

# capítulo • 18

## Carências de Folatos ou Vitamina B<sub>12</sub>. Anemias Megaloblásticas

Marco Antonio Zago

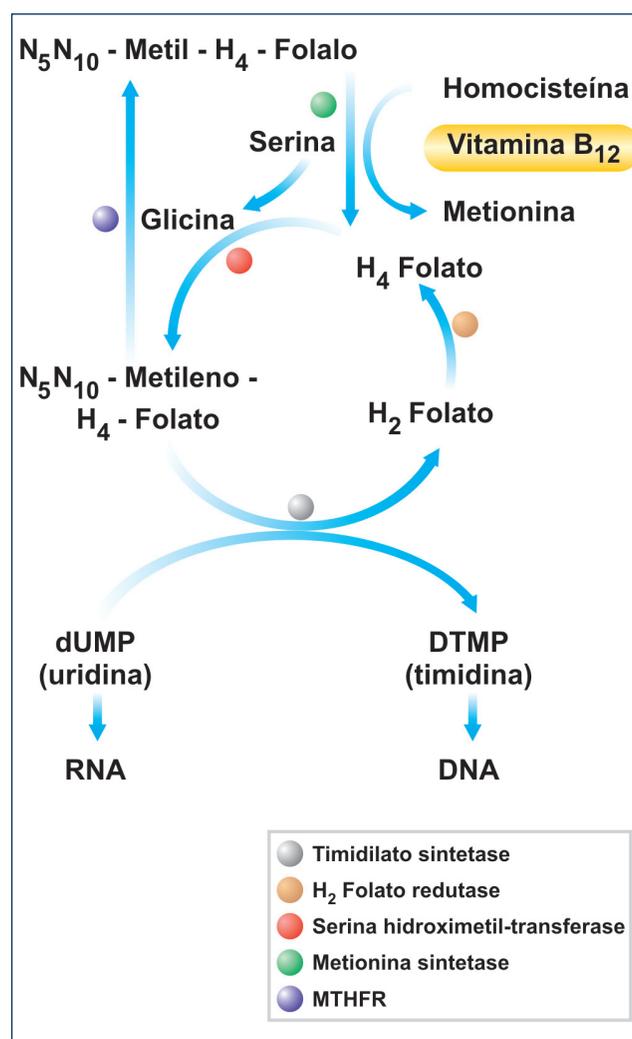
As anemias resultantes de carências de vitamina B<sub>12</sub> ou de folatos vão se tornando menos frequentes, em virtude da diminuição da ocorrência de carências nutricionais. No entanto, ainda são encontradas na prática médica, em especial entre grávidas de classes mais pobres, idosos e alcoólatras, na forma clássica da anemia perniciosa. As alterações morfológicas do sangue e da medula óssea são similares, sendo conjuntamente conhecidas pela denominação de anemias megaloblásticas. Embora a anemia seja a manifestação mais proeminente, essas doenças têm em comum uma redução seletiva na síntese de DNA e, conseqüentemente, as alterações se estendem a outras linhagens hematopoéticas como leucócitos e plaquetas, e a outros locais com grande proliferação celular como intestino delgado, língua e útero.

A vitamina B<sub>12</sub> ou cianocobalamina faz parte de uma família de compostos denominados genericamente cobalaminas, enquanto que a designação folato aplica-se coletivamente a uma família de mais de uma centena de compostos.

### FISIOPATOLOGIA

A hematopoese normal compreende intensa proliferação celular, que por sua vez implica a síntese de numerosas substâncias como DNA, RNA e proteínas; em especial, é necessário que a quantidade de DNA seja duplicada exatamente. Tanto os folatos como a vitamina B<sub>12</sub> são indispensáveis para a síntese da timidina, um dos nucleotídeos que compõem o DNA, e a carência de um deles tem como consequência menor síntese de DNA (Figura 18.1).

Os folatos participam dessa reação na forma de N<sub>5</sub>-N<sub>10</sub>-metilenotetraidrofolato, que cede um radical -CH<sub>3</sub> (metil) à desoxiuridinamonofofato (dUMP), transformando-a em timidinamonofofato (dTMP) que, por sua vez, será incorporada ao DNA. A vitamina B<sub>12</sub> participa indiretamente nesta reação, funcionando como coenzima da conversão de homocisteína em metionina, transformando simultanea-



**Figura 18.1** Inter-relações metabólicas de folatos e da vitamina B<sub>12</sub>, mostrando que a carência desses nutrientes reduz a síntese de timidina e, por isso, reduz a síntese de DNA, sem afetar a síntese de RNA e proteínas.

mente o 5-metiltetraidrofolato em tetraidrofolato, a forma ativa de folato que participa da síntese de timidina. Na ausência de vitamina B<sub>12</sub>, o folato vai se transformando em 5-metiltetraidrofolato, uma forma de transporte do folato, inútil para síntese da timidina e do DNA.

