

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Arícia Caliman Laitano
Brenda Afonso Paiva
Larissa Faria de Alcântara
Maria Luiza da Silva Teles**

**PANCITOPENIA ASSOCIADA À ANEMIA
MEGALOBLÁSTICA: RELATO DE CASO**

IPATINGA

2018

Arícia Caliman Laitano
Brenda Afonso Paiva
Larissa Faria de Alcântara
Maria Luiza da Silva Teles

**PANCITOPENIA ASSOCIADA À ANEMIA
MEGALOBLÁSTICA: RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof. orientador: Nicolas Drumond de Carvalho

IPATINGA
2018

PANCITOPENIA ASSOCIADA À ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: RELATO DE CASO

Arícia Caliman Laitano¹; Brenda Afonso Paiva¹, Larissa Faria de Alcantara¹; Maria Luiza da Silva Teles¹; & Nicolas Drumond de Carvalho²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: Anemia é desde a antiguidade uma das doenças mais difundidas e comuns entre os seres humanos. Segundo dados epidemiológicos, a prevalência da anemia está aumentando em todo o planeta e de acordo com a Organização Mundial de Saúde, um terço da população mundial é anêmica. Globalmente, a anemia afeta 1.62 bilhões de pessoas o que corresponde a 24,8% da população. **Objetivo:** propomos neste trabalho, através de uma breve revisão de literatura, discutir as principais possibilidades diagnósticas para a megaloblastia, assim como estabelecer a importância do seu diagnóstico e tratamento precoce. **Relato do caso:** Paciente masculino, 41 anos, deu entrada no pronto socorro com quadro de confusão mental, tremores finos e fraqueza. Os primeiros exames mostraram anemia macrocítica associada a pancitopenia. Após a dosagem das vitaminas B12 e B9, teve o diagnóstico de anemia megaloblástica. **Conclusão:** Apesar do paciente apresentar uma pancitopenia, um sinal de gravidade, a sua doença é algo simples e prevalente em nosso meio, mas que muitas vezes tem seu diagnóstico tardio, cursando com manifestações graves que mimetizam outras patologias. Portanto, visto a grande incidência dessa doença na população, é importante que o profissional médico, principalmente da atenção primária da saúde, esteja atento aos sinais e sintomas do paciente, seja capaz de solicitar corretamente a propedêutica e de instituir o tratamento adequado.

Palavras-chave: Anemia megaloblástica. Pancitopenia. Anemias carenciais.

Introdução

De acordo com a revisão realizada pela World Health Organization, casos de anemia megaloblástica por deficiência de B9 (folato) e B12 (cianocobalamina) ocorrem em países em vários estágios de desenvolvimento e representam um problema de saúde pública que afeta milhares de pessoas ao redor do mundo (BENOIST et al., 2008).

A anemia megaloblástica é ocasionada pela deficiência de vitamina B9 e/ou B12, ambas com participação na hematopoese, o que leva a uma produção inadequada de todas as linhagens medulares, em especial de eritrócitos (NEKEL, 2013).

Quando associada à diminuição de todas as linhagens sanguíneas, remete a um quadro grave e sustentado desse tipo de hipovitaminose, visto que ambas são elementos atuantes na eritropoiese (MARTINS; SILVA; STRECK, 2017). Além disso, quando há pancitopenia, deve-se considerar a exclusão de importantes diagnósticos diferenciais, como: síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda e anemia aplásica (SOUSA et al., 2014).

Esse tipo de anemia está se tornando menos frequente em decorrência da diminuição da incidência de carências nutricionais e por aumento do tratamento. No entanto, em alguns grupos, na prática clínica, a megaloblastia ainda é bastante encontrada em sua forma clássica de anemia perniciosa e entre grávidas de classes mais pobres, idosos e alcoólatras (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Segundo Hoffbrand e Moss (2013) e Sá (2017) as manifestações clínicas, em geral, tem surgimento insidioso, podendo o paciente manter-se assintomático por longos períodos. Dentre os sinais e sintomas mais comuns decorrentes da anemia estão a tríade: astenia, glossite e parestesias. Além disso pode haver icterícia, mucosas hipocoradas e perda de peso.

A clínica decorrente das alterações megaloblásticas é, muitas vezes, indistinguível entre as hipovitaminoses a não ser pelo tempo de aparecimento dos sintomas e pela presença de sinais neurológicos, estes característicos da deficiência de cianocobalamina (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Assim como a anemia por carência de ferro, as anemias por deficiência da cianocobalamina e de folato resultam de uma discrepância significativa entre disponibilidade e demanda. Os sinais e sintomas surgem assim que as reservas

orgânicas do corpo são esgotadas em virtude de um balanço negativo (SÁ, 2017).

O tempo até as manifestações clínicas é relativo, depende da causa, da magnitude dos depósitos e do grau de desequilíbrio. Nos casos da falta de B9 os depósitos são habitualmente suficientes para manter a eritropoiese por três a quatro meses, enquanto que as reservas de B12 são suficientes por dois a cinco anos após ter cessado a absorção (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A deficiência de vitamina B12 pode ocasionar sintomas neurológicos, como parestesia simétrica em extremidades, redução de sensibilidade e alterações na marcha. Ainda em casos mais graves podem surgir manifestações comportamentais como depressão, disfunções cognitivas, demências e alterações psiquiátricas como alucinações e paranoia (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Tanto a anemia por falta de B9 quanto por falta de B12 são tratadas com a reposição adequada do nutriente e com a resolução da sua causa, se possível. Esta pode ser por via oral, parenteral ou intramuscular, dependendo da etiologia da doença. A anemia por carência de cobalamina decorrente do defeito de absorção por falta do fator intrínseco (FI), por exemplo, deve ser tratada por via parenteral pelo resto da vida. Já na deficiência por folato, o aumento da ingestão de verduras deve ser estimulado visando a correção da dieta (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

No relato de caso exposto neste trabalho, o paciente foi submetido a uma propedêutica ampla devido à gravidade dos seus sinais e sintomas e a presença de pancitopenia, sendo, ao fim, diagnosticado com anemia megaloblástica, uma doença comum e de fácil tratamento. Com isso, propomos neste trabalho, através de uma breve revisão de literatura, discutir as principais possibilidades diagnósticas para a megaloblastia, assim como estabelecer a importância do seu diagnóstico e tratamento precoce.

Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura, exemplificada com um relato de caso de anemia megaloblástica por carência de vitamina B9 e B12. O paciente autorizou a publicação do caso clínico através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A revisão de literatura utilizará dados publicados em artigos originais de

pesquisas e revisão literária, disponíveis nos bancos de dados da atualidade: LILACS, MEDLINE, PUBMED e SCIELO.

O critério de seleção dos artigos incluirá tanto os de língua portuguesa quanto os de língua estrangeira. Os trabalhos a serem selecionados incluem revisões bibliográficas e pesquisas experimentais e abordagem do tema proposto publicados, na maioria deles, a partir de 2010.

Serão utilizadas as seguintes palavras chaves na busca dos artigos: “anemia megaloblástica”, “pancitopenia” e “anemias carenciais”.

Relato do caso

A.S.P, 41 anos, sexo masculino, alcoólatra e epilético. O paciente deu entrada no Hospital Nossa Senhora Auxiliadora (Caratinga-MG) no dia 16/02/2018 com um quadro de fraqueza e fadiga. Ao exame físico, encontrava-se confuso, desorientado, desidratado e hipocorado. Foram realizados alguns exames laboratoriais, com os seguintes resultados: Hemoglobina 2,5 g/dL, hematócrito 7,6%, plaquetas 39.000 mil/mm³ e global de leucócitos 1050 p/mm³. Foi constatado uma pancitopenia e feito hemotransfusão de 900ml.

O paciente foi transferido para o Hospital Márcio Cunha (Ipatinga-MG) no dia 23/02/2018. Estava sem acompanhante e não soube informar sobre o início dos sintomas. Apresenta-se confuso, tremores finos e pensamento lentificado. Solicitaram um novo hemograma, que obteve os seguintes resultados: Hemoglobina 6,9 g/dL, global de leucócitos 1.780 p/mm³, segmentados 480 p/mm³ e plaquetas 52.000 mil/mm³. Levantaram a suspeita de uma leucemia, solicitaram um teste rápido para leishmaniose, administraram 300 ml de concentrado de hemácias, e pediram um novo hemograma completo.

Resultado dos exames, dia 25/02/2018: Hemoglobina 7,4 g/dL, leucócitos 1.760 p/mm³, segmentados 387 p/mm³ e plaquetas 55.000 mil/mm³. Sorologia para leishmaniose negativa. Índice de saturação da transferrina 54,2%, ferritina 270 ng/mL, ferro 105 mcg/dL, ácido fólico 1,60 pg/mL (referência: 2.7–17 pg/mL), vitamina B12 92 pg/mL (referência: 300-900 pg/mL), velocidade de hemossedimentação 20 mm, ácido úrico 3,0 mg/dL, lactato desidrogenase 1,707 UI/L, fibrinogênio 2,5 mg/dL, reticulócito 1,0%, hormônio estimulante da tireoide 3,1 Um/L e T4 livre 0,91 ng/dL.

A partir desses exames, foi descartada a possibilidade de ser uma leucemia e confirmado o diagnóstico de anemia megaloblástica causada pela deficiência de folato e vitamina B12. No dia 26/02/2018 iniciou-se a reposição de ambas as vitaminas.

Após o início do tratamento, o paciente estava orientado, apresentando melhora clínica significativa. Apetite preservado, sem queixas. Realizaram um novo hemograma após o fim da reposição das vitaminas, no dia 28/02/2018, com os seguintes resultados: Hemoglobina 8,2 mg/dL, leucócitos 4.050 p/mm³, segmentados 1.701 p/mm³, linfócitos 1.701 p/mm³, plaquetas 108.000 mil/mm³, Vitamina B12 4.626 pg/mL e ácido fólico 10,60 pg/mL.

Conclusão, o diagnóstico é anemia megaloblástica, por deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, que cursou com uma pancitopenia associada. Após o tratamento estabelecido, os exames alterados se normalizaram e o paciente teve melhora significativa dos sintomas. Recebeu alta hospitalar no dia 02/03/2018 com orientações gerais. Foi mantida a reposição de vitamina B12 semanal durante 4 semanas e o ácido fólico diário. Solicitado um hemograma para ser feito após 15 dias, além de ter seguimento clínico com hematologista ambulatoriamente.

Revisão da literatura

1. Epidemiologia

Anemia é desde a antiguidade uma das doenças mais difundidas e comuns entre os seres humanos. Segundo dados epidemiológicos, a prevalência da anemia está aumentando em todo o planeta, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), um terço da população mundial é anêmica (OTON, 2016). Logo, podemos concluir que a anemia é um problema de saúde pública (SILVA, 2018).

A OMS define anemia como uma diminuição dos níveis da hemoglobina (Hb), considerados normais pela idade e sexo na corrente sanguínea, causada por carência de um ou mais nutrientes essenciais (GUALANDRO; HOJAIJ; JACOB FILHO, 2010).

