

Academia de Ciências e Tecnologia (AC&T)

**Deficiência da Vitamina B₁₂ - Alterações Fisiológicas e
Laboratoriais**

Camila Martins de Oliveira Pandaggis

São José do Rio Preto 2015

Resumo

A vitamina B₁₂ também conhecida como cobalamina é uma coenzima encontrada em alimentos e derivados de leite, carne e ovos, ela deve ser ingerida diariamente na alimentação. A escassez por um longo período de tempo leva a quadros patológicos como neuropatia sensorial, anemia hemolítica, anemia perniciosa e distúrbios no sistema nervoso central. Sendo necessária para a síntese de DNA a cobalamina é essencial em toda e qualquer fase da vida desde o período gestacional onde ocorrerá replicação celular até a vida adulta onde a encontramos ativa nas células eritropoiéticas. No esfregaço sanguíneo de um paciente com a deficiência desta vitamina podemos encontrar macro-ovalócitos, eritrócitos fragmentados e pequenos pevilócitos.

Palavras-Chave: Vitamina B₁₂, Cobalamina, Anemia perniciosa, Fator intrínseco, macro-ovalócitos.

Introdução

A vitamina B₁₂ (cobalamina) é uma coenzima necessária para todas as células que sintetizam o DNA, dentre elas podemos citar as células nervosas e hematopoiéticas (Fairbankse e Klee, 1998; Goularte, et al, 2013). Sendo uma coenzima não sintetizada pelo homem ela deve ser ingerida na alimentação diariamente (Kelly, 1997; Reginaldo e Silva, 2014).

Esta vitamina sendo hidrossolúvel se encontra em alimentos de origem animal como produtos lácteos, ovos, leite e carne. Algumas bactérias intestinais também podem sintetizar esta vitamina (Reginaldo e Silva, 2014; Kelly, 1997).

Após a ingestão a cobalamina é liberada no estomago pelo processo de digestão (Carvalho et al, 2012; Rocha, 2012), para que posteriormente ela seja capturada pela Proteína R e degradada pelas proteases pancreáticas, assim a molécula de cobalamina será liberada para o fator intrínseco – uma glicoproteína que tem como função a proteção a Vitamina B₁₂ no processo de digestão celular - (Robbins e Contran, 2005; Guyton e Hall, 2006; Carvalho et al, 2012; Rocha, 2012).

Ocorrendo a falta do fator intrínseco, apenas 1/50 da vitamina B₁₂ chega a ser absorvida. (Robbins e Contran, 2005; Guyton e Hall, 2006).

Segundo Paniz et al., 2015, após o acontecimento desta ligação temos o acometimento de uma barreira de proteção na mucosa. As enzimas proteolíticas são resistentes à luz intestinal. Assim elas se conectam a receptores específicos nas células epiteliais do íleo (Robbins e Contran, 2005; Guyton e Hall, 2006; Reginaldo e Silva, 2014). Como ultimo processo de ligação a Vitamina B₁₂ se liga a Transcobalamina II, onde posteriormente a mesma será liberada na circulação

sanguínea, para que assim seja armazenada no fígado sendo liberada quando necessário (Paniz et al, 2005; Robbins e Contran, 2005).

Motivos para a deficiência de Vitamina B₁₂.

A deficiência da vitamina B₁₂ pode ocorrer por diversos motivos, sendo eles:

Hipertireoidismo, gravidez, câncer disseminado, dieta inadequada, vegetarianismo e absorção prejudicada. Anemia perniciosa, gastrectomia parcial ou total, espru, diverticulose e síndrome congênita. Estados de má absorção, doença intestinal difusa (esclerose sistêmica, linfoma) e ressecção do íleo. Captação da vitamina, Organismo X Parasita, supercrescimento bacteriano nas alças cegas e divertículos do intestino, infestação pela tênia do peixe. (Robbins e Contran, 2005; Guyton e Hall, 2006; Naoum e Naoum 2008).

