

# A ANEMIA MEGALOBLÁSTICA E SEUS EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS

Lílian Silva Mateó de Sá\*

## Resumo

As anemias megaloblásticas são ocasionadas por inúmeros defeitos na síntese do DNA, ocasionando, assim, um conjunto comum de anormalidades hematológicas do sangue periférico e da medula óssea. Os principais acometidos são gestantes, lactentes, crianças abaixo da linha de pobreza, idosos e indivíduos com deficiência de fator intrínseco. Nesta perspectiva, verifica-se a importância do conhecimento sobre a anemia megaloblástica. Para atender tal demanda, este artigo tem por objetivo reunir informações sobre como a anemia megaloblástica se instala, abordando ainda os aspectos clínicos, suas causas, bem como seu diagnóstico, tratamento e prevenção. Para tal, foi realizado levantamento bibliográfico. Nota-se a importância do diagnóstico precoce e do tratamento dessa anemia, uma vez que, se não tratada, a deficiência crônica da vitamina B12 pode conduzir, além das alterações hematológicas, a manifestações digestivas, cardiovasculares e neuropsiquiátricas irreversíveis. A falta dessa vitamina pode ainda levar a uma deficiência de ácido fólico, que, por sua vez, tem papel fundamental no processo da multiplicação celular, desenvolvendo, portanto, um quadro de anemia além de pancitopenia.

**Palavras-chave:** Anemia Megaloblástica. Vitamina B12. Vitamina B9. Cobalamina.

## 1. Introdução

As anemias megaloblásticas são ocasionadas por inúmeros defeitos na síntese do DNA ocasionando, assim, um conjunto comum de anormalidades hematológicas do sangue periférico e da medula óssea. Para a 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. Quando há alguma

deficiência de um destes fatores, as hemácias não conseguem produzir DNA, prejudicando a maturação nuclear (a hemácia em formação possui núcleo) (OLIVEIRA, 2009).

Segundo Rocha (2012), a vitamina B12 é sintetizada por bactérias e estão presentes em, praticamente, todas as formas de tecidos animais, os quais adquirem a vitamina B12 indiretamente a partir das bactérias. Seu nível mais alto encontra-se no fígado.

---

\* Biomédica Citogeneticista. Especialista em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial pela Atualiza Cursos. E-mail: [lilianmate8crbm\\_ssa@hotmail.com](mailto:lilianmate8crbm_ssa@hotmail.com)

do de animais, com 50% dos estoques corporais encontrados neste órgão, e não podem adquiridos através de hortaliças e frutas.

Várias horas são necessárias para a absorção da vitamina B12. O fator intrínseco (FI) não é absorvido pelo intestino, sendo expelido sem transformação. A vitamina B12, absorvida no íleo terminal, é, então, ligada à Tc II (Transcobalamina 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, relatam Paniz et al. (2005).

Em países industrializados, foram feitos estudos sobre a vitamina B12, os quais apontaram uma prevalência da deficiência de vitamina B12 na população geral próxima a 20% (5%-60%, conforme a definição de deficiência de vitamina usada no estudo). Já em países em desenvolvimento, foi verificada alta deficiência de vitamina B12 em gestantes, lactantes e crianças em período de amamentação. Além disso, estudos com crianças maiores, não lactentes, demonstraram que 33%-52% dos indivíduos deste grupo apresentavam baixos níveis plasmáticos de vitamina B12, finalizam Paniz et al. (2005).

A anemia megaloblástica pode apresentar, no hemograma e na leitura de lâmina em microscopia, como resultado, uma macrocitose, muitas vezes, acompanhada de uma hipocromia, além da hipersegmentação dos neutrófilos. Um desequilíbrio no crescimento das células que gera a expressão da própria anemia. O aumento da Homocisteína e a diminuição das quantificações séricas de cobalamina e ácido fólico também são diagnóstico da doença, explicam Alegre et al. (2009).

As causas dessa doença estão associadas a dietas inadequadas, perdas excessivas, má absorção e outras causas, como o alcoolismo e hepatopatias. Nas causas congênitas, podem ser por Acidúria orótica, Síndrome de Lesch-Nyham e anemia diseritropoética, enquanto nas adquiridas por drogas estão os contraceptivos, Fenintoína, Fenobarbital, Hidro-

xiureia, Primidona, Aciclovir, entre outras (LOUREIRO, 2007).

