

BMJ Best Practice

Deficiência de folato

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 5 |
| Prevenção | 7 |
| Prevenção primária | 7 |
| Rastreamento | 8 |
| Prevenção secundária | 8 |
| Diagnóstico | 9 |
| Caso clínico | 9 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 9 |
| Fatores de risco | 12 |
| Anamnese e exame físico | 15 |
| Exames diagnóstico | 17 |
| Diagnóstico diferencial | 19 |
| Tratamento | 22 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 22 |
| Visão geral do tratamento | 25 |
| Opções de tratamento | 27 |
| Acompanhamento | 34 |
| Recomendações | 34 |
| Complicações | 34 |
| Prognóstico | 35 |
| Diretrizes | 37 |
| Diretrizes de diagnóstico | 37 |
| Diretrizes de tratamento | 37 |
| Recursos online | 38 |
| Referências | 39 |
| Imagens | 46 |
| Aviso legal | 48 |

Resumo

- ◇ Classicamente, apresenta-se como uma anemia megaloblástica, com ausência de sinais neurológicos.
- ◇ As causas comuns incluem má absorção, medicamentos e toxinas, estados de aumento da demanda e deficiência dietética. A má absorção hereditária de folato e outros defeitos congênitos no metabolismo de folato são causas raras.
- ◇ No estágio inicial da doença, a hemoglobina e o volume corpuscular médio (VCM) são normais. Na doença grave, os pacientes apresentam anemia sintomática e pancitopenia.
- ◇ A deficiência de folato materna está associada a defeitos do tubo neural fetal.
- ◇ O diagnóstico é confirmado pela presença de nível baixo de folato sérico. Os níveis baixos de folato eritrocitário e elevados de homocisteína plasmática são úteis em casos de dificuldade no diagnóstico.
- ◇ Deficiência de cobalamina (vitamina B12) deve ser descartada antes de se iniciar uma terapia com o ácido fólico, pois a terapia pode agravar as manifestações neurológicas de uma deficiência de vitamina B12 subjacente.
- ◇ Geralmente, o ácido fólico por via oral é considerado uma terapia suficiente. A causa subjacente deve ser identificada e tratada.
- ◇ Os programas de fortificação alimentar instituídos em alguns países diminuíram a incidência de deficiência de folato, anemia associada e defeitos do tubo neural fetal.

Definição

Anemia megaloblástica sem neuropatia é a manifestação clássica da deficiência de folato.[1] O folato, uma vitamina B, está presente em alimentos naturais, como vegetais verdes, legumes e algumas frutas. A deficiência surge em decorrência de má absorção, medicamentos e toxinas, aumento da demanda ou deficiência dietética.

[Fig-1]

Epidemiologia

A prevalência e magnitude de deficiência de folato no mundo são variáveis, e essa afecção ocorre comumente em países sem fortificação com ácido fólico de produtos à base de cereais e raramente em países com fortificação com ácido fólico.[3] [4] Pesquisas nacionais conduzidas em diversos países mostram que, sem fortificação, a deficiência de folato pode ser um problema de saúde pública. As faixas etárias primárias afetadas incluem as crianças em idade pré-escolar (33.8% da população com deficiência de folato na Venezuela), gestantes (48.8% na Costa Rica e 25.5% na Venezuela) e idosos (15% no Reino Unido).[3] Nos EUA, a deficiência de folato estava presente em crianças em idade escolar (2.3% da população com deficiência de folato), adultos (24.5%) e idosos (10.8%) antes da fortificação com ácido fólico.[3] Nos EUA em 1996, e no Canadá em 1998, iniciou-se um programa obrigatório de fortificação de produtos à base de cereais enriquecidos com ácido fólico. Posteriormente, foram realizadas pesquisas regionais e nacionais das populações mais representativas que mostraram que as concentrações séricas e eritrocitárias de folato aumentaram em todas as faixas etárias na população em geral nesses países.[5] [6]

Etiologia

O folato está presente em fontes alimentares como vegetais folhosos verde-escuros, legumes e frutas. Além disso, ele está presente em sua forma sintetizada quimicamente, o ácido fólico, em produtos à base de cereais fortificados.

A ingestão de folato pode estar inadequada por vários motivos:[7] [8]

- O consumo de cereais não fortificados (por exemplo, arroz ou trigo) que constituem a dieta básica em determinadas populações
- O cozimento excessivo que destrói o folato dos vegetais verdes e legumes
- Uma ingestão alimentar deficiente pelos idosos
- A ingestão de dietas especiais pobres em folato por pacientes com determinadas condições clínicas, como a fenilcetonúria
- O leite de cabra, que não contém folato, sendo dado exclusivamente aos lactentes.

A má absorção intestinal do folato ocorre em distúrbios do intestino delgado, como espru tropical e doença celíaca (espru não tropical) e após uma ressecção intestinal extensa. O aumento da demanda durante a gestação, lactação e prematuridade pode causar deficiência de folato. Ocorre um aumento na perda de folato em pacientes submetidos à diálise crônica e em estados de renovação celular elevada, como doença hemolítica crônica e dermatite esfoliativa.

Diversos medicamentos e toxinas podem causar a deficiência de folato por vários mecanismos. O alcoolismo é um importante fator causador. Certos medicamentos, incluindo sulfassalazina, trimetoprima,

metotrexato, pirimetamina e anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína, fenobarbital), podem causar deficiência de folato.

A má absorção hereditária de folato e outros defeitos congênitos no metabolismo do folato são causas raras da deficiência de folato.[9] Os polimorfismos da enzima metilenotetraidrofolato redutase podem causar níveis de folato levemente reduzidos e uma leve hiper-homocisteinemia.

Fisiopatologia

Os folatos alimentares naturais estão presentes como poliglutamatos. Eles são removidos pela enzima folato-conjugase nas bordas em escova do intestino, e o folato monoglutamato é absorvido.[10] Após entrar em outras células no corpo, o folato é novamente poliglutamatado pela enzima de síntese de folipoliglutamato. O folato, em sua forma reduzida de tetraidrofolato, é um transportador de 1-carbono que serve como uma coenzima essencial para 3 processos intracelulares principais envolvidos na viabilidade e crescimento celulares: síntese de novo de desoxirribonucleosídeos usados na replicação e no reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA),[10] reações de metilação[10] e geração de di-hidronicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADP).[11] Para síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), o metilenotetraidrofolato fornece um grupo de metileno e reduz os equivalentes na conversão de desoxiuridilato a timidilato e di-hidrofolato. A redução de di-hidrofolato para a forma ativa de tetra-hidrofolato é catalisada pela di-hidrofolato redutase, a enzima inibida pelo metotrexato. Também para síntese de DNA, o formil tetra-hidrofolato fornece 2 carbonos na síntese dos precursores da purina das deoxipurinas. O metil-tetra-hidrofolato fornece o grupo metila para a formação de metil-cobalamina, a qual realiza a metilação da homocisteína, formando a metionina – um aminoácido essencial e precursor de S-adenosilmetionina, um doador de metila essencial para a metilação de diversos substratos, incluindo citosinas no DNA e a proteína básica de mielina, isolante dos neurônios. Como o folato e a cobalamina (vitamina B12) são cofatores na metilação da homocisteína para formar a metionina, a deficiência de qualquer dessas vitaminas aumenta a homocisteína. A nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) é reduzida a nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD) conforme o metileno-tetra-hidrofolato é oxidado na formação de formil tetra-hidrofolato; e a NAD reduz a glutatona, a qual atenua o estresse oxidativo na rápida divisão das células. Em razão do significativo catabolismo do folato e das pequenas perdas através da excreção da urina, pele e bile, o folato corporal precisa ser reinserido por meio da dieta.

A deficiência de folato afeta a síntese e o reparo do DNA, o que retarda a divisão celular e leva a apoptose de células hematopoiéticas na medula.[12] A perda de células hematopoiéticas causa anemia, e trombocitopenia e neutropenia resultam da morte de suas células precursoras com deficiência mais grave de folato. As células da medula que apresentam comprometimento da síntese do DNA, mas não passam por apoptose, apresentam prolongamento da duração do ciclo celular e acúmulo de proteína relativamente elevado durante o ciclo celular prolongado, o que resulta em macrocitose.[12] A deficiência de folato afeta todas as células que estão dividindo-se rapidamente, incluindo as células da mucosa do trato gastrointestinal.

A deficiência de vitamina B12 causa alterações megaloblásticas semelhantes na medula, pois ela aprisiona o folato na forma de metilfolato[13] [14] e, de forma secundária, diminui o folato intracelular como metilfolato, substrato desfavorável para a síntese de folipoliglutamato, é perdido da célula, se não for poliglutamatado.[10] Portanto, o folato eritrocitário é diminuído na deficiência de vitamina B12. A diminuição da capacidade de metilação intracelular resulta na elevação da homocisteína, um biomarcador da deficiência de folato, o qual também considera-se estar associado à hipercoagulabilidade e à doença cardiovascular (embora isso seja controverso).

Prevenção primária

A suplementação com ácido fólico pode prevenir a deficiência de folato em estados de aumento de demanda (por exemplo, gravidez e lactação) e em condições com má absorção (por exemplo, doença celíaca) ou perda de folato (por exemplo, distúrbio hemolítico crônico). A suplementação com ácido fólico pré-concepção em mulheres também pode prevenir defeitos do tubo neural fetal.

Gestação e lactação

- Evidências sugerem que a suplementação com ácido fólico durante a gravidez reduz a anemia megaloblástica em mães, mas não há evidências conclusivas de que ela tenha qualquer efeito benéfico sobre os desfechos da gravidez, como evitar nascimento prematuro, natimortalidade, mortalidade neonatal ou aborto espontâneo.[36] [37]
- Há evidências conclusivas de que o uso de suplementação com ácido fólico pré-concepção e durante a gravidez pode evitar defeitos do tubo neural fetal.[27] [38] [39] Sendo assim, a suplementação com ácido fólico pré-concepção é recomendada a uma dose de 400-800 microgramas/dia para mulheres que planejam ou podem engravidar, com doses mais altas (até 5 mg/dia) recomendadas para determinados grupos de risco.[28] [29] [30] Para proteção máxima contra defeitos do tubo neural fetal, o nível de folato na contagem eritrocitária calculada ideal é de 1000-1300 nmol/L (442-574 nanogramas/mL) no final das primeiras 4 semanas de gestação, quando o fechamento do tubo neural é obtido.[40] A ingestão oral de folato para atingir esses níveis de folato varia significativamente dependendo da dieta, fortificação com ácido fólico, status socioeconômico e história médica individual. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate]
- Uma revisão de diretrizes europeias encontrou grandes variações nas recomendações para a suplementação de ácido fólico periconcepcional, incluindo quando começar a suplementação.[41] No entanto, não houve recomendações de que a suplementação deva começar 3 meses antes da concepção, o que é recomendado por algumas diretrizes fora da Europa (por exemplo, Canadá e Austrália).[28] [42] A US Preventive Services Task Force recomenda que o período crítico para iniciar a suplementação seja de pelo menos 1 mês antes da concepção.[29]
- As diretrizes canadenses usam a seguinte estratificação de risco para mulheres suscetíveis a defeito do tubo neural fetal ou outra anomalia congênita sensível ao ácido fólico:[28]
 - Baixo risco: sem história pessoal ou familiar de defeito do tubo neural fetal ou anomalias congênitas relacionadas ao folato
 - Risco médio: história familiar de defeito do tubo neural fetal; história pessoal da paciente ou do parceiro do sexo masculino de anomalia congênita relacionada ao folato; ou história pessoal de diabetes, medicação teratogênica ou má absorção da paciente
 - Alto risco: história pessoal de defeito do tubo neural fetal da paciente ou do seu parceiro do sexo masculino; ou filho anterior com defeito do tubo neural.
- A ingestão diária recomendada (IDR) de folato durante a gestação e a lactação varia de 400-600 microgramas/dia dependendo de fatores como dieta, fortificação com ácido fólico, status socioeconômico e história médica individual. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate]

Má absorção e perda de folato

- A correção de uma causa subjacente e/ou a suplementação com ácido fólico pode prevenir a deficiência de folato em pacientes com distúrbios de má absorção, como espru tropical e doença celíaca (espru não tropical).
- O aumento da perda de folato ocorre em pacientes com distúrbio hemolítico crônico (em virtude do aumento da renovação celular) e naqueles submetidos à diálise crônica (por causa da perda de ácido

fólico no fluido de diálise). A suplementação diária com ácido fólico é necessária nesses pacientes para prevenir a deficiência de folato.

