos Internacionais de Medicina Tropical e Malária — Rio de Janeiro, 1963.

(1) WINTROBE dá-nos, no seu livro (1956), uma lista de 88 substâncias que se encontram no eritrócito, agrupadas em proteínas, lípidos, sistema glicolítico, enzimas, compostos ligados à hemoglobina, oligoelementos, vitaminas e co-enzimas. Não consideraremos, nesta exposição, como já acentuámos, senão aqueles que possam ter uma ligação directa com a eritropoiese, mais particularmente com a formação da hemoglobina e a maturação do eritrócito.

É sabido que a formação dos elementos sanguíneos, e em particular dos eritrócitos, implica o fornecimento continuado de grandes quantidades de matéria azotada, necessária não só para a síntese das proteínas celulares (nucleares e citoplasmáticas), como dos ácidos nucleicos do eritroblasto e leucócitos, e ainda para a fabricação da globina. Não é, pois, de admirar que, clinicamente, as carências alimentares afectem de um modo marcado a eritropoiese.

No entanto, o aparecimento da anemia não é dos sintomas mais aparentes na malnutrição proteica, a não ser que esta atinja uma gravidade muito acentuada, ou que a ela se associem infestações ou infecções, cujo papel estudaremos mais adiante.

Por outro lado, vários tipos de anemia, hipo, normo ou hiperocrômica, bem como um tipo misto (a anemia dimórfica de TROWELL, que melhor seria denominada anemia digénica), têm sido observados em casos de malnutrição proteica. Este facto parece ser devido, por um lado, a uma alta prioridade manifestada pelo organismo quanto à formação da hemoglobina e, por outro lado, e por isso mesmo, ao facto de muitas vezes ser necessária uma carência simultânea de proteínas, ferro e vitaminas hemofomadoras, para que a anemia se revele. Aliás, todos estes factores se relacionam em grau variável, e a parte de um deles pode, em determinadas circunstâncias, sobrelevar as dos restantes ou ser por eles condicionada.

O papel das proteínas na regeneração sanguínea pode ser desempenhado quer pelas proteínas alimentares quer pelas proteínas tissulares ou por produtos de catabolismo provenientes da hemólise.

1.1.1. *Proteínas alimentares* — São as proteínas de alto valor biológico as mais eficazes para a hematopoiese e a sua administração a animais em depleção proteica revela a formação preferencial da hemoglobina, em relação, por exemplo, à das proteínas plasmáticas.

Assim, WHIPPLE e ROBSCHUIT-ROBINS (1951) verificaram uma produção de 2 g de hemoglobina

por cada 1 g de proteínas plasmáticas quando administraram caseína a cães em depleção proteica, e 3 a 4 g de hemoglobina por cada 1 g de proteínas plasmáticas quando se lhes fornecia carne muscular.

Este efeito de prioridade formativa não se manifesta, aliás, com todas as proteínas alimentares, embora, de uma maneira geral, esteja em relação com o respectivo valor biológico e, como é natural, com os vários factores que possam modificar este último.

A acção das proteínas alimentares depende, pois, do seu teor em aminoácidos, fornecidos simultaneamente e nas quantidades adequadas, e, assim, pode dizer-se que, sempre que as necessidades proteicas do organismo estejam devidamente asseguradas, também o estão as da hematopoiese. Inversamente, a malnutrição proteica, ou factores que alterem o valor biológico das proteínas alimentares, afectam igualmente a sua actividade hematopoiética.

1.1.2. *Proteínas tissulares e produtos do catabolismo provenientes da hemólise* — Sabe-se, porém, que, sempre que seja possível admitir a existência de uma «reserva proteica», capaz de assegurar uma hematopoiese normal, uma carência em proteínas da dieta não leva imediatamente a uma alteração da hematopoiese.

Essa «reserva proteica» é constituída pelas proteínas tissulares de vários órgãos, como o fígado, os músculos e o baço, e também, em menor grau, pelas proteínas das secreções intestinais reabsorvidas e reutilizadas no metabolismo (NASSET, 1957). Do mesmo modo, os produtos de catabolismo provenientes da hemólise podem assegurar, durante bastante tempo, as necessidades proteicas da hematopoiese.

Quanto ao papel dos aminoácidos, ele pode ser considerado em conjunto ou isoladamente.

Em conjunto, sabe-se, desde ROSE (1938), que misturas de aminoácidos, nas proporções existentes na caseína, têm o mesmo efeito hematopoiético desta última, no rato em depleção proteica. O mesmo não sucede com misturas em que falte um dos aminoácidos essenciais.

Considerados separadamente, os efeitos da privação de determinados aminoácidos na eritropoiese não se encontram ainda completamente elucidados. As características das anemias produzidas pela carência de um dado aminoácido essencial são idênticas: trata-se, quase sempre, de anemias hipocrômicas, o que leva a pensar que a carência de aminoácidos parece ser mais importante para a síntese da hemoglobina do que para a produção de eritrócitos.

A biossíntese da globina faz-se, normalmente, nas mesmas proporções que a do heme, na relação, portanto, de 1:1. A incorporação de aminoácidos plasmáticos faz-se de acordo com um gradiente de concentração (CHRISTENSEN e RIGGS, 1952), fazendo-se a síntese da globina a partir daqueles, nas estruturas microssômicas celulares. A especificidade da globina sintetizada depende do DNA microssômico, segundo LAMFROM (1961).

Mais adiante veremos, com mais pormenor, a patogenia da anemia por carência proteica.

1.2. *Papel dos glúcidos no metabolismo dos eritrócitos* — Pouco se sabe do papel desempenhado pelos glúcidos na hematopoiese e, pondo de lado o possível papel plástico, e não somente energético, dos glúcidos, podemos afirmar que não existem certamente distúrbios hematológicos por carência glúcídica, tão improváveis eles seriam.

Tem, no entanto, interesse o conhecimento, segundo ASCHKENAZY e col. (1949), de que a normalização da anemia devida a carência proteica se faz mais rapidamente no rato, quando, na dieta, se substitui a sacarose pelo amido. O facto, todavia, só se observa com dietas contendo 7 % de caseína, pois, com percentagens superiores, da ordem dos 15 %, a rapidez com que se normaliza a anemia é idêntica com ambos os glúcidos.

