

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: REVISÃO DE LITERATURA

Mirella Dias Monteiro¹, Nivia da Fonseca Ferreira², Fernanda Ribeiro Marins³, Isabela Bacelar de Assis⁴

¹ Graduada em Biomedicina da Faculdade de São Lourenço-UNISEPE.

² Farmacêutica-Bioquímica pela UFMG, especialista em Cosmetologia, Análises Clínicas, Pós-graduação em Homeopatia, Pós-graduação em Citopatologia.

³ Mestre e Doutora em Fisiologia e Farmacologia pela Universidade Federal de Minas Gerais, Graduada em Fisioterapia pela PUC Minas Gerais, Professora da Faculdade de São Lourenço – UNISEPE.

⁴ Biomédica, Mestre em Ciências da Saúde, Professora e Coordenadora do curso de Biomedicina da Faculdade de São Lourenço-UNISEPE, Rua Madame Schmidt, 90 - Federal, São Lourenço/MG isabela_bacelar@yahoo.com

RESUMO

A anemia megaloblástica é caracterizada pelo aumento de todas as células do corpo, inclusive as células da medula óssea. Nessa anemia, ocorre a diminuição da capacidade celular de sintetizar o ácido desoxirribonucléico (DNA), ocasionando anormalidades hematológicas no sangue periférico e na própria medula. Para uma síntese normal do DNA e da hematopoese, são necessárias duas vitaminas: a Vitamina 9, conhecida como Ácido Fólico, e a Vitamina B12, conhecida como Cobalamina. Havendo alguma deficiência de um destes fatores, as hemácias não conseguem produzir DNA. A deficiência de vitamina B12 leva a transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares, pois pode interferir no metabolismo da homocisteína (Hcy) e nas reações de metilação do organismo. Os métodos diagnósticos têm que ser eficientes e precoces. Porém, um método considerado padrão-ouro ainda não é consensual. O quadro exposto instiga os pesquisadores da área de diagnóstico laboratorial, a fim de que analisem, criteriosamente, as formas de diagnóstico precoce da Anemia Megaloblástica e restrinjam suas sérias consequências. Este estudo se baseou em metodologia

de revisão bibliográfica, narrativa, descritiva.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina B12, Ácido Fólico, Anemia, Megaloblástica, Diagnóstico.

1 INTRODUÇÃO

Anemia é um quadro clínico que ocorre no organismo pela diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina ou da concentração de hemácias no sangue. O paciente apresenta valores abaixo dos de referência, os quais diferem conforme a idade, sexo ou localização geográfica do paciente (altitude). Na anemia ocorrem alterações na quantidade ou características da hemoglobina presente nos eritrócitos, ou por alterações no tamanho dos eritrócitos circulantes (FAILACE e FERNANDES, 2009).

Diversos fatores são causadores de anemia: doenças hereditárias, deficiências nutricionais (deficiência em ferro, vitamina B12 e ácido fólico, por exemplo), hemorragia, infecções, doenças crônicas e neoplasias. As anemias têm também origem imunológica, idiopática ou exógena (com por exemplo por uso de medicação ou de produtos químicos). No mundo inteiro, a anemia mais comum é a ferropriva (anemia por deficiência em ferro) (HOLCOMB, 2001).

Outro tipo de anemia, e foco deste estudo, é a anemia megaloblástica. Sua deficiência é muito frequente entre idosos, vegetarianos rigorosos e indivíduos que adotam dieta com baixo conteúdo proteico ou apresentam problemas de absorção gastrointestinal (PANIZ et al., 2005). 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 atuam como coenzimas em reações que ocorrem na síntese de DNA. É, portanto, um distúrbio, ocasionado por uma alteração na síntese do DNA que se caracteriza 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. As células se preparam para uma divisão que não ocorre, e, como resultado, acabam se tornando maiores (FAILACE e FERNANDES, 2009).

O diagnóstico precoce da anemia megaloblástica é de grande importância. Quando diagnosticada a anemia, a mesma deve ser tratada com doses diárias de vitamina B₁₂ e ácido

fólico de acordo com o tratamento prescrito pelo médico, dependendo da etiologia da anemia. Além disto, cabe ressaltar a necessidade de conscientização da população e a informação sobre a alimentação correta, uma vez que a maioria das pessoas não tem conhecimento que a carência de nutrientes como a vitamina B₁₂ e o ácido fólico podem levar a situações irreversíveis.

É necessário a conscientização da população com informações sobre uma alimentação correta. Ademais, o biomédico, sendo um profissional com formação multidisciplinar, atuando em várias áreas da saúde, participando da realização de exames, trabalhando com bom controle de qualidade, deve ser detentor de conhecimentos suficientes para dialogar com o clínico, quando necessário, auxiliando assim no diagnóstico e acompanhamento do paciente.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa volta-se para uma Revisão Narrativa, de caráter descritivo-discursivo, apresentando tema de interesse científico, permitindo ao leitor adquirir conhecimento sobre a Anemia Megaloblástica e o atual quadro referente a esse distúrbio no Brasil e no mundo.

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica que pretende destacar a importância do diagnóstico precoce, fatores de risco e condutas terapêuticas para esse tipo de anemia. Para isso, foi realizada ampla pesquisa nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed, sendo inclusos na revisão artigos e livros que abordaram a patologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da Anemia Megaloblástica.

Para a busca dos artigos utilizados nesta pesquisa, foram utilizadas palavras e termos como “anemia macrocítica”, “anemia megaloblástica”, “epidemiologia”, “diagnóstico de anemia megaloblástica”, “fatores de risco anemia megaloblástica”.

Não houve critério de exclusão relacionado à época da publicação, tendo-se em vista a necessidade de análise histórica abrangente com relação à Anemia Megaloblástica. Entretanto, deu-se maior atenção aos artigos mais recentes, pois apresentam aplicabilidade mais adequada com a prática médica atual.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HEMATOPOIESE

A hematopoiese é um processo altamente organizado responsável pela produção das células sanguíneas. O controle da proliferação, diferenciação e maturação destas células é feito através de uma complexa interação molecular das células com o microambiente da medula óssea (SACHS, 1995). Em adultos, a hematopoese se compartimentaliza na medula óssea de ossos chatos gerando eritrócitos e leucócitos. Em termos quantitativos, a hematopoese tem uma produção celular alta, em torno de 10^{12} de células sanguíneas/dia/Kg, em adultos. Um microambiente indutivo na medula óssea formado por células e proteínas de matriz extracelular, que formam o estroma medular, controla a produção das células sanguíneas (DEXTER, 1980).

A medula óssea contém um estroma complexo, formado por uma rede de tecido conjuntivo e uma variedade de tipos celulares, incluindo fibroblastos, macrófagos, adipócitos-like, células musculares lisas, células reticulares e endoteliais. Os adipócitos medulares, aparentemente, controlam o volume hematopoético, que por sua vez controla o aumento de inclusões gordurosas na medula, pois a aceleração da hematopoese está associada com a perda de vacúolos de gordura aumentando os espaços para o crescimento das células hematopoéticas (TAVASSOLI, 1996).

Macrófagos e osteoclastos derivam-se de células precursoras hematopoéticas, possuem também importância no microambiente hematopoético. Os macrófagos são responsáveis pela fagocitose dos elementos da eritropoese inefetiva, removem o núcleo liberado pelos eritroblastos, pelo fornecimento de ferro para os eritroblastos e talvez possam produzir in situ fatores de crescimento e, ou citocinas regulatórias (FERNÁNDEZ e MINGUEL, 1996). Todas estas células secretam e são envolvidas por uma complexa matriz extracelular contendo fibronectina, laminina, colágeno tipos III e IV, glicosaminoglicanos como o heparan sulfato e condroitin sulfato, ácido hialurônico, e uma variedade de outras moléculas (BRADSTOCK e GOTTLIEB, 1995). Este microambiente complexo produz glicoproteínas solúveis genericamente chamadas de citocinas, que controlam a mitose e a diferenciação das

células hematopoéticas (HOLTMANN e RESCH, 1995).