- Pacientes que usam medicamentos que interferem na absorção e no metabolismo do folato (por exemplo, metotrexato, pirimetamina e trimetoprima) podem necessitar de suplementação com ácido folínico oral ou parenteral para prevenir a deficiência de folato. Em alguns casos, nos quais um medicamento apresentou redução da eficácia quando administrado com ácido folínico, pode ser necessária uma mudança para outro medicamento.

Rastreamento

O rastreamento para deficiência de folato não é recomendado rotineiramente. Entretanto, a detecção precoce pode propiciar a suplementação com ácido fólico, que é uma correção simples e de baixo custo da causa subjacente. Isso pode evitar o desenvolvimento de anemia megaloblástica, bem como reduzir a incidência de determinadas associações com outras doenças, como defeitos do tubo neural fetal.

Grupos de risco

Determinados grupos de pacientes apresentam risco elevado de desenvolverem deficiência:

- Idosos
- Pessoas que abusam de bebidas alcoólicas
- Gestantes, lactantes e bebês prematuros
- Grupos de menor condição socioeconômica
- Pacientes com má absorção intestinal
- Pacientes com afecções com estados de renovação celular elevada
- Pacientes em dietas especiais, e lactentes alimentados com leite de cabra
- Pacientes com diálise crônica.

Exames de rastreamento

O hemograma completo pode mostrar um volume corpuscular médio (VCM) elevado com ou sem hemoglobina baixa. Isso implica realizar exames adicionais em busca de causas da macrocitose, os quais incluem o nível do folato sérico. Os grupos de risco são examinados em geral quanto à deficiência de folato se o hemograma completo estiver anormal.

Prevenção secundária

A suplementação contínua de ácido fólico é necessária em determinadas afecções que envolvam uma baixa absorção ou perdas constantes de folato (por exemplo, doença celíaca, doença hemolítica crônica) e em estados de demanda elevada (por exemplo, gestação, lactação e prematuridade).

Em uma larga escala, os programas nacionais de fortificação alimentar podem prevenir a deficiência de folato.^[79] Isso pode afetar positivamente os níveis de folato em grandes populações e, mais especificamente, em determinados grupos vulneráveis, como as gestantes e lactantes, e os idosos.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 70 anos apresenta-se para fazer um exame físico de rotina. Ele se queixa de fadiga, dispneia e deglutição dolorosa. Ele admite consumir álcool diariamente e baixo consumo de vegetais e frutas frescos. O exame físico revela palidez, glossite, sopro de fluxo e exame neurológico normal.

Outras apresentações

A deficiência de folato subclínica pode se manifestar como macrocitose sem anemia grave. A elevação inexplicada do volume corpuscular médio (VCM) é o fator desencadeante para a realização de exames para a deficiência de folato, em associação com uma investigação em busca de outras causas para macrocitose.^[2] Certos estados fisiológicos ou patológicos que causam insuficiência alimentar, má absorção e aumento da demanda estão associados a um alto risco para a deficiência de folato. A conscientização das várias causas e a vigilância dos achados hematológicos podem propiciar o reconhecimento e tratamento precoce da deficiência de folato.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A deficiência de folato em sua forma clássica se manifesta como anemia com número de reticulócitos diminuídos e macrocitose oval (volume corpuscular médio [VCM] >100 fentolitros). Uma deficiência de folato grave pode se manifestar como pancitopenia (anemia, neutropenia e trombocitopenia). Sinais e sintomas neurológicos não são observados habitualmente em pacientes com deficiência de folato. Deve-se considerar explicações alternativas, como deficiência de vitamina B12 (cobalamina), deficiência de tiamina ou alcoolismo coexistentes em casos de anemia macrocítica com sinais e sintomas neurológicos.

Grupos de risco

Certos grupos de pacientes apresentam um risco elevado de desenvolverem deficiência de folato. Os grupos a seguir devem ser considerados ao analisar-se uma história médica:

- Grupos de baixa condição socioeconômica com desnutrição
- Idosos com ingestão alimentar deficiente
- Pessoas que abusam de bebidas alcoólicas (produzindo um declínio acentuado no folato sérico em poucos dias)
- Gestantes, lactantes e bebês prematuros (demanda elevada)
- Pessoas com anemia hemolítica crônica ou dermatite esfoliativa crônica (a renovação celular elevada aumenta a necessidade de folato)
- Pessoas que tomam medicamentos que interferem na absorção e no metabolismo do ácido fólico, incluindo sulfassalazina, trimetoprima, pirimetamina, metotrexato e anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína, fenobarbital)
- Pessoas com má absorção hereditária de folato e com defeitos congênitos no metabolismo do folato, frequentemente manifestando-se nos primeiros anos de vida
- Pessoas com estados crônicos de diarreia e outros distúrbios intestinais (que podem causar uma baixa absorção de folato)

- Pacientes em diálise crônica (o folato é hidrossolúvel e é perdido no fluido da diálise)
- Lactentes alimentados exclusivamente com leite de cabra e crianças com defeitos congênitos no metabolismo e que recebem uma dieta sintética.

Sintomas e sinais

A anemia megaloblástica é a principal característica da deficiência de folato. Uma investigação sintomática deve abordar os sintomas da anemia, os quais incluem fadiga, palpitações, dispneia, tontura, cefaleia, perda de apetite e perda de peso. Os pacientes podem se queixar de deglutição dolorosa, inflamação da língua (glossite) e desconforto nos cantos da boca (estomatite angular) em casos de deficiência grave de folato. Os sintomas de uma doença subjacente também devem ser elucidados, como diarreia crônica e perda de peso, ou retardo do crescimento pômbero-estatural em distúrbios intestinais. A deficiência de folato grave se manifesta como uma anemia macrocítica sintomática e pancitopenia; a deficiência de folato não grave inclui sinais de macrocitose sem anemia.

Deve-se realizar um exame físico completo para procurar por sinais de anemia (palidez, taquicardia, taquipneia, sopros cardíacos, sinais de insuficiência cardíaca) e por uma doença subjacente (por exemplo, sinais de abuso crônico de álcool, anemia hemolítica, dermatite esfoliativa). Petéquias podem estar presentes em pacientes com trombocitopenia.

Uma disfunção neurológica, embora raramente relatada, normalmente não está presente. As exceções são as crianças com defeitos congênitos na absorção e no metabolismo do folato, as quais frequentemente têm mielopatia grave e disfunção neurológica.

A disfunção neurológica observada nos pacientes pediátricos também é secundária ao desenvolvimento de defeitos do tubo neural, principalmente anencefalia e espinha bífida, causados pela falta de folato durante o desenvolvimento fetal. Os defeitos do tubo neural são o resultado da falha do fechamento do tubo neural durante a embriogênese, que ocorre nos dias 21 a 28 pós-concepção. A anencefalia, um defeito letal, é resultado da falta de desenvolvimento do córtex cerebral e crânio sobrejacente. A espinha bífida, um defeito caudal, causa displasia da medula espinhal e ausência da coluna espinhal sobrejacente, potencialmente resultando em paralisia dos membros inferiores e função comprometida da bexiga e do intestino. Os defeitos do tubo neural parecem ser resultado de uma combinação de predisposição genética e fatores ambientais. Estudos retrospectivos e randomizados documentaram a associação entre a diminuição da suplementação de ácido fólico e o desenvolvimento de defeitos do tubo neural.^[43] Embora o mecanismo pelo qual o folato dá suporte ao desenvolvimento do tubo neural não tenha sido completamente esclarecido, pesquisas sugerem que a metilação diminuída de DNA causando variação na expressão gênica pode ter um papel.^[44] Evidências adicionais sugerem que o folato (na biossíntese do timidilato) tem um papel importante na instabilidade do genoma que leva a malformações congênitas associadas ao folato; entretanto, as vias dependentes de folato estão intimamente conectadas; sendo assim, tem sido difícil identificar uma via causal única.^[45]

Exames iniciais

Recomenda-se realizar um hemograma completo com esfregaço do sangue periférico e uma contagem de reticulócitos em todos os pacientes com suspeita de deficiência de folato.

Achados hematológicos

- No clássico caso de deficiência de folato grave, o paciente apresenta anemia grave, macrocitose oval (VCM >110 fentolitros) e hemoglobina corpuscular média (HCM) elevada. As contagens

de reticulócitos corrigidas são baixas. Conforme a anemia avança, aparecem poiquilócitos e células em forma de lágrimas. Em casos de anemia extremamente grave, foi relatada macrocitose regredida, um provável efeito da poiquilocitose e da fragmentação dos eritrócitos.[34]

[Fig-1]

- Os achados clássicos podem estar alterados em determinadas situações. Em estágios iniciais da deficiência de folato, a hemoglobina e o VCM estão normais. Conforme a deficiência evolui, há um aumento no VCM, seguido por uma redução de hemoglobina. A macrocitose pode ser mascarada por uma deficiência de ferro ou talassemia coexistente. Inicialmente, os perfis de ferro podem não revelar uma deficiência; o verdadeiro estado do ferro se torna evidente vários dias depois de iniciar-se a terapia com ácido fólico. As transfusões em lactentes com pancitopenia podem causar neutropenia e trombocitopenia, as únicas características hematológicas.
- A presença de neutrófilos hipersegmentados é um aspecto característico da deficiência de folato. É definido como a presença de 5 lobos em >5% dos neutrófilos, ou a presença de um ou mais neutrófilos com 6 ou mais lobos. Frequentemente, a hipersegmentação precede a anemia, mas não é encontrada em deficiências de vitaminas subclínicas. Ela também pode estar presente em pacientes tratados com determinados medicamentos (por exemplo, 5-fluoruracila, hidroxiureia) e, raramente, em pacientes com mielofibrose, leucemia mieloide crônica, ou uma doença hereditária benigna.
- Neutropenia e trombocitopenia estão presentes em casos de deficiência de folato avançada.

Exames confirmatórios

O folato sérico depende da ingestão e, durante uma privação, sofre uma rápida queda para o quadro de deficiência.[1] [18] Até 5% das pessoas com deficiência de folato podem ter níveis de folato sérico normais. O nível de folato eritrocitário diminui mais lentamente durante a renovação de 3 a 4 meses dos eritrócitos. Embora o folato eritrocitário possa ser um melhor indicador dos níveis de folato no tecido, o ensaio é complexo e mais dispendioso que a avaliação do folato sérico. O nível de folato eritrocitário pode estar baixo na deficiência de vitamina B12 (cobalamina).

Nos casos de suspeita de deficiência de folato, recomenda-se realizar a medição do nível do folato sérico, como um rastreamento inicial.