ASCHKENAZY põe a hipótese de o papel do amido estar relacionado com uma estimulação da microflora intestinal, que teria como consequência a síntese de um possível factor anabolizante ou de outra natureza.

Como se constata, os glúcidos apresentam-se ainda hoje, pelo que respeita a hematopoiese, tal como foram definidos, de uma maneira geral, por BROCK (1961): a Cinderella dos estudos sobre nutrição humana.

É provável, contudo, que os nossos conhecimentos se alarguem nesse campo, por exemplo, nos aspectos das relações dos glúcidos com a tiamina, que abordaremos mais adiante, ou em estudos de outra natureza, como os que levaram à descoberta de distúrbios metabólicos nos eritrócitos em casos de galactosemia congénita (ANDERSON e col., 1963), ou em certas formas de anemia hemolítica devidas a uma sensibilidade à primaquina, às sulfamidas, ou no favismo, em que observa uma baixa do conteúdo em glutatíão dos eritrócitos, secundária a uma deficiência, segundo parece de origem genética, da de-hidrogenase da glucose-6-fosfato.

1.3. *Importância dos lipídios* — Não parece haver qualquer relação directa entre a gordura alimentar e os fenómenos da hematopoiese. As relações são sobretudo indirectas, ligadas ao papel transportador de vitaminas lipossolúveis das gorduras da dieta.

Sabe-se, no entanto, que um nível elevado de ácidos gordos polinsaturados na dieta, pode causar alterações em todos os tecidos, o que se tem interpretado como consequência de um aumento das necessidades em tocoferol, em face de uma grande quantidade de substâncias peroxidáveis.

A «hemólise por peróxido» dos eritrócitos pode estar associada com as concentrações relativas de ácidos gordos polinsaturados e de antioxidante nos eritrócitos (HORWITT e col., 1963).

1.4. *Importância do ferro e de outros oligoelementos* — Como é sabido, a quantidade de ferro fornecida pela alimentação varia muito de região para região, sendo particularmente elevada em muitos países das regiões tropicais (quadro II).

A sua absorção depende, todavia, de vários factores, entre os quais se podem incluir a redução do ferro férrico a ferro ferroso, o funcionamento intestinal (diarreias), a composição qualitativa e quan-

titativa do regime alimentar, o seu conteúdo em ferro, a existência de infecções, o estado das reservas de ferro e o estado de nutrição proteica. A absorção de ferro pode assim variar, conforme as circunstâncias, de 2 a 10 % do ferro contido nos alimentos.

O seu aproveitamento ulterior depende, por sua vez, de factores ainda mal conhecidos, entre os quais se contam, pela sua importância, os que levam a um aumento do seu armazenamento ao nível dos tecidos.

Além disso, em relação com o aproveitamento do ferro existente no organismo, deve contar-se com as perdas elevadas que se podem observar em certas infecções, como a anquilostomíase, ou estados fisiológicos, como a gravidez e a lactação, embora, no primeiro caso, se saiba que cerca de 1/3 da espoliação pode ser recuperada, por reabsorção intestinal.

BROWN (1963) passou recentemente em revista o problema respeitante à utilização do ferro na hematopoiese, referindo-se mais especialmente aos últimos trabalhos de POLYCOVE e MORTIMER (1961) sobre a ferrocínética (fig. 1) e os vários compartimentos em que se distribui o ferro no organismo, sendo de particular interesse a noção da existência