A síntese inadequada de DNA tem como consequência modificações do ciclo celular, retardo da duplicação e defeitos no reparo do DNA. Por outro lado, a síntese de RNA não está alterada, pois a timidina não é necessária para sua síntese; não há, portanto, redução da formação de proteínas citoplasmáticas e do crescimento celular.

Devido principalmente à lentidão da divisão celular na fase S do ciclo celular, há aumento do número de células com quantidade de DNA entre o diploide e o tetraploide. Estudos citogenéticos revelam exuberantes alterações cromossômicas, como gaps, fraturas e separação prematura do centrômero. A maioria dessas células com lesões cromossômicas graves não é capaz de completar a divisão celular, sendo prematuramente destruídas na medula óssea. Essa desorganização cromossômica é reversível após o tratamento adequado.

O quadro morfológico do sangue periférico e da medula óssea é idêntico nas deficiências de folatos ou de vitamina B<sub>12</sub>: dissociação de maturação nucleocitoplasmática, produzindo células de tamanho aumentado e com alterações morfológicas características. No entanto, uma parcela considerável dessas células morre na própria medula óssea, antes de completar o desenvolvimento.

A intensa desordem da maturação nuclear das três linhagens, mais evidente na série eritroide, produz um aumento de morte celular intramedular: apenas 10 a 20% dos eritrócitos sobrevivem e tornam-se viáveis para o sangue periférico (hematopoese ineficaz). Como resultado, além da anemia macrocítica, com megaloblastos na medula óssea e número de reticulócitos normal ou baixo, pode também ocorrer neutropenia, com neutrófilos polissegmentados e moderada plaquetopenia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal manifestação clínica é a anemia; apesar de plaquetopenia e neutropenia ocorrerem com frequência, sangramento ou infecções secundárias à plaquetopenia são pouco comuns. A deficiência da síntese de DNA afeta a divisão celular em outros tecidos em que há rápida multiplicação, em especial os epitélios do tubo digestivo, originando queixas de diarreia, glossite (ardência, dor e aparência vermelha da língua, “língua careca”), queilite e perda do apetite. Pode ser encontrada discreta a moderada esplenomegalia.

A deficiência de vitamina B<sub>12</sub> determina ainda uma degeneração do cordão posterior da medula espinal, cuja base bioquímica seria a carência de S-adenosil-metionina resultante de menor suprimento de metionina, pelo bloqueio da mesma reação homocisteína-metionina discutida anteriormente. O quadro resultante, denominado “degeneração combinada subaguda da medula espinhal”, inclui sensações parestésicas dos pés (formigamento ou picada de agulhas),

pernas e tronco, seguidas de distúrbios motores, principalmente dificuldades da marcha, redução da sensibilidade vibratória, comprometimento da sensibilidade postural, marcha atáxica, sinal de Romberg, e comprometimentos das sensibilidades termoalésgica e dolorosa “em bota” ou “em luva”. O envolvimento do cordão lateral é menos frequente, manifestando-se por espasticidade e sinal de Babinski. A tríade de **fraqueza, dor na língua e parestesias** é clássica na deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, mas os sintomas iniciais variam muito.

São também comuns as manifestações mentais como a depressão e os déficits de memória, disfunção cognitiva e demência, além de distúrbios psiquiátricos graves como alucinações, paranoias, esquizofrenia.

A deficiência de folatos não causa envolvimento do sistema nervoso, mas a deficiência durante a gravidez aumenta a incidência de defeitos de tubo neural em recém-nascidos.

## CAUSAS DE CARÊNCIAS

Como a anemia por carência de ferro, as anemias por deficiência de folatos ou de vitamina B<sub>12</sub> resultam de uma disparidade entre a disponibilidade e a demanda. A anemia é o último estágio das deficiências nutricionais, surgindo quando as reservas orgânicas esgotaram-se em virtude do balanço negativo. O tempo necessário para que a anemia se manifeste depende da magnitude dos depósitos e do grau de desequilíbrio. Assim, no caso da vitamina B<sub>12</sub>, os depósitos são habitualmente suficientes para manter a eritropoese por dois a cinco anos após haver cessado a absorção, enquanto que as reservas de folatos são suficientes apenas para três ou quatro meses.

Genericamente, as causas de carências podem ser classificadas em (Tabela 18.1): a) menor ingestão do nutriente; b) menor absorção intestinal; c) defeitos do transporte ou metabolismo; d) aumento da excreção ou das perdas; e) aumento das necessidades fisiológicas ou patológicas.

### ► Causas de carência de vitamina B<sub>12</sub> ou cobalamina

- **Dieta.** A vitamina B<sub>12</sub> existe primariamente em alimentos de origem animal, não sendo encontrada em frutas e vegetais. As necessidades diárias são ínfimas (0,5-2 g/dia) (Tabela 18.2), e por isso a carência de vitamina B<sub>12</sub> de origem alimentar é excepcional: somente ocorre em vegetarianos estritos após vários anos sem ingerir alimento de origem animal. Apesar de ser frequentemente referida, não há demonstração conclusiva da ocorrência regular da deficiência de vitamina B<sub>12</sub> em idosos.
- **Absorção.** A absorção de vitamina B<sub>12</sub> ocorre predominantemente no íleo terminal e depende de uma glicoproteína produzida pelas células parietais da mucosa gástrica, denominada “Fator Intrínseco” (FI). O complexo de vitamina B<sub>12</sub>/FI é captado pelos receptores das células epiteliais do íleo e a vitamina

**Tabela 18.1**

► Etiopatogenia das anemias megaloblásticas.