Podemos encontrar diversas patologias sendo elas de leves a severas. Nas características declaradas como leves, podemos citar neuropatia sensorial, cansaço, glossite atrófica, doenças cardiovasculares, macrocitose e hipersegmentação dos neutrófilos. Já nas graves encontramos casos de pancitopenia, anemia hemolítica, anemia perniciosa, neuropatia periférica, alterações no estado mental, esclerose combinada da medula espinhal (Robbins e Contran, 2005; Guyton e Hall, 2006; F.H. Goularte et al, 2013; Andrès et al., 2006, 2009; Futterleib e Cherubini, 2005).

A vitamina B₁₂ nas diferentes fases da vida.

É crucial uma boa alimentação e suplementação de vitaminas no período gestacional, tanto para a mãe quanto para a criança.

Geralmente a reserva da cobalamina chega a durar de 6 a 12 meses no organismo de um lactante, contudo a má alimentação da mãe acaba influenciando todo o atraso e regressão ou no desenvolvimento psicomotor da criança (Herbert, 1994; Whitehead, 2006; Campbell, Ganesh, Ficciogli, 2005).

Já nos primeiros meses de vida a deficiência da vitamina B₁₂ faz com que ocorra má progressão estrutural, irritabilidade, apatia e anorexia. Casos como hiperreflexia e convulsões são alguns dos sinais neurológicos apresentados, comumente encontram-se casos de anemia megaloblástica, perniciosa ou pancitopenia (Contreiras et al., 2011; Korent et al., 2004; Whitehead 2006; Campbell, Ganesh, Ficciogli, 2005).

Destaca-se que a sintomatologia neurológica pode anteceder as alterações hematológicas (Whitehead, 2006; Campbell, Ganesh, Ficiciogli, 2005; Contreiras et al., 2011). Ao contrário do adulto, lactantes com deficiência da vitamina B₁₂ podem apresentar sintomas em pouquíssimo tempo devido a pequena reserva que possui em seu fígado (Yenicesu, 2008; Dias et al., 2007; Gutiérrez-Aguilar; 2005; Contreiras et al., 2011).

Recorrendo a exames laboratoriais podemos utilizar a dosagem de homocisteína e de ácido metilmalónico, no plasma e urina, este que tem a finalidade de diagnosticar precocemente e monitorar a dosagem da vitamina B₁₂ (Contreiras et al., 2011; Diaz et al., 2007), já que as dosagens da cobalamina e as alterações nos índices hematimétricos podem ter uma demora para tornarem-se característicos da deficiência desta vitamina (Contreiras et al., 2004). Segundo Campbell, Ganesh e Ficiciogli (2005) já na deficiência da cobalamina ocorrerá a diminuição das enzimas metionina sintase e L-metilmalonil CoA mutase, responsáveis pelo metabolismo da homocisteína, fazendo que aumente a quantidade sérica da mesma. Assim como o acúmulo de ácido metilmalônico e propionilcarnitina. A dosagens destes recém citados auxiliam na definição da deficiência da cianocobalamina.

A metilação da homocisteína é necessária para a reposição de S-adenosilmetionina, aminoácido presente de vários aspectos no sistema nervoso, auxiliando na reposição da bainha de mielina, produção de serotonina e melatonina agindo como antidepressivo, até mesmo na síntese de glutathion levando a uma ação de desintoxicação hepática. A falta de S-adenosilmetionina acometerá defeitos desmielinizantes no sistema nervoso, defeito no metabolismo de folatos, lembrando que o 5,10-metilenotetraidrofolato é um folato responsável pela síntese de DNA (Robbins e Conran, 2005; Guyton e Hall, 2006).

A deficiência na ingestão e absorção da vitamina B₁₂ e B₉ (folatos) também chega a prejudicar gravemente a população idosa dos países desenvolvidos e subdesenvolvidos (Clark, 2006). Segundo estudos da Scientific Advisory Committee on Nutrition (2006) chega a ocorrer uma prevalência de carência da cianocobalamina na população idosa com uma variação de 5-25%.

