

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Erica Regina Poletto

quinhapoletto@hotmail.com

Pós Graduação Latu-Sensu, nível de Especialização em Hematologia Clínica e Laboratorial.

Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum

Resumo

Anemia é quando ocorre redução de hemoglobina, hematócrito ou do número de eritrócitos e o transporte de oxigênio para os tecidos se torna insuficiente. Na anemia megaloblástica há deficiência de vitamina B12 e ácido fólico cursando com macrocitose e diminuição do número de eritrócitos. Os grupos mais acometidos são aqueles que têm dietas pobres, situação onde há aumento do consumo ou a não absorção apropriada dos nutrientes. Para o diagnóstico deve-se estabelecer qual nutriente está deficiente e determinar a sua causa. É de grande importância a realização do diagnóstico para se seja estabelecido uma terapêutica adequada. Por isso é de suma importância conhecer sobre a anemia megaloblástica, assim este estudo teve como objetivo reunir informações sobre a anemia exposta, abordando suas manifestações clínicas e laboratoriais, seu diagnóstico e tratamento, e como ela se instala. Concluiu-se a importância do diagnóstico precoce para que sejam evitadas manifestações neurológicas irreversíveis por conta da falta crônica de vitamina B12. Essa falta pode conduzir a uma diminuição da oferta de ácido fólico, que tem papel fundamental na multiplicação celular, desenvolvendo quadro de anemia, má formação fetal e pancitopenia.

Introdução

A função primária do sangue é transportar oxigênio para os tecidos. Anemia é a situação na qual a massa eritrocitária é insuficiente para efetuar esse transporte, o que pode ocorrer por redução de hemoglobina, de hematócrito ou do número de eritrócitos. (CARNEIRO, 2010). A correta interpretação da concentração da hemoglobina depende da idade, do sexo, e de etnia do paciente, bem como de condições externas como a altitude em que o exame é realizado e por influências ambientais. (SILVA et al., 2016).

A anemia tem três causas básicas: pouca produção de hemácias pela medula óssea, elevada destruição de hemácias, perda de hemácias por sangramentos. (PINHEIRO, 2016). Vale salientar que a anemia não é uma doença, mas sim um sinal dela que demanda uma criteriosa investigação etiopatogênica. As manifestações clínicas são variadas e os sintomas podem incluir fadiga, palidez, falta de ar, tontura, vertigens ou batimento cardíaco acelerado. (HOSPITAL ISRAELITA A. EINSTEIN, 2016).

Os critérios mais utilizados para classificação das anemias são: classificação laboratorial e a classificação fisiopatológica. A classificação laboratorial da anemia se suporta nos resultados dos índices hematimétricos (VCM e HCM), resultando em três tipos de anemias: normocítica/normocrômica, microcítica/hipocrômica e macrocítica. (NAOUM). Do ponto de vista fisiopatológico, as anemias são classificadas em anemias por deficiência de produção de hemácias, por excesso de destruição e por perdas hemorrágicas. (TOMICH et al., 2012).

Várias são as causas da anemia, no entanto a mais comum é a deficiência de nutrientes como, por exemplo, de ferro, da vitamina B12 e do ácido fólico que não são produzidos pelo organismo humano e são essenciais para eritropoiese. (TOMICH et al., 2012). A deficiência de vitamina B12 e ácido fólico geralmente causa uma anemia megaloblástica. As anemias megaloblásticas apresentam características morfológicas como macrocitose, alteração da cromatina e hipersegmentação neutrofilia. A síntese de ácido ribonucléico (RNA) é normal,

mas o processo de divisão celular está prejudicado, causando as alterações morfológicas já descritas. (CARNEIRO, 2010). O diagnóstico conta com a avaliação morfológica do sangue periférico, marcadores bioquímicos da eritropoese ineficaz, análise de aspirado e biopsia de medula óssea, sendo necessário definir qual deficiência vitamínica está causando a anemia. (PIZZINO).