Em crianças, praticamente, só ocorre por raríssimos defeitos genéticos e já nos adultos é muito raro, a sua incidência aumenta a partir da meia idade até a velhice. A dosagem do exame de vitamina B12 está se tornando um componente indispensável da revisão médica dos pacientes idosos e, com isso, vem apresentando uma prevalência de 2 a 3% aos 60 anos e aumento com o decorrer da idade (FAILACE et al., 2015).

Na gravidez, os riscos de malformações fetais aumentam com a deficiência da vitamina B12, ocasionando defeitos no tubo neural e constituindo-se uma das mais comuns alterações congênitas. Logo, é importante a identificação da deficiência da vitamina B12, pois o tratamento inapropriado com ácido fólico (vitamina B9), que corrige os sinais hematológicos, acaba por mascarar a deficiência da vitamina B12, proporcionando o desenvolvimento de sintomas neurológicos através de provável aceleração da desmielinização neuronal que ocasiona danos neurológicos, relatam Paniz et al. (2005).

A anemia megaloblástica é considerada como um sinal de doença e que deve ser investigada. Sua confirmação em exames laboratoriais tem como características em lâmina uma macrocitose (VCM > 110), ovalócitos, neutrófilos hipersegmentados, pontilhado basofílico, corpúsculo de Howell Jolly, Anel de Cabot, além de leucopenia e plaquetopenia (LOUREIRO, 2007).

Quando a doença é diagnosticada precocemente, o paciente não desenvolve as complicações. O Hemocentro da Unicamp recebe, em média, dez pacientes por mês em estado gravíssimo, magérrimos, com níveis baixíssimos de hemoglobina, com graves distúrbios neurológicos, incapacitados de andar e controlar esfínteres, relata a hematologista Sara Saad em entrevista ao Jornal Unicamp (2006).

Segundo Henry (2012), a prevalência real da deficiência de cobalamina na população geral é desconhecida, porém, aumenta com a idade. Aproximadamente,

madamente 15% dos adultos com mais de 65 anos apresentam achados laboratoriais de deficiência da vitamina B12.

Segundo a hematologista Sara Saad, uma campanha nacional para conscientização populacional sobre a gravidade da anemia megaloblástica seria importante, assim como ocorreu com a anemia ferropriva, na década de 1960, no Brasil. Ela enfatiza os riscos sobre a redução dessa vitamina no organismo. É preciso uma mobilização para que o País produza e disponibilize, nas farmácias básicas, medicamentos baratos para o tratamento, finaliza a hematologista Sara Saad em entrevista ao Jornal Unicamp (2006).

## 2. Metodologia

Este estudo fará uma revisão bibliográfica descritiva, com abordagem qualitativa, sobre os efeitos fisiopatológicos da anemia megaloblástica, em que descreve as características de determinadas populações ou fenômenos, segundo Gil (2008).

Foram utilizados 07 artigos, 04 livros, além de imagens, publicação de jornal, manual de congresso e de curso publicados durante o período de 2005 a 2015. Os descritores utilizados para as buscas dos materiais foram: Anemias, Anemia megaloblástica, Vitamina B12, Deficiência da vitamina B12.

O material utilizado foi de língua portuguesa e, como critérios de inclusão, artigos e estudos referentes à anemia megaloblásticas, publicados a partir de 2005, inclusive. O critério de exclusão determinante englobou artigos com publicação anterior a 2005.

## 3. Resultados e Discussão

A anemia megaloblástica tem como característica o aumento de todas as células do corpo que proliferam rapidamente, incluindo células da medula óssea. A principal anormalidade é a diminuição da capacidade de síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA). As células apresentam uma fase de re-

posou mitótico prolongada e um bloqueio precoce da mitose, relata Henry (2012).

Na falta da vitamina B12 ou ácido fólico, não há a síntese de timina e, com isso, os cromossomos não se duplicam, não havendo, assim, a divisão celular. As hemácias, como já possuem tempo médio de sobrevivência, serão retiradas, porém, não ocorrerá a sua reposição. A anemia ocorre com o déficit de vitamina B12 e ácido fólico (LOUREIRO, 2007).

A deficiência da vitamina B12 pode gerar gastrite desencadeada por diferentes mecanismos. Um deles é de origem imunológica e o outro, de origem bacteriana. A diferença é que, na de origem imunológica, o doente destrói suas próprias células do estômago, fenômeno muito comum em mulheres acima de 25 anos e também em idosos associados a doenças da tireoide e ao vitiligo. Já de origem bacteriana, que é responsável pelas úlceras e gastrites em homens e mulheres de qualquer faixa etária, é a bactéria *Helicobacter pylori* (H.pylori); pode ser diagnosticada por endoscopia e seu tratamento é feito com antibiótico. Sem essa providência, a gastrite torna-se uma lesão que, no prazo de cinco a dez anos, pode comprometer a eficiência da absorção de vitamina B12, explica a hematologista Sara Saad em entrevista ao Jornal Unicamp (2006).