Essa doença atinge tanto países desenvolvidos, quanto países em desenvolvimento, porém, esses últimos são mais acometidos devido as condições de acesso ao alimento, ao saneamento básico e a saúde, fatores que estão diretamente relacionados com a ocorrência das anemias carenciais (SILVA, 2018).

Globalmente, a anemia afeta 1.62 bilhões de pessoas, o que corresponde a

24,8% da população. A maior prevalência é entre crianças em idade pré-escolar e a menor é entre homens na idade adulta (BENOIST et al., 2008). No Brasil, um recente levantamento nacional, que avaliou a concentração de hemoglobina na população, indicou uma importante variação de prevalência de anemia entre as regiões, de 10,4% no Norte a 25,5% no Nordeste (FERREIRA et al., 2017).

Apesar de serem mais prevalentes, as deficiências nutricionais não são as únicas razões para a ocorrência de anemias. Existem outros fatores que podem causar essa doença, como: doenças crônicas, doenças autoimunes, doenças parasitárias e hemoglobinopatias (SILVA, 2018).

As anemias por carências nutricionais cursam com a falta ou diminuição de produção de vitamina B12, de ácido fólico ou de ferro, que são substâncias essenciais na síntese hematopoiética (GUALANDRO; HOJAIJ; JACOB FILHO, 2010).

A anemia megaloblástica é ocasionada pela deficiência de vitamina B9 e/ou B12, o que leva a uma produção inadequada de todas as linhagens medulares, em especial de eritrócitos (NEKEL, 2013).

Quando associada à diminuição de todas as linhagens sanguíneas, remete a um quadro grave e sustentado desse tipo de hipovitaminose que pode estar associada à pancitopenia (MARTINS; SILVA; STRECK, 2017). Além disso, essa última, quando presente, deve considerar a exclusão de importantes diagnósticos diferenciais, como: síndrome mielodisplásica, leucemia mielóide aguda e anemia aplásica (SILVA, 2018).

Apesar dos números ainda elevados de portadores de anemia no geral, quando se trata daquelas causadas por carências nutricionais, encontra-se uma redução de sua frequência, devido a imposição de medidas preventivas e por aumento do diagnóstico e tratamento. No entanto, em alguns grupos de risco, a megaloblastia ainda é bastante encontrada em sua forma clássica de anemia perniciosa, especialmente entre grávidas, idosos e alcoólatras (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

2. Etiologia

O folato e a B12 são vitaminas hidrossolúveis do grupo B necessárias para a formação de células hematopoiéticas (células vermelhas, brancas e plaquetas). A vitamina B12 tem como formas endógenas a cobalamina e a holotranscobalamina que representam a fração ativa da cobalamina plasmática. A forma suplementar para o

tratamento de sua carência inclui a cianocobalamina ou hidroxocobalamina, ambas efetivas (SCHRIER, 2018).

A vitamina B12 é requerida para a formação correta das células vermelhas, para uma adequada função neurológica e para a síntese do DNA. Ela funciona como um cofator para a metionina sintase e para a l-metilmalonil-coa mutase. A primeira catalisa a conversão da homocisteína para metionina, a qual é necessária para a formação do s-adenosilmetionina, um doador universal de metil para quase cem substratos diferentes, incluindo DNA, RNA, hormônios, proteínas e lipídeos (NIH, 2018b).

A segunda, quando na forma de adenosilcobalamina, atua na conversão do metilmalonil coenzima A (CoA) em succinil-CoA. É importante lembrar que a vitamina B12 advém da dieta e está presente em todos os alimentos de origem animal (PAPADAKIS; MCPHEE, 2016).

Muitos indivíduos com esse tipo de anemia apresentam alguma outra condição associada que predispõe à deficiência vitamínica (OLIVEIRA; MARTINS, 2018). As principais condições associadas a falta de B12 incluem: consumo reduzido (baixa ingestão de produtos de origem animal, dieta vegetariana restrita, aleitamento materno por mãe já portadora da deficiência de B12), absorção diminuída (gastrectomia, cirurgia bariátrica, doença de Crohn, doença celíaca, insuficiência pancreática, supercrescimento bacteriano), condições autoimunes (doenças da tireoide e vitiligo), drogas que interferem na absorção ou estabilização do substrato (metformina, antagonistas do receptor de histamina, inibidores da bomba de prótons, óxido nítrico) e desordens genéticas, as quais são mais raras (SCHRIER, 2018).

O termo anemia perniciosa refere-se à deficiência da vitamina B12, causada por autoanticorpos que atacam o fator intrínseco (FI) e as células gástricas parietais, prejudicando a absorção da vitamina. Esse tipo de anemia também é classificada como macrocítica, termo morfológico usado para descrever células vermelhas sanguíneas grandes, no sangue periférico, e inclui todas as anemias que cursam com o volume corpuscular médio, VCM, aumentado (SCHRIER, 2018).

O folato, também chamado de vitamina B9, é encontrado naturalmente nessa forma, mas que, terapêuticamente, é administrado no formato de ácido fólico, uma composição sintética, oxidada e hidrossolúvel. Esse é muito utilizado para a prevenção da toxicidade ocasionada pelo uso de drogas como metotrexato e fluorouracil (SCHRIER, 2018).

A redução da absorção adequada de folato é rara visto que essa vitamina tem sua absorção presente em todo o trato gastrointestinal (SALDARRIAGA et al., 2017). Já entre pacientes com deficiência da vitamina B12 devido a atrofia da mucosa intestinal, a deficiência da sua absorção é comum (PAPADAKIS; MCPHEE, 2016).