Além do estado de anemia, a deficiência de ácido fólico e vitamina B12 é relacionada por inúmeros autores ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, fator de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal, desmineralização óssea e nas gestantes aumento do risco de malformação fetal. Devido à gravidade e variedade de doenças associadas à deficiência desses nutrientes, é que se faz necessário um correto diagnóstico e tratamento da deficiência, pois o tratamento inapropriado pode até corrigir os sinais, no entanto, propiciará o desenvolvimento de sintomas neurológicos ou agravará, permitindo o progresso dos danos, podendo torná-los irreversíveis. (NEKEL, 2013).

Diante do exposto, nota-se a importância do conhecimento sobre a anemia megaloblástica, assim o presente estudo reúne informações sobre como a anemia megaloblástica se instala, sua causa, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento.

Objetivo

Reunir informações relevantes sobre a doença, para que o conhecimento se propague a um maior número de pessoas e estas tenham uma correta orientação e entendimento sobre este tipo de anemia.

Desenvolvimento

A anemia megaloblástica representa a principal anemia macrocítica e resulta da deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico. Esses dois nutrientes são muito importantes, pois participam da síntese do DNA agindo como cofatores para a formação da timina, que é juntamente com a adenina, citosina e guanina, uma das bases nitrogenadas que compõe o DNA. Caracteriza-se por um estado em que a divisão celular se torna lenta, a despeito do crescimento citoplasmático. Esta anormalidade nada mais é do que uma assincronia da maturação do núcleo em relação ao citoplasma. (TOMICH et al., 2012) (SILVA e HASHIMOTO, 1999). A medula óssea encontra-se hipercelular com predomínio da série eritróide, isso porque há uma elevação nos níveis de eritropoetina em decorrência da anemia. As três séries são afetadas: granulocítica, eritróide e megacariocítica. (CARNEIRO, 2010).

Deficiência de vitamina B12 e folatos

A vitamina B12, ou cianocobalamina, faz parte de uma família de compostos denominados de cobalaminas. É uma vitamina hidrossolúvel, sintetizada exclusivamente por microrganismos, encontrada em praticamente todos os tecidos animais e estocada primariamente no fígado na forma de adenosilcobalamina. A fonte natural de vitamina B12 na dieta humana restringe-se a alimentos de origem animal, especialmente carne, leite e ovos. (PANIZ et al., 2005).

A absorção da vitamina B12 contida na alimentação inicialmente fixa-se a uma proteína encontrada na saliva, denominada proteína R. Nas porções superiores do intestino delgado, ela é liberada por proteases pancreáticas para se ligar ao fator intrínseco. Este complexo atravessa o intestino delgado até fixar-se na transcobalamina II, um receptor existente nas células da mucosa do íleo. A vitamina B12 desprende-se do fator intrínseco, sendo então transportada até os tecidos. A vitamina absorvida pode ser transportada até a medula óssea, enquanto outra porção é armazenada no fígado. (SILVA et al., 2016).

As causas mais comuns de deficiência de vitamina B12 no homem devem-se a transtornos digestivos, gástricos ou ileais. No primeiro caso é ocasionado pela inexistência do fator intrínseco secretado pelo estômago. No segundo deve-se à incapacidade da mucosa ileal de absorver a vitamina B12 conjugada com o fator intrínseco. Existem diversas outras causas,

como a própria deficiência dietética ou a utilização inadequada por bactérias ou parasitas no intestino. (OLIVEIRA, 1978). Uma ressecção gástrica, ingestão de agentes que possam corroer a mucosa gástrica e a produção de um fator intrínseco inerte levam ao mesmo quadro de anemia perniciosa. (SILVA e HASHIMOTO, 1999).