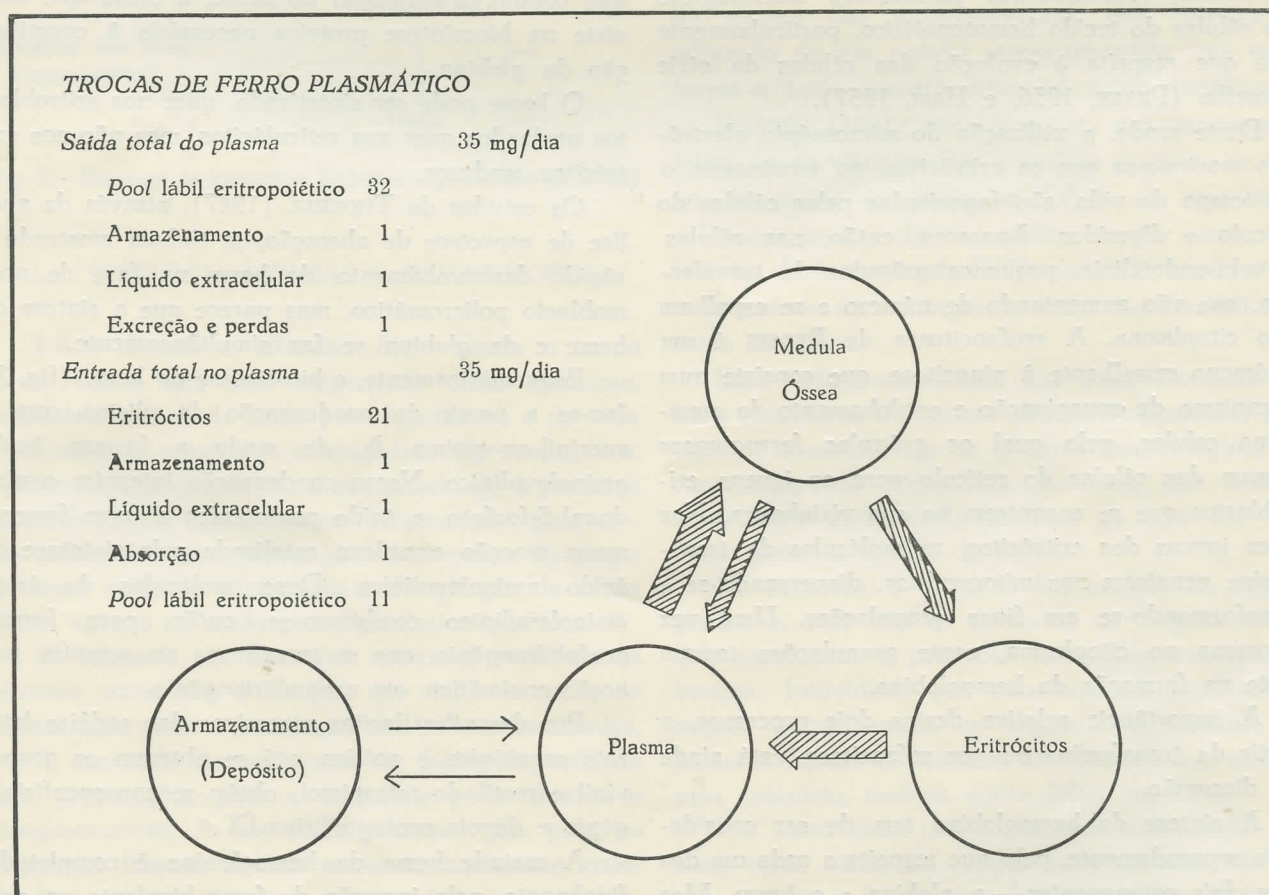


Fig. 1 — Ferrocínética num indivíduo adulto normal, segundo POLYCOVE e MORTIMER (1961)

de um *erythropoietic labile pool*, que parece localizar-se principalmente na medula óssea.

Quanto ao seu aproveitamento ulterior, pode considerar-se uma eritropoiese «eficaz» ou «ineficaz», conforme a maturação celular se faz normalmente e o ferro incorporado na respectiva hemoglobina se fixa sólidamente, ou quando o eritrócito, defeituosamente elaborado, se destrói prematuramente, quer ainda dentro da medula óssea, quer pouco tempo após a sua entrada na circulação (FINCH e col., 1956). Continua, todavia, por elucidar, a importância deste último tipo de hematopoiese, em condições «normais» ou em várias situações patológicas.

O aproveitamento do ferro para a síntese da hemoglobina pode fazer-se a partir da transferrina, ou por «rofeocitose», segundo a designação de BESSIS e col. (1957).

Muitos dos mais recentes conhecimentos sobre as anemias nutricionais são devidos ao emprego de novas técnicas de coloração, à utilização do microscópio electrónico, dos isótopos radioactivos, do estudo de espectros de absorção, do emprego de enzimas específicos e outros. Assim, são de particular interesse os dados obtidos com a utilização da microscopia electrónica, revelando-nos pormenores morfológicos das células do tecido hematopoiético, particularmente pelo que respeita à evolução das células da série vermelha (PEASE, 1956, e HAM, 1957).

Deste modo, a utilização do microscópio electrónico mostra-nos que os eritrócitos, ao terminarem o seu tempo de vida, são fagocitados pelas células do retículo e digeridos. Aparecem então, nas células retículo-endoteliais, pequenos grânulos de transferrina, que vão aumentando de número e se espalham pelo citoplasma. A «rofeocitose» de BESSIS é um fenómeno semelhante à pinocitose, que consiste num mecanismo de envaginação e englobamento da membrana celular, pelo qual os grânulos ferruginosos passam das células do retículo para os jovens eritroblastos que se encontrem na sua vizinhança. Nas fases jovens dos eritrócitos, as moléculas de transferrina penetram nas mitocôndrias, dispersando-se e transformando-se em finas granulações. Uma vez dispersas no citoplasma, essas granulações tomam parte na formação da hemoglobina.

A importância relativa destes dois processos, a partir da transferrina ou por rofeocitose, está ainda em discussão.

A síntese da hemoglobina tem de ser considerada separadamente, pelo que respeita a cada um dos seus dois componentes — a globina e o heme. Mas pode desde já fazer ressaltar-se que, constituindo o

ferro hemoglobínico cerca de 70 % do total de ferro existente no organismo, a carência deste elemento na alimentação, aliás rara, ou a existência de factores que aumentem as suas necessidades ou interfiram na sua utilização, constituem causas das mais frequentes de anemia nutricional.

Quanto a outros oligoelementos ligados à hematopoiese, como o cobre e o cobalto, sabe-se, quanto ao primeiro, que a manutenção de actividade da citocromo-oxidase da medula óssea a um certo nível mínimo, ainda mal conhecido, é necessária para a actividade hematopoiética, e que esse nível não é atingido sempre que haja uma carência de cobre. No entanto, se o ferro e, possivelmente, também certos compostos orgânicos necessários à hematopoiese não existirem na dieta, aquela não se realiza normalmente, mesmo que exista um alto nível de actividade da citocromo-oxidase na medula óssea.

A carência de cobalto confunde-se com a da vitamina B₁₂.

1.5. *Outros elementos necessários à síntese do heme* — A formação da hemoglobina faz-se por duas vias, uma que diz respeito à biossíntese da porfirina, que conduz à formação do heme, a outra que consiste na biossíntese proteica necessária à constituição da globina.

O heme pode ser sintetizado, quer nos eritroblastos nucleados quer nos reticulócitos, mas não nos eritrócitos maduros.

Os estudos de THORELL (1947), através da análise de espectros de absorção, já tinham mostrado o rápido desenvolvimento do heme na fase de normoblasto policromático, mas parece que a síntese do heme e da globina se faz simultaneamente.

Esquemáticamente, a biossíntese do heme (fig. 2) faz-se a partir da condensação da glicina com o succinil-co-enzima A, de modo a formar ácido aminolevulínico. Nessa condensação intervêm o piridoxal-5-fosfato, o ácido pantoténico e ferro ferroso, numa reacção complexa catalisada pela sintetase do ácido aminolevulínico. Duas moléculas de ácido aminolevulínico combinam-se, então, para formar porfobilinogénio, que se transforma em seguida, por acção enzimática, em uroporfirinogénio.

Por descarboxilações sucessivas das cadeias laterais propiónica e acética até se obterem os grupos vinil e metil do tetrapirrol, obtém-se coproporfirinogénio e depois protoporfirina-IX.