A vitamina B9 funciona como uma coenzima ou cosubstrato na síntese de ácidos nucleicos (DNA e RNA) e no metabolismo de aminoácidos. Uma das mais importantes dependências do folato é a conversão da homocisteína para metionina, durante a síntese da s-adenosilmetionina, um importante doador do grupo metil. Outra relevante reação folato dependente é a metilação do desoxiuridilato (dUMP) para timidilato, na formação do DNA. Uma desordem em quaisquer desses processos leva a um quadro de anemia megaloblástica, um marco da deficiência por folato (NIH, 2018a).

As condições mais associadas à deficiência de B9 são: demanda aumentada (gravidez, anemia hemolítica, algumas condições dermatológicas), ingestão reduzida (alcoólatras, baixo consumo de vegetais frescos e grãos fortificados), absorção reduzida (cirurgias com by-pass gástrico), perdas durante hemodiálise e drogas que interferem no metabolismo (SCHRIER, 2018).

Vale ressaltar que, a deficiência isolada por folato é incomum (FISHER et al., 2017). Essa, geralmente, coexiste com outra carência nutricional devido a sua forte associação com dieta pobre, alcoolismo e desordens absortivas do trato gastrointestinal (NIH, 2018a).

Tanto a deficiência por folato, quanto por cobalamina causam anemia megaloblástica. Esta é enquadrada como macrocítica e consiste em um prejuízo no metabolismo do ácido nucleico resultando em uma dissincronia citoplasmática-nuclear, na redução do número de divisões celulares na medula óssea e em anormalidades nucleares em precursores eritróides e mielóides (SCHRIER, 2018).

Os precursores das células vermelhas do sangue se dividem rapidamente e, com isso, são bem sensíveis à perda de ácidos nucleicos que ocorre quando essas vitaminas estão em falta no organismo. É neste momento que ocorrem as primeiras manifestações laboratoriais e clínicas da doença (SCHRIER, 2018).

3. Manifestação Clínica

O surgimento da anemia megaloblástica ocorre após todas as reservas

orgânicas nutricionais se esgotarem, sendo o estoque de vitamina B12 suficiente por cinco anos e a B9 por cerca de três a quatro meses (OLIVEIRA; MARTINS, 2018). Dessa forma, o tempo de desenvolvimento da deficiência é importante quando conhecido. A deficiência de vitamina B12 se desenvolve tipicamente ao longo dos anos, uma vez que as reservas corporais totais são grandes. Por outro lado, a deficiência de folato pode desenvolver-se rapidamente de semanas a meses, dependendo dos estoques iniciais, uma vez que os estoques corporais são limitados e se esgotam rapidamente (SCHRIER, 2018).

A presença de sintomas atribuíveis à anemia depende do nível da deficiência, da gravidade, do nível de hemoglobina e da saúde geral da pessoa. Muitos indivíduos com carência de vitamina B12 ou folato apresentam sintomas vagos ou inespecíficos como fadiga, irritabilidade, declínio cognitivo (SCHRIER, 2018), fraqueza, palidez, dispneia, claudicação intermitente e perda do apetite. Os casos mais graves podem apresentar sinais de insuficiência cardíaca (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013) e sintomas com dor torácica, dispneia, palpitações e tontura (SCHRIER, 2018).

A anemia megaloblástica causada pela deficiência de ácido fólico é clinicamente indistinguível da causada pela falta de vitamina B12, entretanto, a apresentação de manifestações neurológicas não ocorre na deficiência de folato isolada, mas sua deficiência pode acarretar piora dos sintomas neurológicos quando presentes. Podemos encontrar a deficiência de vitamina B12 principalmente em pacientes com dietas vegetarianas estritas que não tomam suplementação da vitamina, enquanto a deficiência de folato pode ser vista em pacientes com histórico de abuso de álcool sem ingestão de alimentos nutritivos ou em casos que ocorre acentuada redução do consumo desses alimentos (SCHRIER, 2018).

Classicamente, as alterações incluem glossite, que se manifesta com atrofia de papilas linguais, sensação de ardor e eritema lingual, quadro chamado de glossite de Hunter (GONÇALVES, 2018), astenia e quadro de anemia megaloblástica com sintomas neurológicos muitas vezes irreversíveis, dependendo do estágio encontrado (MACÊDO, 2017). Deve-se suspeitar de deficiência de vitamina B12 e folato em um indivíduo com um ou mais dos seguintes quadros: anemia inexplicada, macrocitose, pancitopenia ou neutrófilos hipersegmentados, sintomas neurológicos ou psiquiátricos inexplicáveis, condições associadas como cirurgia bariátrica, dieta vegetariana estrita sem suplementação adequada e diarreia (SCHRIER, 2018).

Em relação aos sintomas neuropsiquiátricos, a deficiência de cobalamina pode

gerar parestesia simétrica, principalmente em membros inferiores, associada a dores constantes (GREEN; MITRA, 2017). Com a evolução do quadro pode surgir também ataxia, perda de propriocepção e sensibilidade vibratória (MALEK, SACHER, 2014). Além disso, podem ocorrer alterações visuais causadas pela atrofia óptica, hipoestesia ou desestesia, e incontinência fecal e/ou urinária (GONÇALVES, 2018). As manifestações psiquiátricas podem levar a episódios de depressão, paranoia e até mesmo esquizofrenia, além do quadro de demência (GREEN; MITRA, 2017).

