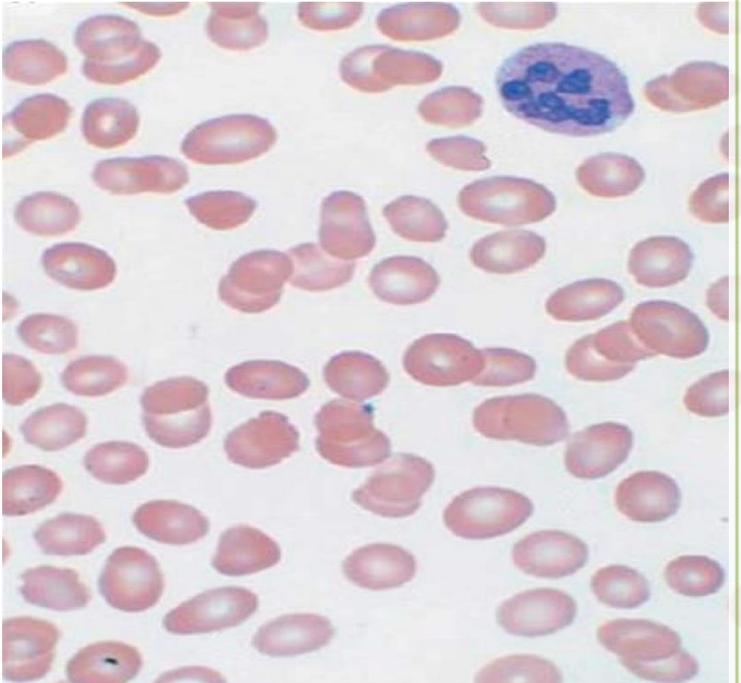


2012

Anemias macrocíticas diagnóstico e tratamento



Willian Roberto Campos

Pós-graduação AC & T (Hematologia e

Banco de sangue)

20/10/2012

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico de anemia é dado quando a concentração de hemoglobina é inferior a 13 g/dl e 12 g/dl, para homens e mulheres respectivamente (CORREA M et al, 2004). O diagnóstico laboratorial desta patologia baseia-se inicialmente no hemograma, um exame de triagem rápida, simples e de baixo custo que permite ao médico visualizar as alterações apresentadas pelo indivíduo e diagnosticar o provável tipo de anemia através da análise da cor, tamanho e forma das hemácias. A partir dos dados do hemograma, as anemias podem ser classificadas em três tipos fundamentais: normocítica normocrômica, microcítica hipocrômica e macrocítica. (FARIA et al., 1999).

Na síntese da hemoglobina, vários elementos são essenciais, dentre eles o ferro, cuja carência determina a anemia ferropriva, a deficiência da vitamina B12 e o ácido fólico, são as causas das anemias macrocíticas. De maneira geral, essa anemia pode ocorrer por baixa ingestão, alteração na absorção, necessidade metabólica aumentada ou perdas. Devemos sempre observar que na falta de uma resposta esperada ao tratamento é necessário considerar a presença de outras condições concomitantes não diagnosticadas (CAMPOS et al., 2001)

Objetivo

Tendo em vista que as anemias são consideradas um problema de saúde pública em escala mundial, abrangendo todas as faixas etárias (BEGHE et al, 2004). Esse trabalho tem como objetivo, através da literatura, fazer um estudo sobre hemoglobinopatias, onde o foco se encontra nas anemias macrocíticas, buscando a melhor compreensão e interpretação no diagnóstico clínico.

Considerações gerais

Quando se usa o termo macrocitose, após interpretação de resultados do eritrograma, significa que o valor médio da maioria das hemácias que foram analisadas estava acima dos limites considerados normais. A macrocitose é uma condição patológica, como o próprio nome diz, é um conjunto de anemias em que a principal característica morfológica dos eritrócitos é o aumento de seu tamanho (\uparrow VCM). Dentre as anemias macrocíticas a anemia megaloblástica é a mais comum.

A vitamina B12 e o ácido fólico são nutrientes indispensáveis para a hematopoiese normal. Uma vez que não são produzidos pelo organismo, é necessária a ingestão regular e absorção normal desses nutrientes para que não se desenvolva carência. Sua atuação como cofatora de enzimas envolvidas na síntese de DNA tornam os tecidos com atividade proliferativa vulnerável ao estado de deficiência, particularmente aqueles com intensa atividade de divisão celular como o sistema hematopoiético (HILLMAN R.S 1991).

Anemias megaloblásticas

Deficiência de ácido fólico

O ácido fólico é encontrado principalmente em vegetais verdes e frescos, é absorvido no jejuno e circula no plasma ligado a proteínas. Para adentrar ao citoplasma das células, o folato precisa ser convertido por uma enzima dependente de vitamina B12. Dessa forma, existe uma interdependência do metabolismo do ácido fólico e da vitamina B12, uma vez que a vitamina B12 é necessária para a manutenção do folato no meio intracelular. O ácido fólico tem como principal função a síntese de precursores

purínicos de DNA. Por isso que deficiências dessa substância causam alterações no DNA dos eritroblastos, o que ocasiona a anemia megaloblástica (LANZKOWSKI P et al., 1969).

