

“ANEMIA GRAVÍDICA, MACROCÍTICA E HEPATO-RESISTENTE”

REFLEXÕES EM TÔRNO DE SUA ÉTIO-PATOGENESE E INDICAÇÃO DE UMA TERAPÊUTICA EFICIENTE

OSWALDO KESSLER LUDWIG

Chefe da Seção de Hematologia e Sorologia do Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório Central das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Porto Alegre.

Fazemos, neste trabalho, a apresentação de um caso de anemia gravídica, macrocítica hepato-resistente. Não é o seu caráter de relativa raridade que nos leva a publicá-lo, mas, sim, o fato de termos obtido, nêle, completo sucesso terapêutico, quando, como é sabido, até agora nada se havia indicado, no amplo arsenal da terapêutica moderna, que fôsse capaz de remover êsse acidente trágico da maternidade.

A terapêutica usada no caso foi consequência lógica do conceito original que havíamos formulado para a patogênese dêsse tipo de anemias que, longe de ser exclusivo da gravidez, pode se verificar em outros casos, onde uma medula constitucionalmente hipoplásica venha a ser atacada por um fator tóxico de origem variada.

Fatos de nossa observação clínica, junto com outros de experimentação alheia, associam-se ao caso presente, oferecendo um ponderável contingente de justificativas para que publiquemos também o nosso pensamento sobre a etiopatogenia e a terapêutica racional das anemias macrocíticas tóxico-hipoplásicas.

Faltou-nos material de observação e tempo para ampla consulta à bibliografia especializada. Nossas conclusões não se podem, portanto, apresentar com o caráter de afirmações definitivas, e ficam, assim, confiadas à especial atenção dos clínicos e à crítica construtora dos hematologistas.

—o—

A paciente de nossa observação é uma senhora brasileira, branca, com 30 anos, casada há 5 anos, primípara, natural dêste Estado e residente N/Capital.

Em 20 de Dezembro de 1944, percebeu seus primeiros sintomas de gravidez representados por sensação de enjôo. A reação de Friedman, feita em 25 de Janeiro, confirmou a suspeita.

Os primeiros vômitos tiveram início a 20 de Janeiro e proseguiram, sem interrupção, com persistência e abundância, até quase o fim da gestação. Um mês após, manifestou-se intensa sialorréia que, parece, foi de origem psicógena, pois se manifestou um dia após ao de ter lido, em um tratado de obstetrícia, que o referido fenômeno era comum em gestantes.

Desde o início da gestação fez uso de Extrato Hepático concentrado, Vitamina B₁, Cálcio e dos principais elementos de tratamento dos vômitos incoercíveis.

Como, com a acentuação dos vômitos e da sialorréia, se exteriorizasse a agravação de seu estado geral, seu médico assistente solicitou um hemograma.

Este, feito em 6 de Abril, revelou anemia traduzida por 2,7 milhões de eritrocitos e 50% de hemoglobina, donde, valor globular de 0,98.

Fizeram-se, então, transfusões diárias de 200 cms.³, durante 6 dias.

Novo exame sanguíneo, feito em 16 de Abril, revelou o seguinte:

Eritrocitos . . . 3,0 milhões
Hemoglobina . . . 62 %
Valor globular . . 1,02

Como a ascensão da taxa de eritrocitos não correspondesse à quantidade de sangue injetado e como o estado geral se agra-

vasse, foi sugerida a interrupção da gestação.

Informada a paciente de sua situação, desapareceram, no mesmo dia, os vômitos e a sialorréia.

Houve, então, alguma melhora de seu estado geral o que fez com que seus médicos ficassem em expectativa, administrando-lhe cinco transfusões de 200 cms.³ no período de 20 dias.

Simultaneamente, foi feito uso de extrato hepático concentrado, em doses medianas.

Nessa época, quando a paciente se encontrava precisamente no meio de seu período de gestação, é que fomos chamados para opinar como hematologista.

Fizemos o nosso primeiro hemograma e constatámos um estado anêmico com hipercromia evidente, pois o valor globular estava em 1,13, fato que, até então, não se havia verificado. A taxa de eritrócitos era de 3,7 milhões por mm.³

Tratava-se, assim, de um caso de anemia macrocítica ou hiperocrômica na gravidez.

É o fato de haver essa anemia se instalado em plena vigência da hepatoterapia feita insistentemente, desde o início do período gravídico, fez-nos enquadrar o caso no tipo hepatoresistente das anemias macrocíticas.

Dentro do nosso conceito, cuja exposição e defesa faremos oportunamente, estabelecemos o diagnóstico de: "anemia macrocítica ou hiperocrômica, tóxico-hipoplásica".