Deficiência de vitamina B <sub>12</sub>	Deficiência de folatos
<p><b>Ingestão insuficiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vegetarianos</li> </ul> <p><b>Distúrbios gástricos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia perniciosa</li> <li>Gastrectomia parcial ou total</li> <li>Deficiência congênita de fator intrínseco</li> <li>Anormalidade do fator intrínseco</li> </ul> <p><b>Má absorção ileal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiência pancreática</li> <li>Síndrome da alça cega: fístulas, anastomoses, diverticulose, diminuição de motilidade intestinal, hipogamaglobulinemia</li> <li>Doença de Crohn, doença celíaca, espru</li> <li>Ressecção ileal</li> <li>Doença de Imerslund-Gräsbeck</li> <li>Deficiência de transcobalamina II</li> </ul> <p><b>Drogas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Omeprazol, bloqueadores H<sub>2</sub>, colestiramina, colchicina, neomicina, PAS</li> </ul>	<p><b>Ingestão insuficiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pobreza, idosos, alcoólatras, indivíduos de asilos e hospitais psiquiátricos, dietas para emagrecer</li> </ul> <p><b>Má absorção jejunal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doença celíaca</li> <li>Espru tropical e não tropical</li> <li>Ressecção jejunal</li> <li>Doenças infiltrativas (linfoma)</li> </ul> <p><b>Aumento da demanda</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fisiológica: gravidez, lactação, prematuridade, infância</li> <li>Patológica: anemias hemolíticas, doenças neoplásicas, doenças inflamatórias, anticoncepcional, psoríase</li> </ul> <p><b>Mecanismos multifatoriais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doença hepática</li> <li>Alcoolismo</li> </ul> <p><b>Drogas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticonvulsivantes: difenil-hidantoína, barbituratos, carbamazepina, primidona</li> <li>Antifólicos: metotrexate, pirimetamina, sulfametoxazol+trimetopim</li> <li>Sulfasalazina</li> </ul> <p><b>Deficiência aguda de folato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes de cuidado intensivo (UTI)</li> <li>Sepse</li> <li>Aids</li> </ul>

**Tabela 18.2**

► Necessidades diárias de folatos e vitamina B<sub>12</sub>. (com base em "Série de Informes Técnicos nº 503, Organização Mundial da Saúde, Genebra, 1972").

Grupo Etário	Folatos µg/dia	Vitamina B <sub>12</sub> µg/dia
Lactentes, 0-12 meses	40 – 120	0,3
Crianças, 1-12 anos	200	0,9 – 2,0
Adolescentes 13-16 anos	400	2,0
Adultos	400	2,0
Grávidas	800	3,0
Mulheres amamentando	600	2,5

B<sub>12</sub> é absorvida. Qualquer alteração desses passos da absorção leva à deficiência de vitamina B<sub>12</sub>. O tipo mais comum de carência de vitamina B<sub>12</sub> é representado pela **anemia perniciosa**, doença de natureza provavelmente imunológica, em que ocorre atrofia

e inflamação crônica da mucosa gástrica (gastrite atrófica), levando à ausência concomitante de fator intrínseco e da secreção de ácido clorídrico, com consequente má absorção da vitamina B<sub>12</sub>. O diagnóstico de anemia perniciosa implica a presença de

anemia megaloblástica por carência de vitamina B<sub>12</sub> associada à gastrite atrófica, demonstrada por exame anatomo-patológico obtido por biópsia endoscópica. Aparentemente a gastrite evolui por muitos anos (dez a trinta anos) antes do aparecimento dos sintomas clínicos da deficiência de vitamina B<sub>12</sub>. Existem dois tipos básicos de gastrite (reação inflamatória crônica da mucosa gástrica, com importante infiltrado de plasmócitos e linfócitos, associada à atrofia da mucosa): **gastrite do tipo A** (autoimune), que envolve o fundo e o corpo do estômago, poupando o antro, associada à anemia perniciosa; **gastrite do tipo B** (não imune), que compromete o fundo, o corpo e o antro. A gastrite do tipo A, além de estar associada à anemia perniciosa, envolve a presença de anticorpos contra células parietais e contra fator intrínseco, acloridria, níveis séricos reduzidos de pepsinogênio e níveis elevados de gastrina. Por outro lado, na gastrite do tipo B, geralmente causada pela infecção pelo *Helicobacter pylori*, não ocorrem os fenômenos de autoimunidade e os níveis de gastrina são reduzidos pela destruição das células do antro.

