**ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E LABORATORIAIS DA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Carlos Antônio Cândido de Carvalho¹, Roane Lia de Lima Siqueira², Pablo Matheus de Lima³, Heloísa Mara Batista Fernandes de Oliveira4**

¹Universidade Federal de Campina Grande (carlos.candido@estudante.ufcg.edu.br),

²Farmacêutica residente formada pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (roane134@gmail.com), ³Universidade Federal de Campina Grande (pablo.matheus@estudante.ufcg.edu.br), 4Farmacêutica da EBSERH-HUAB/UFRN (heloisambf@gmail.com)

**Área Temática:** Ciência da Saúde.
**E-mail do autor para correspondência:** candidocarlos97@gmail.com

**RESUMO**

**Introdução:** A anemia megaloblástica apresenta alterações morfológicas nas células e podem gerar diversas anormalidades hematológicas. Dentre as causas, aponta-se a deficiência de vitamina B12 e folato, essenciais a síntese de DNA. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho direcionou-se a elucidar os aspectos fisiopatológicos e aspectos laboratoriais da anemia megaloblástica. **Metodologia:** Para tanto, realizou-se uma revisão de literatura narrativa com os descritores “Anemia Megaloblástica”, “Fisiopatologia” e palavra-chave “Diagnóstico laboratorial”, com o fator boleano “and” no banco de dados Google Acadêmico, base de dados LILACS via BVS e Medline via Pubmed. **Resultados e discussões:** A literatura evidencia que a Anemia Megaloblástica leva a um quadro clínico com sintomas variados, que vão desde sintomas gastrointestinais até déficits neurológicos. O diagnóstico laboratorial é determinado a partir de hemograma e dos níveis séricos com análise do volume corpuscular médio e outros marcadores importantes. Além disso, a fração das vitaminas B12 e folato são preditivos importantes para direcionar a terapêutica. **Considerações finais:** À guisa de conclusão, ressalta-se a importância de um diagnóstico diferencial fundamentado nas observações clinicas e exames laboratoriais, de modo a identificar as causas e direcionar o tratamento.

**Palavras-chave:** Anemia megaloblástica; Fisiopatologia; Diagnóstico

**1 INTRODUÇÃO**

A anemia, de modo geral, é caracterizada pela redução da concentração de hemoglobina (Hb) abaixo dos parâmetros considerados normais e apresenta manifestações clínicas que podem variar de acordo com a etiologia, gravidade, comorbidades e mecanismos compensatórios do indivíduo (SANTIS, 2019).

 Embora a concentração de hemoglobina seja uma importante referência para o diagnóstico da anemia, a determinação da etiologia é fundamental para definir a terapêutica adotada (SÁ, 2017).

Para esse fim, algumas classificações são adotadas, dentre elas, cita-se a pela morfologia e dimensão com que os eritrócitos presentes no sangue se expressam, podendo ser: microcítica, macrocítica e normocítica. Além disso, anemia ferropriva, anemia hemolítica, anemia falciforme, anemia megaloblástica, dentre outras (MONTEIRO et al., 2019).

Esta última, e foco desse trabalho, compreende a alteração da síntese de DNA, devido a carência de vitamina B12 e/ou Ácido fólico, essenciais para a síntese de DNA e da hematopoiese (SÁ, 2017).

Assim como a sua etiologia, a Anemia Megaloblástica possui mecanismos fisiopatológicos e aspectos laboratoriais correlacionados a seu diagnóstico específicos, sendo esses dois elementos foco deste trabalho (GONZALEZ et al., 2021).

**2 METODOLOGIA**

As revisões, de modo geral, objetivam reunir uma síntese da literatura ou identificar o estado da arte acerca de um tema específico. Situa-se entre as categorias desse tipo de pesquisa a Revisão Narrativa que se propõe a descrever e discutir determinado assunto de forma não sistematizada, buscar atualizações e se utiliza de fontes como livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas (CASARIN et al., 2020; ROTHER, 2007). Nesse sentido, o estudo consiste em uma revisão de literatura narrativa, de abordagem qualitativa, acerca dos aspectos patológicos e laboratoriais da anemia megaloblástica.

Para tanto, selecionou-se artigos científicos indexados no banco de dados Google Acadêmico, base de dados LILACS via BVS e Medline via Pubmed, com período de publicação entre os anos de 2017 até o mês de Julho de 2022, por se tratar de estudos mais recentes e atualizados. Como estratégias de busca, utilizou-se os descritores “Anemia megaloblástica” de forma isolada e combinado com os descritores “Fisiopatologia” e palavra-chave “Diagnóstico laboratorial”. Todos foram cruzados entre si pelo operador boleano “and”.