Em gestantes, a deficiência de folato pode levar a abortos espontâneos, descolamento da placenta e malformações congênitas por defeitos no tubo neural como mielomeningocele, anencefalia e hidrocefalia (SANTANA et al., 2016; GONÇALVES, 2018). Por isso, suplementos de ácido fólico nas primeiras 12 semanas de gestação levam a diminuição de cerca de 70% dos casos dessas malformações (GONÇALVES, 2018).

4. Diagnóstico

O quadro clínico muitas vezes é sugestivo, mas nem sempre os dados coletados são suficientes para afirmar o diagnóstico. De maneira geral, o diagnóstico é feito de acordo com as alterações típicas da medula óssea e do sangue periférico, associado a clínica do paciente (SILVA, 2018).

Para fazer o diagnóstico correto, deve-se detectar se há anemia megaloblástica, distinguir se é deficiência de vitamina B12 e/ou folato e então deve-se determinar a causa (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Como já descrito, as manifestações clínicas decorrem das alterações megaloblásticas e dos sintomas das doenças básicas. As manifestações megaloblásticas das deficiências de vitamina B12 e de folato são clinicamente indistinguíveis, a não ser pela história recente, por volta de 6 meses, na deficiência de folato e mais prolongada, três anos ou mais, na deficiência de vitamina B12. De grande importância é o quadro neurológico que acompanha a deficiência de vitamina B12 e que auxilia na diferenciação (NAOUM; NAOUM, 2008).

Ao exame físico, é comum graus variados de palidez com pele amarelada, combinação de palidez com icterícia. Além disso, pode haver hiperpigmentação das dobras da pele e leitos ungueais, e envelhecimento precoce do cabelo. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

4.1 Avaliação Laboratorial

4.1.1 Sangue Periférico

A diversidade de informações que o hemograma pode fornecer, embora em geral bastante inespecíficas, torna esse exame subsidiário, um dos mais solicitados. Os dados fornecidos permitem responder se a medula óssea está produzindo um número suficiente de células maduras de diferentes linhagens e se os processos de proliferação, diferenciação e aquisição de funções de cada tipo celular estão se desenvolvendo de maneira adequada (SÁ, 2017).

Os principais achados são anemia macrocítica, leucopenia, trombocitopenia, acompanhados de anisocitose e granulócitos polisegmentados. 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 (NAOUM; NAOUM, 2008)

A hipersegmentação dos neutrófilos é o sinal mais precoce da disfunção da granulopoese, aparecendo mesmo antes da macrocitose e da anemia, persistindo por dias ou semanas após o início do tratamento. Considera-se hipersegmentação quando há no mínimo 5% de neutrófilos com cinco lobos (regra dos cinco) ou um neutrófilo com seis ou mais lobos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A leucopenia destes pacientes é resultante de neutropenia, podendo os leucócitos chegar até abaixo de 2.000/UI (SÁ, 2017).

4.1.2 Medula Óssea

O aspirado de medula óssea confirma as alterações megaloblásticas. Porém, em locais onde há dificuldade para realização do aspirado opta-se pelos testes sorológicos, altamente sensíveis. A realização da punção nestes locais, depende mais da urgência do diagnóstico (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

No entanto, dada a não confiabilidade de teste laboratoriais e também à possibilidade de outras doenças que mimetizam o quadro clínico ou achados hematológicos, a maioria dos hematologistas preferem realizar a punção da medula óssea como parte da rotina diagnóstica da anemia megaloblástica (NAOUM; NAOUM, 2008).

Quando a punção não for realizada e o tratamento for feito com base no diagnóstico presuntivo, é imperioso realizar a punção se não houver evidência de melhora clínica e laboratorial em cerca de 10 dias (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

4.1.3 Dosagem de Vitaminas

Estes testes compreendem as dosagens de vitamina B12 sérica, folato sérico e folato eritrocitário, como visto na Tabela 1 (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Tabela 1 - Correlação dos resultados de dosagens séricas de vitamina B12 e Folatos, em pacientes com anemia macrocítica ou na presença de manifestações neurológicas sugestivas de carência de vitamina B12.

VITAMINA B12	FOLATO	DIAGNÓSTICO PROVÁVEL	DOSAR METABÓLITOS?
>300 pg/ml	>4 pg/ml	Deficiência improvável	Não
<200 pg/ml	>4 pg/ml	Deficiência de vitamina B12	Não
200-300 pg/ml	>4 pg/ml	Excluir deficiência de vitamina B12	Sim
>300 pg/ml	<2 pg/ml	Deficiência de folato	Não
		1-Deficiência de folato + vitamina B12	
<200 pg/ml	<2 pg/ml	<u>Ou</u>	Sim
		2-Deficiência isolada de folato	
		1-Deficiência de folato	
>300 pg/ml	2-4 pg/ml	<u>Ou</u>	Sim
		2-Anemia não relacionada à deficiência vitamínica	

Fonte: Zago; Falcão; Pasquini, 2013.

Os níveis de vitamina B12 séricos são considerados baixos quando sua concentração é inferior a 200pg/ml. Por ter menor custo e por ser o método mais conhecido, a dosagem sérica é o teste mais comumente utilizado para diagnosticar a

deficiência de vitamina B12 (PANIZ et al., 2005).

Os métodos atuais de detecção destas vitaminas, apesar de simples, têm a desvantagem de fornecer valores de normalidade muito amplos e que diferem entre os diferentes fabricantes de kits comerciais; isto muitas vezes dificulta o diagnóstico, principalmente em deficiências leves (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

4.1.4 Pesquisa de Metabólitos

Nos casos de dúvida diagnóstica, a dosagem de metabólitos pode auxiliar na diferenciação das duas anemias megaloblásticas, incluindo a mensuração sérica do ácido metilmalônico e da homocisteína total, como demonstrado na Tabela 2 (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A acurácia destes métodos tem aumentado seu uso, pois a alteração dos metabólitos antecede a diminuição sérica das vitaminas, sendo atualmente considerados “padrão-ouro” para o diagnóstico de deficiência de vitamina B12 (PANIZ et al., 2005).