As manifestações clínicas dessa deficiência são polimórficas, variando de estados mais suaves até condições severas. Essa desordem, classificada como anemia megaloblástica, está associada a sintomas neurológicos com frequente aparecimento da tríade: fraqueza, glossite e parestesias. Alguns achados em lâminas são a presença de macroovalócitos, neutrófilos hipersegmentados, além de plaquetopenia. No estudo da medula óssea, a hiperplasticidade na medula apresenta maturação anormal, relatam Paniz et al. (2005).

Os sintomas, como cansaço e palidez acentuada, são características dos efeitos fisiopatológicos da anemia megaloblástica, assim como língua lisa e careca, ardor lingual, sensações parestésicas em membros inferiores e mãos (neuropatia perifé-

rica), dificuldade para locomoção, perturbações esfínterianas, hipo ou hiperflexia e perturbação mental mais ou menos acentuada (alucinações ou demência). Os sintomas neurológicos são decorrentes da degeneração dos cordões laterais e posteriores da medula espinhal, explica Lorenzi (2006).

O transtorno de humor pode estar associado à deficiência dessa vitamina, isso porque a propriedade da vitamina B12 e o ácido fólico possuem o papel de metilar moléculas precursoras de monoaminas, como serotonina, noradrelina e dopamina. Além das monoaminas, a síntese S-adenosil-metionina (SAM), responsável por varias reações de metilação no cérebro e com possíveis efeitos de humor, também depende da vitamina B12 e do ácido fólico, descreve Rocha (2012).

O uso de alguns medicamentos – fenobarbital, fenitoína e anticoncepcionais orais – tem prejudicado a absorção do ácido fólico associando à anemia

megaloblástica. O medicamento metotrexato age como antagonista do ácido fólico, podendo provocar anemia megaloblástica devido à deficiência do ácido fólico, e a maior incidência está entre os idosos e pessoas de renda baixa devido a dietas inadequadas, explica Oliveira (2009).

A redução dos estoques hepáticos e da concentração sérica de cobalamina pode resultar em anemia megaloblástica e, potencialmente, em problemas neurológicos severos. A homeostase da cobalamina é mantida após ingestão de produtos animais ricos em proteínas ligadoras de cobalamina. A digestão de ácido gástrico e pepsina libera cobalamina da ingestão de proteína intragástrica ligada à proteína R. O complexo dessa proteína R e a cobalamina são clivados por proteases pancreáticas no lúmen, onde a cobalamina se combina com o fator intrínseco secretado pelo estômago, receptor mediado ativo no transporte do íleo, informa Rocha (2012).

**Figura 1.** Glossite na língua



**Fonte:** <<http://www.fisioterapiaparatodos.com>>

A deficiência dessa vitamina B12 é polimórfica e varia de estados mais brandos até condições muito graves. É um transtorno que se manifesta por um quadro clássico, caracterizado por anemia megaloblástica (glóbulos vermelhos grandes e imaturos), associada a sintomas neurológicos com frequente tríade: fraqueza, glossite e parestesia. As alterações

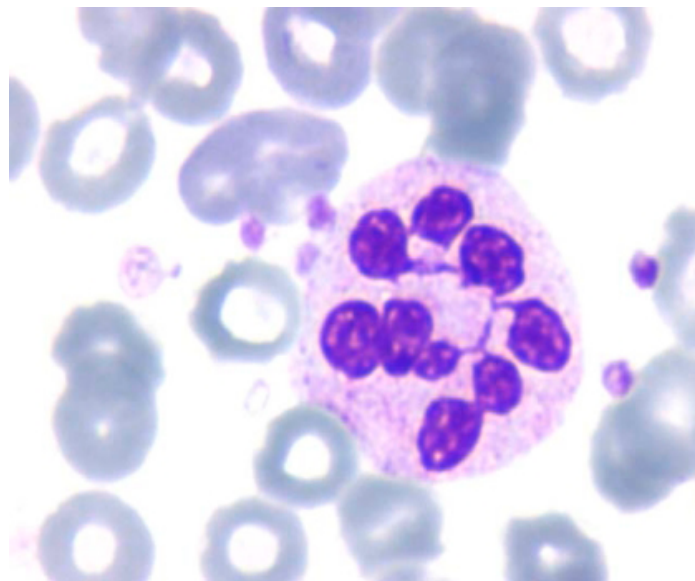
da deficiência são caracterizadas pela diminuição de hemoglobina e também baixas de contagem de plaquetas, relata Rocha (2012).