A partir dos resultados encontrados, foram selecionados trabalhos acadêmicos que respondessem o objetivo da revisão. Como critério de inclusão, os estudos deveriam versar acerca da anemia megaloblástica de forma geral ou os métodos diagnósticos, escritos com idiomas português, inglês ou espanhol. Como critério de exclusão, adotou-se anais de congresso ou conferências e editoriais.

**3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram selecionados para análise, conforme os critérios de inclusão e exclusão, 13 trabalhos científicos. Destes, 06 no idioma inglês, 05 no idioma português e 02 no espanhol.

De modo geral, a anemia megaloblástica tem em sua definição o comprometimento na síntese de DNA decorrente da privação de algumas vitaminas essenciais a esse processo. Em virtude desse comprometimento, podem surgir anormalidades hematológicas tanto na medula óssea como no sangue periférico (SÁ, 2017).

A literatura aponta que a carência de vitamina B12 e ácido fólico são a principal causa dessa anemia, que, apresenta células da medula óssea ou outros tecidos proliferativos com núcleos relativamente grandes e com cromatina imatura, e em contrapartida, exibe citoplasma maduro. Essa assincronia entre o desenvolvimento nuclear e o citoplasmático, por sua vez, impele à apoptose celular, eritropoiese anormal, hemólise intramedular e citomorfologia anormal típica no sangue e na medula óssea (WU et al., 2021).

Do ponto de vista metabólico, a interrelação entre folato e B12 e o desenvolvimento da anemia megaloblástica se deve ao fato de a B12 ser necessária para a regeneração do tetraidrofolato (THF) através da reação da metionina sintase, que por sua vez, é essencial para a produção de metileno-THF e enzima timidina e, portanto, para a síntese de DNA (GREEN; MITRA, 2017).

Em virtude desse comprometimento nos processos metabólicos, devido a deficiências dessas vitaminas, na maioria dos casos, os pacientes são assintomáticos, tendo em vista que, a progressão da anemia se desenvolve em tempo oportuno para que a compensação cardiopulmonar e intraeritrocitária se der antes do desenvolvimento dos sintomas. Nos casos mais graves, conduz-se a um quadro clínico em que o paciente sente fraqueza, palpitação, fadiga, tontura, falta de ar, diarreia frequente, icterícia e déficits neurológicos (GOMEZ; CASTRO, 2022).

Dentre as causas da anemia, pontua-se déficit dietético dessas vitaminas; déficit do fator intrínseco; má absorção intestinal; alterações na mucosa ileal; congênitas. De forma expressiva, os déficits são causados devido a uma gastrite crônica atrófica (GONZALEZ et al., 2021).

A deficiência de cobre e reações adversas a medicamentos também são apontadas como possíveis causas dessa anemia. Os medicamentos que levam a essa interferência são variados, no entanto, cita-se hidroxiureia, agentes quimioterápicos, anticonvulsivantes e medicamentos para terapia antirretroviral (HARIZ; BHATTACHARYA, 2021).

Nota-se, nesse caso, que as causas da anemia podem ser diversas, no entanto, relacionam-se com a deficiência de vitaminas essenciais aos processos metabólicos e a síntese de DNA. Ou seja, apesar de o déficit dietético das vitaminas B12 e folato serem pontuadas como uma possível causa, esta também pode se desenvolver em decorrência de reações adversas a medicamentos e outros fatores.

O diagnóstico é realizado a partir das observações clínicas dos sintomas e dos achados laboratoriais (SÁ, 2017). O diagnóstico laboratorial a partir do hemograma deve levar em consideração o volume corpuscular médio (VCM), que se elevado, pode indicar macrocitose e a presença de uma doença megaloblástica. A redução na contagem na contagem de leucócitos e de plaquetas e neutrófilos hipersegmentados também são preditivos importantes. No entanto, também é imprescindível determinar os níveis plasmáticos de vitamina B12 e folato. A deficiência de folato é altamente relacionada a anemia megaloblástica. Além disso, a determinação do ácido metilmalônico plasmático e urinário, bem como, da homocisteína total plasmática devem ser levadas em consideração, uma vez que, o aumento destes indicam deficiência de vitamina B12 (CASTRO, 2019; DOMINGUETTI et al., 2018; GOMEZ; CASTRO, 2022). A caracterização a partir do VCM usa como referência o valor como mais de 100 flm (SOCHA et al., 2020).

Destaca-se ainda que a macrocitose não é o único indicador da anemia megaloblástica, tendo em vista que, também é necessário a presença de e neutrófilos hipersegmentados (MOORE; ABDULLAH, 2022).