Anemias megaloblásticas resultam de deficiências de vitamina B₁₂ e folato. A hematopoese ineficaz afeta todas as linhagens de células, mas, em particular, os eritrócitos. Através do hemograma e esfregaço periférico, que podem mostrar anemia macrocítica com anisocitose e poiquilocitose, grandes eritrócitos ovais (macro-ovalócitos), neutrófilos hipersegmentados e reticulocitopenia, é feito o diagnóstico. O tratamento é direcionado à causa de base (ALANE LICHTIN, MD., 1995).

3.2 CONCEITO DE ANEMIA

Anemia é uma condição clínica que se caracteriza pela diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina ou da concentração de hemácias no sangue. Esses valores abaixo dos de referência, diferem conforme a idade, sexo ou localização geográfica do paciente (altitude) (FAILACE e FERNANDES, 2009). A anemia se caracteriza por alterações na quantidade ou características da hemoglobina presente nos eritrócitos, ou por alterações no tamanho dos eritrócitos circulantes.

Uma ampla variedade de fatores causa anemia, incluindo doenças hereditárias, deficiências nutricionais (deficiência em ferro, vitamina B12 e ácido fólico, por exemplo), hemorragia, infecções, doenças crônicas e neoplasias. A anemia pode também ter origem imunológica, idiopática ou exógena (por exemplo por uso de medicação ou de produtos químicos). No mundo, o tipo de anemia mais comum é a ferropriva (anemia por de ferro) (HOLCOMB, 2001).

3.3 CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS

As anemias podem também ser classificadas pela forma e dimensão com que os eritrócitos presentes no sangue periférico se apresentam. A anemia pode ser: microcítica (eritrócitos muito pequenos), macrocítica (eritrócitos muito grandes) ou normocítica (eritrócitos de tamanho normal). Também classificada segundo a concentração de Hb: a anemia microcítica é hipocrômica (concentração de Hb muito baixa), enquanto que a anemia

normocítica e macrocítica são normocrômicas (concentração de Hb normal) (DEROSSI e RAGHAVENDRA,2003; HOLCOMB, 2005).

3.3.1 Anemia Ferropriva

Sendo o ferro componente essencial do grupo hem da hemoglobina, quando ocorre uma restrição desse elemento aos precursores de eritrócitos, a eritropoiese é ineficaz. (GOODNOUGH et al., 2010).

Quando as perdas de ferro são maiores que a sua absorção, ocorre a anemia ferropriva. É comum a anemia ferropriva em crianças durante as fases de crescimento rápido (pois ocorre expansão eritróide), especialmente em bebês prematuros, crianças em idade pré-escolar, e durante a adolescência. A gravidez implica também em uma necessidade adicional de ferro. A hemorragia é a principal causa de deficiência em ferro em adultos. A hemorragiagastrointestinal é causa principal de anemia ferropriva nos homens e em mulheres na pós- menopausa (PASRICHA et al., 2010)

A principal manifestação da anemia ferropriva é a palidez, que pode ser observada na pele, mucosas, unhas e conjuntiva. A presença de icterícia é normalmente pouco evidente (DEROSSI & RAGHAVENDRA, 2003), consistindo na cor amarelada das mucosas e pele. A ocorrência de anemia devido a hemólise resulta da sobrevivência diminuída dos eritrócitos.

3.3.2 Anemia Hemolítica

Esse tipo de anemia ocorre devido a fatores intracorporculares (genético) ou extracorporculares. Tem que haver uma hemólise considerável antes que uma anemia possa ser detectada, porque a medula óssea tem a capacidade de aumentar a produção de eritrócitos para

8 vezes mais em resposta à sobrevivência reduzida dos eritrócitos. A icterícia (cor amarelada da esclerótica, pele e mucosas) é frequentemente vista em pacientes com anemia hemolítica (exceto em casos de hemólise menor), uma vez que o fígado é incapaz de excretar o excesso de bilirrubina. Esta molécula é o principal produto do metabolismo do grupo heme da hemoglobina. (DEROSSI e RAGHAVENDRA, 2003).

3.3.3 Anemia Falciforme

A anemia falciforme (normocítica e normocrômica) é uma hemoglobinopatia (defeito genético que resulta numa estrutura anormal de uma cadeia de globina), sendo uma patologia genética autossômica caracterizada pela presença de uma molécula de Hb anormal, designada por hemoglobina S (HbS) (RAMAKRISHNA, 2007; MAIA et al., 2011).

3.3.4 Talassemia

As talassemias são um grupo de patologias hematológicas de transmissão hereditária, envolvendo alterações nos genes que codificam as cadeias alfa e beta de globina. Os desequilíbrios nas cadeias de globina causam hemólise e eritropoiese, e, portanto, ediminuída. Esta anemia é caracterizada pela presença de eritrócitos microcíticos e hipocrômicos (SORIANO et al., 2002).

3.3.5 Deficiência de Glucose-6-fosfato desidrogenase

A deficiência na enzima glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma das disfunções genéticas mais comuns em todo o mundo, sendo, portanto, a desordem metabólica mais comum dos eritrócitos. Esta enzima desempenha um papel importante na preservação da integridade das células vermelhas e na defesa contra as agressões oxidativas (YOUNGSTER et al., 2010).

3.3.6 Anemia Megaloblástica

Eis o foco do trabalho. Tem como característica, células vermelhas macrocíticas (grandes eritroblastos com assincronia nuclear ou citoplasmática), anormalidades nos leucócitos e plaquetas e alterações epiteliais, particularmente nas células bucais e do trato gastrointestinal (PONTES et al., 2009).

A classificação morfológica é baseada nos índices hematimétricos, o volume corpuscular médio – VCM e hemoglobina corpuscular média – HCM. Do ponto de vista morfológico, as anemias podem ser classificadas em: microcíticas e hipocrômicas – VCM e HCM baixos, macrocíticas e normocrômicas – VCM alto e HCM normal e normocíticas enormocrômicas – VCM e HCM normais (CANÇADO, 2007; SOUZA e FILHO, 2003). Nas anemias por deficiência de vitamina B₁₂ e/ou ácido fólico, o VCM é superior a 110fL e não há reticulocitose, constituindo assim em anemia megaloblástica. O diagnóstico depende da avaliação das alterações morfológicas características em sangue periférico e medula óssea, mas se faz necessário definir com exatidão a carência vitamínica que causa a anemia. O diagnóstico diferencial entre a deficiência de vitamina B₁₂ ou folato é fundamental para uma terapêutica correta (NAVARRO e PAZ, 2006; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2001).

Temos ainda, uma alteração clássica, a hipersegmentação do núcleo da divisão, que acomete as três linhagens hematopoéticas: série vermelha, granulocítica e megacariocitária (DE PAZ e HERNÁNDEZ-NAVARRO, 2006; GARAY, 2006; GARCIA et al., 1998).

O esfregaço sanguíneo mostra alterações eritrocitárias como macro-ovalócitos, e graus extremos de anisocitose e poiquilocitose com esquistócitos, dacriócitos, corpúsculos de Howell-Jolly, anel de Cabot, eritroblastos e até megaloblastos, conforme o grau da anemia. No hemograma há pancitopenia decorrente da concentração diminuída de hemácias, leucócitos e plaquetas sendo que com a cronicidade da doença aumenta-se a gravidade da anemia megaloblástica (GROTTO, 2010).

3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

A anemia megaloblástica apresenta os seguintes sinais e sintomas: perda de apetite e astenia, dores abdominais, enjôos e diarreia, desenvolvimento de úlceras dolorosas na boca e na faringe, alterações da pele, perda de cabelo, cansaço, perda de energia e de vontade, sensação de boca e língua doloridas, durante a gravidez, parto prematuro e/ou a malformação do feto, nas crianças, o crescimento pode ser retardado e a puberdade atrasada (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2001).

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B₁₂ são polimórficas, variando de estados mais brandos até condições muito severas. De maneira geral, essa desordem se manifesta por um quadro clássico caracterizado por anemia megaloblástica associada a

sintomas neurológicos com frequente aparecimento da tríade fraqueza, glossite (GARAY,2006). Incluem alterações neuropsiquiátricas, neuropatia óptica, neuropatia sensitivo motora e neuropatia autonômica envolvendo os plexos mioentérico, a inervação autonômica da bexiga, determinando, neste caso, o aparecimento de bexiga neurogênica, situações todas essas que podem ser revertidas ou melhoradas com o tratamento de reposição com vitamina B₁₂ (NETO, 2008).