A população que realiza a cirurgia bariátrica possui os níveis de Vitamina B12 baixos, que variam entre 200 a 400pg/ml (normal 400 a 1100pg/ml). Estudos demonstraram que cerca de 30% a 37 %

dos pacientes operados apresentam deficiência de vitamina B12 (< 250pg/ml), entre 1 e 9 anos após a cirurgia. A alimentação por si só não recupera a deficiência de vitamina B12 em pacientes após cirurgia bariátrica. A melhor escolha de tratamento é o combinado, ou seja, a orientação dietética e o

tratamento medicamentoso. O suplemento vitamínico é obrigatório e de extrema necessidade, e o paciente deve entender as razões pelas quais ele precisa aderir, com rigor, a essa medida, conclui Rocha (2012).

**Figura 2.** Neutrófilo hipersegmentado



**Fonte:** <<http://www.interne.com.br>>

Segundo Failace et al (2015), é constante a presença de neutrófilos hipersegmentados com valores de lóbulos nucleares iguais ou acima de 06 e de grande talhe, conhecidos como pleocariócitos, os quais costumam preceder a anemia.

A anemia megaloblástica é reconhecida pelas características do VCM (volume corpuscular médio), além das características morfológicas vistas em esfregaço. A carência da vitamina B12 é causada menos pelo abastecimento insuficiente e mais por uma deficiência na absorção, enquanto a carência do ácido fólico apresenta, frequentemente, uma causa nutricional (alcoolismo) e pode ser parcialmente agravada pelo uso de medicamentos (cotrimoxazol, triamteren, entre outros) (FREUND, 2011).

Parasitas como o *Diphyllobothrium latum*, que é encontrado em peixes, podem ocasionar a defi-

ciência de absorção da vitamina B12. O parasita, ao infestar o hospedeiro humano, é capaz de retirar a vitamina do intestino delgado, constituindo uma causa rara de deficiência de vitamina B12. Geralmente, é necessário um longo período de infestação para que ocorra depleção significativa com consequente anemia megaloblástica. A parasitose tem sido relatada na Finlândia, na Rússia, na Escandinávia, na região dos Grandes Lagos, Estados Unidos, no Japão e no norte da Europa, segundo Futterleib et al. (2005).

A dosagem sérica da Vitamina B12 é um exame laboratorial importante na avaliação do paciente idoso, pois permite o diagnóstico da deficiência antes do aparecimento da anemia e dos sintomas neurológicos. A reposição parenteral da B12 promove, em alguns pacientes, significativa melhora das condições mentais, conforme Futterleib et al. (2005).

O diagnóstico laboratorial correto e precoce dessa deficiência representa um desafio. A utilização das dosagens do ácido Metilmalônico (MMA) e da Homocisteína (Hcy) pode ajudar no diagnóstico da deficiência de vitamina B12, explicam Paniz et al. (2009).

A qualidade de vida do indivíduo com a carência de vitamina B12 pode reduzir devido à anemia e alterações neurológicas que são progressivas e fatais, se não houver tratamento. Anos de absorção inadequada são necessários para o esgotamento das reservas de B12 do organismo, mas, a partir desse fato, a anemia é rápida. Os sinais podem ser: glossite, parestesia das extremidades e deterioração mental irreversível, de acordo com Futterleib et al. (2005).

#### 4. Conclusão

A anemia megaloblástica já está sendo considerada como um problema de saúde pública no mundo,

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

O tratamento dessa deficiência deve ser tratado com doses diárias de vitamina B12 e ácido fólico, de acordo com orientação médica, dependendo da etiologia da anemia. Há a necessidade de conscientização da população, através de políticas de saúde que levem informações essenciais, do tipo “como se alimentar corretamente”, uma vez que a maioria das pessoas não tem conhecimento de que a carência de nutrientes como a vitamina B12 e o ácido fólico pode levar a causas irreversíveis.

