

Camila Joana Gonçalves de Amorim

Alterações morfológicas e laboratoriais em anemia megaloblástica

RESUMO

As anemias megaloblásticas são ocasionadas por inúmeros defeitos de DNA, ocasionando, assim, um conjunto comum de anormalidades hematológicas do sangue periférico e da medula óssea. Os principais acometidos são gestantes, lactantes, crianças abaixo da linha de pobreza, idosos e indivíduos com deficiência de fator intrínseco. Nesta perspectiva verifica-se a importância do conhecimento sobre a anemia megaloblástica. Para atender tal demanda o artigo tem por objetivo reunir informações sobre como a anemia megaloblástica se instala, abordando ainda os aspectos clínicos, suas causas, bem como seu diagnóstico, tratamento e prevenção. Para tal foi realizado levantamento bibliográfico. Nota-se a importância do diagnóstico e do tratamento precoce dessa anemia, uma vez que não tratada a deficiência de vitamina B12 pode conduzir, além das alterações hematológicas, manifestações digestivas, cardiovasculares e neuropsiquiátricas irreversíveis. A falta dessa vitamina pode levar também a deficiência de ácido fólico, que por sua vez tem papel fundamental na multiplicação celular, desenvolvendo um quadro de anemia, além de pancitopenia.

INTRODUÇÃO

Anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, seja qual for a causa dessa deficiência. As anemias podem ser causadas por deficiência de vários nutrientes como ferro, zinco, vitamina b12, ácido fólico e proteínas.

As anemias devem ser consideradas como sinal de doença de base responsável pela alteração sanguínea, ou seja, pela redução do número de eritrócitos circulantes.

Elas podem ser agudas ou crônicas, adquiridas ou hereditárias. São agudas quando há perda expressiva e acelerada de sangue, o que pode acontecer nos acidentes, cirurgias, sangramentos gastrointestinais, etc. As crônicas são provocadas por doenças de base, algumas hereditárias (talassemia e anemia falciforme, por exemplo) e outras adquiridas, como as que ocorrem por deficiência nutricional, na gestação, por deficiência de ferro (anemia ferropriva a mais comum), por carência de vitamina B12 e ácido fólico (anemia megaloblástica).

As anemias são classificadas de acordo com o VCM (volume corpuscular médio), ou o tamanho dos eritrócitos, em microcítica, macrocítica e normocítica .

A anemia megaloblástica ou macrocítica é derivada da deficiência de vitamina b12, ácido fólico e síntese de DNA, resultante da deficiência nutricional de alimentos ricos nessas substâncias como exemplo indivíduos idosos, vegetarianos, grávidas e pacientes internados.

Anemia megaloblástica é caracterizada pela diminuição de eritrócitos, que se tornam grandes, imaturos e disfuncionais (megaloblastos) na medula óssea e também por neutrófilos hipersegmentados. Essas alterações resultam da inibição da síntese do DNA

na produção dos eritrócitos. Em resumo na anemia megaloblástica os eritrócitos são maiores que normalmente e há pouca quantidade de glóbulos brancos e de plaquetas.

A vitamina B12 é responsável, em partes, pela síntese da hemoglobina e o ácido fólico (vitamina B9) tem a função de ajudar na síntese de DNA. Frequentemente a anemia megaloblástica é devida à carência de um ou ambos desses fatores, defeitos genéticos da síntese de DNA, toxinas e drogas. A anemia megaloblástica pode ser causada também por antimetabólitos que interferem na produção de DNA, como alguns quimioterápicos ou antibióticos. A deficiência da vitamina B12 pode ser também devido a ingestão pobre ou dificuldade de absorção de vitaminas. Também a falta de ácido fólico pode estar relacionada aos mesmos motivos ou ao aumento das necessidades orgânicas. Algumas doenças podem gerar anemia megaloblástica: leucemia, mielofibrose, mieloma múltiplo, doenças hereditárias, etc.