Muitos pacientes atualmente vêm ao médico devido à macrocitose eritrocitária detectada em exames hematológicos de rotina ou em triagens populacionais. Nesses casos, as manifestações clínicas não são exuberantes, e o diagnóstico é baseado na detecção de baixos níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub> ou níveis elevados dos metabólitos séricos homocisteína e ácido metilmalônico.

- **Transporte e metabolismo.** No plasma, a vitamina B<sub>12</sub> é transportada conjugada a duas proteínas denominadas transcobalamina I e II. A maior parte da vitamina B<sub>12</sub> do plasma (cerca de 80%) está ligada à transcobalamina I, que tem um *turn-over* muito lento, sendo essencialmente inacessível aos tecidos; por isso, deficiência congênita de transcobalamina I é associada a baixos níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub>, sem manifestações clínicas. Por outro lado, a pequena percentagem de vitamina B<sub>12</sub> ligada à transcobalamina II tem um *turn-over* muito rápido, e sua ausência congênita produz uma forma rara de anemia megaloblástica grave com níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub> normais.
- **Outras causas.** A gastrectomia total leva à carência de vitamina B<sub>12</sub>, em um prazo em torno de cinco anos, se o paciente não receber suplementação da vitamina por via parenteral para manter o depósito. A deficiência na gastrectomia parcial ou subtotal ocorre em torno de 10-40%, e o grau de deficiência depende do tipo de cirurgia. Pode haver associação com anemia ferropriva (anemia dimórfica) e com isso mascarar as alterações megaloblásticas. Pacientes com obesidade mórbida, tratada cirurgicamente com curto-circuito gástrico, também são candidatos à deficiência. Pessoas idosas são muito suscetíveis à deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, devido à dissociação ina-

dequada da cobalamina da proteína alimentar resultante de alterações gástricas com atrofia parcial da mucosa, mas com pouco ou nenhum sinal clínico, embora cerca de 10-14% têm baixos níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub> e 50-75% dos indivíduos desse grupo têm deficiência metabólica e devem ser tratados com baixas doses de vitamina B<sub>12</sub> oral. Doenças do íleo terminal como espru, doença celíaca, enterite regional e ressecção ileal podem comprometer a absorção da vitamina, assim como numerosas drogas (PAS, colchicina, colestiramina, neomicina), mas raramente chegam a provocar anemia importante por deficiência de vitamina B<sub>12</sub>. Causas raras de carência são a deficiência congênita de fator intrínseco, e o defeito ou ausência congênita de receptores para fator intrínseco nas células ileais (síndrome de Imerlund-Gräsbeck). Na “síndrome da alça cega” ocorre proliferação de bactérias que consomem a vitamina B<sub>12</sub> em segmentos intestinais deixados fora do trânsito após cirurgia ou quando há divertículos intestinais múltiplos, fistulas ou hipomotilidade, casos em que a absorção da vitamina pode ser normalizada com o uso de antibióticos como a tetraciclina. Níveis séricos sub-ótimos de vitamina B<sub>12</sub> têm sido descritos em 20-30% dos pacientes com Aids, mais comumente naqueles que usam zidovudine, porém sem manifestações clínicas evidentes, provavelmente por má absorção.

### ► Causas de carência de folatos

A causa mais comum de carência de folatos é representada por dieta inadequada, por vezes associada a uma condição em que aumentam as necessidades diárias, habitualmente a gravidez ou o crescimento. De fato, a **anemia megaloblástica da gravidez** e a **anemia megaloblástica do lactente** são os dois tipos mais frequentes dessa deficiência. Outras causas comuns são alcoolismo, idade avançada, doenças intestinais associadas à má absorção, pobreza e desnutrição. Em geral, deficiências de folato são resultantes da associação de mais de um mecanismo.

- **Dieta.** O folato existe nos alimentos sob formas complexas, conjugado com múltiplos resíduos de ácido glutâmico formando os “poliglutamatos”, que são removidos pela enzima conjugase da mucosa intestinal, deixando mono e diglutamatos que são absorvidos pelo jejuno proximal. Parte do folato plasmático é excretado na bile e reabsorvido no jejuno. Uma proporção considerável do folato do organismo está envolvida nesta circulação entero-hepática, e por isso os distúrbios do trânsito intestinal, que diminuem a quantidade absorvida, facilmente induzem carência de folato.

As principais fontes de folato na alimentação são os vegetais frescos, fígado e frutas; o cozimento excessivo pode remover ou destruir grande porcen-

- Forma mais comum de anemia megaloblástica por carência de vitamina B<sub>12</sub>
- Gastrite atrófica com ausência de produção de ácido clorídrico e de fator intrínseco, causada por mecanismo autoimune.
- Várias outras manifestações de autoimunidade: vitiligo, anticorpos antifator intrínseco, anticorpos anticélulas parietais, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, hipotireoidismo.
- Anemia macrocítica, glossite, doença neurológica progressiva (perda de sensibilidade proprioceptiva e vibratória, dificuldade à marcha, sinal de Romberg).
- Uso abusivo de polivitamínicos tem levado a aumento da proporção de casos em que os sintomas iniciais são predominantemente neurológicos, com manifestações hematológicas escassas ou ausentes.
- Diagnóstico: anemia megaloblástica (sangue + medula óssea) + baixo nível de vitamina B<sub>12</sub> no sangue + gastrite atrófica demonstrada à endoscopia digestiva alta com biópsia.
- Tratamento: vitamina B<sub>12</sub> injetável durante toda a vida.