A deficiência da vitamina B₁₂ em pacientes idosos geralmente está associada à neuropatia periférica, demência e deficiência cognitiva (Beattie e Louie, 2001).

Em idosos é comum a má absorção da cianocobalamina devido a fatores como gastrite atrófica, funcionamento prejudicado no íleo, ingestão de medicamentos como metformina, neomicina e cloreto de potássio, crescimento bacteriano exacerbado no intestino delgado e infecção por *Helicobacter Pylori*. Em grande parte dos casos encontramos anemia perniciosa, devido um transtorno auto imunológico devido à atrofia das células parietais diminuindo a produção do fator intrínseco. (Beattie e Louie, 2001; Goularte et al, 2013).

É de suma importância que a deficiência seja detectada para que o tratamento clínico seja administrado para prevenir danos neurológicos permanentes (Goularte et al, 2013).

Em pacientes com um histórico de dependência alcoólica podemos encontrar casos de atrofia gástrica. Consequência de uma gastrite crônica ou leve que não conseguiu ser tratada devido às lesões que constantemente são abertas encaminhando para um caso de gastrite aguda ou grave levando a escoriação ulcerativa da mucosa pelas secreções peptídicas do estômago acarretando na atrofia gástrica podendo ocasionar a acloridria, também levando a anemia perniciosa (Guyton e Hall, 2006).

Eritropoiese

A eritropoiese esta em constante produção devido a continua necessidade de reposição das hemácias. É fundamental a ingestão de carboidratos, proteínas, gorduras, sais minerais e vitaminas como ferro, vitamina B₁₂ e folatos.

Levando a uma conclusão de que tora a eritropoiese é movida pelo estado nutricional do individuo. (Naoum e Naoum, 2008; Guyton e Hall, 2006; Reginaldo e Silva, 2014).

Todo este processo é regulado por um hormônio sintetizado no rim denominado eritropoietina. Sua função é sempre garantir a disposição um número adequado de hemácias para o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos, além de controlar a produção para que não ocorra o acúmulo de eritrócitos a ponto que o mesmo impeça o fluxo sanguíneo (Guyton e Hall, 2006).

Tendo ciência de que a vitamina B₁₂ e o ácido fólico (folatos) são essenciais para a produção do DNA a diminuição ou a falta destas vitaminas ocasionará na falha da maturação nuclear consequentemente afetará na divisão celular. Focando nas células eritroblásticas podemos observar a diminuição da proliferação das mesmas. Além de que, quando ocorra à produção na liberação dos eritrócitos deverá ser encontrados eritrócitos como macro-ovalócitos ao invés do habitual disco bicôncavo. Estas células são capazes de transportar o oxigênio normalmente porem sua vida útil chega a um terço do habitual (Guyton e Hall, 2006; Falice, 2009).

Hemograma na deficiência da vitamina B₁₂

No caso da anemia perniciosa a hemoglobina pode chegar a apresentar ou não um valor normal de hemoglobina referente à idade e o sexo do individuo. Em um estagio

inicial é comum encontrar casos com o VCM aumentado ou ultrapassado 100 fL , porém com valores aceitáveis para a normalidade. Este fato faz com que se torne costume à afirmação de que a macrocitose preceda a anemia (Failace, 2009).