O hemograma pode apresentar diminuição do número de eritrócitos e de hemoglobina, aumento do volume corpuscular médio (VCM > 95fl ou 95 fentolitros), alterações da hemoglobina corpuscular média (HCM), contagem diminuída de reticulócitos, contagem diminuída de plaquetas, presença de "neutrófilos senis", hemácias de tamanho e forma anormais. A medula óssea mostrará importante hiperplasia dos precursores dos eritrócitos e assincronia núcleo-citoplasmática, metamielócitos gigantes e estoque de ferro aumentado. As dosagens bioquímicas de ferro estão elevadas.

O tratamento da anemia megaloblástica depende da sua causa, mas envolve mudança na dieta e injeções para reduzir a falta de nutrientes, vitamina B12 e ácido fólico. Um nível baixo de vitamina B12 no sangue normalmente pode ser tratado com comprimidos ou injeção dessa vitamina ou dieta contendo alimentos ricos nessa substância. Também a deficiência de ácido fólico pode ser tratada com comprimidos,

injeções e dietas correspondentes. É importante acrescentar vitamina C na alimentação, pois ela tem função importante na absorção de ferro.

Alguns alimentos ricos em vitamina B12 são: leite, carnes, peixes e ovos e em ácido fólico: feijão, vegetais verdes, fígado, leveduras, etc.

METABOLISMO DE VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO

A vitamina B12 ou cobalamina está presente em alimentos de origem animal, especialmente leite, carnes e ovos. Ausente em vegetais, a necessidade diária é de 1-2 mg/dia, quase sempre inferior a quantidade presente em uma dieta normal.

As células parietais do estômago secretam o fator intrínseco (FI), a vitamina B12 necessita deste para ser absorvida, formando um complexo FI+ vit. B12 que será absorvido na mucosa que possui receptores para este complexo.

A cobalamina liberada do complexo penetra na mucosa unida a uma proteína celular que permite sua interiorização; sendo liberada e cedida ao plasma, onde vai ser transportada por uma proteína carreadora – Transcobalamina II. A deficiência de transcobalamina produz uma anemia megaloblástica severa.

Principal função da vitamina B12 é na produção normal das células do sangue e a função do tecido nervoso, atua como coenzima na via metabólica que converte a homocisteína em metionina, que é a única via de síntese do radical livre metil (CH₃) no homem (recebendo esse radical metila do metiltetraidrofolato).

Os efeitos da deficiência de vitamina B12 são mais pronunciados em células que se dividem rapidamente como: o tecido eritropoiético da medula óssea e as células da

mucosa intestinal. Na deficiência de B12, utilização de N5 metil-tetrahidrofolato na metilação depende do B12 da Homocisteína à metionina é prejudicada. Uma vez que a forma metilada não pode ser convertida diretamente em outras formas de tetra-hidrofolato, o folato é capturado na forma de N5-metil-tetrahidrofolato, que se acumula.

Os níveis das outras formas diminuem levantando-se a hipótese de que a deficiência de B12 conduz a deficiência das formas de tetra-hidrofolato necessárias para síntese de purinas e dTMP. Geralmente as várias formas de folato são absorvidas na metade superior do intestino delgado.

A função dos folatos é principalmente atuar como coenzima em eventos importantes das células como: doadores de radical metila para a formação da metilcobalamina. O tetraidrofolato (resultante da perda do radical metila) serve como substrato para síntese de purina e pirimidina, importantes na síntese de ácidos nucleicos.

INTEGRAÇÃO DA VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO

O metabolismo de vit. B12 e do ácido fólico está intimamente relacionado.

Deficiência de cobalamina gera acúmulo de radicais metila do metiltetraidrofolato não formando o tetraidrofolato.

A não formação do tetraidrofolato resulta em redução da síntese do DNA.

A vit. B12 ainda interfere na absorção de folatos pelas células medulares sendo assim, quando ocorre deficiência de vit. B12 há também deficiente utilização de folato para eritropoiese.