O folato sérico <7 nanomoles/L (<3 nanogramas/mL) indica deficiência de folato, a qual frequentemente apresenta aspectos morfológicos (alterações megaloblásticas na medula óssea e anemia macrocítica).[46] O nível de folato entre 7 nanomoles/L e 11 nanomoles/L (3 nanogramas/mL e 5 nanogramas/mL) pode causar alterações metabólicas (níveis elevados de homocisteína plasmática) e, portanto, leva à suspeita de deficiência de folato. Quando os níveis de folato sérico estão normais ou limítrofes, na presença de uma forte suspeita clínica, podem-se obter os níveis de folato eritrocitário (<317 nanomoles/L [<140 nanogramas/mL]) e da homocisteína plasmática (>15 micromoles/L) para auxiliar no diagnóstico.[46] [47]

Podem-se obter resultados falso-negativos no exame de folato sérico após ingestão recente de folato. Pode-se observar resultados falso-positivos baixos no exame de folato sérico em pacientes com anorexia, consumo de álcool, gravidez normal ou em pacientes que tomam medicamentos anticonvulsivantes.[47]

Exames auxiliares

Os exames adicionais devem incluir bilirrubina, testes da função hepática, lactato desidrogenase (LDH), haptoglobina e os perfis de ferro sérico.

Exames bioquímicos

- Os sinais laboratoriais de eritropoiese e hemólise ineficientes coexistem com macrocitose e anemia; eles incluem LDH elevada, bilirrubina não conjugada elevada e haptoglobina baixa. Os níveis do ferro sérico, da ferritina sérica e do receptor de transferrina estão elevados.[34]

Aspirado e biópsia de medula óssea

- O exame físico da medula óssea apresenta eritropoiese megaloblástica. A principal característica morfológica da anemia megaloblástica são eritroblastos maiores que o esperado com base na aparência citoplasmática e que contêm núcleos grandes e não condensados. Os eritroblastos podem apresentar núcleos lobulados. Observam-se bastonetes e metamielócitos gigantes.
- Não é necessário realizar um exame de medula óssea para confirmar o diagnóstico de deficiência de folato, embora ele possa ser utilizado para excluir alguns diferenciais importantes.

[Fig-2]

Diagnóstico diferencial

Uma deficiência de vitamina B12 subjacente deve ser descartada antes de se implementar a terapia com ácido fólico, pois essa terapia pode permitir a progressão das complicações neurológicas de uma deficiência de vitamina B12 não tratada. No entanto, é importante notar que a deficiência de vitamina B12 e a deficiência de folato podem coexistir em certos pacientes.

A deficiência de vitamina B12 pode causar anemia megaloblástica com sintomas e sinais semelhantes aos da deficiência de folato, exceto pelo fato de os sinais neurológicos estarem ausentes na deficiência de folato.[7] Os níveis séricos ou plasmáticos do ácido metilmalônico aumentam na deficiência de vitamina B12, mas são normais na deficiência de folato. Os níveis de homocisteína aumentam tanto na deficiência de vitamina B12 quanto na deficiência de folato.[48] [49] Os níveis de ácido metilmalônico e homocisteína podem ser afetados pela função renal.

Avaliação de uma etiologia subjacente

Assim que a deficiência de folato for diagnosticada, é importante reconhecer a causa subjacente desencadeante para evitar a manutenção de estados de deficiência de folato.

Fatores de risco

Fortes

baixa ingestão alimentar de folato

- A baixa ingestão de folato na dieta era a causa mais comum de deficiência de folato até que se passou a fortificar produtos à base de cereais com ácido fólico no final da década de 1990 nos EUA (Food and Drug Administration, 1996), Canadá e partes da América do Sul. Esses programas de fortificação foram instituídos em um esforço para reduzir a incidência de defeitos do tubo neural fetal aumentando o armazenamento de folato em mulheres na época em que engravidavam. Os países

com fortificação de ácido fólico aumentaram os níveis de folato na população geral[15] [6] e reduziram a incidência de defeitos do tubo neural e malformações neurais relacionadas em neonatos.[16] O aumento dos níveis de folato na população geral dos EUA fez a baixa ingestão na dieta se tornar uma causa extremamente rara de anemia por deficiência de folato.[17] O autoexperimento clássico de privação de folato feito por Herbert descreveu a sequência de eventos que levam a anemia megaloblástica, com alterações clínicas manifestadas dentro de 3 a 4 meses de ingestão reduzida de folato.[1] Quando o folato alimentar foi removido, os estoques de folato no corpo humano foram reduzidos em até 50% em 100 a 130 dias, e em até 75% em 250 a 300 dias.[18] No entanto, quando o autoexperimento de Herbert foi repetido por um sujeito com níveis de folato elevados semelhantes aos encontrados nas populações de países com fortificação com ácido fólico, as alterações clínicas de anemia megaloblástica precisaram de muito mais de 1 ano para se desenvolverem.[19]

- Em países sem fortificação com ácido fólico, o potencial persiste em uma porcentagem significativa da população que é deficiente em folato. Nesses países, a ingestão de folato pode ser fraca nos grupos com nível socioeconômico mais baixo, em populações vulneráveis como gestantes, e em populações cuja alimentação se baseia em cereais não fortificados (por exemplo, trigo e arroz) com baixo consumo de vegetais verdes e legumes.[4] [20]
- A ingestão de folato recomendada para adultos baseia-se na quantidade necessária para normalizar o folato eritrocitário, o qual, por sua vez, mantém os níveis normais de folato sérico e de homocisteína plasmática. A ingestão diária recomendada (IDR) de folato aumenta de 150 microgramas/dia com 1 ano de idade para 200-400 microgramas/dia em adultos.[21] [22] [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate]

idade >65 anos

- A pouca ingestão de alimentos ricos em folato pode provocar a deficiência de folato em idosos. Na era da pré-fortificação nos EUA, os idosos representavam 10.8% da população com deficiência de folato.[3]

alcoolismo

- A maioria das pessoas que consome >80 g de etanol por dia tem deficiência de folato.[23] A deficiência de folato em casos de alcoolismo crônico é causada por diversos mecanismos, incluindo baixa ingestão, baixa absorção, redução da circulação e do armazenamento êntero-hepático no fígado, e aumento na excreção urinária.[8]

gestantes ou lactantes

- Gestantes e lactantes apresentam um aumento na demanda de folato, o que pode resultar em deficiência de folato. Nas gestantes, o folato é desviado da mãe para o feto por meio de receptores da placenta. Nas lactantes, as concentrações de folato no leite materno são mantidas, mas à custa do status do folato materno.[24]
- A deficiência de folato durante a gestação está fortemente associada a defeitos do tubo neural fetal, 70% dos quais podem ser evitados ao aumentar a suplementação com ácido fólico.[25] [26] [27] Atualmente, recomenda-se que as mulheres que planejam ou podem engravidar recebam suplementação de ácido fólico pré-concepção a uma dose de 400-800 microgramas/dia, com doses mais altas (até 5 mg/dia) recomendadas para certos grupos de risco.[28] [29] [30]
- A ingestão diária recomendada (IDR) de folato durante a gestação e a lactação varia de 400-600 microgramas/dia dependendo de fatores como dieta, fortificação com ácido fólico, status

socioeconômico e história médica individual. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate]

prematuridade

- Estudos conduzidos nos anos de 1970 e 1980 mostraram que as concentrações de folato eritrocitário caíram significativamente nos primeiros 2 a 3 meses em bebês prematuros, seja por amamentação ou alimentação com fórmulas.[31] Isso levou à implementação de uma suplementação de rotina de ácido fólico para bebês prematuros.[32] Os níveis de folato são adequados em bebês prematuros alimentados com fórmulas modernas enriquecidas com ácido fólico e em lactentes que receberam suplementos de ácido fólico.[33]

síndromes de má absorção intestinal

- Os estados crônicos de diarreia (por exemplo, doença celíaca [espru não tropical], espru tropical e doença inflamatória intestinal), outros distúrbios intestinais (por exemplo, infiltração maligna, amiloidose, doença de Whipple e esclerodermia) e ressecção extensa do intestino delgado podem causar baixa absorção de folato.[34]

uso de trimetoprima, metotrexato, sulfassalazina, pirimetamina ou anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína, fenobarbital)

- Esses medicamentos interferem na função ou absorção do folato ao inibir enzimas no metabolismo do folato e por outros mecanismos desconhecidos.[35]

ingestão infantil de leite de cabra

- O leite de cabra é quase que totalmente deficiente em folato. Em lactentes, a ingestão exclusiva pode causar deficiência de folato.

defeitos congênitos na absorção e no metabolismo do folato

- Raro, mas com potencial risco de vida. Os defeitos incluem a má absorção hereditária do folato, deficiência de metilenetetraidrofolato redutase, deficiência de glutamato formiminotransferase e deficiência de metionina sintase funcional. Frequentemente, se manifestam durante a primeira infância, com combinações variáveis de anemia megaloblástica, retardo do crescimento pândero-estatural, diarreia crônica, deficits neurológicos e retardo no desenvolvimento.[9]

Fracos

estados de renovação celular elevada

- A descamação elevada das células na dermatite esfoliativa e a renovação celular elevada em anemias hemolíticas crônicas podem causar deficiência de folato.

ingestão de dietas especiais

- Pacientes com defeitos congênitos no metabolismo, como a fenilcetonúria, que sigam uma dieta especial que não contenha folato, podem desenvolver deficiência de folato.

diálise crônica

- O folato se perde durante a diálise, e geralmente utiliza-se suplementos de ácido fólico nos casos de diálise crônica.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais aspectos são baixa ingestão alimentar de folato; idade >65 anos; alcoolismo; gestação ou lactação; prematuridade; distúrbios de má absorção intestinal; uso de trimetoprima, metotrexato, anticonvulsivantes, sulfassalazina ou pirimetamina; ingestão infantil de leite de cabra; e defeitos congênitos na absorção e no metabolismo do folato.

Outros fatores de diagnóstico

diarreia prolongada (comum)

- Estados crônicos de diarreia (como espru tropical e doença celíaca [espru não tropical]) e doença inflamatória intestinal causam a má absorção do folato.

cefaleia (comum)

- Sintoma da anemia megaloblástica, a principal característica da deficiência de folato.

perda de apetite e perda de peso (comum)

- Sintoma da anemia megaloblástica, a principal característica da deficiência de folato. A perda de peso é um sinal vital objetivo na anemia megaloblástica que resulta da perda de apetite e do aumento da demanda de energia devido à eritropoiese inefetiva.

fadiga (comum)

- Sintoma da anemia megaloblástica, a principal característica da deficiência de folato.

dispneia (comum)

- Sintoma da anemia megaloblástica, a principal característica da deficiência de folato.

tontura (comum)

- Sintoma da anemia megaloblástica, a principal característica da deficiência de folato.

palidez (comum)

- Anemia megaloblástica, a principal característica da deficiência de folato, pode estar presente como palidez.

taquicardia (comum)

- Pode ser um achado de anemia.

taquipneia (comum)

- Pode ser um achado de anemia.

sopro cardíaco (comum)

- Pode ser um achado de anemia.

sinais de insuficiência cardíaca (comum)

- Pode ser um achado de anemia. Os sinais incluem um impulso apical deslocado, ritmo de galope e pressão venosa jugular elevada.

sinais de abuso crônico de álcool (comum)

- O exame físico pode revelar sinais de uma doença subjacente associada à deficiência de folato.

sinais de anemia hemolítica (comum)

- O exame físico pode revelar sinais de uma doença subjacente (incluindo palidez, icterícia, sopro do fluxo sistólico, hepatoesplenomegalia) associada à deficiência de folato, mas relacionada a morte apoptótica de células precursoras eritroides da medula.

sinais de dermatite esfoliativa (comum)

- O exame físico pode revelar sinais de uma doença subjacente, principalmente esfoliação da pele, associada à deficiência de folato.

deglutição dolorosa (incomum)

- Uma deficiência grave pode causar a inflamação da mucosa oral, a qual resulta em deglutição dolorosa.

petéquias (incomum)

- Uma deficiência avançada pode causar trombocitopenia, a qual pode resultar no desenvolvimento de petéquias.

glossite (incomum)

- Uma deficiência grave pode causar glossite; a deficiência de vitamina B12 (cobalamina) também pode causar esse problema.