Na deficiência de folatos, glossite – ardência, dor e aparência vermelha da língua, “língua careca”, queilite, diarreia, perda de apetite e anemia megaloblástica indistinguível da anemia megaloblástica causada pela deficiência de vitamina B₁₂. No entanto, ao contrário da deficiência de vitamina B₁₂, na carência de ácido fólico, não se observa as alterações neurológicas típicas da deficiência de vitamina B₁₂, pois o sistema nervoso do adulto não depende de ácido fólico. Outros efeitos são hiperpigmentação da pele, esterilidade, diminuição da atividade bactericida e redução das subpopulações linfocitárias (BARRIOS e RAMÍREZ,2009; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2001).

A deficiência de ácido fólico no início da gravidez pode ocasionar defeitos no tubo neural como mielomeningocele, hidrocefalia e anencefalia, uma vez que o folato é essencial para suprir as necessidades do feto em formação em períodos de constante renovação celular como na gestação, decorrente da intensa atividade do sistema hematopoético para o crescimento do feto e desenvolvimento do sistema nervoso (MCDONALD et al., 2003; MELERE, 2010).

3.5 FISIOPATOLOGIA

A vitamina B₁₂ tem um peso molecular de 1,355kDa. O termo vitamina B₁₂ é atribuído a uma família de substâncias compostas por um anel tetrapirrólico que circunda um átomo central de cobalto, um grupo nucleotídico, que consiste na base 5,6-dimetilbenzimidazol e numa ribose fosforilada esterificada com 1-amino, 2-propanolol.(FAIRBANKS, KLEE, BURTIS, ASHWOOD, TIETZ, 1998; HENRY, 1999; KLEE, 2000).

O nome do grupo é cobalamina, e ele apresenta diferentes ligantes, cada um conferindo um nome diferente: metil (metilcobalamina), hidroxil (hidrocobalamina), água

(aquacobalamina), cianeto (cianocobalamina) e S-deoxiadenosina (deoxiadenosilcobalamina). Quimicamente, o termo vitamina B12 refere-se a hidroxicobalamina ou cianocobalamina, ainda que genericamente seja aplicado para todas as formas de cobalamina. A forma predominante no soro é a metilcobalamina, e no citosol, a adenosilcobalamina. (FAIRBANKS et al., 1998, KLEE, 2000).

Muitos ensaios de vitamina B12 medem todas essas formas após conversão em cianocobalamina, a qual é a forma manufaturada pela indústria (HERRMANN e GEISEL, 2002). A vitamina B12, em solução, é termoestável, mas sofre decomposição pela ação da luz e dos álcalis. (SILVA, 2002).

A vitamina B12 é liberada pela digestão de proteínas de origem animal, sendo então capturada pela haptocorrina (também denominada transcobalamina I [Tc I] ou holo-Hc), (AFMAN et al., 2001; GILLHAM et al., 2005, HERRMANN, et al., 2003), uma proteína R produzida na saliva e no estômago (HERRMANN e GEISEL, 2002) sendo esse complexo posteriormente degradado pelas proteases pancreáticas com conseqüente transferência da molécula de vitamina B12 para um fator intrínseco gástrico (FI), uma glicoproteína de 44kDa produzida pelas células parietais do estômago. A ligação da vitamina B12 ao FI forma na mucosa um complexo que deve resistir às enzimas proteolíticas da luz intestinal (AFMAN, et al., 2001, LORENZI, 1992) e que, posteriormente, adere-se a receptores específicos das células epiteliais do íleo terminal, onde a vitamina B12 é absorvida e ligada a um transportador plasmático e lançada na circulação (AFMAN, 2001). Várias horas são necessárias para a sua absorção. O FI não é absorvido pelo intestino, sendo expelido sem transformação (COOPE et al., 1993; GILLHAM, PAPACHRISTODOULOU, 1997; THOMAS, 2005); ZAGO et al., 2001).

A vitamina B12, absorvida no íleo terminal, é então ligada à Tc II, adentra a circulação portal e é distribuída para as células que expressam receptores específicos, os quais internalizam a vitamina na forma de complexo Tc-vitamina B12. Qualquer alteração no processo da absorção leva à deficiência de vitamina B12. Na ausência de FI, a absorção da vitamina B12 é prejudicada e, finalmente, segue-se a deficiência de vitamina. Numa deficiência relativamente comum que ocorre mais em adultos, a falta de FI está associada à atrofia gástrica e à deficiência de muitas outras secreções gástricas (ULLELAND et al., 2002).

Ocorre ainda uma forma de deficiência congênita, falta do fator intrínseco (HENRY,

1999). Ambas causam anemia perniciosa, ela deficiência da vitamina, na qual podem ser encontrados anticorpos anti-FI e anticélulas parietais (LEE, 1998). A vitamina B12 circula ligada às proteínas transportadoras denominadas transcobalaminas, que são três. A maior parte da vitamina B12 circula ligada à holoHc (CARMEL, 2002, GILLHAM e PAPACHRISTODOULOU, 1997; THOMAS, 2002.).

Outra porção é transportada pela holo-Tc, que representa 10% a 30% da fração circulante de vitamina B12 (ENGLAND e LINNELL, 1980; GILLHAM, PAPACHRISTODOULOU e THOMAS, 2005). Uma pequena fração de vitamina B12 circula ligada à transcobalamina III (Tc III)(41). A holo-Hc é uma glicoproteína de transporte(BENHAYOUN, et al.,1997) de, aproximadamente, 120kDa(ALLENe MAJERUS, 1972), e representa a maior fração de vitamina B12 circulante. Considerada inerte pois não existem receptores celulares para holo-Hc nas células(CARMEL, 2002) e por sua função no organismo ser pouco conhecida (BENHAYOUN et al, 1997).

A holo-Hc é liberada no plasma pelos granulócitos, podendo ocorrer reduções de holo-Hc circulante por decréscimo da massa total de granulócitos (FAIRBANKSet al, 1998; HENRY, 1999). O aumento da massa de granulócitos na policitemia vera pode ser responsável por uma liberação maior de holo-Hc, elevando os níveis séricos de vitamina B12(ZAGOet al, 2001) e podendo mascarar uma possível deficiência, já que o aumento desta fração não representa maior disponibilidade de vitamina B12 por parte das células. Dessa forma, a holo- Hc assume importância clínica, pois sua elevação produzirá falsos aumentos de vitamina B12 (KLEE, 2000).

Por outro lado, diminuições de holo-Hc podem levar a níveis falsamente mais baixos de vitamina B12 sérico total, o que não representa deficiência real, pois esta fração não está disponível para utilização pelas células. Segundo Carmel (CARMEL et al., 2003), 15% das baixas concentrações de vitamina B12 não-explicados foram associadas com baixa concentração de holoHc. Esses resultados indicam que a deficiência de holo-Hc poderia estar associada às causas comuns de baixa vitamina B12 (CARMEL, 2003). A deficiência de holo-Hc não leva às manifestações características da deficiência de vitamina B12 (HENRY, 1999) é, uma proteína de 43kDa, produzida por fígado, macrófagos e íleo (ZAGOet al, 2001.), e contém a fração biologicamente ativa da cobalamina, pois promove a entrada específica da cobalamina em todas as células do corpo (CARMEL, et al, 2003; LOIKAS,et al., 2003; LORENZI, 1992; NEXO et al., 2002; NEXO et al.,2002).