A anemia perniciosa é a doença mais comum decorrente da carência de vitamina B12, quando deixa de ser absorvida por falta da produção do fator intrínseco pela mucosa gástrica. A gastrite atrófica crônica, de onde se origina a insuficiência secretória, é uma doença auto-imune, rara antes dos 40 anos, mas muito comum em idosos; a incidência é maior em mulheres e correlaciona-se com doenças da tireoide, com outras doenças auto-imunes e com o vitiligo. (FAILACE, 2003). A inexistência deste fator impede a absorção da vitamina B12 pelo íleo, e toda a vitamina proveniente da dieta é perdida, destruída pelo processo digestivo, utilizada pelas bactérias intestinais ou eliminada pelas fezes. (OLIVEIRA, 1978).

O ácido fólico é a vitamina B9 do complexo B, nos alimentos está sob a forma de ácido pteroilglutâmico ou também poliglutamato. Os alimentos ricos em ácido fólico são espinafre, feijão branco, aspargos, fígado, peixes, etc. Antes do poliglutamato presente nos alimentos ser absorvido, deve ser convertido a monoglutamato, pela ação de enzimas pteroipoliglutamato hidrolase dependente de zinco, na membrana da borda em escova jejunal. O ácido fólico age como coenzima em várias reações celulares fundamentais, assim como a vitamina B12. (NEKEL, 2013).

As causas da deficiência de folato são, em sua maioria, relacionadas a dietas pobres e ao aumento do seu consumo. Dietas inadequadas de folatos são geralmente encontradas em: idosos mal alimentados, regimes alimentares extremos sem acompanhamento nutricional, indigentes e indivíduos que utilizam o álcool de forma crônica. É válido lembrar que o ácido fólico é um composto termolável facilmente destruído em alimentos cozidos, portanto, sua disponibilidade pode ser menor do que a esperada. (SILVA et al., 2016).

A má absorção de folatos acompanha doenças intestinais crônicas com diarréia, como a doença ilíaca, por exemplo. Várias drogas têm sido implicadas na redução da absorção intestinal de folatos, isto também pode ser observada no alcoolismo, onde há uma redução da enzima conjugase que interfere no metabolismo de folatos. (ZAGO e PASQUINI, 2005).

Manifestações clínicas, achados laboratoriais e diagnóstico

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B12 são polimórficas, variando de um estado mais brando até condições muito severas, que se mantida durante anos, pode levar a manifestações neuropsiquiátricas irreversíveis. De uma maneira geral, é uma desordem que se manifesta por um quadro clássico caracterizado por anemia megaloblástica associada a sintomas neurológicos com frequente aparecimento da tríade fraqueza, glossite e parestesias. (PANIZ, et al., 2005).

Na deficiência de folatos, glossite-ardência, dor e aparência vermelha da língua, queilite, diarréia, perda de apetite e anemia indistinguível da anemia megaloblástica causada pela deficiência de vitamina B12. No início da gravidez pode ocasionar defeitos no tubo neural como mielomeningocele, hidrocefalia e anencefalia, pois o folato é essencial para suprir as necessidades do feto em formação em período de constante renovação celular. (TOMICH et al., 2012).

As manifestações megaloblásticas das deficiências de vitamina B12 e de folatos são clinicamente indistinguíveis, a não ser pela história recente (por volta de seis meses) na deficiência de folatos e mais prolongada (três anos ou mais) na deficiência de vitamina B12. De grande importância é o quadro neurológico que acompanha a deficiência de vitamina B12 e que auxilia na diferenciação. (ZAGO e PASQUINI, 2005).