estomatite angular (incomum)

- Uma deficiência grave pode causar estomatite angular; outros estados de deficiência de vitamina também podem apresentar o mesmo quadro.

deficits neurológicos em crianças (incomum)

- Sinais e sintomas neurológicos não são observados habitualmente em pacientes com deficiência de folato. As exceções são as crianças com defeitos congênitos na absorção e no metabolismo do folato, ou aqueles que apresentaram deficiência de folato pré-natal grave, os quais frequentemente têm mielopatia grave e disfunção neurológica. Talvez as manifestações no sistema nervoso central possam ser explicadas pelo envolvimento do folato na síntese da metionina e da S-adenosilmetionina, as quais são essenciais para o desenvolvimento normal do sistema nervoso central. A deficiência de vitamina B12 se apresenta como uma anemia megaloblástica com achados neurológicos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|---|---|
| esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Anemia macrocítica e neutrófilos hipersegmentados são classicamente observados nas deficiências de folato e de vitamina B12 (cobalamina). Os macrócitos são observados no início da deficiência de folato, mas também podem estar presentes em outras doenças. [Fig-1] | macrocitose, anisocitose, poiquilocitose, neutrófilos hipersegmentados |
| Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A elevação do volume corpuscular médio (VCM) e da hemoglobina corpuscular média (HCM) podem preceder a anemia em algumas semanas; trombocitopenia e neutropenia são observadas em casos avançados.[34] Podem ser observadas em outras condições. Não é útil para descartar a deficiência de folato. | níveis baixos de hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM) e hemoglobina corpuscular média (HCM) elevados; ausência de elevação ou elevação menor que a esperada de VCM e HCM em uma deficiência combinada de folato e ferro; trombocitopenia, neutropenia |
| contagem de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> Uma baixa contagem indica redução na produção. Pode estar presente em outros estados de deficiência ou distúrbios de insuficiência medular. | contagem de reticulócitos corrigida baixa |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|--|--------------|
| folato sérico <ul style="list-style-type: none"> Indicador inicial da deficiência de folato. Realizado como um exame de rastreamento inicial. Pode não detectar os 5% de pacientes com deficiência de folato, mas com níveis normais de folato sérico.[46] [50] | baixa |
| folato eritrocitário <ul style="list-style-type: none"> Um indicador do estado do folato no tecido que é melhor que o folato sérico.[50] Pode ajudar a detectar os 5% de pacientes com deficiência de folato com folato sérico normal. Também é baixo em mais de 50% dos pacientes com deficiência de vitamina B12 (cobalamina). Pode estar normal na deficiência de folato aguda. Um exame mais complexo e caro que o de folato sérico. | baixa |

| Exame | Resultado |
|---|---|
| vitamina B12 sérica <ul style="list-style-type: none"> Um exame extremamente importante para descartar a deficiência de vitamina B12 antes de iniciar-se a terapia com ácido fólico, a qual pode piorar as complicações neurológicas em uma deficiência de vitamina B12 não diagnosticada. | normal |
| lactato desidrogenase (LDH) sérica <ul style="list-style-type: none"> Sinal de uma eritropoiese inefetiva, presente em uma anemia avançada. Não é útil para diagnosticar nem descartar a deficiência de folato. | elevado |
| bilirrubina sérica não conjugada <ul style="list-style-type: none"> Sinal de uma eritropoiese inefetiva, presente em uma anemia avançada. Não é útil para diagnosticar nem descartar a deficiência de folato. | elevado |
| painel do ferro sérico <ul style="list-style-type: none"> Sinal de eritropoiese ineficiente. Não é útil para diagnosticar nem descartar a deficiência de folato. | ferro, ferritina e transferrina séricos elevados |
| ácido metilmalônico sérico ou plasmático <ul style="list-style-type: none"> Os níveis aumentam na deficiência de vitamina B12, mas são normais na deficiência de folato.[48] [49] O nível é afetado pela função renal. | normal |
| homocisteína plasmática <ul style="list-style-type: none"> Útil em casos de níveis limítrofes do folato, suspeita de estados de deficiência combinados, e pacientes com deficiência de folato com um folato sérico normal.[46] Elevada em >95% dos pacientes com deficiência de vitamina B12. A sensibilidade é de apenas 86% para detectar estados clínicos de deficiência de folato.[48] Dispendioso. O nível é afetado pela função renal. | elevado |
| aspirado/biópsia de medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Achados clássicos nas deficiências de folato e de vitamina B12. Não são necessários para confirmar o diagnóstico. [Fig-2] | alterações megaloblásticas, hiperplasia eritroide, aparência nuclear anormal |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---|---|--|
| Deficiência de vitamina B12 (cobalamina) | <ul style="list-style-type: none"> • Pode estar associada a manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas: especificamente, percepção de vibração reduzida, neuropatia periférica, anormalidades de marcha, demência, depressão e comprometimento visual. • Uma resposta clínica e hematológica ao tratamento confirma o diagnóstico. | <ul style="list-style-type: none"> • Os níveis séricos de vitamina B12 são baixos. • Os níveis de homocisteína e de ácido metilmalônico estão elevados. |
| Anemia megaloblástica responsiva à tiamina | <ul style="list-style-type: none"> • O diabetes mellitus e a surdez neurossensorial estão presentes, além da anemia megaloblástica. • A anemia megaloblástica e o diabetes mellitus respondem parcialmente à terapia com tiamina. | <ul style="list-style-type: none"> • Sideroblastos em anel são observados na medula óssea. • O nível de folato sérico está normal. |
| Acidúria orótica hereditária | <ul style="list-style-type: none"> • O retardo de crescimento, anormalidades neurológicas e uropatia obstrutiva estão associados à anemia megaloblástica hipocrômica, com ou sem malformações congênitas e deficiência imunológica. • A reposição de uridina corrige a anemia, reduz a cristalúria orótica e melhora outras sequelas. | <ul style="list-style-type: none"> • A cristalúria de ácido orótico está presente. • O nível de folato sérico está normal. |
| Hepatopatia alcoólica | <ul style="list-style-type: none"> • Deficiências nutricionais e anemia macrocítica podem ser características presentes. A história revela abuso de álcool. | <ul style="list-style-type: none"> • Enzimas hepáticas elevadas. • A biópsia hepática revela esteatose hepática, inflamação e/ou cirrose. |
| Hipotireoidismo | <ul style="list-style-type: none"> • Constipação, ganho de peso, intolerância ao frio, rouquidão, bradicardia, pele áspera/seca, reflexos tendinosos tardios. | <ul style="list-style-type: none"> • Hormônio estimulante da tireoide (TSH) elevado, T4 baixo e T3 baixo. • O nível de folato sérico está normal. Os níveis de homocisteína estão frequentemente elevados.[51] |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---------------------------------|---|---|
| Síndrome mielodisplásica | <ul style="list-style-type: none"> • Uma fadiga de início gradual está frequentemente presente, e 20% dos pacientes têm esplenomegalia. Pode estar associada a quimioterapia ou exposição à radiação prévia. | <ul style="list-style-type: none"> • A anemia macrocítica pode estar associada à neutropenia e à trombocitopenia. • Os achados do esfregaço periférico incluem anemia dimórfica; plaquetas grandes e hipogranulares; neutrófilos hipogranulados e hipossegmentados com corpos de Dohle; e mieloblastos circulantes. • A medula óssea mostra diseritropoese; precursores granulocíticos hipogranulados e hipossegmentados; mieloblastos aumentados; e megacariócitos mostrando poucos núcleos ou núcleos desorganizados. Sideroblastos em anel são observados na medula óssea em certos subtipos de síndrome mielodisplásica. • A análise citogenética e a hibridização in situ por fluorescência podem identificar anormalidades cromossômicas específicas. |
| Anemia aplásica | <ul style="list-style-type: none"> • Pode haver história prévia de doença viral, exposição química ou uso de medicamentos. • Sangramento, letargia e sintomas de infecção geralmente estão presentes. Equimose e sinais de infecção podem estar presentes, além de palidez. | <ul style="list-style-type: none"> • Anemia macrocítica, neutropenia, trombocitopenia e reticulocitopenia estão presentes. Ausência de proteínas ancoradas por glicosilfosfatidilinositol (GPI), quando associada à hemoglobinúria paroxística noturna. • O aspirado e a biópsia de medula óssea mostram uma celularidade reduzida e escassez dos 3 precursores de linhagem. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--|---|--|
| Aplasia pura de eritrócitos | <ul style="list-style-type: none"> • Se ocorrer na primeira infância, pode haver história familiar. • Pode estar associada a um fenótipo anormal e a sinais e sintomas relacionados a anomalias cardiovasculares e renais. | <ul style="list-style-type: none"> • A anemia macrocítica e a reticulocitopenia são as principais características. • A adenosina desaminase de eritrócitos está elevada em 70% a 80% dos pacientes. Mutações do gene ribossômico na anemia de Diamond-Blackfan. • O exame da medula óssea mostra hipoplasia ou aplasia de eritrócitos isolada. Geralmente, outras linhagens celulares não estão envolvidas. |
| Macrocitose induzida por medicamentos | <ul style="list-style-type: none"> • Associada à tomada de determinados medicamentos, como inibidores da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), imunossupressores, anticonvulsivantes e antivirais. | <ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é geralmente clínico. • O nível de folato sérico está normal. |
| Difilobotríase | <ul style="list-style-type: none"> • Manifesta-se com desconforto abdominal, diarreia, vômitos, fraqueza, perda de peso e, ocasionalmente, uma dor abdominal aguda decorrente de obstrução intestinal, colangite ou colecistite. Outras características incluem anemia megaloblástica e anormalidades neurológicas secundárias à deficiência de vitamina B12 (cobalamina). | <ul style="list-style-type: none"> • Um exame de fezes revela a presença de ovos característicos da tênia do peixe <i>Diphyllobothrium latum</i>. • Os níveis séricos de vitamina B12 são baixos. • O folato sérico está normal. |

Abordagem passo a passo do tratamento

As preparações orais de ácido fólico são estáveis e de baixo custo.[34] Diversas vias eficazes de absorção específica e inespecífica de folato operam através do intestino delgado; por esse motivo, a reposição oral é o modo de reposição preferido de terapia com ácido fólico.[46] A preparação parenteral de ácido fólico também está disponível; ela pode ser considerada em estados graves de má absorção. São necessárias doses maiores, frequentemente administradas por via parenteral, em esquemas especializados para pacientes com má absorção hereditária de folato.

É importante descartar a deficiência de vitamina B12 (cobalamina), pois iniciar a terapia com o ácido fólico pode agravar as manifestações neurológicas de uma deficiência de vitamina B12 subjacente. Nos estados de anemia megaloblástica grave, em que é essencial iniciar a terapia imediatamente, deve-se administrar concomitantemente ácido fólico e vitamina B12. Testes para deficiência de vitamina B12 devem ser solicitados, em associação com aqueles para deficiência de folato. Os resultados dos testes determinam a terapia subsequente.