tagem do folato dos alimentos. As necessidades mínimas diárias são cerca de 50 µg na criança e 100 µg no adulto, e a quantidade mínima recomendada na dieta do adulto é de 400 µg (Tabela 18.2). Como as reservas do organismo são de cerca de 5.000 µg, quando a dieta é carente, os níveis de folato sérico começam a cair em duas semanas e a anemia megaloblástica desenvolve-se após cerca de três a quatro meses.

A carência alimentar do folato é observada em grupos de risco, como em indivíduos que subsistem com dietas inadequadas devido à pobreza e desnutrição, sendo geralmente acompanhada de deficiência de ferro e proteína, em alcoólatras, em idosos, principalmente os institucionais, que se alimentam apenas de chás e bolachas, em indivíduos que se submetem a dietas rigorosas, e em crianças, em especial entre 2 a 18 meses de idade.

- **Absorção.** A má absorção de folatos pode ser causada por doenças intestinais crônicas com diarreia, como a doença celíaca, o espru tropical e a enterite regional, drogas como os anticonvulsivantes (difênil-hidantoinas, primidona, carbamazepina, fenobarbital) e álcool.
- **Transporte e metabolismo.** Numerosas drogas inibem a di-hidrofolato redutase, como metotrexate (antineoplásico), pirimetamina e trimetoprim (em associação com sulfametoxazol). Doses elevadas ou prolongadas de pirimetamina e trimetoprim podem resultar em efeitos tóxicos, o que não ocorre no tratamento de infecções com as dosagens habituais.
- **Aumento das necessidades.** A demanda de ácido fólico aumenta em pessoas com intensa proliferação celular e a síntese de DNA, tais como: portadores de dermatites crônicas exfoliativas, anemias hemolíticas crônicas, neoplasias, gravidez e nos dois primeiros anos de vida.

Excluindo a má nutrição em crianças, a causa mais comum de anemia megaloblástica é a deficiência de folatos da gravidez, que ocorre em geral no 3<sup>a</sup> trimestre,

provocada por uma dieta pobre capaz de suprir as demandas normais, mas que se torna insuficiente quando aumentam as necessidades. Por ser um micronutriente crítico na neurogênese, recomenda-se que a suplementação com ácido fólico na dose de 1 mg/dia a partir do primeiro mês da gravidez, qualquer que seja o nível socioeconômico da paciente.

Os portadores de anemia hemolítica crônica grave, principalmente as congênicas (talassemia, anemia falciforme, esferocitose hereditária), são propensos à depleção de folato em virtude da eritropoese estar aumentada em até dez vezes nesses pacientes. A carência de folatos pode se superpor ao quadro de anemia hemolítica crônica, agravando as manifestações clínicas. A suplementação com ácido fólico nas doses de 5 mg/dia é primordial para manutenção da eritropoese e diminuição das necessidades transfusionais.

- **Erros inatos.** Os erros inatos do metabolismo do folato são raros e compreendem a má absorção do folato, a deficiência de metilenoetetraidrofolato e deficiência de glutamato formiminotransferase.

## DIAGNÓSTICO DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

O quadro clínico muitas vezes é sugestivo, mas nem sempre suficiente para firmar o diagnóstico. Mais comumente, o diagnóstico é feito com base nas alterações características do sangue periférico e da medula óssea. Para o diagnóstico correto, em geral, três são as abordagens nesses pacientes: a primeira é reconhecer se a anemia megaloblástica está presente; a segunda é distinguir entre as deficiências de vitamina B<sub>12</sub> e folato; e a terceira é a determinação da causa.

### ► Quadro clínico

As manifestações megaloblásticas das deficiências de vitamina B<sub>12</sub> e de folatos são clinicamente indistinguíveis,

a não ser pela história recente (ao redor de seis meses) na deficiência de folato e mais prolongada (três anos ou mais) na deficiência de vitamina B<sub>12</sub>. Além das manifestações de anemia (fraqueza, palidez, dispnéia, claudicação intermitente) são importantes os sintomas gastrintestinais e as alterações da boca e língua. Graus variados de palidez, com pele cor de limão (combinação de palidez com leve icterícia) são comuns. Uma das manifestações clássicas da anemia perniciosa é a perda de papilas da língua, que fica lisa, brilhante e intensamente vermelha (“língua careca”). Associação com outras carências vitamínicas pode mostrar queilite angular, dermatite, sangramento de mucosas, osteomalacia e infecções crônicas. Os casos mais graves são acompanhados de sinais de insuficiência cardíaca. De importância é o quadro neurológico que acompanha a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e que auxilia na diferenciação. Queixas de outras doenças autoimunes devem orientar a atenção para anemia perniciosa.