No hemograma encontramos anemia macrocítica ($VCM > 110-140 \text{ fL}$), além da possibilidade de neutropenia e/ou plaquetopenia. No esfregaço periférico teremos macrocitose e neutrófilos

grandes com núcleo hipersegmentado (seis ou mais lóbulos). (BRAGA; TONE; LOGETTO, 2007). A hipersegmentação dos neutrófilos é o sinal mais precoce da disfunção da granulopose, aparecendo mesmo antes da macrocitose e da anemia e persistindo por dias ou semanas após o início do tratamento. Considera-se hiper-segmentação quando há no mínimo 5% de neutrófilos com cinco lobos (regra dos cindo) ou um neutrófilo com seis ou mais lobos. (ZAGO e PASQUINI, 2005). A contagem de reticulócitos é caracteristicamente baixa significando problemas na produção da linhagem eritróide. (BRAGA; TONE; LOGETTO, 2007). No mielograma se observa maturação eritroblástica característica, ou seja, presença de megaloblastos (células gigantes com grande quantidade de citoplasma, e núcleo com características imaturas. A relação que corresponde à proporção entre granulócitos e eritrócitos medulares costuma estar invertida devido à hiperplasia eritróide. Os leucócitos também apresentam alterações, como a presença de metamielócitos gigantes, denominada de alteração de Tempka-Braun. (CAMPOS; FERMINO; FIGUEIREDO). Há diminuição do número de precursores maduros da série branca, diminuição dos megacariócitos, que se apresentam mais basofílicos e hiperlobulados. (TOMICH et al., 2012).

Devido à eritropose ineficaz, o ferro sérico é aumentado. A atividade da lactato desidrogenase (LDH) está aumentada, sendo que sua elevação é proporcional ao grau da anemia. Tanto a elevação do ferro plasmático quanto a da LDH estão correlacionadas pela destruição dos eritrócitos na medula (eritropose ineficaz). (SILVA et al., 2016). A dosagem sérica de vitamina B12 (limites de referência: 200 a 1.000 pg/mL) é, atualmente, um exame de rotina. Deve ser incluído sistematicamente na avaliação de pacientes geriátricos, porque a deficiência subclínica é comum e pode ser responsável por problemas neurológicos e psiquiátricos graves, mesmo antes de causar anemia. Há hiperbilirrubinemia indireta (até 3 µg/dL) pela hemólise intramedular. (FAILACE, 2003).

A dosagem de ácido metilmalônico (normal < 270 nM/L) e de homocisteína (normal < 16 nM/L), metabólitos de reações que envolvem cobalamina e folato, pode auxiliar na diferenciação das anemias megaloblásticas, visto que ambos são encontrados em níveis elevados em 95% dos casos de carência de cobalamina, e que, na deficiência de folato, há elevação dos níveis de homocisteína isolada em 91% dos casos. Essas alterações são precoces e antecedem a queda das dosagens das vitaminas, normalizando-se após o tratamento. O diagnóstico diferencial das anemias megaloblásticas engloba patologias que cursam com macrocitose, como anemias aplásicas, síndromes mielodisplásicas, doenças hepáticas, hemólise e uso de drogas. (CARNEIRO, 2010).

Tratamento

A mais importante medida no tratamento destas anemias consiste em identificar a causa e remove-la, se possível. (ZAGO e PASQUINI, 2005). O diagnóstico de anemia perniciosa define que o tratamento será por toda a vida do paciente, uma vez que o defeito da absorção é irreversível. Deve ser tratada com vitamina B12 por via parenteral, pois é mais eficiente. (TOMICH et al., 2012).

Na tabela abaixo se encontra a terapêutica medicamentosa recomendada na deficiência de vitamina B12 ou folato.

Tabela 4.3
Terapêutica Medicamentosa na Deficiência de Folato e/ou Vitamina B12

	Folato	Vitamina B12
Composição	Ácido fólico	Hidroxicobalamina
Via de administração	Oral	Intramuscular
Dose Inicial	1-5 mg/dia por 4 semanas	Existem vários esquemas propostos, pois a dosagem pediátrica não está bem estabelecida: <ul style="list-style-type: none"> • 0,2 mcg/kg por 2 dias seguido de 1.000 mcg/dia por 2 a 7 dias ou • 100 mcg/dia por 7 dias ou • 1.000mcg/dia por uma semana em quadros com comprometimento neurológico grave
Manutenção	100-200 mcg/dia	100 mcg a 1.000 mcg 1 vez a cada 1-3 meses

Hoffbrand, Pettit, 1994; Schefman, 2001; Takemoto, Hodding, 2004.