A holo-Tc plasmática encontra-se em um estado dinâmico e pode diminuir devido a problemas de má absorção, depleção das reservas, danos hepático e renal.(LOIKAS et al., 2003) e por deficiência congênita (COOPER, ROSENBLATT e WHITEHEAD, 1993). A falta de holo-Tc causa anemia megaloblástica severa na infância, mas os níveis séricos de vitamina B12 poderão estar normais devido a valores mais elevados de holo-Hc (HENRY, 1999). Por representar a única fração acessível às células, surgiu interesse na possível dosagem da holo- Tc, preferencialmente quanto às dosagens de vitamina B12 total no soro/plasma (CARMEL,2002) como um marcador precoce de deficiência tecidual desta vitamina (LOIKAS et al, 2003) e um melhor indicador do balanço negativo de níveis de vitamina B12 intracelular (AFMAN et al., 2001).

A Tc III é, provavelmente, uma isoproteína da holo-Hc, não-saturada com cobalamina e, portanto, menos carregada. É liberada pelos granulócitos durante a coagulação *in vitro* e produzida por várias células como fibroblastos, macrófagos, enterócitos, células renais, hepatócitos, mucosa gástrica e endotélio (HENRY, 1999). A Tc III não foi ainda estudada quanto à sua função. Talvez atue como um lixeiro de metabólitos inúteis e potencialmente perigosos análogos da vitamina B12 que circulam pelo sangue. Alguns estudos sugerem que a Tc III transporta B12 rápida e exclusivamente para o fígado.

A vitamina B12 é essencial em diversas reações bioquímicas na natureza, a maioria das quais implica em redistribuição de hidrogênios e de carbonos (BARRIOS, et al, 1999). No organismo humano funciona como um co-fator essencial para duas enzimas: metionina sintase e L-metilmalonil-coA mutase (BARRIOS et al, 1999; HERRMANN et al., 2001; MORRIS, et al., 2002; OBEID et al., 2005; SNOW, 1999; STROINSKY e SCHNEIDER, 2004), ambas diretas ou indiretamente envolvidas no metabolismo da homocisteína (Hcy) (Figura 2). A metionina sintetase promove a metilação da Hcy à metionina, tendo o 5-metiltetraidrofolato (5- MTHF) como doador de grupamento metil e a metilcobalamina como co-fator(CARMEL,2002; CLARKE et al., 2002; HOFFBRAND e JACKSON 1993; MONSEN e UELAND,2003; OBEID et al., 2005). Após a metilação da Hcy, a metionina formada é condensada com o trifosfato de adenosina (ATP), resultando na S-adenosilmetionina (SAM). Em seguida, por uma reação de desmetilação, forma-se a S-adenosil-homocisteína (SAH) com posterior hidrólise para liberar adenosina e Hcy, completando o ciclo (COLE e LANGMAN, 1999). A metilação da Hcy serve para repor os estoques de SAM quando a metionina dietética estiver em baixos níveis.

A SAM é o único doador de grupamentos metil para numerosas reações de metilação, incluindo algumas essenciais para a manutenção da mielina (BARRIOS et al., Vitamina B12, 1999). Assim, além do aumento de Hcy, a deficiência de vitamina B12 causará diminuição da SAM e conseqüente redução de importantes reações de transmetilação do organismo provocando defeitos desmielinizantes no sistema nervoso. Outro problema conseqüente à interrupção da conversão de Hcy em metionina é que o 5-MTHF, doador de grupamentos metil na reação, não pode ser convertido em tetraidrofolato (THF) eficientemente, ocasionando um seqüestro de folatos na forma 5-MTHF, ocorrendo, assim, deficiências de outros metabólitos dos folatos, como o 5,10- metilenotetraidrofolato, co-fator fundamental na síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA) (BARRIOS et al., 1999).

Desse modo, gerará um defeito na síntese de DNA, dificultando a divisão celular na medula, enquanto que o ácido ribonucléico (RNA) e a síntese de componentes celulares permanecem inalterados, produzindo macrocitose (SNOW, 1999). Portanto, a interrupção da síntese de DNA na deficiência de vitamina B12 é secundária ao transtorno no metabolismo dos folatos (BARRIOS et al., 1999). Quando há deficiência de vitamina B12, a reação de metilação ou remetilação da Hcy fica prejudicada e a via de transulfuração representa a alternativa metabólica para a Hcy nos casos em que os níveis de metionina, por quaisquer motivos, estejam elevados. Nesse caminho, a Hcy combina-se com a serina para formar cistationina, em reação catalisada pela cistationina-B-sintase (GABRIEL, et al., 2011)

Em uma reação subseqüente, a cistationina é hidrolisada para formar cisteína e Acetobutirato (HOFFER, 2004), ambas reações dependentes de vitamina B6 (FINKELSTEIN, 1990). Assim, altas concentrações de SAM estimulam a enzima cistationina-B-sintase, facilitando a eliminação do excesso de Hcy e, conseqüentemente, de metionina (HOFFER, 2004), conforme FIGURA 1 abaixo:

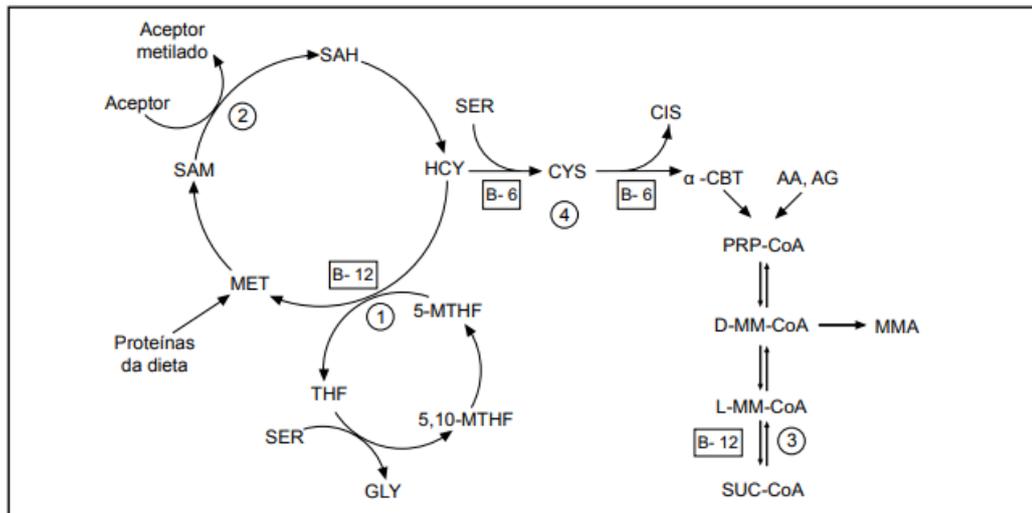


Figura 1.

Fonte:(HOFFER, 2004)

Nesta rota de eliminação do excesso de Hcy é que aparece a segunda enzima dependente de vitamina B12, a L-metilmalonil-coA mutase, que faz a conversão de metilmalonil coenzima A para succinil coenzima A, tendo a adenosilcobalamina como co-fator (BARRIOS et al., 1999; HERRMANN et al., 2001; MORRIS. et al., 2002; OBEID et al., 2001; SNOW, 1999). Esta reação é de grande importância na reutilização mitocondrial do propionil-coA, inclusive daquele procedente da conversão do A-cetobutirato proveniente da via de transulfuração da Hcy, para a obtenção de energia através da formação de ATP no ciclo de Krebs (BARRIOS et al.,1999), ou envolvimento na síntese de porfirinas (HERRMANN, et al., 2001; MORETTI et al, 2004). A deficiência de vitamina B12 impede esta reação desviando o substrato para a formação de ácido metilmalônico (MMA)(KLEE, G. G, 2000). Conseqüentemente, levará a aumentos de MMA sangüíneo e urinário. (BARRIOS et al.,1999 KLEE, 2000; MORETTI et al., 2004) e também a elevações de ácido propiônico, produzindo acidose metabólica (BARRIOS et al.,1999). Uma redução completa do fluxo através da reação da metilmalonil-coA mutase é discutida por sua contribuição nos conseqüentes danos neurológicos associados à deficiência de vitamina B12 (HERRMANN e GEISEL, 2002).