### ► Avaliação laboratorial

- **Sangue periférico.** Os principais achados são anemia macrocítica, leucopenia, trombocitopenia, acompanhados de anisocitose, macrocitose com macro-ovalócitos, poiquilocitose, e granulócitos polissegmentados. A contagem de reticulócitos é normal ou baixa, mas o cálculo do índice de reticulócitos corrigido indica anemia hipoproliferativa. Em resumo, tem-se como manifestação uma pancitopenia associada à macrocitose. No entanto, a macrocitose pode estar mascarada pela coexistência de carência de ferro, talassemia ou anemia de doença crônica, que são doenças que produzem microcitose e hipocromia, e nesses casos pode-se observar anemia dimórfica, com duas populações de células. As principais alterações morfológicas no esfregaço do sangue periférico são: a) eritrócitos: macro-ovalócitos, poiquilocitose com esquistócitos, dacriócitos, corpúsculos de

Howell-Jolly, anel de Cabot, eritroblastos, e até megaloblastos; b) granulócitos: hipersegmentação nuclear, com presença de neutrófilos polissegmentados reconhecidos por no mínimo 5% de neutrófilos com cinco lobos (regra dos 5) ou um neutrófilo com seis ou mais lobos (Figura 18.2); c) leucócitos: leucopenia com neutropenia, podendo os leucócitos chegar até abaixo de 2.000/μL, embora seja rara a ocorrência de infecções graves; d) plaquetas: trombocitopenia com 30.000 a 100.000 plaquetas/μL (Tabela 18.3).

- **Medula óssea.** O quadro citológico medular é muito característico, e quando a punção é realizada precocemente, antes do uso de medicamentos com vitamina B<sub>12</sub> ou folatos, o diagnóstico de anemia megaloblástica pode ser firmado com segurança. Há intensa hiperplasia da medula óssea, com acentuada hiperplasia da linhagem eritroide, que é composta por megaloblastos: eritroblastos mais volumosos que o normal, com núcleos com estrutura mais granular

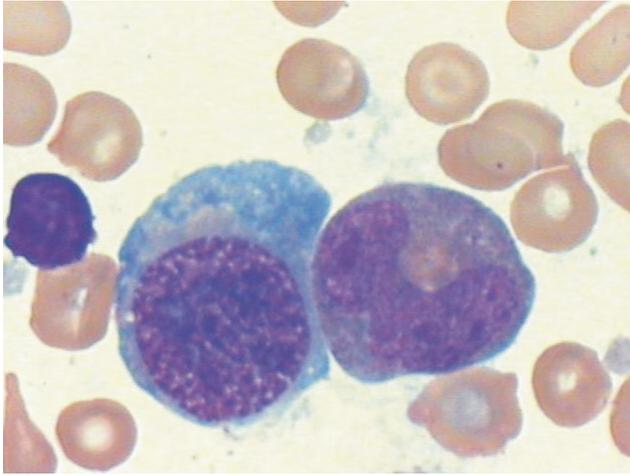


**Figura 18.2** Neutrófilo polissegmentado no sangue periférico de paciente com anemia megaloblástica.

**Tabela 18.3**

► Achados mais comuns no sangue periférico e na medula óssea de pacientes com anemias megaloblásticas.

	Sangue periférico	Medula óssea
Global	Pancitopenia	Hiperplasia
Eritroide	Anemia Macrocitose Eritroblastos, megaloblastos Reticulócitos > 3%	Hiperplasia eritroide Eritropoese ineficaz Macroeritroblastos Megaloblastos Diseritropoese
Granulócitos	Granulocitopenia Neutrófilos hipersegmentados	Metamielócitos gigantes
Plaquetas	Plaquetopenia	Alterações morfológicas de megacariócitos



**Figura 18.3** Esfregaço de medula óssea de paciente com anemia megaloblástica, exibindo megaloblastos, precursores eritroides anormais característicos desta doença.

e menos condensada (Figura 18.3). Além disso, há grandes quantidades de aberrações citológicas, como megaloblastos gigantes ou com núcleos polilobulados, binucleados, contendo múltiplos micronúcleos, pontes citoplasmáticas e nucleares, e cariorréxis. As alterações na série branca são representadas principalmente por mielócitos e metamielócitos de volume aumentado, contendo núcleo gigante. O ferro medular está aumentado em virtude da eritropoese ineficaz e geralmente há grande número de sideroblastos, mas só raramente há sideroblastos em anel.

- **Dosagem das vitaminas.** Esses testes compreendem as dosagens de vitamina B<sub>12</sub> sérica, folato sérico e folato eritrocitário. Na deficiência de folatos, tanto o folato sérico quanto eritrocitário estão diminuídos, enquanto que os níveis de vitamina B<sub>12</sub> estão normais ou aumentados. O folato eritrocitário é mais acurado na avaliação dos depósitos de folatos, porque não sofre influência de drogas ou dieta, mas tem caído em desuso. A mensuração do folato sérico também deve ser analisada com cautela, porque pode apresentar dados falso-positivos ou falso-negativos. Na deficiência de vitamina B<sub>12</sub> os níveis de cobalamina estão geralmente baixos e os de folato normais. Entretanto, níveis subnormais ou mesmo

normais de vitamina B<sub>12</sub> podem ocorrer em indivíduos com carência, em especial idosos.