A metade heme da hemoglobina é completada, finalmente, pela inserção de ferro bivalente na protoporfirina, à qual já fizemos referência.

A síntese do heme pode ser afectada por bloqueio de uma das fases que acabamos de descrever, mas o seu mecanismo parece não depender, que se saiba, de factores nutricionais.

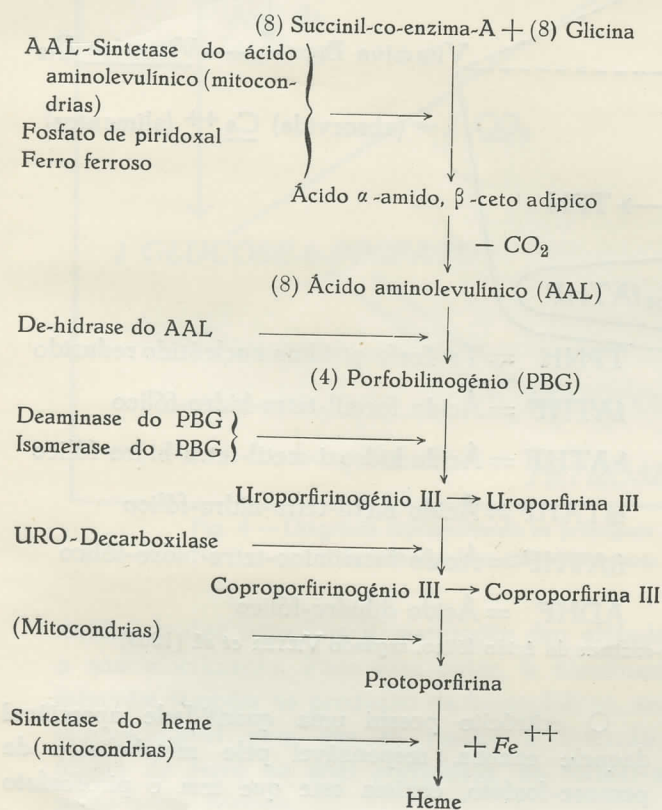


Fig. 2 — Esquema da biossíntese do heme, segundo BROWN (1963)

1.6. VITAMINAS LIGADAS À HEMATOPOIESE

1.6.1. Folato e vitamina B₁₂ — Como o termo ácido fólico tem sido empregado como sinónimo, simultaneamente, de ácido pteroilglutâmico e de toda uma série de compostos conjugados, não conjugados, ou formilados, que devem a sua actividade à presença daquele radical ácido, tem-se recomendado, para evitar ambiguidades, reservar para o conjunto do grupo o termo «folato», atribuindo a designação de ácido fólico apenas ao ácido pteroilglutâmico (APG).

O folato é um nutriente essencial para muitos animais, entre eles o homem, que depende assim da alimentação para a satisfação das suas necessidades.

O conteúdo dos alimentos em folato depende da sua preparação, pois a cozedura pode destruí-lo completamente. A sua fonte principal são, pois, os alimentos frescos, embora a síntese bacteriana intestinal pareça contribuir em certa medida para a cobertura das necessidades.

A gravidez exagera essas necessidades, não só devido à formação do feto como possivelmente por perturbações da absorção.

Os métodos de doseamento destas substâncias são ainda imperfeitos, o que contribui para a imprecisão dos nossos conhecimentos sobre este factor nutritivo.

Há uma estreita correlação entre os efeitos de uma carência em folato ou em vitamina B₁₂ e, sob o ponto de vista hematológico, a anemia megaloblástica das carências em vitamina B₁₂ não se distingue da das carências em folato.

Nas carências de folato, o catabolismo da histidina não se faz completamente, donde resulta uma acumulação de ácido formimino-glutâmico (FIGlu) e de ácido urocânico da urina (fig. 3).

O folato parece ter o papel principal de deslocar radicais monocarbonados das moléculas doadoras para as moléculas receptoras. O ácido tetra-hidro-fólico (THF), por exemplo, tem o papel de receptor de radicais monocarbonados sob qualquer forma.

A presença de vitamina B₁₂ é necessária para a redução do ácido uridílico em ácido desoxiuridílico e a presença de folato é necessária na etapa a seguir da síntese das nucleoproteínas, que consiste na adjunção de um radical monocarbonado, que transforma o ácido desoxiuridílico em ácido timidílico.

REISNER (1958) considera que, nas carências de folato ou de vitamina B₁₂, a medula se enche de células incapazes de sintetizar DNA em quantidade suficiente para a divisão celular; sendo assim, essa falência de formação de DNA pode ser devida a uma incapacidade de metilação do ácido desoxiuridílico em ácido timidílico.

Essa indispensabilidade das duas vitaminas em fases sucessivas da síntese das nucleoproteínas pode explicar a semelhança de quadros hematológicos que caracterizam as respectivas carências, bem como a repercussão possível da carência de uma das vitaminas sobre a função da outra.

Na natureza, a vitamina B₁₂ provém de microrganismos, mas são os produtos de origem animal que constituem a principal fonte alimentar para o homem. Indivíduos que não ingerem produtos de origem animal, como os vegetarianos estritos, não possuem fontes alimentares de vitamina B₁₂, embora, pelo contrário, tenham muito folato na dieta.

Por outro lado, indivíduos com malnutrição crónica, cujas dietas há longos anos carecem de proteína animal e de vegetais frescos, podem apresentar deficiências combinadas de vitamina B₁₂ e de folato.