O estado toxêmico era evidente.

Aprioristicamente, razões doutrinárias nos conduziam à admissão de hipoplasia medular.

A verificação do biótipo da paciente hipoplásico-hipoevolutivo (Marañon), corroborada por dados clínicos e laboratoriais, denunciadores de hipofunção suprarrenal e tireoideia (sódio = 265 mgrs. — T. A. = 9 e 5 — Metabolismo básico = — 18%) veio confirmar a presunção.

Em face do diagnóstico e em consonância com interpretação patogênica por nós esposada, indicamos a seguinte terapêutica:

nucleótidos — como estimulante mieloide; hormônio antitóxico do fígado, córtex suprarrenal e regime com maiores taxas de cloreto de sódio, proteínas e carboidratos, visando atenuar a toxemia.

O temor de que poudéssemos provocar no feto, com o uso dos nucleótidos, distúrbios na função hemocitopoética que, aos quatro meses e meio, ainda não tem sedes definitivas, resolvemos adia-lo. Destarte, foi iniciado, apenas, o tratamento antitóxico.

Uma semana após, o contrôlo hematológico revelava uma ascensão de 700.000 eritrócitos por mm.³ o que somava um total de 4,4 milhões.

Como a paciente houvesse melhorado e o quadro hemático estivesse normalizado, suspendeu-se, temporariamente, o tratamento.

Um mês após, verificou-se que os eritrócitos haviam caído em 1,2 milhões, indo, portanto, para 3,2 milhões. O valor globular subira para 1,25.

Em discordância conosco, os colegas que tratavam o caso resolveram iniciar uma intensa hepatoterapia, julgando tratar-se de anemia perniciosa da gravidez.

A despeito das grandes doses empregadas, durante quatro semanas, o quadro eritrocítico ainda caiu.

Diante desse segundo insucesso, fez-se uso dos nucleótidos, em pequenas doses, para verificar as possíveis reações.

Mas, o que se verificou foi um surpreendente aumento de 600.000 eritrócitos.

Reservados que ainda estávamos quanto à inocuidade dos nucleótidos na gestação, fizemos, por uma semana, uma pausa na sua administração. Os glóbulos vermelhos caíram em 400.000.

Reiniciado o emprêgo dos nucleótidos, a taxa de eritrócitos, ao fim de 4 semanas, atingiu a casa dos 4 milhões.

É de acentuar-se o fato de que, no período gravídico em que isso se deu, o plasma sanguíneo aumenta em 25 %, determinando, por hemodiluição, uma diminuição relativa do número de glóbulos.

Desta forma, foi possível à paciente levar a termo, em boas condições, a sua gestação e dar à luz uma criança normal.

Por motivos alheios à nossa vontade, o tratamento pelos nucleótidos não foi acompanhado pelo antitóxico nem pelo regime que havíamos prescrito.

Isso, entretanto, serviu para melhor evidenciar a ação eficiente dos nucleótidos que, de outra forma, poderia ser atribuída aos outros medicamentos.

—o—

E' comum na clínica a constatação de casos em que o estado gravídico se faz acompanhar de manifestações anêmicas de caráter ora benigno e de fácil remoção por terapêuticas específicas, ora grave e muitas vezes fatal, de patogenia até agora desconhecida e sem solução terapêutica. São as chamadas anemias da gravidez.

De acôrdo com a maioria dos autores mais abalizados, a gravidez não seria, em si, causa suficiente dessas anemias mas, sim, um fator desencadeante em terreno constitucionalmente predisposto, ou agravante de discretos estados anêmicos já preexistentes.

Ainda de acôrdo com o critério dominante, classificam-se, ordinariamente, as anemias na gravidez em hipocrômicas ou ferroprivas e macrocíticas ou hiperocrômicas, ainda chamadas perniciosiformes.

Essa classificação também obedece a um critério terapêutico, segundo o qual para o primeiro grupo de anemias (as hipocrômicas) há indicação formal do ferro, enquanto que para o segundo (as macrocíticas) a hepatoterapia seria sempre a solução indicada.

A indicação terapêutica relativa a êsse segundo grupo exige, entretanto, um reparo.

O caso acima relatado, de anemia gravídica de caráter macrocítico, não respondeu ao tratamento pelo fígado. Casos semelhantes foram registrados na literatura, e ficaram rotulados de hepatoresistentes.

Cumprе assinalar que, nos casos hepatoresistentes, os autores não conseguiram desvendar a étio-patogenia e confessam o fracasso de toda a terapêutica antianêmica empregada.