- **Pesquisa de metabólitos.** Nos casos de dúvida diagnóstica, a dosagem sérica de ácido metilmalônico e de homocisteína total pode auxiliar na diferenciação das duas anemias megaloblásticas. Ambos os metabólitos estão aumentados em cerca de 95% dos casos de deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, enquanto que o aumento de homocisteína (sem aumento do ácido metilmalônico) ocorre em 91% na deficiência de folatos. No entanto, o alto custo desses exames faz com que sejam reservados para situações de dúvidas diagnósticas, sendo dispensados quando o diagnóstico pode ser firmado com base nos testes rotineiros.
- **Identificação da causa.** A forma mais direta e simples, atualmente, de identificar a anemia perniciosa é a realização de endoscopia gástrica com biópsia nos pacientes em que se revela uma anemia megaloblástica com baixos níveis de vitamina B<sub>12</sub>. Se houver sinais de gastrite atrófica, o diagnóstico provável é de anemia perniciosa, e a execução de outros exames somente é necessária se houver dúvidas ou se o quadro for atípico. O teste de Schilling avalia indiretamente a absorção de vitamina B<sub>12</sub> e consiste na ingestão oral da vitamina B<sub>12</sub> marcada, seguida de medida da vitamina B<sub>12</sub> radiativa excretada na urina no período de 24 horas após a ingestão oral: baixa excreção significa que pouca vitamina foi absorvida. A pesquisa de anticorpos antifator intrínseco e anticélula parietal, e a ausência de produção de ácido clorídrico pelo estômago após estímulo máximo (acloridria) contribuem para confirmar o diagnóstico de anemia perniciosa. Outros exames endoscópicos e radiológicos do tubo digestivo auxiliam no diagnóstico das afecções ileojejunais.

### ► Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com as doenças que cursam com anemia macrocítica ou com pancitopenia com macrocitose. Destas, a que mais se assemelha com as anemias megaloblásticas, tanto por sua evolução crônica quanto em algumas alterações laboratoriais é a síndrome mielodisplásica. Pancitopenia muito intensa pode lembrar a possibilidade de anemia aplásica grave, mas em geral a punção de medula óssea esclarece

quadro

## 18.2 Causas mais comuns de anemia megaloblástica

- **Por deficiência de vitamina B12**
  - Anemia perniciosa.

- **Por deficiência de folato**
  - Dieta inadequada (pobreza, ausência de vegetais frescos) associada a crescimento, gravidez ou alcoolismo.

a diferença. Raramente o defeito citológico da série branca pode ser mais evidente do que na série vermelha, em especial quando há carência de ferro concomitante; nesses casos, a hipocelularidade aparente da série vermelha, além de excesso de precursores granulocíticos aberrantes, pode mimetizar leucemia aguda ou síndrome mielodisplásica. As doenças neurológicas e psiquiátricas inexplicáveis podem também se enquadrar neste diferencial, principalmente a depressão.

## TRATAMENTO

A mais importante medida no tratamento dessas anemias consiste em identificar a causa e removê-la, se possível. Só excepcionalmente há necessidade de tratar esses pacientes com transfusões sanguíneas, uma vez que a reposição adequada do nutriente é acompanhada de pronta resposta, com rápida normalização hematológica. Nos casos em que há concomitância com carência de ferro, o tratamento deve ser simultâneo, caso contrário não haverá recuperação completa dos níveis de hemoglobina.

### ► Tratamento da carência de vitamina B<sub>12</sub>

- A anemia perniciosa deve ser tratada com vitamina B<sub>12</sub> por via parenteral por toda a vida, uma vez que o defeito de absorção é irreversível.
- Existem numerosos esquemas terapêuticos que se baseiam na noção de recompor os depósitos com doses iniciais repetidas, seguidas de injeções periódicas a intervalos regulares para suprir as necessidades. Por exemplo, injeções de 5 mg semanais no primeiro mês, seguidas de injeções de 5 mg mensais.
- Pacientes idosos com atrofia gástrica e má absorção por dificuldade de dissociação da vitamina B<sub>12</sub> do alimento e vegetarianos beneficiam-se preventivamente com doses orais da vitamina em torno de 50 µg/dia (doses maiores podem ser usadas sem efeitos indesejáveis).

### ► Tratamento da carência de folato

- Correção da dieta, aumentando a ingestão de verduras.
- Ácido fólico por via oral na dose de 5 mg/dia até que a causa da carência tenha sido removida. A

quantidade de folato absorvida quando se usam doses terapêuticas é geralmente suficiente para tratar a carência, mesmo quando há defeito de absorção. O risco do tratamento é a possibilidade de haver resposta (parcial) em pacientes com anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B<sub>12</sub>. Nesses casos, o quadro hematológico pode melhorar, mas a doença neurológica pode se exacerbar.