3.6 O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico das anemias megaloblásticas, vai depender do quadro clínico, que às

vezes, é sugestivo, mas nem sempre os dados observados são suficientes para concluir o diagnóstico. Faz-se necessário observar as alterações morfológicas, características no sangue periférico e medula óssea (VALDEZ, BENETTI e SÁNCHEZ, 2008; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

Além das alterações morfológicas típicas do hemograma e mielograma, outros exames se fazem necessários: dosagem de cobalamina sérica, dosagem de folato sérico e/ou eritrocitário, dosagem de metilmalonato urinário (aumentado na deficiência de vitamina B₁₂), dosagem de homocisteína. O teste de Schilling é útil no diagnóstico de anemia perniciosa, entretanto é um teste em desuso por utilizar material radioativo (VALDEZ, BENETTI e SÁNCHEZ, 2008).

Muito importante definir o defeito vitamínico que causa a anemia megaloblástica, uma vez que a administração de vitamina B₁₂ em pacientes com deficiência de ácido fólico pode corrigir parcialmente as alterações megaloblásticas e inversamente, a administração de ácido fólico em pacientes com deficiência de cobalamina induz a melhoria hematológica, mas o quadro neurológico pode se agravar (NAVARRO e PAZ, 2006).

3.7 O HEMOGRAMA

De acordo com (HENRY, 2008), a anemia megaloblástica é descrita como uma anemia macrocítica e normocrômica devido no eritrograma os valores de VCM ser elevado, HCM e CHCM serem normais, RDW aumentado e os reticulócitos diminuídos. No leucograma observa-se a presença de neutrófilos hipersegmentados diferenciando da anemia macrocítica não megaloblástica. A hipersegmentação dos neutrófilos é o sinal mais precoce da disfunção da granulopoese, aparecendo mesmo antes da macrocitose e da anemia e persistindo por dias ou semanas após início do tratamento.

O esfregaço sanguíneo apresenta alterações eritrocitárias como macro-ovalócitos, e graus extremos de anisocitose e poiquilocitose com esquistócitos, dacriócitos, corpúsculos de Howell-Jolly, anel de Cabot, eritroblastos e até megaloblastos, conforme o grau da anemia. No hemograma há pancitopenia decorrente da concentração diminuída de hemácias, leucócitos e plaquetas sendo que com a cronicidade da doença aumenta-se a gravidade da anemia megaloblástica. A FIG. 2 apresenta o esfregaço sanguíneo de um paciente com anemia megaloblástica.

A anisocitose é medida através do RDW (*Red Cell Distribution Width*), e o valor

superior a 15% indica que a morfologia da população eritrocitária é heterogênea, ou seja, o tamanho dos eritrócitos é diferente (NAOUM, 2008). Os reticulócitos estão diminuídos na anemia megaloblástica significando problemas na produção da linhagem eritróide, conseqüentemente a quantidade de hemoglobina também (GROTTO, 2010).

Nos casos graves, a concentração de hemoglobina está habitualmente abaixo de 7 – 8g/dL, o hematócrito inferior a 25%, o número de eritrócitos entre 1,8 a 2,0 x 10⁶/μL e o VCM nos casos graves atinge de 110 a 170fL. Nos casos de anemia leve ou moderada a concentração de hemoglobina está entre 8 – 10g/dL, o hematócrito acima de 25%, o número de eritrócitos entre 2,5 a 3,8 x 10⁶/μL e o VCM na faixa de 110 fL (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

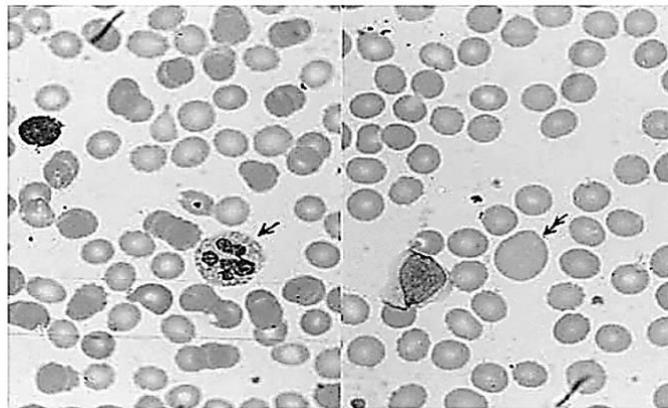


Figura 2. – Em esfregaço de sangue periférico, observa-se macroovalócitos (duas setas) com anisocitose acentuada e hipersegmentação dos neutrófilos (uma seta). Fonte: MOTA et al., 1996.

3.8 O MIELOGRAMA

Esse exame torna-se desnecessário se o caso é típico. Ele vai confirmar as alterações megaloblásticas. O quadro citológico medular é muito característico e quando a punção é realizada precocemente, antes do uso de medicamentos com vitamina B₁₂ ou ácido fólico, o diagnóstico de anemia megaloblástica pode ser confirmado com segurança (BARRIOS e RAMÍREZ, 2009; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

Na medula óssea observa-se intensa hiperplasia, com acentuada hiperplasia da linhagem eritróide que é composta por megaloblastos, diminuição do número de precursores maduros da série branca, diminuição dos megacariócitos, que se apresentam mais basofílicos

e hiperlobulados. Além disso, há grandes quantidades de aberrações citológicas, como megaloblastos gigantes ou com núcleos polilobulados, binucleados, contendo múltiplos micronúcleos, pontes citoplasmáticas e nucleares, cariorréxis. A FIG. 3 apresenta o esfregaço de medula óssea de um paciente com anemia megaloblástica. Na série branca as alterações são mais evidentes nas fases tardias da maturação e então observa-se presença de mielócitos emetamielócitos de volume aumentado, com núcleo gigante (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI,2001).

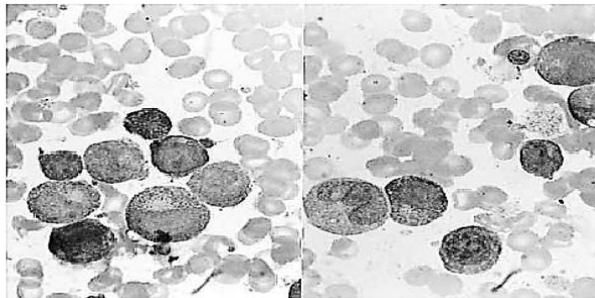


Figura 3. – Em esfregaço de medula óssea, observar hiper celularidade com hiperplasia eritróide e eritropoiese megaloblástica. Série branca com células hipergranuladas, apresentando aumento de volume. Fonte: MOTA *et al.*, 1996.

3.9 DOSAGEM DE VITAMINA B₁₂ SÉRICA

A dosagem de vitamina B₁₂ sérica é o teste mais utilizado para diagnosticar deficiência de vitamina B₁₂, tem menor custo e ser mais conhecido. Os níveis de vitamina B₁₂ séricos são considerados baixos quando sua concentração é inferior a 200pg/mL (GARAY, 2006). Entretanto, esse exame apresenta limitações de sensibilidade e muitas controvérsias sobre sua especificidade.

A dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico, são exames que confirmam o diagnóstico, pois indivíduos com deficiência de vitamina B₁₂ têm na maioria dos casos níveis plasmáticos elevados de homocisteína e ácido metilmalônico. A acurácia destes métodos tem aumentado seu uso, pois a alteração dos metabólitos antecede a diminuição sérica das vitaminas, sendo atualmente considerado o “padrão-ouro” para o diagnóstico da deficiência de vitamina B₁₂ (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

PANIZ e colaboradores (2005) relataram que o método mais sensível de triagem para deficiência de vitamina B₁₂ é a medição da concentração no soro de ácido metilmalônico e

homocisteína, pois eles aumentam logo no início da deficiência de cobalamina, uma vez que a vitamina B12 é utilizada como co-fator na conversão de ácido metilmalônico em succinil-CoA e também juntamente com o ácido fólico atua como co-fator na conversão de homocisteína em metionina. O desenvolvimento de ensaios específicos de ácido metilmalônico diferencia a deficiência de folato da vitamina B12, pois o ácido metilmalônico só aumenta na anemia por carência de vitamina B12.