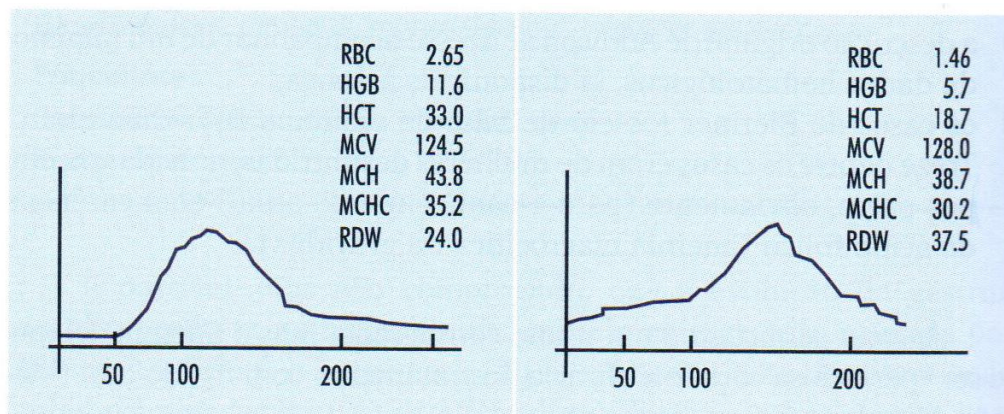


Figura 1. Histograma de pacientes com quadro de anemia perniciosa antes e depois do tratamento. Adaptado de Failace, 2009.

Analisando o histograma da esquerda constatamos a macrocitose, contudo a anemia propriamente dita só pode ser relatada pelo valor baixo dos eritrócitos.

No histograma da direita observa-se um caso de anemia severa onde temos um predomínio de macrocitos (F.H. Goularte et al, 2013). Podemos dizer que o volume corpuscular se encontra em torno de = 150 fL, contudo o valor de VCM se encontra mais baixo devido a cauda microcítica (Failace, 2009).

Na observação microscópica nota-se macro-ovalócitos, eritrócitos fragmentados e pequenos pecilócitos. A contagem de reticulócitos chega a apresentar valores baixos, já a IRF aumentada (Paniz et al., 2005; Failace 2009).

No leucograma é comum a presença de uma discreta leucopenia com neutrófilos hipersegmentados (F.H. Goularte et al, 2013). As plaquetas em pessoas do sexo feminino chegam a apresentar níveis normais ou apenas uma pequena diminuição. Exames bioquímicos como Desidrogenase Lactica e Bilirrubina Indireta também tente a estar elevados (Paniz et al., 2005; Failace 2009).

O tratamento para a deficiência da vitamina B₁₂ dá-se com a aplicação de injeções intramusculares de cianocobalamina ou hidroxocobalamina. Logo ao iniciar o tratamento, o paciente apresenta aumento de apetite e disposição. Durante a primeira e segunda semana temos a presença de reticulócitos aumentada e a normalização do quadro clínico (Failace 2009; Robbins e Contran,2005; Guyton e Hall,2006).

Conclusão

A carência da vitamina B₁₂ pode ocasionar vários quadros clínicos como anemia, danos ao sistema nervoso, doenças cardiovasculares, risco a gestante assim como ao seu feto além de ter uma grande participação em quadros de pacientes com depressão.

Hipertireoidismo, gravidez, câncer disseminado, dieta inadequada, vegetarianismo e absorção prejudicada, gastrectomia parcial ou total, espru, diverticulose, diminuição do fator intrínseco são alguns fatores desta deficiência.

Exames como dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico tende a monitorar e diagnosticar precocemente a deficiência da vitamina B₁₂, já que as dosagens da cobalamina e as alterações nos índices hematimétricos podem ter uma demora em tornarem-se característicos da deficiência desta vitamina.

Quando constatado a anemia perniciosa e solicitado hemograma é característico na observação microscópica macro-ovalócitos, eritrócitos fragmentados, pequenos pecilócitos e leucócitos hipersegmentados.

Sem o tratamento correto os danos ao paciente podem ser irreversíveis.

Bibliografia

Andrès, E.; Kaltenbach G.; Noblet-Dick M.; Noel E.; Vinzio, S.; Perrin, A.E.; et al. Hematological response to short term oral cyanocobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies in elderly patients. J. Nurt. Health. Again. 2006; 10:3-6.