Deficiência de folato adquirida

Sintomas graves de anemia

- A anemia induzida pela deficiência de folato geralmente é bem compensada. Quando a anemia for grave e estiver associada aos sintomas de insuficiência cardíaca, deve-se considerar uma transfusão de eritrócitos concentrados. A transfusão sanguínea deve ser realizada lentamente com o uso de medicamentos diuréticos para evitar uma sobrecarga de volume. A terapia de reposição de ácido fólico deve ser instituída simultaneamente. Os pacientes devem ser monitorados quanto à ocorrência de hipocalcemia após a iniciação de terapia com ácido fólico para anemia megaloblástica grave.[52]

Sintomas não graves de anemia

- Os pacientes com anemia megaloblástica em decorrência de causas adquiridas da deficiência de folato respondem bem à terapia de reposição de ácido fólico. O ácido fólico por via oral deve ser instituído assim que o diagnóstico de deficiência for confirmado. Em estados de má absorção, o ácido fólico é absorvido melhor que o folato natural (nos alimentos); por isso, a terapia oral geralmente é adequada para tratar a deficiência. Os achados hematológicos são corrigidos depois de aproximadamente 8 semanas, e os estoques corporais estarão repletos depois de 1 mês de terapia.
- Outras estratégias de manejo adicionais são essenciais em determinadas condições.
 - As gestantes e lactantes precisam de doses diárias de ácido fólico.[21] A ingestão diária recomendada (IDR) de folato durante a gestação e a lactação varia de 400-600 microgramas/dia dependendo de fatores como dieta, fortificação com ácido fólico, status socioeconômico e história médica individual. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate]
 - Os estados crônicos de má absorção precisam de suplementação contínua com ácido fólico caso o distúrbio subjacente não seja corrigido completamente.
 - Os distúrbios hematológicos com aumento do turnover eritrocitário precisam de reposição contínua de ácido fólico para atender à demanda crônica; os pacientes que recebem

suplementação contínua com ácido fólico precisam ter seus níveis de vitamina B12 monitorados periodicamente para evitar um diagnóstico errado de deficiência de vitamina B12.

- As modificações nos hábitos alimentares são importantes em determinados subgrupos de pacientes: os idosos e os grupos de baixa condição socioeconômica precisam modificar seus hábitos alimentares, passando a incluir legumes, vegetais com folhas verde-escuras e frutas.[53] Além disso, o ácido fólico pode ser suplementado por meio de preparados polivitamínicos, ou de programas globais de fortificação alimentar que enriquecem com ácido fólico determinados tipos de alimentos, como os cereais.

Pacientes assintomáticos

- A terapia com ácido fólico por via oral deve ser instituída para os pacientes assintomáticos com deficiência de folato documentada, com ou sem macrocitose.

Defeitos congênitos do metabolismo do folato

O tratamento de crianças com defeitos congênitos do metabolismo do folato requer doses extremamente altas de ácido fólico que são iniciadas precocemente na primeira infância e frequentemente administradas por via parenteral.[9] O objetivo da terapia é manter os níveis de sangue e de folato no LCR.

Vários erros inatos que afetam o transporte de folato e o metabolismo foram estudados, e eles requerem diferentes abordagens de tratamento. A má absorção hereditária de folato, causada por mutações no transportador de folato acoplado a prótons, é tratada com injeções diárias de ácido folínico (folinato de cálcio). A betaína, um substrato da betaína homocisteína metiltransferase que catalisa a conversão de homocisteína para metionina sem precisar de folato ou vitamina B12 (cobalamina), é administrada para pacientes com deficiência de metileno-tetra-hidrofolato redutase grave, o distúrbio mais comum de metabolismo do folato. Além disso, foram feitas tentativas com ácido fólico, vitamina B12, riboflavina, metionina, piridoxina e carnitina. Pacientes com deficiência de glutamato formiminotransferase são tratados com ácido fólico associado a metionina.[54] [55] Um paciente com deficiência de diidrofolato respondeu ao ácido folínico (folinato de cálcio).[56] [57] A deficiência de transporte de folato cerebral, caracterizada pela diminuição do transporte de folato através da barreira hematoencefálica e, portanto, por baixos níveis de 5-metiltetraidrofolato no LCR, é tratada de forma bem-sucedida com ácido folínico.[58]

Manejo de distúrbios subjacentes

É essencial fazer uma avaliação dos distúrbios subjacentes para prevenir e tratar os estados contínuos de deficiência, e para tratar qualquer distúrbio subjacente. As perdas constantes de folato requerem reposição contínua (por exemplo, a anemia hemolítica crônica e a dermatite esfoliativa precisam de suplementação diária e contínua com ácido fólico). Os estados de má absorção precisam de correção do distúrbio subjacente e de suplementação vitamínica. A deficiência de folato em decorrência de determinados medicamentos pode requerer modificação na terapia medicamentosa.

Monitoramento da resposta à terapia

Picos de reticulocitose em 7 a 10 dias.[34] A hemoglobina melhora de forma constante, e se normaliza em <8 semanas após o início da terapia. Conforme os eritrócitos normocíticos substituem os macrócitos, o volume corpuscular médio (VCM) diminui para o nível normal. A hipersegmentação dos neutrófilos

pode persistir durante as 2 primeiras semanas, mas a contagem plaquetária e dos leucócitos aumenta na primeira semana de terapia. A resposta dos reticulócitos em 1 semana e a normalização da contagem sanguínea em 8 semanas após o início da terapia são parâmetros úteis para se monitorar a resposta ao tratamento. O monitoramento do nível do folato sérico tem pouco valor. Os níveis de homocisteína diminuem em alguns dias após o início da terapia e podem ser usados para avaliar a resposta ao tratamento.

Em pacientes com perdas contínuas, pode-se considerar um monitoramento periódico do folato sérico.

Com risco de deficiência de folato

A suplementação com ácido fólico pode prevenir a deficiência de folato em estados de aumento de demanda (por exemplo, gravidez e lactação) e em condições com má absorção (por exemplo, doença celíaca) ou perda de folato (por exemplo, distúrbio hemolítico crônico). A suplementação com ácido fólico pré-concepção em mulheres também pode prevenir defeitos do tubo neural fetal.

Gestação e lactação

- Evidências sugerem que a suplementação com ácido fólico durante a gravidez reduz a anemia megaloblástica em mães, mas não há evidências conclusivas de que ela tenha qualquer efeito benéfico sobre os desfechos da gravidez, como evitar nascimento prematuro, natimortalidade, mortalidade neonatal ou aborto espontâneo.[36] [37]
- Há evidências conclusivas de que o uso de suplementação com ácido fólico pré-concepção e durante a gravidez pode evitar defeitos do tubo neural fetal.[27] [38] [39] Sendo assim, a suplementação com ácido fólico pré-concepção é recomendada a uma dose de 400-800 microgramas/dia para mulheres que planejam ou podem engravidar, com doses mais altas (até 5 mg/dia) recomendadas para determinados grupos de risco.[28] [29] [30] Para proteção máxima contra defeito do tubo neural fetal, o nível de folato na contagem eritrocitária calculada ideal é de 1000-1300 nmol/L (442-574 ng/mL) no final das primeiras 4 semanas de gestação, quando o fechamento do tubo neural é obtido.[40] A ingestão oral de folato para atingir esses níveis de folato varia significativamente dependendo da dieta, fortificação com ácido fólico, status socioeconômico e história médica individual. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate]
- Uma revisão de diretrizes europeias encontrou grandes variações nas recomendações para a suplementação de ácido fólico periconcepcional, incluindo quando começar a suplementação.[41] No entanto, não houve recomendações de que a suplementação deva começar 3 meses antes da concepção, o que é recomendado por algumas diretrizes fora da Europa (por exemplo, Canadá e Austrália).[28] [42] A US Preventive Services Task Force recomenda que o período crítico para iniciar a suplementação seja de pelo menos 1 mês antes da concepção.[29]
- As diretrizes canadenses usam a seguinte estratificação de risco para mulheres suscetíveis a defeito do tubo neural fetal ou outra anomalia congênita sensível ao ácido fólico:[28]
 - Baixo risco: sem história pessoal ou familiar de defeito do tubo neural fetal ou anomalias congênitas relacionadas ao folato
 - Risco médio: história familiar de defeito do tubo neural fetal; história pessoal da paciente ou do parceiro do sexo masculino de anomalia congênita relacionada ao folato; ou história pessoal de diabetes, medicação teratogênica ou má absorção da paciente

- Alto risco: história pessoal de defeito do tubo neural fetal da paciente ou do seu parceiro do sexo masculino; ou filho anterior com defeito do tubo neural.
- A ingestão diária recomendada (IDR) de folato durante a gestação e a lactação varia de 400-600 microgramas/dia dependendo de fatores como dieta, fortificação com ácido fólico, status socioeconômico e história médica individual. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate]

Má absorção e perda de folato

- A correção de uma causa subjacente e/ou a suplementação com ácido fólico pode prevenir a deficiência de folato em pacientes com distúrbios de má absorção, como espru tropical e doença celíaca (espru não tropical).
- O aumento da perda de folato ocorre em pacientes com distúrbio hemolítico crônico (em virtude do aumento da renovação celular) e naqueles submetidos à diálise crônica (por causa da perda de ácido fólico no fluido de diálise). A suplementação diária com ácido fólico é necessária nesses pacientes para prevenir a deficiência de folato.
- Pacientes que usam medicamentos que interferem na absorção e no metabolismo do folato (por exemplo, metotrexato, pirimetamina e trimetoprima) podem necessitar de suplementação com ácido folínico oral ou parenteral para prevenir a deficiência de folato. Em alguns casos, nos quais um medicamento apresentou redução da eficácia quando administrado com ácido folínico, pode ser necessária uma mudança para outro medicamento.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

| Inicial (resumo) | | |
|--|--|--|
| com risco de deficiência de folato em decorrência de gravidez ou lactação | | |
| 1a | ácido fólico oral + suplementação com polivitamínicos | |
| com risco de deficiência de folato por causa de distúrbios de má absorção, distúrbio hemolítico crônico ou diálise crônica | | |
| 1a | suplementação de ácido fólico por via oral + tratamento de doença subjacente | |
| com risco de deficiência de folato devido ao medicamento | | |
| 1a | ácido folínico | |

| Agudo (resumo) | |
|-----------------------------------|--|
| adquirida: macrocitose sem anemia | |

| Agudo (resumo) | | |
|--|------|--|
| | 1a | reposição de ácido fólico por via oral |
| | mais | tratamento de um distúrbio subjacente |
| adquirida: anemia macrocítica e pancitopenia | | |
| | 1a | reposição de ácido fólico por via oral |
| | mais | tratamento de um distúrbio subjacente |
| ■ com insuficiência cardíaca | mais | transusão de eritrócitos concentrados |
| defeitos congênitos no metabolismo do folato | | |
| ■ deficiência de glutamato formiminotransferase | 1a | reposição de ácido fólico por via parenteral |
| | mais | metionina |
| má absorção congênita do folato | | |
| ■ com deficiência de metilenotetraidrofolato redutase | 1a | ácido folínico ou ácido fólico |
| | mais | reposição de aminoácidos e vitaminas |
| deficiência congênita de transporte de folato cerebral | | |
| | 1a | ácido folínico |

Opções de tratamento

Inicial

com risco de deficiência de folato em decorrência de gravidez ou lactação

1a ácido fólico oral + suplementação com polivitamínicos

Opções primárias

» **ácido fólico**: baixo risco: 0.4 a 0.8 mg por via oral uma vez ao dia iniciando-se 1-3 meses antes da gravidez e continuando até 6 semanas pós-parto ou até o final da lactação; risco médio: 1 mg por via oral uma vez ao dia iniciando-se 1-3 meses antes da gestação e continuando ao longo das 12 primeiras semanas de gestação, seguido por 0.4 a 1 mg uma vez ao dia da semana 13 de gestação e continuando até 6 semanas pós-parto ou até o final da lactação; alto risco: 4-5 mg por via oral uma vez ao dia iniciando-se 1-3 meses antes da gestação e continuando ao longo das 12 primeiras semanas de gestação, seguidos por 0.4 a 1 mg uma vez ao dia desde a semana 13 de gestação e continuando até 6 semanas pós-parto ou até o final da lactação

» A ingestão diária recomendada (IDR) de folato durante a gestação e a lactação varia de 400-600 microgramas/dia dependendo de fatores como dieta, fortificação com ácido fólico, status socioeconômico e história médica individual. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate]