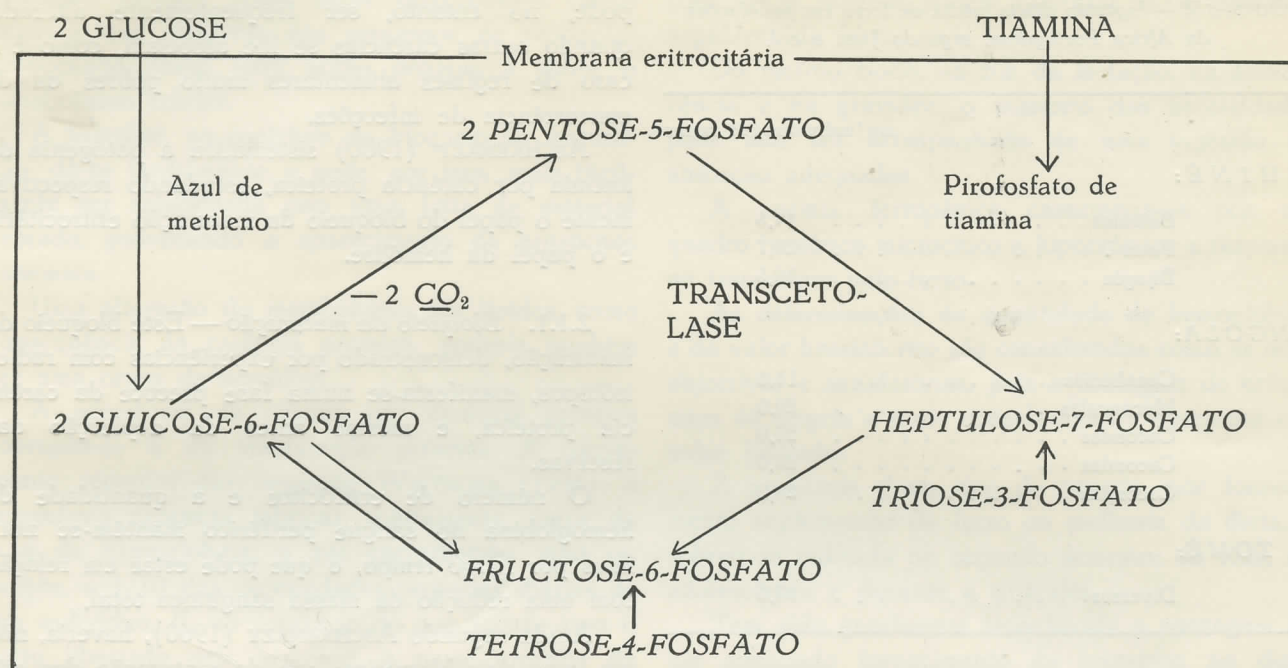


Fig. 4 — Diagrama representando as principais reações do ciclo oxidativo da glucose, utilizadas na prova da transcetolase em relação com a carência em tiamina, segundo BRIN (1963)

tecidos, o que impediria a maturação dos glóbulos e a sua mobilização. Para este autor, a nicotinamida intervém também na produção da hemoglobina, sendo imprescindível para que se realize a inserção do átomo de ferro no anel porfirínico, ao formar-se o proto-heme ferroso.

Como na pelagra o ácido nicotínico falta, a união do ferro à molécula porfirínica não poderia realizar-se, pelo que as porfirinas seriam eliminadas, o que explicaria a porfirinúria daquela doença.

QUADRO I — Dados hematológicos em doentes de pelagra (médias e valores extremos em 23 indivíduos), segundo COUTINHO et al. (1943)

Hemoglobina (g/100 ml)	Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	Hematócrito %	V. G. M. μ ³	H. G. M. γ	C. H. G. M. %
13,95	3,99	44,7	111	35	32
(10,8-16,7)	(2,94-6,80)	(28-56)	(72-154)	(22-38)	(24-41)

1.6.5. *Tocoferol* — Segundo HORWITT e col. (1963), observa-se uma diminuição significativa da vida média do eritrócito marcado com ⁵¹Cr em indivíduos submetidos a dietas privadas de tocoferol.

O facto é interpretado, como já assinalámos, como resultante de uma «hemólise por peróxido».

1.7. *Inter-relações entre vitaminas, aminoácidos e hormonas* — Segundo vários exemplos que temos dado, não é possível isolar os efeitos hematopoiéticos, ou, mais precisamente, eritropoiéticos, deste ou daquele nutriente. As inter-relações entre eles são múltiplas e há que contar ainda com as que possam existir entre nutrientes e hormonas.

Assim, assinalaremos, brevemente, que a origem de anemias atribuídas à falta de um aminoácido pode estar na carência de uma vitamina que tenha uma relação com esse aminoácido. É o exemplo do triptofano e da nicotinamida, do triptofano e da piridoxina, pois esta intervém na conversão do triptofano em nicotinamida, do antagonismo entre a tiamina e a metionina, da metionina e do ácido pantoténico, de aminoácidos e ácido fólico, devido às alterações observadas na síntese intestinal das vitaminas na carência proteica, da metionina e da vitamina B₁₂, dado o papel desta última na síntese e metabolismo dos grupos metílicos.

Por outro lado, sabe-se que a utilização hematopoiética das proteínas alimentares ou de origem endógena é controlada por factores hormonais. Assim, uma diminuição de tiroxina ou de hormonas gonadotrópicas, que, por sua vez, se pode observar na mal-nutrição proteica, exagera ou acelera o aparecimento do quadro hematológico da carência em proteínas.

O propionato de testosterona e o ACTH, por seu turno, parecem activar a hematopoiese.

QUADRO II — Ingestão diária média de ferro em populações da África Portuguesa, segundo JANZ e col.

	mg/indivíduo/24 horas
GUINÉ:	
Balantas	14,5
Fulas	20,7
Bijagós	10,5
ANGOLA:	
Cuanhamas	11,0
Mucancalas	20,0
Cacondas	27,0
Cacondas	26,0
Cacondas	29,0
S. TOMÉ:	
Diversos.	37,5

2. TIPOS DE ANEMIAS NUTRICIONAIS E SUA PATOGENIA, DIAGNÓSTICO E EPIDEMIOLOGIA

De tudo quanto expusemos, pode depreender-se que são três os grupos de nutrientes cuja carência desempenha um papel mais importante no aparecimento das anemias nutricionais: as proteínas, o ferro, e o conjunto folato-vitamina B₁₂. Os tipos de anemia a que as respectivas carências dão origem apresentam características diferentes, pois a sua intervenção na eritropoiese se faz também em etapas diferentes. Daí a possibilidade de se considerarem três tipos principais de anemia nutricional, que passaremos a seguir em revista, sem perder, no entanto, de vista as inter-relações que possam existir entre eles.