E a conseqüência foi a morte da mãe, do feto ou de ambos. Como exceção, cita-se apenas um caso em que, mediante transfusões repetidas, foi possível levar a gestação a termo. Outros casos, porém, não puderam ser assim solucionados em virtude das intensas reações peculiares às transfusões repetidas em gestantes e que são atribuídas à interferência do fator Rh.

Diante disso, evidencia-se, a nosso ver, a necessidade de subdividir o grupo das anemias macrocíticas em dois subgrupos a saber:

1.º — anemias que respondem ao tratamento pelo fator antianêmico do fígado e que se poderiam chamar de "hepatoprivas".

2.º — anemias que não respondem a esta terapêutica e que já foram chamadas de "hepatoresistentes".

A respeito destas últimas, emitiremos algumas sugestões, no sentido de interpretar a sua etiopatogenia. Faremos uma nova indicação terapêutica que, no nosso caso, foi coroada de êxito e que poderia justificar a nossa hipótese patogênica, caso observações posteriores viessem corroborá-la.

Para melhor compreensão dessa hipótese patogênica e da orientação terapêutica que dela decorre, lembraremos, inicialmente, que, em condições normais, a medula vermelha dos ossos, obedecendo aos centros de regulação, assegura ao sangue circulante o equilíbrio das taxas de concentração dos elementos figurados.

Sempre, porém, que é atingida em um dos setores de sua zona produtiva, a medula procura compensar o déficit criado, respondendo, ainda nesta zona, com uma proliferação maior das células hemocitoblásticas. Caso essas células não sejam bastantes para a produção necessária dos elementos em déficit, a medula lança mão da sua zona inativa (gorda) transformando-a em medula ativa, numa área correspondente às novas exigências.

Mas, às vezes, a capacidade potencial hemocitoformadora da medula inativa está constitucionalmente debilitada e ela não pode, então, desempenhar as suas funções de suplência.

E' dentro dessas circunstâncias que, no sangue, as taxas de concentração de um ou

mais tipos dos elementos de origem mielóide começam a cair.

Considerando a independência funcional entre os setores éritro, grânulo e trombopoético da medula, compreende-se porque o déficit sanguíneo possa atingir a cada um desses setores isoladamente.

E' preciso atentar para o fato de que se, para a produção dos elementos figurados de cada setor, há a interferência de estímulos específicos, também específicos podem ser certos fatores inibitórios ou tóxicos que, em condições patológicas, surgem no organismo.

Acontecendo que um determinado fator tóxico venha a incidir especificamente sobre o setor eritrocitopoético de uma medula constitucionalmente hipoplásica, resulta daí um estado de anemia "tóxico-hipoplásica", que corresponde ao subgrupo das anemias macrocíticas "hepatoresistentes", na classificação que acima estabelecemos.

Diante do exposto, verifica-se, desde logo, que o problema patogênico das insuficiências funcionais da medula deve ser apreendido sob um duplo aspecto.

Em primeiro lugar, pode o caso tratar-se de uma questão de maturação de um ou de vários dos elementos primordiais das linhagens mielóides (eritroblasto-granuloblasto, tromboplasto).

A deficiência de maturação da linhagem vermelha decorre da falta do fator antianêmico do fígado, tido, até agora, como específico para essa linhagem.

Ele tem, por isso, a denominação de "Fator de maturação eritrocitária" (F. M. E.).

Esta questão nos força, aqui, à abertura de um parêntesis, visto que interpretamos, de modo um tanto diverso, a dinâmica da hemocitopoese.

Não podemos concordar com o uso do termo de "maturação" para designar-se a fase em que o trabalho recai sobre a geração dos megaloblastos (pró-eritroblastos).

O fenômeno da maturação propriamente dita se verifica mais tarde, nas fases em que a hemoglobina começa a ser elaborada.

Já que a missão principal confiada aos megaloblastos é a de "multiplicarem-se in-

tensivamente", devemos chamar de "*fase de multiplicação*" a esta etapa da eritrocitopoese e nunca de "*fase de maturação*".

O fator hepático age especificamente nesta fase e deve, por isso, ser considerado como fator de multiplicação.

A maturação da série granulocítica estaria, segundo o conceito clássico, na dependência de um ainda desconhecido fator de maturação, também específico, que está ligado aos derivados do ácido nucleínico.

Essa suposição decorre da constatação que se tem feito da enérgica ação granulocitopoética daquelas substâncias.

O segundo aspecto do problema patogênico se prende à questão da "produção" do hemocitoblasto que é a raiz formadora dos já citados elementos básicos das três linhagens mielóides.