» Sabe-se que a deficiência de folato em gestantes aumenta o risco de defeitos do tubo neural fetal.[25] [26] [27] Isso pode ser efetivamente prevenido com a suplementação com ácido fólico pré-concepção e durante a gravidez.[27] [38] [39] Para mulheres que planejam ou podem engravidar, recomenda-se que recebam suplementação com ácido fólico pré-concepção a uma dose de 400-800 microgramas/dia, com doses mais altas (até 5 mg/dia) recomendadas para certos grupos de risco.[28] [29] [30] Para proteção máxima contra defeitos do tubo neural fetal, o nível de folato na contagem eritrocitária calculada ideal é de 1000-1300 nmol/L (442-574 nanogramas/mL) no final das primeiras 4 semanas de gestação, quando o fechamento do tubo neural é

Inicial

obtido.[40] A ingestão oral de folato para atingir esses níveis de folato varia significativamente dependendo da dieta, fortificação com ácido fólico, status socioeconômico e história médica individual. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate]

» Uma revisão de diretrizes europeias encontrou grandes variações nas recomendações para a suplementação de ácido fólico periconcepcional, incluindo quando começar a suplementação.[41] No entanto, não houve recomendações de que a suplementação deva começar 3 meses antes da concepção, o que é recomendado por algumas diretrizes fora da Europa (por exemplo, Canadá e Austrália).[28] [59] A US Preventive Services Task Force recomenda que o período crítico para iniciar a suplementação seja de pelo menos 1 mês antes da concepção.[29]

» As diretrizes canadenses usam a seguinte estratificação de risco para mulheres em risco de defeito do tubo neural fetal ou outra anomalia congênita sensível ao ácido fólico: baixo risco significa ausência de história pessoal ou familiar de defeito do tubo neural fetal ou anormalidades congênitas relacionadas ao folato; risco médio envolve história familiar de defeito do tubo neural fetal, história pessoal da paciente ou do seu parceiro do sexo masculino de anormalidade congênita relacionada ao folato ou história pessoal de diabetes, medicação teratogênica ou má absorção da paciente; e alto risco significa história pessoal de defeito do tubo neural fetal da paciente ou do seu parceiro do sexo masculino, ou filho anterior com defeito do tubo neural fetal.[28]

com risco de deficiência de folato por causa de distúrbios de má absorção, distúrbio hemolítico crônico ou diálise crônica

1a **suplementação de ácido fólico por via oral + tratamento de doença subjacente**

Opções primárias

» **ácido fólico:** 1 mg por via oral uma vez ao dia

» A correção de uma causa subjacente e/ou a suplementação com ácido fólico pode prevenir a deficiência de folato em pacientes com distúrbio de má absorção, como espru tropical e doença celíaca (espru não tropical).

Inicial

» O aumento da perda de folato ocorre em pacientes com distúrbio hemolítico crônico (em virtude do aumento da renovação celular) e naqueles submetidos à diálise crônica (por causa da perda de ácido fólico no fluido de diálise). A suplementação diária com ácido fólico é necessária nesses pacientes para prevenir a deficiência de folato.

com risco de deficiência de folato devido ao medicamento

1a ácido folínico

Opções primárias

» **ácido folínico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Pacientes que usam medicamentos que interferem na absorção e no metabolismo do folato (por exemplo, metotrexato, pirimetamina e trimetoprima) podem necessitar de suplementação com ácido folínico oral ou parenteral para prevenir a deficiência de folato. Em alguns casos, nos quais um medicamento apresentou redução da eficácia quando administrado com ácido folínico, pode ser necessária uma mudança para outro medicamento.

Agudo

adquirida: macrocitose sem anemia

1a reposição de ácido fólico por via oral

Opções primárias

» **ácido fólico**: crianças: 1 mg por via oral uma vez ao dia; adultos: 1-5 mg por via oral uma vez ao dia por 4 meses (ou até termo em gestação), máximo de 15 mg/dia

» É importante descartar a deficiência de vitamina B12 (cobalamina), pois iniciar a terapia com o ácido fólico pode agravar as manifestações neurológicas de uma deficiência de vitamina B12 subjacente.

» Os pacientes com anemia megaloblástica em decorrência de causas adquiridas da deficiência de folato respondem bem à reposição de ácido fólico. O ácido fólico por via oral deve ser instituído assim que a deficiência for diagnosticada. Em estados de má absorção, o ácido fólico é absorvido melhor que o folato natural (nos alimentos);

Agudo

por isso, a terapia oral geralmente é adequada. Os achados hematológicos são corrigidos depois de aproximadamente 8 semanas, e os armazenamentos corporais estarão completos depois de 1 mês.

» Os estados crônicos de má absorção precisam de suplementação contínua com ácido fólico caso o distúrbio subjacente não seja corrigido completamente.

» Os distúrbios hematológicos com renovação celular elevada necessitam de reposição contínua para atender à demanda crônica.

» A terapia com ácido fólico por via oral deve ser instituída para os pacientes assintomáticos com deficiência de folato documentada, com ou sem macrocitose.

mais

tratamento de um distúrbio subjacente

» É essencial realizar a avaliação e o tratamento dos distúrbios subjacentes para evitar e tratar os estados contínuos de deficiência. As perdas constantes de folato requerem uma reposição contínua (por exemplo, a anemia hemolítica crônica e a dermatite esfoliativa precisam de suplementação diária com ácido fólico). Os estados de má absorção precisam de correção do distúrbio subjacente e de suplementação vitamínica. A deficiência de folato em decorrência de medicamentos pode requerer uma modificação na terapia medicamentosa.

» Determinados subgrupos (idosos e grupos de menor condição socioeconômica) precisam modificar seus hábitos alimentares com a inclusão de legumes, vegetais com folhas verde-escuras e frutas.^[53] Além disso, o folato pode ser suplementado por meio de polivitamínicos ou de programas globais de fortificação alimentar que enriquecem com ácido fólico alimentos como os cereais.

adquirida: anemia macrocítica e pancitopenia

1a

reposição de ácido fólico por via oral

Opções primárias

» **ácido fólico**: crianças: 1 mg por via oral uma vez ao dia; adultos: 1-5 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Agudo

» **ácido fólico**: crianças: 1 mg por via oral uma vez ao dia; adultos: 1-5 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **cianocobalamina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» É importante descartar a deficiência de vitamina B12 (cobalamina), pois iniciar a terapia com o ácido fólico pode agravar as manifestações neurológicas de uma deficiência de vitamina B12 subjacente.

» Nos estados de anemia megaloblástica grave, em que é essencial iniciar a terapia imediatamente, deve-se administrar concomitantemente ácido fólico e vitamina B12. Testes para deficiência de vitamina B12 devem ser solicitados, em associação com aqueles para deficiência de folato. Os resultados dos testes determinam a terapia subsequente.

» A terapia de reposição de ácido fólico deve ser instituída simultaneamente com a transfusão de eritrócitos concentrados em pacientes com anemia grave e com sintomas de insuficiência cardíaca.

mais

tratamento de um distúrbio subjacente

» É essencial fazer uma avaliação dos distúrbios subjacentes para evitar e tratar os estados contínuos de deficiência, e para tratar qualquer distúrbio subjacente. As perdas constantes de folato requerem reposição contínua (por exemplo, a anemia hemolítica crônica e a dermatite esfoliativa precisam de suplementação diária e contínua com ácido fólico). Os estados de má absorção precisam de correção do distúrbio subjacente e de suplementação vitamínica. A deficiência de folato em decorrência de determinados medicamentos pode requerer modificação na terapia medicamentosa.

■ com insuficiência cardíaca

mais

transfusão de eritrócitos concentrados

Opções primárias

» **furosemida**: crianças: 1-2 mg/kg por via intravenosa/intramuscular a cada 6-12 horas inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/kg/dose, ou 0.5 a 2 mg/kg por via oral a cada 6-12 horas inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/kg/dose; adultos: 20-80 mg por via oral a cada 6-8 horas inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia, ou 20-40

Agudo

mg por via intravenosa/intramuscular a cada 6-12 horas inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 80 mg/dose

» A terapia de reposição de ácido fólico e a transfusão de concentrado de hemácias devem ser iniciadas simultaneamente em pacientes com anemia grave e com sintomas de insuficiência cardíaca. O potássio sérico deve ser monitorado e repostado quando necessário.

» A transfusão sanguínea deve ser realizada lentamente com o uso de medicamentos diuréticos para evitar uma sobrecarga de volume.

defeitos congênitos no metabolismo do folato

defeitos congênitos no metabolismo do folato

1a

reposição de ácido fólico por via parenteral

Opções primárias

» **ácido fólico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento de crianças com defeitos congênitos do metabolismo do folato requer doses extremamente altas de ácido fólico, frequentemente administradas por via parenteral.[34]

■ **deficiência de glutamato formiminotransferase**

mais

metionina

Opções primárias

» **metionina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Uma tentativa de tratamento com ácido fólico e metionina obteve algum sucesso.[54] [55]

má absorção congênita do folato

má absorção congênita do folato

1a

ácido folínico ou ácido fólico

Opções primárias

» **ácido folínico**: 3-6 mg por via intramuscular uma vez ao dia

OU

» **ácido fólico**: consulte um especialista para obter orientação quanto a doses mais altas

» A má absorção hereditária de folato é tratada com injeções diárias de ácido folínico ou com altas doses de ácido fólico por via oral. Foi

Agudo

- com deficiência de metilenotetraidrofolato redutase

mais

relatada a administração de doses diárias de 100 mg ou mais de ácido fólico.[60]

» Pacientes com deficiência de di-hidrofolato também podem responder ao ácido folínico.[56] [57]

reposição de aminoácidos e vitaminas

Opções primárias

» betaína

--E--

» ácido fólico

-e/ou-

» cianocobalamina

-e/ou-

» riboflavina

-e/ou-

» piridoxina

-e/ou-

» metionina

-e/ou-

» levocarnitina

» A betaína é administrada aos pacientes com deficiência grave. Além disso, ácido fólico, cobalamina, riboflavina, metionina, piridoxina e carnitina são usados em diversas combinações, e são frequentemente ineficazes sem a betaína. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

deficiência congênita de transporte de folato cerebral

1a

ácido folínico

Opções primárias

» **ácido folínico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A deficiência de transporte de folato cerebral, caracterizada pela diminuição do transporte de folato através da barreira hematoencefálica e, portanto, por baixos níveis de 5-metiltetraidrofolato no LCR, é tratada de forma bem-sucedida com ácido folínico.[58]

Recomendações

Monitoramento

A reticulocitose pode ser avaliada ao final da primeira semana de terapia.^[34] É importante determinar a totalidade da resposta depois de 8 semanas de terapia, quando espera-se que as contagens sanguíneas já estejam normalizadas. Os níveis de homocisteína podem ser usados para monitorar a resposta à terapia. Uma resposta inadequada indica uma causa coexistente de anemia, como deficiência de ferro ou deficiência de vitamina B12 (cobalamina).

Instruções ao paciente

As modificações nos hábitos alimentares são importantes para os grupos de pessoas que consomem uma dieta pobre em folato.^[53] As principais fontes alimentares de folato são os vegetais folhosos verde-escuros, legumes e cereais fortificados. É essencial reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas nos casos de deficiência de folato induzida pelo alcoolismo. Se possível, deve-se evitar os medicamentos que causam a deficiência de folato para impedir a continuidade da deficiência. Qualquer causa subjacente (por exemplo, espru tropical e doença celíaca [espru não tropical]) deve ser diagnosticada e tratada. A adesão terapêutica, que inclui a ingestão diária de folato, e o acompanhamento são essenciais para se obter a cura completa.