2.1. Anemia por carência proteica — São cada vez mais numerosas, principalmente nas regiões tropicais, as observações de anemias associadas à malnutrição proteica. Esse tipo de anemia é geralmente de grau moderado ou leve e associa-se sempre a outros sintomas de carência em proteínas.

As suas características hematológicas são as de uma anemia normocítica ou levemente macrocítica, com um volume globular médio (V.G.M.) no limite superior do normal ou pouco acima dele, quer dizer, 95 μ cúbicas ou mais.

Este tipo de anemia foi bem estudado, entre outros, por WOODRUFF (1955).

Por vezes constata-se o quadro da anemia dimórfica de TROWELL (1949).

O quadro típico da anemia por carência proteica

pode, no entanto, ser frequentemente alterado, quando outras carências se lhe associam, como é o caso de regimes alimentares muito pobres ou da concorrência de infecções.

ASCHKENAZY (1960) sistematiza a patogenia da anemia por carência proteica, estudando respectivamente o papel do bloqueio da maturação eritrocitária e o papel da hemólise.

2.1.1. Bloqueio da maturação — Este bloqueio da maturação, demonstrado por experiências com radioisótopos, manifesta-se numa fase precoce da carência proteica, e mesmo antes da depleção das reservas.

O número de eritrócitos e a quantidade de hemoglobina no sangue periférico mantêm-se normais por longo tempo, o que pode estar em relação com uma redução da massa sanguínea total.

Ainda segundo ASCHKENAZY (1960), haveria, não um, mas dois bloqueios: um da maturação dos eritroblastos, o outro da dos reticulócitos. O bloqueio eritroblástico, verificando-se na altura da síntese da hemoglobina, daria origem a uma anemia com microcitose e hipocromia, semelhante, pois, à anemia ferro-pénica.

Este bloqueio da maturação, na carência proteica, parece localizar-se numa fase posterior à do bloqueio provocado por falta de vitamina B₁₂.

Quanto ao bloqueio de maturação do reticulócito, estudado por NIZET (1951), ele diz respeito à passagem dos eritrócitos da fase reticulocitária para a de maturação final.

2.1.2. Hemólise — Várias observações conduziram à constatação da possibilidade de um aumento da destruição dos eritrócitos em caso de carência proteica. Esse facto explicaria, por sua vez, a acumulação de ferro verificada no baço na depleção proteica, embora VENTURA (1959) atribua o facto à inibição da síntese da hemoglobina por defeito de utilização do ferro.

Tanto o bloqueio da maturação como a hemólise são provocados, segundo parece, não apenas por uma carência azotada, que afectaria a eritropoiese, como também por perturbações funcionais da medula óssea, ligadas a um desequilíbrio hormonal e a alterações bioquímicas do soro sanguíneo.

Assim, o bloqueio da maturação, que se verifica, como dissemos, muito precocemente, parece ser, mais do que a consequência de uma depleção das reservas proteicas, antes uma inibição enzimática, provocada por desequilíbrio hormonal, embora a falta de

proteínas também possa inibir directamente certos enzimas que intervêm nos processos de oxidação, provocando assim uma acção depressiva sobre o metabolismo celular.

A hemólise, ao contrário do bloqueio da maturação, dá-se tardiamente, e pode, por isso, mais facilmente ser relacionada com uma falta de material azotado, provocando o aparecimento de eritrócitos anormais.

Uma alteração do metabolismo dos lípidos, como consequência da carência proteica, poderia também ser uma causa de hemólise.

A ocorrência da anemia por carência proteica sobrepõe-se à da malnutrição proteica. É conveniente recordar que, segundo WINTROBE (1956), o organismo necessita fabricar, diariamente, cerca de 6 g de hemoglobina, o que corresponde, mais ou menos, a 1/10 das necessidades proteicas diárias de um indivíduo. E, ao contrário do que sucede com o ferro libertado pela hemólise, a parte proteica da molécula da hemoglobina não é necessariamente aproveitada para a elaboração de nova hemoglobina, antes pode contribuir para atender a outras necessidades proteicas do organismo.

A melhoria deste tipo de anemia, através de uma alimentação adequada, é extremamente lenta.

2.2. Anemia ferropénica — Já aludimos aos modos pelos quais se pode instalar uma anemia por carência de ferro, e podemos agora resumi-los, agrupando-os, como fez WOODRUFF (1961), em: a) carência alimentar de ferro; b) interferência com a absorção intestinal de ferro; c) perdas excessivas de ferro; e d) perturbação do metabolismo do ferro causada por infecção ou outros mecanismos.

Desde MOORE (1955) que se sabe que um adulto absorve em média 10 % do ferro alimentar e que as suas necessidades são satisfeitas, em média, com a absorção de 1 mg por dia.

Na base destes dados, verifica-se que as dietas da maioria das regiões do Globo contêm ferro suficiente para a satisfação das necessidades. No entanto, podem observar-se regiões onde tal não sucede, o que não impede que se possa considerar a carência de ferro na alimentação como relativamente rara.

Mais frequente parece ser a interferência com a absorção, causada pelo conteúdo dos alimentos em fitatos, fosfatos ou cálcio, bem como as perdas excessivas de ferro que se observam em certas infestações, como a anquilostomíase, por exemplo, ou por uma sudção intensa e continuada, perdas essas não compensadas por um aumento da ingestão. As infec-

ções, em si, também podem aumentar as necessidades orgânicas de ferro.

Do mesmo modo, no fim da lactação, na adolescência e na gravidez, o aumento das necessidades pode não ser acompanhado de uma ingestão ou absorção adequadas.

A anemia ferropénica caracteriza-se por um quadro hemático microcítico e hipocrômico e responde ao tratamento pelo ferro.

As determinações da quantidade de hemoglobina e do valor hematócrito são consideradas como as mais objectivas e satisfatórias, pois a contagem de eritrócitos dá origem a erros consideráveis e apresenta um valor limitado.

A profilaxia deste tipo de anemia, por fornecimento suplementar de ferro ou melhoria da dieta, é sobretudo indicada no segundo semestre da vida, na adolescência e durante a gravidez.