Após sua conversão em ácido tetraidrofólico, o ácido fólico é necessário para a eritropoiese normal e para a síntese de nucleoproteínas, sendo absorvido quase completamente no trato gastrintestinal (a maior parte no duodeno superior). Nas síndromes de má-absorção, a incorporação dos folatos vindos da dieta diminui. Sua união às proteínas é extensa e armazena-se, em grande proporção, no fígado, onde também é metabolizado.

No fígado e no plasma, com a presença de ácido ascórbico, o ácido fólico converte-se em sua forma metabolicamente ativa (ácido tetraidrofólico), que mediante a diidrofolato redutase e é eliminado via renal ou também por hemodiálise (LEE G R et al., 1993).

Suas indicações se devem aos estados de carências também na gravidez é preventivo de falhas no fechamento do tubo neural do feto, não devendo ser administrado até haver descarte do diagnóstico de anemia perniciosa (ANDRES, E. et al, 2004).

A sua necessidade pode aumentar ainda mais no caso de anemia hemolítica, hemodiálise crônica, lactentes de baixo peso ao nascer ou em mães com deficiência de ácido fólico. A síndrome de má-absorção está associada com doenças do trato hepatobiliar ou do intestino delgado (KIRKE, P. N. et al., 1993).

Deficiência de vitamina B12

A vitamina B12, ou cianocobalamina, faz parte de uma família de compostos denominados genericamente de cobalaminas. É uma vitamina hidrossolúvel, sintetizada exclusivamente por microrganismos, encontrada em praticamente todos os tecidos animais e estocada primariamente no fígado em adenosilcobalamina. A fonte natural de vitamina B12 na dieta humana restringe-se a alimentos de origem animal. Um grupo particularmente de risco são os vegetarianos estritos, que, além de suprimirem carne e peixe da dieta,

não ingerem ovos, leite ou produtos derivados do leite (ASHKENAZI S et al. 1987). As crianças de mães vegetarianas também têm maior risco de desenvolver anemia megaloblástica por redução de ingestão (HILLMAN R.S 1991).

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 vitamina B12 que, se mantida durante anos, pode levar a manifestações neuropsiquiátricas irreversíveis (ANDRES, E. *et al*, 2004).

De uma maneira geral, é uma desordem que se manifesta por um quadro clássico caracterizado por anemia megaloblástica associada a sintomas neurológicos, porém esses danos podem ocorrer mesmo na ausência de anemia numa parcela considerável de pacientes (HOLLELAND, G. *et al.*, 1999).

As manifestações neurológicas devem-se aos danos progressivos no sistema nervoso central e periférico, se manifestado tipicamente com polineurites, principalmente sensoriais, nas extremidades distais, ataxia e reflexo de Babinski. Além disso, são comuns relatos de déficits de memória, disfunções cognitivas, demência e transtornos depressivos (PENNINX, B. W. et al., 2000). Nos últimos anos, estudos têm reconhecido a importância da deficiência de vitamina B12 no desenvolvimento de danos neurológicos em crianças. As manifestações clínicas em crianças tornam-se particularmente relevantes 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 adultas (FRANKEL, R. M. et al., 1996). A deficiência de vitamina B12 em gestantes aumenta o risco de malformação fetal, ocasionando defeito no tubo neural e constituindo-se numa das mais comuns alterações congênicas (KIRKE, P. N. *et al.*, 1993).

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 macrócitos, neutrófilos hiper-segmentados e hiperplasticidade na medula óssea com maturação anormal, representando uma anemia megaloblástica. São frequentes também, episódios de plaquetopenias nesses pacientes (REFSUN, H. *et al*. 2001.)

A medida de vitamina B12 sérica é o teste mais comumente utilizado para diagnosticar deficiência de vitamina B12, por ter menor custo e ser mais conhecida. Porém, a dosagem de vitamina B12 sérica apresenta limitações de sensibilidade e muitas controvérsias sobre sua especificidade. Além disso, sofre influência direta das concentrações de proteínas ligantes (transcobalaminas), sendo deste modo, um indicador pobre dos níveis de vitamina B12 realmente disponíveis para a célula. Falsos aumentos são causados por distúrbios mieloproliferativos, e valores falsamente diminuídos podem ser encontrados na deficiência de folatos, na gravidez. (CHANARIN, I. et al 1997).

Estudos preconizam que, quando presentes os sintomas clínicos da deficiência, em 97% dos casos os níveis de vitamina B12 estão abaixo dos valores de referência ($< 200\text{ng/l}$; $< 148\text{pmol/l}$), demonstrando que este teste ainda encontra utilidade quando aplicado a pacientes sintomáticos. Mesmo que apresente limitações de especificidade e sensibilidade, nenhum outro substituto para esta metodologia é ainda universalmente aceito (CARMEL, R. *et al.*, 2003). Estudos recentes utilizando os metabólitos MMA e Hcy (metabólitos da vitamina B12), confirmaram que baixas concentrações de vitamina B12 em pacientes assintomáticos ou aparentemente saudáveis representavam uma relevante insuficiência funcional dessa vitamina, e não um resultado falsamente diminuído como se pensava (HERRMANN, W. et al, 2002).