Beard, J.H.; Bell, R.L.; Duffy, A.J. Considerações sobre gravidez após cirurgia bariátrica: evidências atuais e recomendações. Re Assoc Med Bras., v.54, n.6, p. 471-86, 2008.

Beattie, B.L.; Louie, V.Y. Nutrição e envelhecimento. In Gallo J.J. Busby-Whitehead J.; Rains P.V.; Silliman, R.A.; Murphy, J.B. Assistência ao idoso aspectos clínicos do envelhecimento. 5 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2001; 241-258.

Bordalo, L.A.; Mourão, D.M.; Bressan, J. Deficiências nutricionais após cirurgia bariátrica, por que ocorre? Acta Med Port., v24, n.4, p. 1021-1028, 2011.

Campbell C.D.; Ganesh J.; Ficioglu C. Two newborns with nutritional vitamin B₁₂ deficiency. The Haematologica 2005; 90:119-21.

Carvalho, I.R. et al. Incidência da deficiência de vitamina B₁₂ em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica fobi-capela (Y-De-Roux). ABCD Arq Bras Cir Dig., v. 25, n.1, p. 36-40, 2012.

Clarke R. Vitamin B₁₂, folic acid, and the prevention of dementia. N. Engl. J. Med. 2006; 354(26):2764-2772.

Clarke, R.; Evans, J.G; Schneede J.; Nexo E.; Bates C.; Fletcher A.; et al. Vitamina B₁₂ and folate deficiency en later life. Age and ageing 2004; 33(1):43-41.

Contreiras, M.; Vieira, F.; Santos, C.; Guimarães, J. Pancitopenia num lactante. Nascer e crescer. Revista do hospital de crianças Maria Pise. Vol XX, n2.

Díaz C.A.; Ruggeri R.N.; Massaguer C.J.; Vilaseca B.M.A.; Artuch I.R.; Englert G.E. Anemia megaloblástica por déficit nutricional. Cartas al Editor. Na Pediatr (Barc) 2007; 66:96-7.

Failace, R.; Fernandes, F.B.; Failace, R. Hemograma manual de interpretação. 5 edição Porto Alegre: Artmed. Cap.7. Pag.180-190, 2009.

Fairbanks, V.F.; Klee, G.G. Aspectos bioquímicos da hematologia. Im burts C. A.; Ashwood, E.E. Tietz fundamentos de química clínica. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 1998; 699-702.

Futterleib, A.; Cherubini, K. Importância da vitamina B₁₂ na avaliação clínica do paciente idoso. As. Med. 2005; 15 (1): 74-78.

Giacomini, A. et al. Perfil Hematológico e níveis de vitamina B₁₂, ferro e ácido fólico de pacientes com ulceração aftosa recorrente. RFO, v. 15, n. 1, p. 7-10, 2010.

Goulart, F.H.; Guiselli, SR., Engroff, P.; Ely, L.S.; Carli, G.A. Revista amazonense de geriatria e gerontologia 01 (2013) 53-62.

Graham S.M.; Arvela O.M.; Wise G.A.; Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. J. Pediatric 1992; 121:710-4.

Gutiérrez-Aguilar G.; Abenia-Usón P.; Garcia-Cazorla A.; Vilaseca M.A.; Campistol J. Encefalopatia com aciduria metilmalônica y homocistinuria secundária a um déficit de aporte exógeno de vitamina B₁₂. Ver Neurol 2005; 40:605-8.

Guyton. A.C.; Hall. J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Saunders Elsevier. 11 edição. Cap 32 pag 419-428. 2002

Guyton. A.C.; Hall. J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Saunders Elsevier. 11 edição. Cap 71 pag 865-800. 2002

Herbert. V. Staging vitamina B₁₂ (cobalamin) status in vegetarians. Am J Clin Nutr 1994; 59:1213S-1222S.

Hintikka J.; Tolmunen T.; Tanskanen A.; Viinamaki H. High vitamin B₁₂ level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. BMC Psychiatry. 2003; 3:17.