Uma associação de ácido metilmalônico e homocisteína poderia ser útil devido à possibilidade de diferenciação entre deficiência de vitamina B₁₂ e deficiência de folatos. Ambos os metabólitos estão aumentados em cerca de 95% dos casos de deficiência de vitamina B₁₂, enquanto o aumento de homocisteína (sem aumento de ácido metilmalônico) ocorre em 91% na deficiência de folatos. A normalização da homocisteína após tratamento é particularmente importante, pois seu aumento é um fator independente de risco para trombose e arteriosclerose (GARY, 2006; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

A deficiência de vitamina B₁₂ ocorre quando níveis de ácido metilmalônico estão superiores a 0,4 μmol/L no soro, ou maiores que 3,2 mmol/mol de creatinina na urina para adultos e superiores a 20- 23 mmol/mol creatinina em crianças (GARY, 2006).

Cabe ressaltar, que quando o diagnóstico pode ser firmado com base nos testes de rotinas, não há indicação da pesquisa destes metabólitos, tendo em vista também o custo dos mesmos (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

Vale ressaltar que é importante que o diagnóstico diferencial entre vitamina B₁₂ e folato seja estabelecido. Não havendo esta possibilidade alguns autores afirmam que se pode ser feito o ensaio terapêutico de deficiência de vitamina B12 e/ou de ácido fólico para auxiliar no diagnóstico de anemia megaloblástica. No ensaio terapêutico de deficiência de vitamina B12 é administrada uma dose parenteral de vitamina B₁₂ (10 μg/dia) onde a resposta hematológica ótima indica deficiência e consiste em produção de reticulócitos normalmente no terceiro ou quarto dia após a dose de cobalamina. Caso não haja resposta, deve-se passar à fase seguinte que é a administração de ácido fólico, 2,5 mg/dia por via oral, repetindo-se a avaliação hematológica após cinco a oito dias. Caso ainda não haja resposta, proceder à investigação mais especializada.

3.10 DOSAGEM DE FOLATO SÉRICO E FOLATO ERITROCITÁRIO

Na deficiência de folatos, tanto o folato sérico quanto o eritrocitário estão diminuídos, enquanto os níveis de vitamina B₁₂ estão normais ou aumentados. O folato eritrocitário é mais acurado na avaliação dos depósitos de folatos, porque não sofre influência de medicamentos ou dieta, mas tem caído em desuso, pois seus níveis também caem em deficiências graves de vitamina B₁₂, o que torna mais difícil interpretar este teste diagnóstico diferencial das anemias megaloblásticas, e também por sofrer influência de transfusões recentes (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

Para se chegar ao diagnóstico da deficiência de folato se faz necessário demonstrar baixos níveis de folato no sangue, inferiores a 4 ng/mL. Os níveis de folato são muito sensíveis às mudanças na dieta podendo normalizar apenas 24 horas depois de iniciar uma dieta normal. Assim, a mensuração do folato sérico também deve ser analisada com cautela e o resultado isoladamente não deve orientar o tratamento porque pode apresentar dados falso-positivos ou falso-negativos (GARAY, 2006).

3.11 O DIAGNÓSTICO DA ANEMIA PERNICIOSA

O diagnóstico de anemia perniciosa implica presença de anemia megaloblástica por carência de vitamina B₁₂ associada à gastrite atrófica e deficiência de fator intrínseco. Um diagnóstico precoce, evita danos neurológicos que são irreversíveis (LAHNER e ANNIBALE et al., 2009; PAULINO et al., 2008).

Uma forma mais direta e simples, atualmente, de identificar a anemia perniciosa é a realização de endoscopia gástrica com biópsia nos pacientes em que se identifica uma anemia megaloblástica com baixos níveis de vitamina B₁₂ e 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 (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

A pesquisa de anticorpos anti-fator intrínseco e anti-célula parietal, e a ausência de produção de ácido clorídrico pelo estômago após estímulo máximo (acloridria) contribuem para confirmar o diagnóstico (LAHNER e ANNIBALE et al., 2009; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

Observa-se um aumento da proporção de casos em que os sintomas iniciais são neurológicos, desacompanhados de alterações hematológicas, em cerca de um terço dos casos

com deficiência de vitamina B₁₂, talvez devido ao uso abusivo de suplementos vitamínicos contendo ácido fólico e dessa maneira mascarando a verdadeira deficiência de vitamina B₁₂ (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

3.12 O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O 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 (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

3.13 TRATAMENTO DA CARÊNCIA DE VITAMINA B₁₂

O tratamento depende da causa da anemia por deficiência de vitamina B₁₂. 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 (NAVARRO e PAZ, 2006; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

Estão disponíveis vários esquemas terapêuticos para recompor os depósitos e suprir as necessidades. Por exemplo, 1mg diariamente por via intramuscular nas duas primeiras semanas de tratamento, seguida de 1mg por semana até a normalidade do quadro hematológico e a seguir uma injeção mensal de 1mg. Em casos de anemia perniciosa, o tratamento com doses mensais de 1mg de cobalamina deve ser mantido pelo resto da vida do indivíduo (KAWANISHI e ZANUSSO, 2010; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

As pessoas com anemia devido a uma falta de vitamina B₁₂ na dieta podem ter que tomar suplementos vitamínicos e seguir uma dieta mais balanceada. O tratamento pode começar com injeções de vitamina B₁₂.

A anemia causada por má digestão e absorção é tratada com injeções de vitamina B₁₂ até que a doença melhore. Essas injeções são aplicadas todos os dias inicialmente, depois semanalmente e depois uma vez por mês. Muitas pessoas precisam dessas injeções mensais pelo resto da vida. As injeções podem não ser mais necessárias após o tratamento adequado

da doença de Crohn, doença celíaca ou do alcoolismo.

3.13 TRATAMENTO DA CARÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO

O *déficit* de folato é tratado com ácido fólico via oral na dose de 1 a 5 mg por dia até a correção da anemia, sempre procurando resolver a causa básica (GARAY, 2006). Nos casos agudos de anemia megaloblástica, a reposição deve ser feita em associação à cobalamina antes de ser feito um diagnóstico preciso da doença. Além da suplementação farmacológica, a correção da dieta também é muito importante, aumentando a ingestão de verduras e enfatizando a cocção não exagerada dos alimentos (NAVARRO e PAZ, 2006; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001; ZÚÑIGA et. al., 2008).

Antes de iniciar o tratamento deve-se assegurar a existência de níveis adequados de vitamina B₁₂, e em caso de deficiência, deve-se realizar a administração conjunta de ambas as substâncias, uma vez que o tratamento exclusivamente com ácido fólico em pacientes com deficiência de vitamina B₁₂ pode levar a um agravamento das manifestações neurológicas (NAVARRO e PAZ, 2006; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

3.14 RESPOSTA AO TRATAMENTO

Acontece em 48 horas, com o restabelecimento da hematopoese normal. A eficácia do tratamento é controlada pela contagem do número de reticulócitos que atinge seu valor máximo no 10º dia após a primeira dose e sua elevação é proporcional ao grau da anemia. O início da recuperação da hemoglobina e do hematócrito acontece em quatro a sete dias e a hemoglobina deve atingir o seu valor normal em cerca de um mês. Se isto não ocorrer, investigar a associação da anemia megaloblástica com outras doenças que cursam com anemia hipocrômica (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

A quantidade de neutrófilos normaliza em uma semana, enquanto a hipersegmentação dos neutrófilos desaparece gradualmente e normalmente não é observada após duas semanas. A contagem de plaquetas normaliza em até uma semana e pode aparecer trombocitose transitória. Os metabólitos diminuem na primeira semana (BARRIOS e RAMÍREZ, 2009; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

Na anemia perniciosa o tratamento corrige por completo as alterações hematológicas, mas não as alterações neurológicas (que podem persistir ou não). Os sintomas neurológicos devem melhorar nos primeiros seis meses e no máximo em 18 meses. Depois disto, pouca melhora é evidenciada. Quanto maior o tempo da instalação destes sintomas, maior a probabilidade deles serem irreversíveis (BARRIOS e RAMÍREZ, 2009; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

3.15 MEDIDAS PREVENTIVAS

As necessidades de folato variam conforme a idade, sexo, estado fisiológico (gravidez e lactação). Gestantes, nutrizes, lactentes idosos são considerados grupo de risco para deficiência de ácido fólico (RAMOS, MAGNONI e CUKIER, 2001; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

Mulheres em idade fértil devem consumir 400mg de ácido fólico por dia. Para gestantes o aumento da necessidade é associado com o rápido crescimento de estruturas maternas e o crescimento e desenvolvimento celular do feto. A recomendação de 600µg foi considerada suficiente para manter os níveis séricos de folato considerando a excreção urinária. Para mulheres que já tiveram uma criança com defeito de fechamento do tubo neural a dose recomendada é de 4000mg, começando um mês antes da concepção até o terceiro mês da gestação (NASSER et. al., 2005).