Quem está ao corrente da moderna literatura hematológica pode afirmar que a patologia da "produção" não foi ainda equacionada em termos racionais.

Ora, se se admite a função produtiva da medula, isto é, a capacidade de transformar as suas células indiferenciadas em hemocitoblastos, é-se forçado a admitir a possibilidade de distúrbios nessa função.

Nos estados hipoplásicos da medula, a função de "produção" está deficiente e, por isso, como já assinalamos, a medula gorda acha-se incapaz de se transformar em vermelha, na proporção das exigências funcionais sanguíneas.

Na aplasia, essa incapacidade é total: há o colapso da função de "produção" citohematogênica.

Os termos de hipoplasia e aplasia, acima referidos, são usados sempre em referência à totalidade do órgão medular, não se levando em conta o aspecto de hiper ou hipo-regeneração que possa ser encontrado num fragmento de zona habitualmente ativa do tecido mielóide, cuja significação funcional esteja em desacordo com o estado fisiológico do todo.

Não são justificadas a surpresa ou a confusão que assaltam certos hematologistas quando estes encontram medulogramas de caráter hiper-regenerativo em casos clínicos de hipoplasia medular.

Deve-se abandonar, de uma vez por todas, esse critério de avaliar a capacidade funcional do órgão medular por métodos que só podem revelar o estado de atividade de parte de seu tecido.

E' o que se dá com o mielograma e com a contagem reticulocitária, processos esses que podem indicar o grau de atividade regenerativa do tecido mielóide, sem, entretanto, indicar em que extensão do tecido ela se está processando.

Voltando à questão das anemias macrocíticas na gravidez, podemos perguntar: por que, em certos casos, falha a terapêutica clássica representada pelo F. M. E.?

Quer parecer-nos que a razão é óbvia: a função do fator hepático é apenas de multiplicação, isto é, de estímulo da evolução do megaloblasto, considerado como a célula primordial da linhagem eritrocítica.

Mas, em casos, como o nosso, o problema não está em provocar a multiplicação dos megaloblastos, mas sim em ativar a sua produção a partir dos hemocitoblastos. E isto não está no alcance do fator hepático.

Estará, então, a função de produção subordinada, também, a um fator determinado?

A resposta a esta pergunta exige a explanação prévia de alguns fatos.

Sabe-se que, na anemia de Biermer, a baixa de eritrócitos, no sangue, é acompanhada pela baixa simultânea dos demais elementos mielóides (granulócitos e trombócitos).

Sempre que se faz a terapêutica específica, administrando o F. M. E., acontece que a taxa dos outros elementos citados volta, também, ao normal. Isto é, aliás, do conhecimento geral.

Por outro lado, a administração de altas doses de nucleótidos feita, a título experimental, em um caso da referida anemia, com marcada granulocitopenia, não trouxe a menor modificação na taxa dos granulócitos, — de cuja maturação os nucleótidos são tidos como fator específico — nem dos demais elementos.

Neste mesmo caso, passámos à terapêutica usual (F. M. E.) e o resultado foi a

normalização da taxa de *todos* os elementos de origem mielóide.

Esses fatos nos induzem a admitir que, em primeiro lugar, o F. M. E. não seja exclusivo para a linhagem eritrocítica, mas que concorra, da mesma maneira, para a multiplicação dos demais setores mielóides, (granulócito e trombocítico). Em segundo lugar, os nucleótidos não podem ser considerados, como tem sido feito, como o fator específico de multiplicação dos granulócitos, visto que nada fizeram, nesse sentido, num caso em que o fator hepático exerceu perfeitamente essa função.

Em que casos agem, então, os nucleótidos e qual é o seu modo de ação?

Chegou a vez de responder, com esta, à pergunta anteriormente feita.

A função de "produção" de hemocitoblastos na medula parece-nos que tem o seu fator específico, e esse fator são os nucleótidos.

A justificativa dessa hipótese encontra apoio nas considerações que seguem:

Administramos nucleótidos em um caso de granulocitopenia secundária à radioterapia. Os granulócitos voltaram ao normal e, o que é interessante, os eritrócitos ascenderam em 0,5 milhão p. mm³.

O emprêgo dos nucleótidos, em três casos de anemia macrocítica por hipoplasia medular, nos trouxe a normalização da situação eritrocítica, como no caso dessa observação.

Em um deles a hepatoterapia já havia fracassado.

Também, em um menino de 10 anos, atingido de púrpura trombocitopênica essencial — cujas manifestações hemorrágicas vinham periodicamente se sucedendo, havia 4 anos, indiferentes a toda intervenção terapêutica — o uso dos nucleótidos seguiu-se de uma melhora surpreendente.