Tem sido geralmente reconhecida a vantagem de um adequado fornecimento de proteínas na dieta (FOY e KONDI, 1957), bem como o tratamento de infecções concomitantes.

2.3. Anemia megaloblástica — A importância, em saúde pública, das anemias nutricionais de tipo megaloblástico tem sido reconhecida nos últimos anos, apesar de não se dispor ainda de dados estatísticos suficientemente elucidativos sobre a sua real frequência nas diversas partes do mundo.

Um factor que tem contribuído para os nossos escassos conhecimentos a esse respeito é a relativa dificuldade de um diagnóstico preciso. Este pode fazer-se por exame do sangue periférico, que nos revelará uma macrovalocitose e uma poiquilocitose, bem como uma polissegmentação dos núcleos dos granulócitos (mais de 3,5 lóbulos, em média, por cada leucócito polinuclear).

Parece que o macrócito aparece no sangue devido a uma divisão celular retardada dos seus progenitores medulares (VILTER e col., 1963). Esse progenitor é o megaloblasto, que, na anemia megaloblástica, é também maior que a célula normal, fazendo-se a sua maturação cromatínica antes da maturação citoplásmica.

A hemoglobina começa a aparecer na célula antes de diminuir o seu conteúdo em ácido ribonucleico (RNA) e a cromatina nuclear, contendo ácido desoxi-ribonucleico (DNA), é finamente granulada, indicando falta de maturação. Os cordões de cromatina estão largamente separados e pode haver nucléolos bem definidos, o que também é sinal de imaturidade.

Os estudos de FINCH, a que já fizemos referência, mostraram que se está em presença de uma eritropoiese «ineficaz», pois, conquanto a actividade eritropoiética seja grande, a produção resultante de eritrócitos é pequena e os que se produzem têm uma duração de cerca de metade da normal.

É, pois, sobretudo o exame da medula óssea que, revelando-nos uma transformação megaloblástica, nos dá o diagnóstico exacto da doença.

As determinações bioquímicas são, de um modo geral, delicadas ou imprecisas.

Estão nesse caso a determinação do ferro sérico, quase sempre elevado, e a sua capacidade de fixação, que se encontra reduzida.

Mas as maiores dificuldades no estudo das anemias megaloblásticas de origem nutricional provêm sobretudo da falta de conhecimentos sobre as necessidades em vitamina B₁₂ e em folato.

Também o diagnóstico preciso das respectivas carências se encontra dificultado pela inexistência de métodos rápidos e fáceis para a determinação do teor do soro ou dos alimentos nestas vitaminas.

Torna-se, assim, difícil possuir uma ideia exacta sobre a frequência global deste tipo de anemia, pois não tem havido possibilidade de diagnosticar estados de carência inaparentes, possivelmente os mais frequentes.

São muitos os factores que podem intervir no aparecimento da anemia nutricional de tipo megaloblástico, como sucede, aliás, na anemia ferropénica, e a importância relativa destes factores pode ser diferente nas várias regiões ⁽¹⁾. Todos estes factos fazem com que sejam igualmente escassos os nossos conhecimentos a respeito das possibilidades de prevenção.

3. PAPEL DAS INFECÇÕES

Temo-nos referido várias vezes, no decurso desta exposição, ao papel adjuvante das infecções na génese das anemias nutricionais.

Várias excelentes revisões têm sido publicadas a este respeito, como as de PLATT (1956), GEIMAN (1958), SCRIMSHAW (1961), BELL (1963) e outros.

Os aspectos mais importantes do papel das infecções podem resumir-se às relações entre anemia e

bactérias intestinais, ao efeito competitivo ou espoliador dos parasitas intestinais ou a um efeito tóxico ou interferência com o metabolismo.

Em certos casos, como na malária, a hemólise é um factor importante de anemia.

Outro elemento não desprezível a considerar é a falta de apetite, comum em muitas infecções.

Por outro lado, um bom estado de nutrição do hospedeiro pode muitas vezes contrabalançar os efeitos espoliadores do parasita (TRINCÃO, C., e col., 1953 e 1956; JANZ e col., 1958 e 1958-a).

A infestação cuja influência sobre o estado de nutrição tem sido melhor estudada é a anquilostomíase. Não é só a baixa da sideremia ou o aparecimento mais tardio de anemia hipocrômica que têm sido observados. LAYRISSE e ROCHE (1963) observaram também uma diminuição dos níveis sanguíneos de vitamina B₁₂ e de ácido fólico. Cerca de 50 % dos indivíduos mais gravemente infectados apresentavam não só um síndrome de malabsorção, como uma depleção em ácido fólico dos tecidos, embora não se observasse proliferação megaloblástica da medula. Na maioria dos casos observam-se também alterações morfológicas da mucosa do jejuno.

4. CONCLUSÕES

É possível começar a fazer uma distinção entre os vários tipos de anemias nutricionais, considerando sobretudo a anemia devida ou associada à malnutrição proteica, a anemia ferripriva e a anemia megaloblástica nutricional.

Embora, muitas vezes, os factores determinantes se sobreponham, essa classificação pode ser útil em saúde pública, como base para um melhor conhecimento das suas causas, modo de aparecimento e possibilidades de prevenção.

Várias limitações têm, no entanto, impedido um maior progresso nesse sentido, como seja, em certos casos, a dificuldade de um diagnóstico preciso, sobretudo em trabalho de campo.

Torna-se, pois, necessário incentivar os estudos nesse sentido, de modo a poder ter-se, rapidamente, um conhecimento mais exacto da frequência global relativa dos vários tipos de anemias nutricionais, incluindo as formas carenciais menos graves ou pouco evidentes, bem como da repercussão que possam ter sobre a morbilidade e mortalidade fetal, infantil e materna.

(1) Verifica-se, aliás, que a anemia megaloblástica varia consideravelmente em incidência, mesmo em condições em que, superficialmente, seria de esperar uma incidência semelhante.