### THE MEGALOBlastic ANEMIA AND ITS EFFECTS PATHOPHYSIOLOGICAL

#### Abstract

The megaloblastic anemias are caused by numerous defects in DNA synthesis thus producing a set of common hematologic abnormalities in peripheral blood and bone marrow. The main affected are pregnant women, infants, children below the poverty line, the elderly and individuals with intrinsic factor deficiency. In this perspective, there is the importance of knowledge about the megaloblastic anemia, to meet such demand, this article aims to gather information on megaloblastic anemia sets in, still addressing the clinical aspects, their causes and their diagnosis, treatment and prevention. To this end, we conducted a literature survey. It was note if the importance of early diagnosis and treatment of this anemia, since if left untreated the chronic deficiency of vitamin B12 can lead beyond hematologic change, digestive, cardiovascular and irreversible neuropsychiatric manifestations. The absence of this vitamin can still lead to a deficiency of folic acid, which in turn plays a fundamental role in the process of cellular multiplication, thereby developing a anemia addition to pancytopenia

#### Keywords

B12 vitamin. Cobalamin. Megaloblastic anemia. Vitamin B9.

#### Referências

FAILACE, R.; FERNANDES, F. *Hemograma manual de interpretação*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

FREUND, M. *Hematologia microscopia prática*. 11. ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2011.

FISIOTERAPIA PARA TODOS. *Glossite na língua*. Disponível em: <<http://www.fisioterapiaparatodos.com.br>>

[com/p/doencas-na-boca/glossite-na-lingua/](#)> Acesso em: 05 jun. 2016.

INTERNE SOLUÇÕES EM SAÚDE. *Doenças raras: Anemia perniciosa*. Disponível em: <[http://www.interne.com.br/novidades/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1040:doencas-raras-anemia-perniciosa&catid=26:saude&Itemid=3](http://www.interne.com.br/novidades/index.php?option=com_content&view=article&id=1040:doencas-raras-anemia-perniciosa&catid=26:saude&Itemid=3)>. Acesso em: 15 abr. 2016.

INSTITUTO NAOUM DE HEMATOLOGIA. *Anemia Megaloblástica*. Disponível em: <[http://www.instituto-naoum.com.br/doencas\\_sangue.php?id\\_cat=8](http://www.instituto-naoum.com.br/doencas_sangue.php?id_cat=8)>. Acesso em: 20 abr. 2016.

LORENZI, T. F. *Manual de hematologia propedêutica e clínica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LOUREIRO, P. Anemia Megaloblástica. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL EXPOSIÇÃO TÉCNICA-CIENTÍFICA, 26, 2007, Salvador. Slides... Salvador: Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2007. Disponível em: <[http://www.sbpc.org.br/upload/congressos/2\\_Anemia\\_megaloblastica.pdf](http://www.sbpc.org.br/upload/congressos/2_Anemia_megaloblastica.pdf)>. Acesso em: 02 maio 2016.

McPHERSON, R. A.; PINCUS, M. R. *Diagnósticos Clínicos e tratamento por métodos laboratoriais de Henry*. 21. ed. Barueri- SP: Manole, 2012.

OLIVEIRA, E. A. S. de. *Anemia ferropriva, anemias megaloblásticas e anemia aplásica*. 2009. Disponível em: <<http://www.easo.com.br/Downloads/Anemias,%20Ferropriva%20Megaloblasticas%20e%20Aplastica.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *J Bras Patol Med Lab*, v. 41, n. 5, p. 323-34, out. 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v41n5/a07\\_v41n5.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v41n5/a07_v41n5.pdf)>. Acesso em: 17 abr. 2016.

PIZZINO, C. E. *Anemia megaloblástica*. Disponível em: <<http://institutocoi.org/wp-content/themes/coi/pdf/Anemia-megaloblastica.pdf>>. Acesso em: 20 de abril de 2016.

ROCHA, J. C. G. Deficiência de Vitamina B12 no pós-operatório de Cirurgia Bariátrica. *International Journal of Nutrology*, v.5, n.2, p. 82-89, mai/ago 2012. Disponível em: <<http://www.abran.org.br/RevistaE/index.php/IJNutrology/article/viewFile/70/89>>. Acesso em: 13 abr. 2016.

SAAD, S. Falta de vitamina B-12 está provocando doenças graves na população de idosos. *Jornal Unicamp*, Campinas, ed. 326-5, 11 jun. 2006. Disponível em: <[https://www.unicamp.br/unicamp/unicamp\\_hoje/ju/junho2006/ju326pag05.html](https://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/junho2006/ju326pag05.html)>. Acesso em: 10 abr. 2016.