Os dados da prevalência das deficiências de vitamina B12 e ácido fólico aumentam substancialmente quando o diagnóstico da deficiência é feito com base na avaliação dos metabólitos, principalmente em idosos (NAOUM; NAOUM, 2008).

Ambos metabólitos estão aumentados em cerca de 95% dos casos de deficiência da vitamina B12, enquanto que nos casos da deficiência por falta de folato o mais comum, cerca de 91%, é o aumento da homocisteína com valores normais do ácido metilmalônico. A não alteração destes metabólitos geralmente exclui o diagnóstico de deficiência vitamínica, mesmo na presença de baixos níveis séricos, como encontrado em mieloma múltiplo, linfomas e mielodisplasias (SÁ, 2017).

Tabela 2 - Contribuição da Dosagem de metabólitos para o diagnóstico das carências de folato e de vitamina B12.

ÁCIDO METILMALÔNICO	HOMOCISTEÍNA TOTAL	INTERPRETAÇÃO
70-270 nM	5-14 mM	Normal
Aumentado	Aumentado	1-Confirma deficiência de vitamina B12 <u>Ou</u> 2-Deficiência de folato ainda provável
Normal	Aumentado	1-Provável deficiência de folato <u>Ou</u> 2-Raramente deficiência de vitamina B12
Normal	Normal	Exclui deficiência de B12

Fonte: Zago; Falcão; Pasquini, 2013.

5. Tratamento

O tratamento consiste na remoção da causa, se possível, e na suplementação adequada da vitamina deficiente. A transfusão sanguínea geralmente não é necessária, visto que a suplementação dessas vitaminas já leva a melhora da anemia (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A administração da vitamina B12 deve ser feita até que seus níveis séricos normalizem ou até que seja tratada a doença de base (CASTELLANOS-SINCO, et.al, 2015) e pode ser realizada por via oral ou parenteral. A via oral requer altas doses, variando de 1000 a 2000 µg por dia e é necessário que não haja defeito na absorção do trato gastrointestinal do paciente, o que não torna essa via uma opção para todos os casos (HUNT; HARRINGTON; ROBINSON, 2014).

A via parenteral é mais utilizada e possui um grande número de esquemas terapêuticos, sendo o mais comum a administração intramuscular de 1000-5000 µg semanais durante três semanas, seguido, se necessário, de doses de manutenção mensais. Caso a doença de base seja a anemia perniciosa o tratamento deve ser continuado por toda a vida do paciente, pois o defeito na absorção é irreversível (STABLER, 2013; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A administração da cobalamina é bem tolerada e raramente causa efeitos colaterais como náusea, febre, prurido, exantema, reações anafiláticas e hipopotassemia decorrente da rápida hematopoese que ocorre após o início do tratamento que leva a um influxo intracelular de potássio (HUNT; HARRINGTON; ROBINSON, 2014).

No déficit de folato, o tratamento é feito com ácido fólico por via oral na dose de 5 mg diariamente, por cerca de quatro meses. Quando há associação com doenças que causam alto consumo de folato, como nas anemias hemolíticas crônicas, o tratamento deve ser feito permanentemente. É importante também a correção da dieta com o aumento da ingestão de verduras (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Em casos agudos em que não há possibilidade de descartar a deficiência da cobalamina, ambas as vitaminas devem ser repostas, pois a suplementação exclusiva do ácido fólico em paciente com deficiência de vitamina B12 pode levar a um agravamento do quadro neurológico (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Instituindo-se o tratamento adequado, a melhora clínica do paciente é vista em cerca de 24 a 48 horas, porém os sintomas neurológicos podem ser irreversíveis (PRADA; BETTENCOURT; CARVALHO, 2015). Quanto maior o intervalo entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento menores as chances de remissão do quadro neurológico (HUNT; HARRINGTON; ROBINSON, 2014).

Os níveis de reticulócitos e plaquetas aumentam em sete a dez dias e os níveis de hemoglobina melhoram em cerca de um mês. Caso isso não ocorra é importante investigar outras patologias que cursam com anemia. Já a contagem de neutrófilos normaliza em até uma semana e a hipersegmentação em dez a quatorze dias (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Em algumas situações é necessário o tratamento profilático com suplementação constante do folato ou cobalamina, como em gestantes, pacientes adeptos a dieta vegetariana submetidos a diálise crônica ou com anemia hemolítica grave (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Discussão

A anemia megaloblástica pode ser diagnosticada através da clínica do paciente, em conjunto com alterações laboratoriais. No caso relatado, o paciente não foi submetido a um diagnóstico precoce, sendo necessária a transferência desse ao centro de referência da região, onde teve o seu diagnóstico estabelecido. Ele já apresentava sintomas graves da doença, como confusão mental, tremores e fraqueza exacerbada.

Vale ressaltar que a etiologia da sua anemia não foi esclarecida, o que nos fez levantar algumas hipóteses. Primeiro, o mesmo era etilista crônico, uma possível causa devido ao fato de a bebida alcoólica influenciar na absorção das vitaminas do complexo B. Além de existir uma grande relação entre desnutrição, gerada pela baixa ingestão alimentar, e alcoolismo em nosso meio.

Segundo, o paciente possui uma história pregressa patológica de epilepsia. De acordo com Ferreira et al. (2013), alguns anticonvulsivantes interferem no metabolismo do folato e da cobalamina, que também poderia ser uma possível causa da anemia. Porém, não há informações referentes ao uso dessa classe medicamentosa pelo paciente.