Os idosos são candidatos à suplementação de ácido fólico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂, já que possuem maior predisposição para situações de gastrite atrófica e hipocloridria, com diminuição na absorção de folatos e cobalamina, dependentes de meio ácido (RAMOS, MAGNONI e CUKIER, 2001).

Uma dieta insuficiente é uma das causas mais frequentes da deficiência de ácido fólico e, por vezes, está associada a condições que aumentam as necessidades diárias deste nutriente. Os folatos são encontrados abundantemente nos espinafres, ervilhas, repolho, feijão, abacate, laranjas, nozes e amêndoas. Também em cereais, legumes e algumas vísceras animais como o fígado. Os alimentos devem ser consumidos, preferencialmente, frescos ou crus. A deficiência de vitamina B₁₂ de origem alimentar não é muito frequente, uma vez que ocorre apenas em vegetarianos estritos depois de muitos anos sem ingerir alimento de origem animal. Mas o conhecimento dos alimentos ricos em vitamina B₁₂ é muito importante devido a deficiência

desta vitamina em recém-nascidos e na infância, uma vez que a mãe faz uso de dietas vegetarianas. Os alimentos mais ricos em vitamina B₁₂ são as vísceras de origem animal (rim, fígado e coração) e ostras, e em quantidade moderada o leite em pó desnatado, alguns peixes e mariscos (caranguejos, salmão e sardinha) e gema de ovo (NAVARRO e PAZ, 2006; ZAGO, FALCÃO e PASQUINI, 2001).

Se faz necessário conscientizar a população sobre a importância destes nutrientes, uma vez que a carência dos mesmos pode levar a situações irreversíveis. A inclusão de uma maior quantidade de vitamina na alimentação auxilia na prevenção eficaz e pode reduzir riscos (NASSER et al., 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A anemia é o distúrbio hematológico mais frequente na população, sendo assim considerada um problema de saúde pública. Está associada a inúmeras causas, entre elas às carências nutricionais, que levam à deficiência dos fatores essenciais para a produção dos eritrócitos como a vitamina B₁₂ e o ácido fólico. A carência de vitamina B₁₂ e/ou ácido fólico desenvolvem a anemia megaloblástica. As causas são muito complexas, pois vários fatores estão envolvidos e o metabolismo do ácido fólico depende da presença de vitamina B₁₂, onde a falta desta vitamina pode acabar desenvolvendo a deficiência de ácido fólico. A anemia megaloblástica é desenvolvida por uma falha na maturação do material genético celular, sua gravidade está no desenvolvimento de quadros de anemia acentuada além de pancitopenia severa.

Diante disso, o diagnóstico precoce da anemia megaloblástica principalmente pela deficiência de cobalamina é de grande importância, onde os exames mais indicados seriam o hemograma, a concentração do nível sérico de vitamina B₁₂ e análise de concentração no soro de ácido metilmalônico e homocisteína. Sendo diagnosticada a anemia deve ser tratada com doses diárias de vitamina B₁₂ e ácido fólico de acordo com o tratamento prescrito pelo médico, dependendo da etiologia da anemia.

É necessário a conscientização da população com informações sobre uma alimentação correta, pois a maioria das pessoas não tem conhecimento de que a carência da vitamina B₁₂ e do ácido fólico, podem levar a situações irreversíveis.

O biomédico, sendo um profissional com formação multidisciplinar, atuando em

várias áreas da saúde, participando da realização de exames trabalhando com bom controle de qualidade, deve ser detentor de conhecimentos suficientes para dialogar com o clínico, quando necessário, auxiliando assim no diagnóstico e acompanhamento do paciente. O profissional biomédico pós-graduado em uma área de sua escolha, por exemplo, em Hematologia Clínica, está ainda mais qualificado, sendo na maioria dos casos, responsável pelo setor no laboratório. Em permanente educação continuada, o biomédico poderá se destacar entre os colegas, realizando conferências e palestras nos congressos e encontros desses profissionais e ser professor em universidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AFMAN, L. A. et al. Reduced vitamin B12 binding by transcobalamin II increases the risk of neural tube defects. *Q J Med*, v. 94, n. 3, p. 159-66, 2001.

2. ALAN F. LICHTIN, MD, Associate Professor, Cleveland clinic lerner College of Medicine; Staff Hematologist-Oncologist, Cleveland Clinic, 2001

3. ALLEN, R. H.; MAJERUS, P. W. Isolation of vitamin B12-binding proteins using affinity chromatography. III. Purification and properties of human plasma transcobalamin II. *J Biol Chem*, v. 247, n. 23, p. 7709-17, 1972.

4. BANERJEE, R. V.; MATTHEWS, R. G. Cobalamin: dependent methionine synthase. *FASEB*, v. 4, n. 5, p. 1450-9, 1990.

5. BARRIOS, M. F. et al. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiência. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, v. 15, n. 3, p. 159-74, 1999.

6. BENHAYOUN, S. et al. Method for the direct specific measurement of vitamin B12 bound to transcobalamin II in plasma. *Acta Haematol*, v. 89, n. 4, p. 195-9, 1991.

8. BOSS, G. R. Cobalamin inactivation decreases purine and methionine synthesis in cultured lymphoblasts. *J Clin Invest*, v. 76, n. 1, p. 213-8, 1985.

9. BRADSTOCK, K.F, GOTTLIEB, D.J. Interaction of acute leukemia cells with the bone marrow microenvironment: implications for control of minimal residual disease. *Leuk.*

Lymphoma Res. 1995; 18:1-16.

10. CANÇADO, R. D. Mieloma múltiplo e anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Campinas, v.29, n.1, p.67-76, 2007.

11. CARMEL, R. Mild transcobalamin I (haptocorrin) deficiency and low serum cobalamin concentrations. *Clin Chem*, v. 49, n. 8, p. 1367-74, 2003.

12. CARMEL, R. et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, p. 62-81, 2003.

13. CLARKE, R. et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr*, v. 77, n. 5, p. 1241-7, 2003.

14. COLE, D. E. C.; LANGMAN, L. J. Homocysteine: cholesterol of the 90s? *Clin Chim Acta*, v. 286, n. 1-2, p. 63-80, 1999.

15. COOPER, B. A.; ROSENBLATT, D. S.; WHITEHEAD, V. M. Megaloblastic anemia. In: NATHAN, D. G.; OSKI, F. A. *Hematology of infancy and childhood*. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993. p. 69.

16. DE PAZ, R.; HERNÁNDEZ-NAVARRO, F. Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa. **Nutrición Hospitalaria**. Madrid, v. 20, p. 433-435, 2005.

17. DEROSI SS, RAGHAVENDRA S. Anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(2):131-41.

19. DEXTER, T.M., Testa, N.G. In vitro methods in haemopoiesis and lymphopoiesis. *J. Immunol. Methods* 1980; 38: 177-190.

20. ENGLAND, J. M.; LINNELL, J. C. Problems with the serum vitamin B12 assay. *The Lancet*, v. 316, n. 8203, p. 1072-4, 1980.