MANIFESTAÇÕES CLICOLABORATORIAIS

A deficiência assintomática de vitamina B12 pode ocorrer por longos períodos antes do aparecimento de qualquer sinal ou sintoma clínico desencadeando uma deficiência crônica de vit. B12 que se mantida durante anos, pode levar a manifestações neuropsíquicas irreversíveis.

As manifestações clínicas da deficiência de B12 são polimórficas, variando do estado mais brando até condições muito severas. 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.

Porém danos neurológicos podem ocorrer mesmo na ausência de anemia numa parcela considerável de pacientes.

As alterações hematológicas típicas da deficiência de vitamina B12 são caracterizadas por diminuição de hemoglobina, caracterizando anemia, que tem como um dos principais aspectos a presença de macroovalócito, neutrófilos hipersegmentados e hiper celularidade na medula óssea com maturação anormal, representando assim uma anemia megaloblástica, podem se observar também baixa contagem de plaquetas .

As manifestações neurológicas devem-se a danos progressivo dos sistemas nervosos central e periférico e tipicamente manifestam-se com polineurites principalmente sensoriais, nas extremidades distais, ataxia e reflexo de Babinsk, além disso são comuns relatos de déficits de memória, disfunções cognitivas, demência e transtorno depressivos.

Nos últimos anos, estudos tem reconhecido a importância de deficiência da vitamina B12 no desenvolvimento de danos neurológicos em crianças. Essas

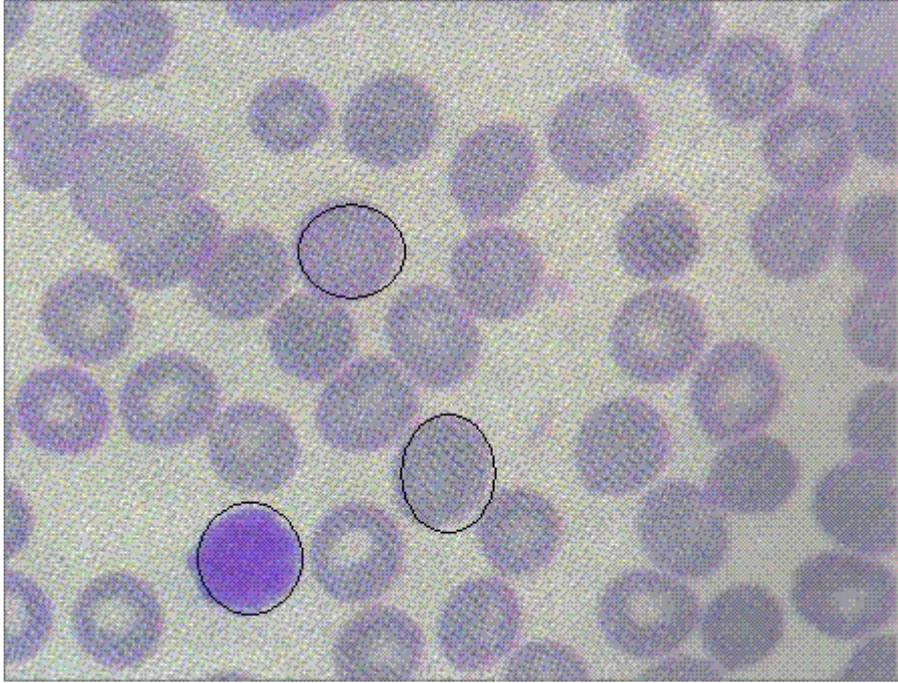
manifestações clínicas tornam-se particularmente importantes quando a deficiência de vitamina B12 ocorre desde o nascimento, e os danos são frequentemente mais acentuados do que aqueles que ocorrem em crianças maiores ou adultos.

A deficiência de vitamina B12 em gestantes aumenta o risco de mal formação fetal, ocasionando defeito no tubo neural e constituindo-se numa das mais comuns alterações congênitas. Além dessas alterações a sua deficiência contribui para a HHcy, um fator de risco independente para aterosclerose, devido à sua associação com o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio, da peroxidação lipídica e do dano tecidual do endotélio vascular aumentando o risco de doenças cérebro e cardiovasculares.