Uma das hipóteses levantadas ao decorrer do caso foi a leucemia, pois um dos principais achados laboratoriais dessa é a pancitopenia. Ademais, essa possibilidade foi descartada após o resultado das dosagens de vitamina B12 e B9, que estavam diminuídas. O que levanta uma dúvida quanto a necessidade de transferência do paciente, uma vez que a dosagem dessas vitaminas é algo simples, barato e de fácil acesso.

Como descritos na literatura, os sintomas neurológicos começam a aparecer após a depleção dos estoques de vitamina B12, que ocorre geralmente após 5 anos. Isso nos leva a pensar que houve um atraso evitável no diagnóstico da patologia em questão que pode ter como causa a negligência do paciente ou uma falha na atenção primária da saúde.

É importante destacar a melhora significativa do quadro clínico apresentado pelo paciente após o diagnóstico e início da reposição vitamínica. O tratamento, quando indicado pela via de administração correta, é eficaz, demonstrando melhora clínica e laboratorial em apenas poucos dias.

Dessa forma, reitera-se a relevância do diagnóstico e tratamento precoce da

anemia megaloblástica. Esta doença é comum entre a população, principalmente entre idosos e grupos de risco. O médico generalista deve ser capaz de diagnosticar e tratar essa doença ambulatoriamente, evitando agravos ao paciente e oneração ao sistema público de saúde.

Conclusão

Diante do relato de caso apresentado, juntamente com a breve revisão de literatura, ressalta-se a importância da detecção precoce e do tratamento imediato da anemia megaloblástica. Uma vez que, após o início da reposição vitamínica e/ou remoção do fator causal, a melhora clínica e laboratorial do enfermo é notória.

Apesar do paciente apresentar uma pancitopenia, sinal de gravidade, a sua doença é algo simples e prevalente em nosso meio, mas que muitas vezes tem seu diagnóstico tardio, cursando com manifestações graves que mimetizam outras patologias de pior prognóstico, como a leucemia.

Portanto, visto a grande incidência dessa doença na população, é importante que o profissional médico, principalmente da atenção primária da saúde, esteja atento aos sinais e sintomas do paciente, seja capaz de solicitar corretamente a propedêutica e de instituir o tratamento adequado.

Agradecimentos/financiamento

Agradecemos a professora Dra. Sylvia Fatma de Rocha por ter disponibilizado o relato de caso em questão, o qual contribuiu para o nosso crescimento acadêmico e profissional. Também devemos a nossa gratidão ao professor Dr. Nicolas Drumond de Carvalho, que aceitou ser nosso orientador.

PANCYTOPENIA ASSOCIATED WITH MEGALOBLASTIC ANEMIA: CASE REPORT

Abstract

Introduction: Anemia has long been one of the most widespread and common diseases among humans. According to epidemiological data, the prevalence of anemia is increasing worldwide, according to the World Health Organization, one-third of the world's population is anemic. Globally, anemia affects 1.62 billion people, corresponding to 24.8% of the population. **Objective:** we propose in this work, through a brief literature review, to discuss the main diagnostic possibilities for megaloblasts, as well as to establish the importance of their diagnosis and early treatment. **Case report:** A 41-year-old male patient was admitted to the emergency room with mental confusion, fine tremors and weakness. The first exams showed macrocytic anemia associated with pancytopenia. After the dosage of vitamins B12 and B9, he was diagnosed with megaloblastic anemia. **Conclusion:** Although the patient presents a pancytopenia, a sign of severity, his illness is simple and prevalent in our country, but often has a late diagnosis, with severe manifestations that mimic other pathologies. Therefore, considering the high incidence of this disease in the population, it is important that the medical professional, especially the primary health care, be attentive to the signs and symptoms of the patient, be able to request the right procedure and institute the appropriate treatment.

Key words: Megaloblastic anemia. Pancytopenia. Anemias.

Referências

- BENOIST, B. et al. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008. Disponível em: <<https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20093013528>>. Acesso em: 26 jun. 2018.
- CASTELLANOS-SINCO, H. B. et al. Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism. *Revista Médica Del Hospital General De México*, v. 78, n. 3, p. 135-143, 2015.
- FERREIRA, A. A. et al. Anemia e níveis de hemoglobina em crianças indígenas xavante, Brasil Central. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, n. 1, 2017.
- FERREIRA, A. L. et al. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 94, n. 2, p. 94-101, 2013.
- FISHER, Q. M. et al. Desenvolvimento neuropsicomotor e estabilidade genômica associados aos níveis de folato e ferro sanguíneos de pré-escolares. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 17, n. 3, p. 519-526, 2017.
- GREEN, R.; MITRA, A. D. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes. *Medical Clinics*, v. 101, n. 2, p. 297-317, 2017.
- GONÇALVES, M. T. P. *Mecanismos, diagnóstico laboratorial e tratamento da anemia macrocítica*. 2018. 56 f. Tese (Doutorado) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Monte de Caparica, 2018.
- GUALANDRO, S. F. M.; HOJAIJ, N. H. S. L.; JACOB FILHO, W. Deficiência de ferro no idoso. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 2, p. 57-61, 2010.
- HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. *Eritropoiese e aspectos gerais da anemia*. Fundamentos em Hematologia. 6 ed. São Paulo: Artmed, 2013.
- HUNT, A.; HARRINGTON, D.; ROBINSON, S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*, v. 349, p. 1-10, 2014.