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| exacerbação das convulsões com ácido fólico intravenoso | curto prazo | baixa |
| Há relatos de que altas doses de ácido fólico intravenoso causam a exacerbação das convulsões em pacientes com transtornos convulsivos subjacentes. ^[76] Frequentemente, o uso de ácido fólico intravenoso limita-se ao tratamento de graves distúrbios de má absorção e de determinados defeitos congênitos do metabolismo do folato. | | |
| deficits hematológicos | longo prazo | alta |
| Os pacientes tratados de forma inadequada ou sem tratamento terão anemia megaloblástica, leucopenia e trombocitopenia. | | |
| defeitos do tubo neural fetal | longo prazo | alta |
| A deficiência de folato em gestantes aumenta a incidência de defeitos do tubo neural em seus fetos. ^{[25] [26] [27]} Isso pode ser evitado de forma efetiva pelo aumento da ingestão de ácido fólico antes da concepção e durante a gestação. ^{[27] [38] [39]} Para mulheres que planejam ou podem engravidar, recomenda-se suplementação com ácido fólico pré-concepção a uma dose de 400-800 microgramas/dia, com doses mais altas (até 5 mg/dia) recomendadas para certos grupos de risco. ^{[28] [29] [30]} | | |
| A ingestão diária recomendada (IDR) de folato durante a gestação e a lactação varia de 400-600 microgramas/dia dependendo de fatores como dieta, fortificação com ácido fólico, status socioeconômico e história médica individual. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans] [NIH: dietary supplement fact sheet - folate] | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| progressão de neuropatia decorrente de terapia com ácido fólico na deficiência de vitamina B12 (cobalamina) | longo prazo | alta |
| Iniciar a terapia com ácido fólico pode resultar em progressão da neuropatia e comprometimento cognitivo na deficiência de vitamina B12 subjacente.[73] [74] [75] Isso pode ser evitado pelo diagnóstico e tratamento imediatos da deficiência de vitamina B12 antes de se instituir a terapia com ácido fólico. A fortificação com ácido fólico e a utilização de polivitamínicos contendo ácido fólico podem aumentar os níveis de folato por um longo período durante o qual a deficiência de vitamina B12 pode se desenvolver e ser potencialmente mascarada pelos altos níveis basais de folato.[65] | | |
| doença cardiovascular e trombose venosa | longo prazo | baixa |
| Uma elevação moderada na homocisteína plasmática é um fator de risco independente para doença cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC) e trombose venosa.[61] [62] Embora a suplementação com ácido fólico possa reduzir os níveis de homocisteína plasmática, não há evidências suficientes para mostrar que uma intervenção com redução da homocisteína possa reduzir o risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares.[63] [64] | | |
| câncer colorretal | longo prazo | baixa |
| Níveis altos de folato inibem a transformação maligna, mas podem também aumentar o crescimento de malignidades estabelecidas.[65] Alguns estudos sugeriram uma possível ligação entre baixos níveis de folato e o câncer colorretal.[65] Entretanto, as evidências científicas não são suficientemente claras para recomendar o aumento da ingestão de folato em grupos com risco de desenvolver câncer colorretal.[66] [67] [68] [69] [70] Também há evidências contrárias com relação a uma associação temporal entre a fortificação com ácido fólico e um aumento nos casos de câncer colorretal[71] e câncer de próstata.[72] | | |
| toxicidade associada à ingestão excessiva de folato | longo prazo | baixa |
| <p>Estão surgindo evidências de possíveis toxicidades associadas à ingestão excessiva de folato como resultado da fortificação de alimentos com ácido fólico e uso de suplementos alimentares contendo ácido fólico.[77] As toxicidades incluem dano neurológico progressivo, comprometimento cognitivo (especialmente em indivíduos com deficiência de vitamina B12 concomitante) e maior crescimento de tumores malignos (especificamente tumores do cólon).[74] [75] [77] [78]</p> <p>Um estudo transversal do Canadá (país no qual a fortificação de alimentos com ácido fólico é obrigatória) revelou consumo de ácido fólico acima do nível máximo diário recomendado de ingestão (1 mg) em mais de 10% daqueles que tomam ácido fólico suplementar.[78] Além disso, os níveis de folato nos eritrócitos aumentaram em 20% a 50% dos usuários de suplementos.</p> | | |

Prognóstico

Prognósticos e desfechos da terapia com ácido fólico

A terapia frequentemente consiste em administrar o ácido fólico por via oral, um procedimento simples e de baixo custo.[34] Mesmo em pacientes com distúrbios de má absorção, o ácido fólico é absorvido melhor que o folato natural (nos alimentos). Geralmente, os parâmetros hematológicos se normalizam depois de 8 semanas de terapia, quando os armazenamentos corporais podem ser repostos com um tratamento adicional por 1 mês.

Suplementação contínua com ácido fólico

Os pacientes com perda constante de folato (por exemplo, distúrbios de má absorção, anemia hemolítica crônica, dermatite esfoliativa) e aqueles com estado contínuo de aumento de demanda (por exemplo, gestação, lactação e prematuridade) precisarão de suplementação contínua de ácido fólico. Como esses grupos de pacientes apresentam risco de recorrência da deficiência de folato, e para mascarar a deficiência de vitamina B12 (cobalamina) subjacente com uma terapia de ácido fólico, recomenda-se fazer o monitoramento periódico desses pacientes quanto a deficiências de folato e de vitamina B12.

Como evitar os fatores de risco

Deve-se evitar o consumo de bebidas alcoólicas, outros medicamentos e toxinas que causam a deficiência de folato.

Modificação nos hábitos alimentares

Os pacientes que têm uma dieta pobre em folato devem incluir alimentos ricos em folato.^[53] As alternativas incluem o consumo de alimentos fortificados com ácido fólico ou a suplementação de folato com polivitamínicos.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Europa

Towards an optimal use of folic acid

Publicado por: Health Council of the Netherlands

Última publicação em:
2008

América do Norte

Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects

Publicado por: US Preventive Services Task Force

Última publicação em:
2017

Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em:
2015

Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em:
2007

Recursos online

1. [US Dept of Agriculture/US Dept of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans](#) (*external link*)
 2. [NIH: dietary supplement fact sheet - folate](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 suppl):S38-S51. [Resumo](#)
- Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, et al. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004. Am J Clin Nutr. 2007 Sep;86(3):718-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Rev. 2006 Nov;20(6):299-318. [Resumo](#)
- Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 suppl):S20-S34. [Resumo](#)
- Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Br J Haematol. 2006 Jul;134(2):125-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med. 1999 May 13;340(19):1449-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
- Selhub J, Jacques PF, Dallal G, et al. The use of blood concentrations of vitamins and their respective functional indicators to define folate and vitamin B12 status. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 suppl):S67-S73. [Resumo](#)
- Galloway M, Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review. J Clin Pathol. 2003 Dec;56(12):924-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Cordero JF, Do A, Berry RJ. Review of interventions for the prevention and control of folate and vitamin B12 deficiencies. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 suppl):S188-S195. [Resumo](#)

Referências

- Herbert V. Experimental nutritional folate deficiency in man. Trans Assoc Am Physicians. 1962;75:307-20. [Resumo](#)
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Res. 2006 Sep;4(3):236-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 suppl):S38-S51. [Resumo](#)

4. Metz J. Haematological implications of folate food fortification. S Afr Med J. 2013 Oct 11;103(12 Suppl 1):978-81. [Resumo](#)
5. Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, et al. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004. Am J Clin Nutr. 2007 Sep;86(3):718-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Colapinto CK, O'Connor DL, Tremblay MS. Folate status of the population in the Canadian Health Measures Survey. CMAJ. 2011 Feb 8;183(2):E100-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Rev. 2006 Nov;20(6):299-318. [Resumo](#)
8. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 suppl):S20-S34. [Resumo](#)
9. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Br J Haematol. 2006 Jul;134(2):125-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(suppl 2):S5-S16. [Resumo](#)
11. Fan J, Ye J, Kamphorst JJ, et al. Quantitative flux analysis reveals folate-dependent NADPH production. Nature. 2014 Jun 12;510(7504):298-302. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Koury MJ. Abnormal erythropoiesis and the pathophysiology of chronic anemia. Blood Rev. 2014 Mar;28(2):49-66. [Resumo](#)
13. Noronha JM, Silverman M. On folic acid, vitamin B-12, methionine, and formiminoglutamate metabolism. In: Heinrich HC, ed. Vitamin B-12 and intrinsic factor, 2nd Eur. Symp. Stuttgart: Ferdinand Enke; 1962:728-36.
14. Herbert V, Zalusky R. Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. J Clin Invest. 1962 Jun;41:1263-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med. 1999 May 13;340(19):1449-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. Nutrients. 2011 Mar;3(3):370-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Odewole OA, Williamson RS, Zakai NA, et al. Near-elimination of folate-deficiency anemia by mandatory folic acid fortification in older US adults: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study 2003-2007. Am J Clin Nutr. 2013 Oct;98(4):1042-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Lin Y, Dueker SR, Follett JR, et al. Quantitation of in vivo human folate metabolism. Am J Clin Nutr. 2004 Sep;80(3):680-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)

19. Golding PH. Severe experimental folate deficiency in a human subject - a longitudinal study of biochemical and haematological responses as megaloblastic anaemia develops. Springerplus. 2014 Sep 23;3:442. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Htet MK, Fahmida U, Thurnham DI, et al. Folate and vitamin B12 status and dietary intake of anaemic adolescent schoolgirls in the delta region of Myanmar. Br J Nutr. 2015 Jul;116(suppl 1):S36-S41. [Resumo](#)
21. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
22. NHS Choices - Live Well: Food and diet. B vitamins and folic acid. February 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
23. Gloria L, Cravo M, Camilo ME, et al. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. Am J Gastroenterol. 1997 Mar;92(3):485-9. [Resumo](#)
24. Mackey AD, Picciano MF. Maternal folate status during extended lactation and the effect of supplemental folic acid. Am J Clin Nutr. 1999;69:285-292. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Goh YI, Koren G. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes. J Obstet Gynaecol. 2008 Jan;28(1):3-13. [Resumo](#)
26. Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 Apr;85(4):274-84. [Resumo](#)
27. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, et al. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. Paediatr Perinat Epidemiol. 2012 Jul;26(suppl 1):285-301. [Resumo](#)
28. Wilson RD, Audibert F, Brock JA, et al; Genetics Committee. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can. 2015 Jun;37(6):534-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2017 Jan 10;317(2):183-9. [Resumo](#)
30. Public Health England. Folic acid: updated SACN recommendations. July 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
31. Ek J, Magnus EM. Plasma and red blood cell folate in breastfed infants. Acta Paediatr Scand. 1979 Mar;68(2):239-43. [Resumo](#)
32. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. J Nutr. 2002 Jun;132(6 Suppl 1):1395S-577S. [Resumo](#)

33. Jyothi S, Misra I, Morris G, et al. Red cell folate and plasma homocysteine in preterm infants. *Neonatology*. 2007;92(4):264-8. [Resumo](#)
34. Carmel R. Megaloblastic anemias: disorders of impaired DNA synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:1372-482.
35. Wani NA, Hamid A, Kaur J. Folate status in various pathophysiological conditions. *IUBMB Life*. 2008 Dec;60(12):834-42. [Resumo](#)
36. Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, et al. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD006896. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;(5):CD004073. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991 Jul 20;338(8760):131-7. [Resumo](#)
39. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992 Dec 24;327(26):1832-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Crider KS, Devine O, Hao L, et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ*. 2014;349:g4554. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Cawley S, Mullaney L, McKeating A, et al. A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Feb;70(2):143-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Australian Government Department of Health. Clinical practice guidelines: Pregnancy care. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
43. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):285S-288S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Joubert BR, den Dekker HT, Felix JF, et al. Maternal plasma folate impacts differential DNA methylation in an epigenome-wide meta-analysis of newborns. *Nat Commun*. 2016 Feb 10;7:10577. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Field MS, Kamynina E, Stover PJ. MTHFD1 regulates nuclear de novo thymidylate biosynthesis and genome stability. *Biochimie*. 2016 Jul;126:27-30. [Resumo](#)
46. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Food Nutr Bull*. 2008 Jun;29(2 suppl):S52-S63. [Resumo](#)
47. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014 Aug;166(4):496-513. [Texto completo](#) [Resumo](#)

48. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994 Mar;96(3):239-46. [Resumo](#)
49. Selhub J, Jacques PF, Dallal G, et al. The use of blood concentrations of vitamins and their respective functional indicators to define folate and vitamin B12 status. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun;29(2 suppl):S67-S73. [Resumo](#)
50. Galloway M, Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review. *J Clin Pathol.* 2003 Dec;56(12):924-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Hussein WL, Green R, Jacobsen DW, et al. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1999 Sep 7;131(5):348-51. [Resumo](#)
52. Lawson DH, Murray RM, Parker JL. Early mortality in the megaloblastic anaemias. *Q J Med.* 1972 Jan;41(161):1-14. [Resumo](#)
53. Cordero JF, Do A, Berry RJ. Review of interventions for the prevention and control of folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun;29(2 suppl):S188-S195. [Resumo](#)
54. Perry TL, Applegarth DA, Evans ME, et al. Metabolic studies of a family with massive formiminoglutamic aciduria. *Pediatr Res.* 1975 Mar;9(3):117-22. [Resumo](#)
55. Russel A, Statter M, Abzug S. Methionine-dependent formiminoglutamic acid transferase deficiency: human and experimental studies in its therapy. *Hum Hered.* 1977;27:205.
56. Walters T. Congenital megaloblastic anemia responsive to N5-formyl tetrahydrofolic acid administration. *J Pediatr.* 1967;70:686.
57. Zittoun J. Congenital errors of folate metabolism. *Baillieres Clin Haematol.* 1995 Sep;8(3):603-16. [Resumo](#)
58. Ramaekers VT, Blau N. Cerebral folate deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2004 Dec;46(12):843-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Australian Government Department of Health. Clinical Practice Guidelines: Antenatal Care. 2018 [online publication]. [Texto completo](#)
60. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, et al, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Oxford, UK: WB Saunders; 2003:447.
61. Selhub J. Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun;29(suppl 2):S116-S125. [Resumo](#)
62. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003;2003:62-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. American Academy of Family Physicians. Summary of recommendations for clinical preventive services. April 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)

64. Mei W, Rong Y, Jinming L, et al. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2010 Jan;64(2):208-15. [Resumo](#)
65. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):517-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Fife J, Raniga S, Hider PN, et al. Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2011 Feb;13(2):132-7. [Resumo](#)
67. Cooper K, Squires H, Carroll C, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jun;14(32):1-206. [Resumo](#)
68. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2011 Feb;35(1):2-10. [Resumo](#)
69. Heine-Bröring RC, Winkels RM, Renkema JM, et al. Dietary supplement use and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2015 May 15;136(10):2388-401. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Kim DH, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Nov;21(11):1919-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jul;16(7):1325-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Wien TN, Pike E, Wisløff T, et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2012 Jan 12;2(1):e000653. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Ross JF, Belding H, Paegel BL. The development and progression of subacute combined degeneration of the spinal cord in patients with pernicious anemia treated with synthetic pteroylglutamic (folic) acid. *Blood*. 1948 Jan;3(1):68-90. [Resumo](#)
74. Reynolds EH. What is the safe upper intake level of folic acid for the nervous system? Implications for folic acid fortification policies. *Eur J Clin Nutr*. 2016 May;70(5):537-40. [Resumo](#)
75. Patel KR, Sobczykńska-Malefora A. The adverse effects of an excessive folic acid intake. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Feb;71(2):159-63. [Resumo](#)
76. Ch'ien LT, Krumdieck CL, Scott CW Jr, et al. Harmful effect of megadoses of vitamins: electroencephalogram abnormalities and seizures induced by intravenous folate in drug-treated epileptics. *Am J Clin Nutr*. 1975 Jan;28(1):51-8. [Resumo](#)
77. Selhub J, Rosenberg IH. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie*. 2016 Jul;126:71-8. [Resumo](#)

78. Mudryj AN, de Groh M, Aukema HM, et al. Folate intakes from diet and supplements may place certain Canadians at risk for folic acid toxicity. Br J Nutr. 2016 Oct;116(7):1236-45. [Resumo](#)
79. Selhub J, Rosenberg IH. Public health significance of supplementation or fortification of grain products with folic acid. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 suppl):S173-6. [Resumo](#)

Imagens

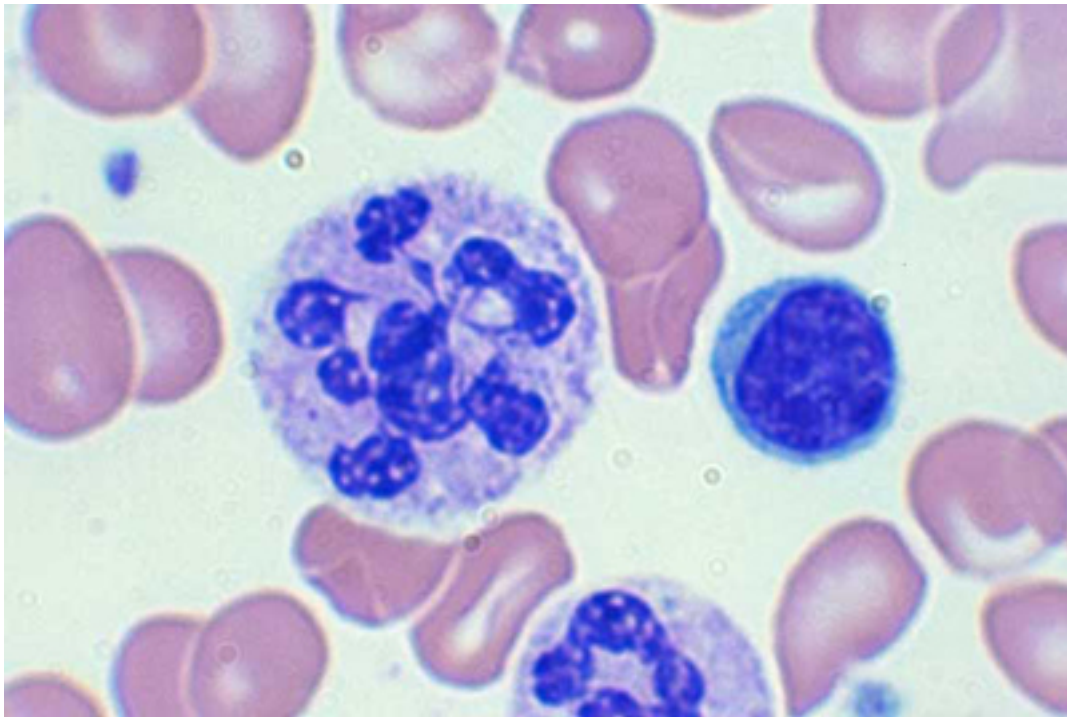


Figura 1: Anemia macrocítica megaloblástica

Do acervo pessoal de Fauzia Rana, MD, FACP

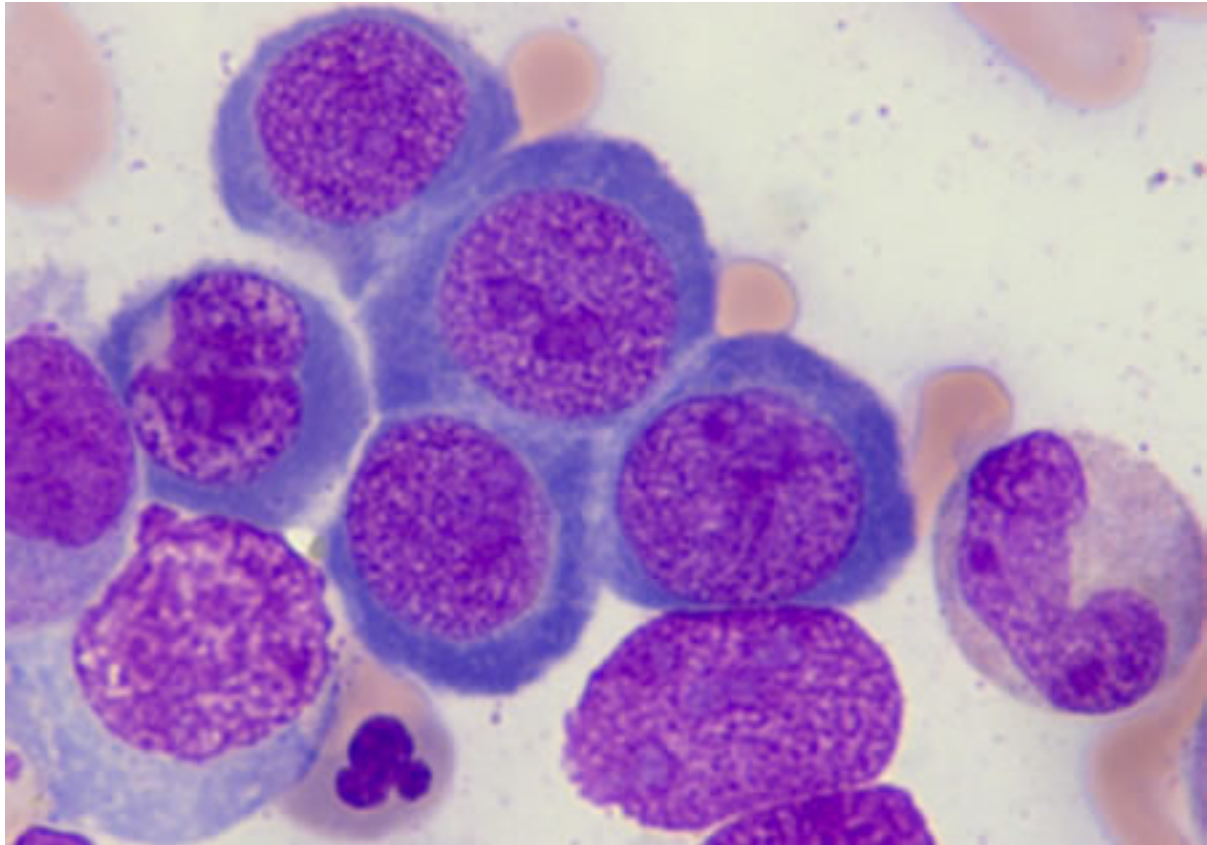


Figura 2: Células medulares megaloblásticas

Fotomicrografia de Mark J. Koury, MD

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|--------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,000 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Mark Koury, MD

Professor of Medicine, Emeritus (Hematology/Oncology)
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN
DIVULGAÇÕES: MK declares that he has no competing interests.

Allison P. Wheeler, MD

Assistant Professor of Pathology, Microbiology, and Immunology
Assistant Professor of Pediatrics (Pediatric Hematology-Oncology), Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN
DIVULGAÇÕES: APW declares that she has no competing interests.

Mohammed Sika, PhD

Research Associate Professor of Medicine (Nephrology)
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN
DIVULGAÇÕES: MS declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Mark Koury, Dr Allison Wheeler, and Dr Mohammed Sika would like to gratefully acknowledge Dr Lakshmi V. Srivaths and Donald Mahoney Jr., previous contributors to this monograph. LVS and DM declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Ralph Green, MD, PhD, FRCPath

Professor and Chair
Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of California Davis School of Medicine, Sacramento, CA
DIVULGAÇÕES: RG is the author of 2 references cited in this monograph.

Jack Metz, MB, BCh, MD, DSc(Med), FRCPath, FCAP, FRCPA, FRS(SA), DSc Med(Hon Caus)

Emeritus Professor and Consultant Haematologist
Dorevitch Pathology, Heidelberg, Victoria, Australia
DIVULGAÇÕES: JM declares that he has no competing interests.