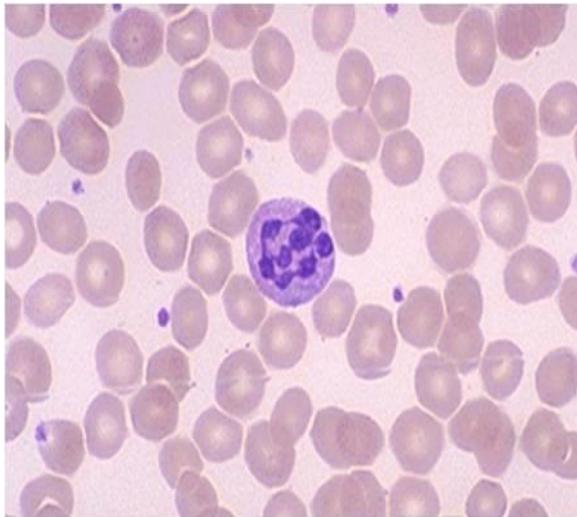
A Hcy é um aminoácido formado exclusivamente a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta ou de seu catabolismo, sendo sua elevação plasmática associada com doenças vascular prematura em adultos, proposta como a explicação metabólica para a frequente coexistência de HHcy e dano vascular e degenerativo do cérebro é considerada um fator de risco para a demência e transtornos depressivos.

Estudos *in vitro* e em animais sugerem que a HHcy não apenas lesa o endotélio vascular, levando à aterosclerose e ao tromboembolismo, mas também promove a síntese de várias citocinas pró inflamatórias na parede arterial.

A concentração de Hcy plasmática normalmente encontra-se entre 8 e 12 mM, contudo pequenas elevações (~5mM) no plasma aumentam em 60% os riscos de doenças arterial coronariana (DAC) para homens a até 80% para mulheres.



HEMACIAS MACROCÍTICAS



NEUTRÓFILO HIPERSEGMENTADO

CONCLUSÃO

A anemia megaloblástica já está sendo considerada como um problema de saúde pública no mundo, sendo o distúrbio hematológico com grande recorrência na população.

Seu quadro clínico está associado às carências nutricionais que levam à falta de fatores essenciais para a produção dos eritrócitos, tais como vitamina B12 e o ácido fólico. Uma falha na maturação do material genético celular evidencia sua gravidade, uma vez que está relacionado ao desenvolvimento de quadros de anemia acentuada, além de pancitopenia severa.

O tratamento dessa deficiência deve ser tratado com doses diárias de vitamina B12 e ácido fólico, de acordo com orientações médicas, dependendo da etiologia da anemia.

Há necessidade de conscientização da população, através de políticas de saúde que levam informações essenciais, do tipo “como se alimentar corretamente”, uma vez que a maioria das pessoas não tem conhecimento de que a carência de nutrientes como a vitamina B12 e o ácido fólico pode levar a causas irreversíveis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Naoum, P.C; Naoun F.A. **Hematologia Laboratorial** 2ªed.São Jose do Rio Preto 2008
- Naoum, P.C; Naoun F.A. **Doenças que alteram os Exames hematológicos**2ªed.São Jose do Rio Preto
- Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/educacao-e-pesquisa> > acesso março de 2017

- Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v41n5/a07v41n5> > acesso julho 2017
- Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewDownloadInterstitial/1547/7986> > acesso julho 2017
- https://www.google.com.br/search?q=hemacia+macrocitica&dcr=0&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiS5qWdwrnWAhXDDpAKHYcNDc0Q_AUICigB&biw=1366&bih=659#imgrc=9gC51Myk4Yhj-M: acesso setembro 2017
- <https://www.google.com.br/search?q=neutr%C3%B3filos+hipersegmentados&sa=X&dcr=0&tbm=isch&tbo=u&source=univ&ved=0ahUKEwiPjYTvwrnWAhWKG5AKHdN5DKgQsAQIPg&biw=1366&bih=659> > acesso em setembro 2017