A melhora subjetiva acontece em 48 horas com o restabelecimento da hematopoese normal. A contagem de reticulócitos aumenta até atingir o pico entre o quinto e o oitavo dia e sua elevação é proporcional ao grau da anemia. (ZAGO e PASQUINI, 2005). A elevação dos níveis de bilirrubina, ferro e LDH diminuem rapidamente. Dentro de 12 horas a medula começa a transformar-se de megaloblástica a normoblastica, com celularidade voltando ao normal entre dois a três dias.

Dentre as mudanças que ocorrem na resposta hematológica ao tratamento, podem-se destacar: normalização da concentração de hemoglobina entre um a dois meses; normalização da contagem de leucócitos e plaquetas, embora a hipersegmentação persista por até quinze dias após o início do tratamento; aumento perceptível do hematócrito entre cinco a sete dias; a eritropoese ineficaz é revertida em 24 horas. (SILVA et al., 2016).

Conclusão

A anemia é um problema de saúde pública, sendo o distúrbio hematológico mais freqüente na população. A anemia megaloblástica é desenvolvida por uma falha na maturação do material genético celular e sua gravidade está no aparecimento de quadros de anemia acentuada e pancitopenia severa.

O diagnóstico precoce é de grande importância, onde os exames mais indicados seriam o hemograma, a dosagem do nível sérico de vitamina B12, além da análise do ácido metilmalônico e homocisteína. Deve ser tratada com doses diárias dos nutrientes de acordo com a prescrição médica.

Há uma necessidade de conscientização da população e informações correta sobre a importância de uma alimentação balanceada, pois a maioria das pessoas não tem conhecimento que a carência desses nutrientes pode levar a situações irreversíveis.

Referências Bibliográficas

Zago MA, Pasquini RP. Hematologia: Fundamentos e Prática. Atheneu, São Paulo, 2004.

Silva PH, Hashimoto Y. Interpretação Laboratorial do Eritrograma: Texto e Atlas. Lovise, São Paulo, 1999.

Carneiro JD. Hematologia Pediátrica. Manole, Barueri, 2010.

Oliveira HP. Hematologia Clínica: Princípios de fisiopatologia, estudo clínico, diagnósticos e orientação terapêutica das enfermidades do sangue. Atheneu, Rio de Janeiro, 1978.

Braga JA, Tone LG, Loggetto SR. Hematologia para o Pediatra. Atheneu, São Paulo, 2007.

Failace R. Hemograma: Manual de Interpretação. Artmed, Porto Alegre, 2003.

Silva PH, Alves HB, Comar SR, Henneberg R, Merlin JC, Stinghen ST. Hematologia Laboratorial: Teoria e Procedimentos. Artmed, Porto Alegre, 2016.

Nekel JC. Anemia Carencial em Idosos por Deficiência de Ferro, Ácido Fólico e Vitamina B12. Universidade Regional do Noroeste do Rio Grande do Sul, 2013.

Tomich BP, Rocha RD, Ferreira M. Anemia Megaloblástica. Trabalho Realizado em curso de Pós Graduação, 2012; 176-185.

Paniz C, Grotto D, Shmitt C, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, Garcia SC. Fisiopatologia da Deficiência de Vitamina B12 e seu Diagnóstico Laboratorial. J Bras Patol Med Lab 2005; 41: 323-331.

Campos MG, Fermino FA, Figueiredo MS. Anemias Carenciais. Revista Brasileira de Medicina. 41-50.

Pizzino CE. Aneia Megaloblástica. 1º Curso de Hematologia do Grupo COI. Disponível em <<http://institutocoi.org/wp-content/themes/coi/pdf/Anemia-megaloblastica.pdf>>.