Apesar de a macrocitose ser um achado comum na MA, nem sempre esta presente em todos os casos, uma vez que, deficiência de ferro, doenças crônicas e doenças renais podem levar reduzir o VCM até um valor considerado normal ou até mesmo produzir um quadro clínico com microcitose (TORREZ et al., 2022).

A definição da dosagem de cobalamina e ácido fólico plasmáticos são essenciais para a definição da terapêutica a ser prescrita, já que o tratamento será direcionado à reposição destas vitaminas. Caso haja deficiência de vitamina B12, a reposição se dará através da aplicação intramuscular de 100 a 1000mcg, uma vez ao dia, durante uma semana. Nos casos em que essa deficiência seja causada por um defeito na absorção, a reposição irá se manter por toda a vida. A deficiência de folato, por sua vez, é tratada por via oral, de 1 a 5 mg/dia, em geral durante quatro meses ou durante tempo indefinido caso seja permanente (PEDROSO, 2022).

**4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A anemia megaloblástica é frequentemente associada a deficiência nos níveis de vitamina B12 e folato, elementos que compõem a síntese de DNA. As causas dessa deficiência variam desde a déficits dietéticos à interferência de medicamentos e má absorção gástrica.

 Para o diagnóstico efetivo é necessário, no entanto, além da avaliação dos sintomas, exames laboratoriais que determinem o VCM, os níveis de ácido metilmalônico plasmático e urinário, homocisteína total plasmática, dentre outros marcadores.

 As manifestações clínicas, por sua vez, podem conduzir a um quadro de fraqueza, palpitação, fadiga, tontura, falta de ar, diarreia frequente, icterícia e até déficits neurológicos. Além disso, a escolha da melhor terapêutica necessita de uma avaliação prévia dos níveis de vitamina B12 e folato dos pacientes.

**Referências**

CASARIN, S. T. et al. Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. **Journal of Nursing and Health,** v. 10, n. 2, 2020.

DE SANTIS, G. C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 52, n. 3, p. 239-251, 2019. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v52i3p239-251. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726. Acesso em: 10 Agos. 2022.

DOMINGUETTI et al. Ácido metilmalônico no diagnóstico das anemias megaloblásticas. **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 50, n 2, pp. 83-89, 2018.

GÓMEZ BARRIOS, M.; CASTRO, D. Anemia megaloblástica: un reto diagnóstico para el facultativo. serie de casos clínicos. **Biociencias**, v. 16, n. 1, 2022. Disponível em: 10.18041/2390-0512/biociencias.1.7844. Acesso em: 10 Agos. 2022.

GREEN, R.; MITRA, A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. **Med Clin North Am**, v. 101, n. 2, 297-317, 2017. Disponível em: doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.01. Acesso em: 10 Agos. 2022.

GONZALEZ et al. Relación de la anemia megaloblástica y la deficiencia de vitamina B12. **Revista Sanitaria de Investigación**, v. 2, n.5, 2021.

HARIZ, A.; BHATTACHARYA, P. T. Megaloblastic Anemia. **StatPearls Publishing**,2022 Jan-. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/. Acesso em: 10 Agos. 2022.

MOORE, C. A.; ADIL, A. Macrocytic Anemia. **In StatPearls**, 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459295/. Acesso em: 10 Agos. 2022.

MONTEIRO, M. D. et al. Anemia megaloblástica: revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, Teresina, v. 11, n. 10, p. 934 - 963, 2019. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/saude-em-foco/ano-2019/. Acesso em: 10 Agos. 2022

PEDROSO, H. ANEMIA. **Anemias**. Trabalho Conclusão do Curso de Especliazação em Pediatria, Universidade federal do Rio grande do Sul. Porto Alegre, 2022.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa. Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, v. 20, n.2., p. 5-6, 2007. Disponível em:

SÁ, L. S. M. A anemia megaloblástica e seus efeitos fisiopatológicos. **Revista atualiza saúde**, v. 5, n.5, p.55-61, 2017. Disponível em: https://atualizarevista.com.br/article/anemia-megaloblastica-e-seus-efeitos-fisiopatologicos-v-5-n-5/

SOCHA, D. S. et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes.

**Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 87, n. 3, 153-164, 2020.  Disponível em: https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19072. Acesso em: 10 Agos. 2022.

TORREZ, M. et al. How I investigate acquired megaloblastic anemia. **International journal of laboratory hematology**, v. 44, n.11, 236–247, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1111/ijlh.13789. Acesso em: 17 de Agosto

WU, J. L. et al. Mechanism of megaloblastic anemia combined with hemolysis. **Bioengineered**, v. 12, n. 1, p. 6703-6712, 2021. DOI: 10.1080/21655979.2021.1952366