Anemias macrocíticas não megaloblástica

As anemias macrocíticas podem ser megaloblásticas, como já visto, deficiências de vit. B12 ou de ácido fólico ou não megaloblásticas. Essas são as anemias secundárias a diversas patologias, nomeadamente à doença hepática, alcoolismo, hipotireoidismo, e falência medular (CAMPOS et al., 2001). Uma discreta macrocitose, $\text{VCM} > 100$, < 110 fL, com ou sem anemia, ocorre muitas vezes no decurso de uma doença hepática, ingestão inadequada de álcool, hipotireoidismo, hemólise, aplasia, infiltração ou displasia da medula óssea. Ao contrário das anemias megaloblásticas, nestas patologias, os achados laboratoriais não são evidentes as alterações megaloblásticas na

medula, nem neutrófilos hipersegmentados no sangue periférico. A correção dos parâmetros hematológicos está dependente da resolução da patologia desencadeante. Em muitos dos casos está indicada a suplementação com ácido fólico no tratamento, sendo confundida com uma anemia megaloblástica por carência. Uma anemia macrocítica não megaloblástica num idoso é, com frequência, diagnosticada como uma Síndrome mielodisplástica (HILLMAN R.S 1991).

Considerações finais

As anemias macrocíticas correspondem a um grupo de anemias, onde anormalidades morfológicas evidentes podem ser observadas nos precursores das células vermelhas localizados na medula óssea. Dentre os fatores a anemia megaloblástica é o subtipo mais comum, decorrente as desordens resultantes da deficiência de cobalamina e de folato (Pontes HA, et al 2009).

A deficiência de vitamina B12 e ácido fólico leva a um comprometimento de reações de metilação que levarão ao desenvolvimento de patologias principalmente cerebral e cardiovasculares de diferentes graus de severidade. Deficiências subclínicas da vitamina B12 além de contribuir silenciosamente para problemas cardíacos e neurológicos, também afetam ordens sensoriais e até distúrbios psiquiátricos e de aprendizagem. Disfunções neurológicas isoladas pode ser o resultado clínico da deficiência crônica de vitamina B12 mesmo sem nenhum sinal de anemia (CARMEL, R., 2000).

Sendo assim, com o difícil diagnóstico precoce dessas anemias, torna-se fundamental para a prevenção dessas complicações neurológicas que muitas vezes podem ser irreversíveis (Chanarin I, et al 1997).

Referencias bibliográficas

- 1- ANDRES, E. et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*, v. 171, n. 3, p. 251-9, 2004.
- 2- HOLLELAND, G. et al. Cobalamin deficiency in general practice. Assessment of the diagnostic utility and costbenefit analysis of methylmalonic acid determination in relation to current diagnostic strategies. *Clin Chem*, v. 45, n.2, p. 189-98, 1999.
- 3- REFSUN, H. et al. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. *Am J Clin Nutr*, v. 74, n. 2, p. 233- 41, 2001.
- 4- PENNINX, B. W. et al. Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the women's health and aging study. *Am J Psychiatry*, v. 157, n. 5, p. 715-21, 2000.
- 5- FRANKEL, R. M.; MILLER, K. B.; CAPONE, R. C. Ocular, neurologic and hematologic manifestations of an inherited abnormality in vitamin B12 metabolism: case study and review of the literature. *Clin Eye Vis Care*, v. 8, n. 3, p. 181-5, 1996.
- 6- KIRKE, P. N. et al. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*, v. 86, n. 11, p. 703-8, 1993.
- 7- CHANARIN, I.; METZ, J. Diagnosis of cobalamin deficiency: the old and the new. *Br J Haematol*, v. 97, n. 4, p. 695-700, 1997.
- 8- CARMEL, R. et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, p. 62-81, 2003.
- 9- Pontes HA, Conte Neto N, Ferreira KB, Fonseca FP, Vallinoto GM, Pontes FSC, et al. Oral Manifestations of Vitamin B12 Deficiency: A Case Report. *J Can Dent Assoc* 2009; 75(7): 533-537.
- 10- Chanarin I, Metz J. Diagnosis of cobalamin deficiency: the old and the new. *Br J Haematol* 1997; 97(4): 695-700.
- 11- CARMEL, R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med*, v. 51, p. 357-75, 2000.

- 12-** LANZKOWSKI P., ERLANDSON M.E., BEZAN A. Isolated defect of folic acid absorption associated with mental retardation and cerebral calcification. *Blood.*, (34):452, 1969.
- 13-** LEE G.R., BITHELL T.C., FOERSTER J., ATHENS J.W., LUKENS J.N. Megaloblastic and nonmegaloblastic macrocytic anemias, in *Clinical Hematology*, eds.: 9^a ed., Lea & Febiger, 1993.