MACÊDO, L. L. G. *Estado nutricional da vitamina B12 e sua relação com a densidade mineral óssea de idosos atendidos em um hospital universitário*. 2017. 78 f. Dissertação (Pós-graduação em Nutrição) - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2017.

MARTINS, J. T.; SILVA, M. C.; STRECK, E. L. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. *Revista Inova Saúde*, v. 6, n. 1, p.192-206, 2017.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. *Hematologia Laboratorial-Eritrócitos*. São José do Rio Preto: Edição da Academia de Ciência e Tecnologia, 2008.

NEKEL, J. C. *Anemia carencial em idosos por deficiência de ferro ácido fólico e vitamina B12*. 2013. 23 f. Dissertação (Pós-Graduação em Hematologia Laboratorial) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2013.

NIH (National Institutes of Health). *Folate*. 2018. Disponível em: <<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>>. Acesso em: 18 jun. 2018a.

NIH (National Institutes of Health). *Vitamin B12*. Disponível em: <<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>>. Acesso em: 18 jun. 2018b.

OLIVEIRA, N. M.; MARTINS, A. E. S. *Anemia megaloblasta em idosos: uma revisão de literatura*. 2018. 12 f. Dissertação (Graduação em Biomedicina) - Faculdade Integrada de Pernambuco, Pernambuco, 2018.

OTON, L. B. Anemia, um problema mundial. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 12, n. 4, 2016.

PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 41, n. 5, p. 323-34, 2005.

PAPADAKIS, A. M.; MCPHEE, J. S. *Current - Medical Diagnosis & Treatment*. 5 ed. New York: Mc Graw Hill, 2016.

PRADA, D.; BETTENCOURT, M.; CARVALHO P. M. Mielopatia por déficit de vitamina B12: a propósito de um caso clínico. *Revista da Sociedade Portuguesa de*

Medicina Física e de Reabilitação, v. 27, n. 2, 2015.

SÁ, L. S. M. A anemia megaloblástica e seus efeitos fisiopatológicos. *Revista Eletrônica Atualiza Saúde*, v. 5, n. 5, p.55-61, 2017.

SALDARRIAGA, J. et al. Anemia megaloblástica associada a gastritis crônica. Un reporte de caso. *Revista Médica de Trujillo*, v. 12, n. 1, p. 32-35, 2017.

SANTANA, J. D. et al. Diagnóstico e exames laboratoriais da anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12 e ácido fólico. *Revista Conexão Eletrônica*, v. 13, n. 1, p.1-11, 2016.

SILVA, A. G. *Prevalência de anemias nos pacientes atendidos pelo LAPAC no período de 2016 a 2017*. 2018. 42 f. TCC (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2018.

SOUSA, L. et al. Setúbal. Défice de Vitamina b12: Um Diagnóstico Inesperado na Pancitopenia. 2014. In: JORNADA MEDICINA INTERNA DO CENTRO HOSPITALAR DE SETÚBAL, 21, 2014. Disponível em:< <http://repositorio.hospitaldebraga.pt>>. Acesso em: 18 jun. 2018.


STABLER, S.P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 2, p. 149-160, 2013.

SCHRIER, S. L. *Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies*. 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies>>. Acesso em: 26 jun. 2018.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Tratado de Hematologia*. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

MALEK, E.; SACHER, R. A. Megaloblastic Anemia. *Pathobiology of Human Disease: Encyclopedia of Disease Mechanisms*, 2014.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do paciente.


INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
 Rua João Patrício Araújo 179, Verônica S. - Ipatinga-MG
 Cep: 35164-251, Telefone: 31 31090900

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Eu, Ação da Silva Pontes
 portador do CPF 09.141.932.612 RG -, residente
 na rua/avenida Rua Pimenta de Melo, nº 236
 bairro nossa Senhora Aparecida CEP 35.300.170, cidade
Caratinga estado de M.G., tendo como
 médico responsável o(a) Dr(a) Sylvia Látima Gomes Rocha
 CRMMG 55.330, que atende no endereço
Hospital Márcio Cunha
 telefone: (31) 917.35.1545, autorizo o uso de dados do meu prontuário com objetivos
 científicos e educacionais.

2. Fui esclarecido(a) de que o objetivo é o estudo de minha doença, o que poderá também
 contribuir para o diagnóstico e o tratamento de outros pacientes.

3. Declaro que fui satisfatoriamente informado(a) de que minha participação consistirá na
 autorização para utilização de meus dados clínicos, laboratoriais, de imagem e/ou
 histopatológicos em estudos científicos e educacionais.

4. Autorizo, por prazo indeterminado, a utilização de fotografias, filmagens, gravações e vídeos,
 e que essas informações sejam usadas em aulas, congressos, cursos, eventos médico-
 científicos, jornadas, palestras e em publicações científicas e educacionais, desde que o meu
 nome e os dados ou imagens que possibilitem a minha identificação jamais sejam apresentados.

5. Fui esclarecido(a) de que a minha participação é livre e voluntária e que não receberei
 nenhuma compensação financeira ou ajuda de custo pela participação.

6. Tenho o direito de retirar a qualquer momento, por escrito, meu consentimento, sem qualquer
 prejuízo para mim ou ao meu acompanhamento, desde que a solicitação seja feita antes da
 apresentação e/ou da publicação.

7. Declaro que estou de acordo com o conteúdo deste termo, e ao assinar esse consentimento
 recebo dele uma cópia.

Ipatinga, 01 de maio de 2018

Assinatura do(a) paciente Ação da Silva Pontes
 Assinatura do(a) médico(a) Sylvia Látima Gomes Rocha
 Assinatura da testemunha _____