RÉSUMÉ

Il est possible désormais de parler d'une différenciation parmi les nombreux types d'anémies nutritionnelles, tout en considérant surtout l'anémie due ou associée à la mal-nutrition protéique, l'anémie ferriprive et l'anémie mégalo-blastique nutritionnelle.

Quoique les facteurs déterminants soient souvent superposés, cette classification a son utilité en ce qui concerne la santé publique, comme base d'une plus parfaite connaissance des causes, forme de déclaration et possibilités d'applications de mesures préventives de l'anémie nutritionnelle.

De maintes limitations ont toutefois empêché un plus rapide progrès dans ce domaine, soit, dans certains cas, la difficulté d'un diagnostic exact, surtout dans le travail sur le terrain.

Il devient par conséquent nécessaire d'inciter les recherches dans cette direction de façon à rendre possible, dans le plus court délai, une connaissance plus exacte de la fréquence globale relative des différents types d'anémies nutritionnelles, y comprises les formes de carence moins graves ou peu évidentes, et bien aussi de leur possible répercussion sur la morbidité et mortalité foetales, enfantines et maternelles.

SUMMARY

It is possible to begin to establish a distinction between the several types of nutritional anemias, especially considering the anemia due to or associated with proteinic malnutrition, the iron deficiency anemia, and the nutritional megaloblastic anemia.

Though the determining factors often overlap, such a classification may be useful to public health as a base for a better awareness of causes, form of appearance and possibilities of prevention.

However, several limitations have hindered progress, such as, in some cases, the difficulty in obtaining an accurate diagnosis, particularly during field work.

It is accordingly necessary to activate work in that direction in order to acquire as soon as possible a more accurate knowledge of the relative global frequency of the various types of nutritional anemias, including the less serious or less evident malnutritional forms, as well as any possible effect they might have on the fetal, child and mother morbidity and mortality.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, E. P., e col. — *J. Lab. & Clin. Med.*, 50: 569, 1957.
 ASCHKENAZY, A. — «Proteins and Haematopoiesis», in *World Rev. Nut. Diet.*, 2: 6, 1960.
 ASCHKENAZY, A., e col. — *C. R. Soc. Biol.*, 143: 382, 1949.
 BELL, S. — *Proc. Nut. Soc.*, 22: 1, 1963.
 BESSIS, M., e BRETON-GORIUS, J. — *Rev. Hemat.*, 12: 43, 1957.
 BRIN, M. — *Amer. J. Clin. Nut.*, 12: 107, 1963.
 BROCK, J. F. — *Recent Adv. Hum. Nut.*, London, 1961.
 BROWN, E. B. — *Amer. J. Clin. Nut.*, 12: 77, 1963.
 CHRISTENSEN, H. N., e RIGGS, T. R. — *J. Biol. Chem.*, 194: 41, 1952.
 COUTINHO, H., MONTEIRO, A. J. M., e JANZ, G. J. — *Amatus Lusitanus*, 2: 438, 1943.
 FINCH, C. A., e col. — *Blood*, 11: 807, 1956.
 FOY, H., e KONDI, A. — *T. Trop. Med. Hyg.*, 60: 105, 1957.
 FOY, H., e KONDI, A. — *Blood*, 13: 1054, 1958.
 GEIMAN, Q. M. — in *Vitamins and Hormones*, 16: 1, 1958.
 GOLDBERG, A. — in *Brit. Med. Bull.*, 15: 19, 1959.
 HAM, A. W. — *Histology*, 3rd ed., London, 1957.
 HORWITT, M. K., e col. — *Amer. J. Clin. Nut.*, 12: 99, 1963.
 JANZ, G. J., e col. — *3rd Inter-African Nut. Conf.*, 1: 221, 1958.
 JANZ, G. J., e col. — *3rd Inter-African Nut. Conf.*, 1: 231, 1958-a.
 JANZ, G. J. — Dados inéditos.
 LAMFROM, H. — *J. Mol. Biol.*, 3: 241, 1961.
 LAYRISSE, M., e ROCHE, M. — Congresso da Sociedade Europeia de Hematologia, Lisboa, 1963.
 MOORE, C. V. — *Amer. J. Clin. Nut.*, 3: 3, 1955.
 NASSET, E. S. — *J. A. M. A.*, 164: 172, 1957.
 NIZET, A. — *Recherches sur la Nutrition et la Régénération des hématies*, 1951.
 PEASE, D. C. — *Blood*, 11: 501, 1956.
 PLATT, B. S., e WADSWORTH, G. R. — *Proc. Nut. Soc.*, 15: 103, 1956.
 POLICOVE, M., e MORTIMER, R. — *Proc. 6th Int. Cong. Int. Soc. Hemat.*, p. 103, 1961.
 REISNER, E. H. — *Blood*, 13: 313, 1958.
 ROSE, W. C. — *Phys. Rev.*, 18: 109, 1938.
 SCRIMSHAW, N. S. — In BROCK, J. F., 1961.
 THORELL, B. — *Acta Med. Scand.*, suppl. 20, 1947.
 TRINCÃO, C., ALMEIDA FRANCO, L. T., GOUVEIA, E., e PARREIRA, F. — *Clínica Contempor.*, 7: 95, 1953.
 TRINCÃO, C., ALMEIDA FRANCO, L. T., e NOGUEIRA, A. R. — *An. I. M. T.*, 13: 39, 1956.
 TROWELL, H. G. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 42: 417, 1949.
 VANOTTI, A. — *Helvet. Med. Acta*, 13: 326, 1948.
 VENTURA, S. — *Haemat. Arch.*, 44: 433, 1959.
 VILTER, P. W., e col. — *Amer. J. Clin. Nut.*, 12: 130, 1961.
 WHIPPLE, G. H., e ROBSCHT-ROBINS, F. S. — *J. Expt. Med.*, 94: 223, 1951.
 WINTROBE, M. W. — *Clinical Hematology*, 4th ed., London, 1956.
 WINTROBE, M. W. — *J. Clin. Invest.*, 35: 89, 1956-a.
 WOODRUFF, A. M. — *Brit. Med. J.*, 1: 1297, 1955.
 WOODRUFF, A. W. — in BROCK, J. F., 1961.