De taxas que não atingiam a mil elementos por mm³, os trombócitos subiram para 50.000 e, com isso, cessaram as hemorragias.

Este caso encontra-se, ainda, em observação e tratamento e será, oportunamente, objeto de outro trabalho, que ficará na dependência da casuística obtida.

Esses fatos nos mostram claramente que os nucleótidos exercem nítida ação estimulante, quer para a linhagem granulocítica, quer para a eritrocítica, quer para a trombocítica.

Resta saber sobre que fase funcional da medula eles exercem essa ação.

É evidente que não é sobre a função de multiplicação, pois que os nucleótidos se mostraram impotentes nos casos em que o problema residia na deficiência de multiplicação.

Sua função específica, fica, pois, restringida, por exclusão, ao estímulo da função de "produção".

Os últimos fatos reforçam ainda mais essa nossa conclusão.

Doan (Downey, Handbook of Hematology, pg. 1897) demonstrou que a administração intensiva de nucleótidos em coelhos determina uma hiperplasia mielóide generalizada e, uma granulocitopose extramedular, localizada no baço e nos rins, com conseqüente e intensa granulocitose circulante.

Essa experiência, que para nós se reveste de uma alta significação, vem demonstrar, com evidência, que os nucleótidos agem transformando os elementos mesenquimatosos potenciais em células primordiais hemocitofomadoras (hemocitoblastos), pois, não se limitando em determinar hiperplasia da medula, eles vão agir, até, nas zonas do mesênquima estranhas à hemocitopose, determinando, por metaplasia, a sua transformação em tecido mielóide produtivo!

Contrariando um conceito clássico, mostramos que os nucleótidos não são específicos da granulocitopose.

Entretanto, não se pode negar que, não havendo setor mielóide deficitário, se verifique um maior aproveitamento, pela linhagem granulocítica, dos hemocitoblastos neo-formados.

Foi, por certo, essa aparente preferência dos nucleótidos pelos elementos granulosos que lhes valeu a denominação, para nós falsa, de "fator de maturação granulocitária".

Em casos, porém, em que há déficit de um setor como na anemia hipoplásica, o aumento do campo hemocitopoético determinado pelos nucleótidos é aproveitado, exclusi-

vamente, pelo setor em deficiência. As demais séries, estando com seus estímulos atendidos, ficarão inalteráveis, nesses casos.

Voltando ao caso da presente observação para analisá-lo à luz dos conceitos, acima emitidos, resta-nos considerá-lo como um caso de anemia macrocítica "tóxico-hipoplásica", na gravidez, correspondente ao grupo das "hepatoresistentes".

Trata-se de paciente de constituição hipoplásica, como se conclui das documentadas hipoplasias da suprarrenal e da tireóide, fazendo pensar na possibilidade de igual condição para o seu tecido mielóide.

O estado tóxico, determinado pela gravidez, era no caso acentuadamente evidente pelos sintomas com que se exteriorizava.

Justificado o nosso diagnóstico, justificava-se, também, o emprêgo dos nucleótidos de acordo com a hipótese que havíamos formulado sobre o caráter de sua ação estimulante da "produção".

O resultado, que foi plenamente satisfatório e que acompanhou sensivelmente todas as oscilações que se fizeram no ritmo do tratamento, nos trouxe mais uma grata razão para a confirmação de nossa hipótese e o encorajamento para a publicação destas linhas.

Em conclusão:

- 1.º) As anemias macrocíticas ou hipererômicas do tipo "hepato-resistente" devem constituir um subgrupo, com a denominação de "tóxico-hipoplásicas".
- 2.º) O conceito de hipoplasia mielóide deve se relacionar com a totalidade do órgão funcionante.
- 3.º) O medulograma e a contagem de reticulocitos são métodos insuficientes para traduzir um estado de hipoplasia medular.
- 4.º) O F. M. E., fator de maturação dos eritrocitos, também o é para as demais séries da medula e deve ser chamado de "fator de maturação mielóide (F. M. M.) ou, melhor, "Fator de Multiplicação Mielóide".
- 5.º) Os nucleótidos não são fator de maturação granulocítica.

- 6.º) Os nucleótidos, agindo na transformação das células mesenquimáticas da medula em hemocitoblastos, devem ser considerados como "fator de produção mielóide" (F. P. M.).
- 7.º) A patogenia das anemias macrocíticas tóxico-hipoplásicas (hepato - resistentes) deve ser interpretada como deficiência da função de produção, determinada por agentes tóxicos em medula constitucionalmente hipoplásica.
- 8.º) Os nucleótidos constituem a terapêutica específica para este tipo de anemias.