Hvas A.M.; Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency an update. Haematologica. 2006;91(11):1506-1512.

Kelly, N.D.G. The coenzyme forms of vitamin B₁₂: Toward an understanding of the therapeutic potencial. Altern. Med. Rev.1997; 2: 459-471.

Korenke C.G.; Hunneman H.D.; Eber S.; Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: Case report and review of the literature. Eur J Pediatr 2004; 163:196-201.

Kwok, T. et al. Use of fasting urinary methylmalonic acid to screen for metabolic vitamin B₁₂ deficiency in older persons. Nutrition, V. 20, n.9,p.764-768, 2004.

Lindenbraum J.; Heaton E.B.; Savage D.G.; Brust J.C.; Garrett T.J.; Podell E.R.; et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis.1988. Nutrition. 1995; 11(2):181, discussion 0-2.

Marble M.; Copeland S.; Khanfar N.; Rosenblatt D.S. Neonatal vitamin B₁₂ deficiency secondary to maternal subclinical pernicious anemia: Identification by expanded newborn screening. J Pediatr 2008; 152:731-3.

Naoum, P.C.; Naoum, F.A. Hematologia laboratorial-Eritrócitos. 2 edição. São José do Rio Preto. AC&T academia de ciências e tecnologia. Pag. 91-97. 2009.

Oh R, Brown D.L. Vitamin B₁₂ deficiency. Am Fam Physician. 2003;67(5):070-86.

Paniz, C.; Grotto, D.; Schmith, G.C.; Valentini, J.; Schott, K.L.; Pomblum, V.J.; Garcia, S.C. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B₁₂ e seu diagnóstico laboratorial. J Bras Patol. Med. Lab. V41.n.5.p. 323-332. 2005.

Paz, R.; Navarro, F.H. Manejo, prevención Y Control de la anemia perniciosa. Nutr. Hosp., v.20,n.6,p. 433-435, 2005.

Reginaldo, G.J.; Silva, A.F. Carência de vitamina B₁₂ após cirurgia bariátrica no método de BEYR. Revista saúde e pesquisa, V,7,n3,p.487-494.2014.

Robbins, S.L.; Contran, R.S. Patologia Bases Patológicas das Doenças. 7 edição. Saunders Elsevier- Cap 9 470-481. 2005.

Robbins, S.L.; Contran, R.S. Patologia Bases Patológicas das Doenças. 7 edição. Saunders Elsevier- Cap 13 671-677, 2005.

Rocha, J.C.G. Deciência de vitamina B₁₂ no pós-operatório de cirurgia bariátrica. International Journal of Nutrology, v.5.n.2,p. 82-89, 2012.

Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Folate and disease prevention (Report). London: Food Standards Agency (UK);2006. [citado 9 jan 2012]. Disponível em http://www.sacn.gov.uk/pdfs/folate_and_disease_prevention_report.pdf.

Silva, E.S.; Molinari, S.L.; Pereira, M.S.; Zanin, S.T.M. Efeitos do álcool sobre o estômago. Arq. Apadec 4 (1): 5-10, 2000.

Theme, G. et al. Folato, vitamin B₁₂ e ferritina sérica e defeitos do tubo neural. RBGO, v. 20, n. 8, p. 449-435, 1998.

Turner R.J.C.; Scott-Jupp R.; Kohler J.A. Infantile megaloblastosis secondary to acquired vitamin B₁₂ deficiency. Letter to the editor. Pediatr Hematol Oncol 199; 16:79-81.

Varela-Moreiras G.; Murphy M.M.; Scott J.M. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. Nutrition Reviews. 2009; 67(1):69-72.

Whitehead V.M. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Br J Haematol 2206; 134:125-36.

Yenicesu, I. Pancytopenia due vitamin B₁₂ deficiency in a breast-fed infant. Pediatr Hematol Oncol 2008; 25:365-367.