21. FAILACE, R. R.; FERNANDES, F. B.; FAILACE, R. Hemograma: manual de interpretação. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. p.424

22. FAIRBANKS, V. F.; KLEE, G. G. Aspectos bioquímicos da hematologia. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. Tietz: fundamentos de química clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. Cap. 36, p. 699-703.
23. FERNÁNDEZ, M. MINGUEL, J.J. The role of collagen in hematopoiesis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1996; 29:1201-1207.
24. FINKELSTEIN, J. D. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*, v. 1, n. 5, p.228-37, 1990.
25. GABRIEL, S. A. et al. Homocisteína como fator de risco para doenças cardiovasculares. *Rev Fac Ciên Med Sorocaba*, v. 7, n. 1, p. 11.
26. GARAY, J. B. Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. **Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud**. Madrid, v. 30, p. 67-75, 2006.
27. GARCIA L.Y.C., MOTA A.C.A., FILHO V.O., VAZ F.A.C. Anemias carenciais na infância. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 20, p. 112-125, 1998.
28. GILLHAM, B.; PAPACHRISTODOULOU, D. K.; THOMAS, J. H. Wills': biochemical basis of medicine. 3. ed. Oxford: Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1997. Cap.22, p. 196-202. -4, 2005.
29. GOODNOUGH L T, NEMETHE., GANZT. Detection, evaluation, and management of iron restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754-61.
30. GROTTTO, H. Z. W. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia**.
31. HENRY, J. B. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 2. ed. São Paulo: Manole Ltda, 1999. Cap. 26, p. 621-5.
32. HENRY, J. B. Diagnósticos Clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 20. ed. São Paulo: Manole, 2008. 632 p.
33. HERRMANN, W. et al. Total homocysteine, vitamin B (12), and total antioxidant status in

vegetarians. Clin Chem, v. 47, n. 6, p. 1094-101, 2001.

34. HERRMANN, W.; GEISEL, J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. Clin Chim Acta, v. 326, n. 1-2, p. 47- 59, 2002.

35. HOFFBRAND, A. V.; JACKSON, B. F. A. Correction of the DNA synthesis defect in vitamin B12 deficiency by tetrahydrofolate: evidence in favour of the methyl-folate trap hypothesis as the cause of megaloblastic anaemia in vitamin B12 deficiency. Br J Haematol, v.83, n. 4, p. 643-7, 1993.

36. HOFFER, L. J. Homocysteine remethylation and trans-sulfuration. Metabolism, v. 53, n.11, p. 1480-3, 2004.

37. HOLCOMB SS. Anemia: Pointing the way to a deeper problem., 2001. Medline Plus Medical Encyclopedia. Anemia 31(7) p.36–42.

38. HOLTSMANN, H., RESCH, K. Cytokines. Naturwissenschaften 1995; 82:178-187. 7. Alan E. Lichtin, MD, Associate Professor, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine; Staff Hematologist-Oncologist, Cleveland Clinic.

39. KAWANISHI, G.; ZANUSSO, G. Desenvolvimento da anemia megaloblástica ed diagnóstico laboratorial. **UNINGÁ Review**. Nova Esperança, v. 5, n. 4, p. 58-66, out. 2010.

40. KLEE, G. G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B (12) and folate. Clin Chem, v. 46, n. 8 (pt2), p. 1277-83, 2000.

41. LAHNER, E.; ANNIBALE, B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. **World Journal of Gastroenterology**. Roma, 15(41), p. 5121 – 5128, 2009.

42. LORENZI, T. F. **Manual de hematologia:** propedêutica e clínica. Rio de Janeiro: MEDSI, 1992. 655 p.

43. LEE, G. R. (Org.). Wintrobe: Hematologia clínica. v. 1. São Paulo: Manole Ltda, 1998. Cap. 24, p. 818-54.

44. LOIKAS, S. et al. RIA for serum holo-transcobalamin: method evaluation in the clinical

laboratory and reference interval. *Clin Chem*, v. 49, n. 3, p. 455-62, 2003.249. BARRIOS, M. F. et al. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiência. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, v. 15, n. 3, p. 159-74, 1999.

45. LORENZI, T. F. *Manual de hematologia: propedêutica e clínica*. Rio de Janeiro: MEDSI,1992.

46. MAIA NG, DOSSANTOS LA, COLETTA RD, MENDES PH, BONA PR, MAIA LB et al. Facial features of patients with sickle cell anemia. *Angle Orthod*. 2011;81(1):115-20

47. MCDONALD, S.D; FERGUSON, S.; TAM. L; LOUGHEED. J; WALER, M. C. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**. Canada: v.25, n.2, p. 115–121, 2003. MELERE, C. **Índice de Alimentação Saudável**: proposta de adaptação para uso em gestantes brasileiras. Porto Alegre, 2010. 117f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

48. MORETTI, R. et al. Vitamin B12 and folate depletion in cognition: a review. *Neurol India*, v. 52, n. 3, p. 310-8, 2004.

49. MORRIS, M. S. et al. Elevated serum methylmalonic acid concentrations are common among elderly americans. *J Nutr*, v. 132, n. 9, p. 2799-803, 2002.

50. NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. **Hematologia Laboratorial**: eritrócitos. 2 ed. São Paulo: Academia de Ciência e Tecnologia, 2008. 110 p.

51. NASSER, C.; NOBRE, C.; MESQUITA, S.; RUIZ, J.; REIS, H; PROUVOT, L.; YACUBIAN, E. Semana da Conscientização Sobre a Importância do Ácido Fólico. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**. São Paulo, v.4, n. 11, p. 199 – 203, out. 2005.

52. NAVARRO, F.; PAZ, R. Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa. **Revista Nutrición Hospitalaria**. Madrid, v. 6, n. 20, p. 433 – 435, 2005.

53. NETO, F. T. **Nutrição clínica**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A., 2003. 519 p.

54. OBEID, R. et al. Cobalamin status (holo-transcobalamin, methylmalonic acid) and folate as determinants of homocysteine concentration. *Clin Chem*, v. 48, n. 11, p. 2064-5, 2002.

55.PARISHA SR, FLECKNOE-BROWN SC, ALLENKJ, GIBSONPR, McMAHONLP, OLYNYK JK et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010;193(9):525-32

56.PAULINO, E.; MELO, A.; CARDOSO, M; SCHIAVON, L; NARCISO, J.; BUZZOLETE, F. Improvement of dementia and peripheral neuropathy with parenteral vitamin B12. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.** São Paulo, v. 6, n. 3, p. 123-124, 2008.

57.PONTES HA, NETO NC, FERREIRA KB, FONSECA FP, VALLINOTO GM, PONTE FS et al. Oral manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. *J Can Dent Assoc.* 2009;75(7):533-7.

58.RAMAKRISHNA Y. Dental considerations in the management of children suffering from sickle cell disease: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007;25(3):140- 3.

59. SACHS, L. The adventures of a biologist: prenatal diagnosis, hematopoiesis, leukemia, carcinogenesis and tumor suppression. *Adv. Cancer Res.* 1995; 66: 1-40.5. SILVA, P. *Farmacologia.* 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

60. SNOW, C. F. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med,* v. 159, n. 12, p. 1289-98, 1999.

61.SORIANO AC, GIL MONTOYA JA, LÓPEZ-GONZÁLEZ GARRIDO J DE D. Thalassemias and their dental implications. *Med Oral.* 2002;7(1):36-40, 41-5.

62.SOUZA, A. I.; FILHO M. B. Diagnóstico e tratamento das anemias carenciais na gestação: consensos e controvérsias. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.** Boa Vista, v.3, n.4, p. 473-479, 2003.

63. TAVASSOLI, M. MARROW adipose cells and hemapoiesis: an interpretative review. *Exp. Hematol.* 1984; 12:139-146.

64.VALDEZ, J. G. R.; BENETTI, C. E. S.; SÁNCHEZ, C. L. Anemia megaloblástica. **Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.** Corrientes, n.177, p. 17-21, 2008.

65.YOUNGSTER I, ARCAVI L, SCHECHMASTER R, AKAYZEN Y, POPLISKI H,

SHINOMONOV J et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidencebased review. *Drug Saf.* 2010;33(9):713-26.

66. ZAGO, M. A.; MALVEZZI, M. Deficiência de vitamina B12 e de folatos: anemias megaloblásticas. In: FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Hematologia: fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu, 2001. Cap. 21, p. 195-210.

67. ZAGO, M.A; MALVEZI, M, Deficiências de vitamina B12 e de folato: anemias megaloblásticas. In: ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. (Org.). **Hematologia: fundamentos e Prática.** 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2001. cap.21, p. 1081.