- Em muitos casos a causa da carência é autolimitada, como na gravidez e em prematuros; em outros, a carência de folatos de origem nutricional tem grande tendência a recair, como em alcoólatras e em pacientes com doença celíaca.
- Tratamento permanente é necessário em pacientes que têm doenças que aumentam o consumo de folatos, como anemias hemolíticas crônicas e pacientes submetidos à diálise.

### ► Resposta ao tratamento

A melhora subjetiva acontece em 48 horas, com o restabelecimento da hematopoese normal. Como pode ocorrer modificação da estrutura da medula óssea com uma simples refeição hospitalar, a punção de medula óssea para fins diagnósticos deve ser realizada o mais rapidamente possível. A contagem do reticulócitos aumenta até atingir o pico no 5<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> dia, e sua elevação é proporcional ao grau de anemia. A hemoglobina e o hematócrito começam a melhorar já na primeira semana, e a hemoglobina deve atingir o seu valor normal em cerca de um mês. Se isso não ocorrer, deve ser investigada a associação da anemia megaloblástica com outras doenças que cursam com anemia hipocrômica. O número de neutrófilos normaliza em uma semana e a hipersegmentação desaparece em 10-14 dias. Quanto maior o tempo de duração dos sintomas neurológicos, menor a probabilidade de serem reversíveis; podem melhorar nos primeiros 6 a 18 meses, estabilizando-se depois.

## TESTES TERAPÊUTICOS

Os testes terapêuticos são usados quando há dúvida diagnóstica entre anemia megaloblástica e outras doenças que têm manifestações clínicas semelhantes, como algumas

## quadro 18.3 Hiper-homocisteinemia: Conexão com folatos e cobalaminas

- Níveis elevados de homocisteína no soro (hiper-homocisteinemia) causam doença vascular, inclusive trombofilia (ver Capítulo 71).
- Os níveis mais elevados de homocisteína são observados em erros inatos do metabolismo que causam homocisteinúria.
- Elevações moderadas de homocisteína (15-50 µmol/L) são associadas a deficiências de vitamina B<sub>12</sub>, folato ou vitamina B<sub>6</sub>, e são causa independente de risco para infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou trombose venosa periférica.

formas de mielodisplasia, ou em situações com base multifatorial como nos alcoólatras e em Aids, ou quando não estão disponíveis os métodos de dosagens. Empregam-se doses de 1 mg de ácido fólico oral por 10 dias ou 1 mg de vitamina B<sub>12</sub> parenteral por 10 dias. Quando se utiliza o tratamento correto para a forma de carência presente, ocorre uma elevação dos reticulócitos, que inicia no 2º-3º dia, atingindo o pico máximo no 5º-8º dia, acompanhado de queda dos níveis séricos de Desidrogenase Láctica (LDH). É importante en-

fatizar que se não houver resposta dentro de dez dias, deve ser realizado exame de medula óssea para a identificação de outra possível causa, como síndrome mielodisplásica.

Também é importante ressaltar que doses mais elevadas de folato podem provocar melhora transitória da anemia perniciosa, com progresso ou piora da sintomatologia neurológica (por exemplo, os comprimidos de ácido fólico contêm geralmente 5 mg, ou seja, uma dose cinco vezes maior que a indicada para os testes terapêuticos!).

## REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Ások AC. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, Benz Jr. EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, et al (eds). Hematology. Basic principles and practice. 3. ed. New York, Churchill Livingstone, 2000. p.446-85.
2. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. Arch Intern Med. 1996;156:1097-100.
3. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology 2003; 62-81 (Education Program Book of the American Society of Hematology). [Internet]. [acesso em 2013 aug 09]. Disponível em: <http://www.asheducationbook.org/>.
4. den Elzen WPJ, Weele GM, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Assendelft WJJ. Subnormal vitamin B12 concentrations and anaemia in older people: a systematic review. BMC Geriatrics 2010; 10:42. [Internet]. [acesso 2013 aug 09]. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/42>.
5. Devalia V. Diagnosing vitamin B-12 deficiency on the basis of serum B-12 assay. BMJ. 2006;333(7564):385-6.
6. Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garret TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine. 1991;70:229-45.
7. Hoffbrand W, Provan D. ABC of clinical haematology: macrocytic anaemias. BMJ. 1997;314:430-33.
8. Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. Lancet. 2000;355:1260-8.
9. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol. 2006;5:949-60.
10. Rice L. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Arch Intern Med. 1999;159:2746-7.
11. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: Acquired and hereditary disorders in children. Semin Hematol. 1999;36:19-34.
12. Schilling RF, Willians WJ. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency: underdiagnosed, overtreated? Hosp Pract. 1995;30:47-52.
13. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anaemia. Autoimmunity. 2004;37:357-61.
14. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med. 1997;337:1441-8.
15. Wickramasinge SN. The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. Semin Hematol. 1999;36:3-18.

