



Anemia megaloblástica induzida por fármacos

Drug-Induced megaloblastic anemia

Anemia megaloblástica inducida por medicamentos

Gabriela Vieira¹, Lucia Helena Ferreira Vasconcelos¹, Danielle Furtado de Oliveira¹, Nathalia Lopez Duarte^{1,2}.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma análise sobre anemia megaloblástica induzida por fármacos, discorrendo sobre medicações frequentemente utilizadas na prática clínica. **Revisão bibliográfica:** A anemia megaloblástica é um tipo de anemia caracterizada por anormalidades morfológicas dos núcleos dos precursores eritroides, os quais tendem a ser grandes e imaturos. As causas mais comuns são deficiências de vitamina B12 ou folato. O uso de certos medicamentos com outras finalidades terapêuticas que intervêm na absorção desses nutrientes pode levar à anemia megaloblástica induzida por fármacos. Pode ocorrer em pessoas de todas as idades, sendo mais comum em idosos e em indivíduos com doenças crônicas. Os sintomas da anemia megaloblástica induzida por fármacos são semelhantes aos de outros tipos de anemia. **Considerações finais:** Durante a avaliação de um indivíduo com diagnóstico de anemia megaloblástica, deve-se considerar o seu contexto nutricional, níveis séricos de micronutrientes, macromoléculas e metabólitos como vitamina B12, ferritina, ferro, ácido metilmalônico e homocisteína, bem como realizar uma minuciosa avaliação clínica e atentar aos medicamentos em uso pelo paciente, os quais devem ser avaliados quanto à possibilidade de estarem induzindo a anemia megaloblástica.

Palavras-chave: Anemia megaloblástica, Vitamina B12, Fármacos.

ABSTRACT

Objective: To analyse the drug-induced megaloblastic anemia, discussing medications frequently used in clinical practice. **Literature review:** Megaloblastic anemia is a type of anemia characterized by morphological abnormalities in the nuclei of erythroid precursors, which tend to be large and immature. The most common causes are deficiencies of vitamin B12 or folate. The use of certain medications for other therapeutic purposes that interfere with the absorption of these nutrients can lead to drug-induced megaloblastic anemia. It can occur in people of all ages, but it is more common in the elderly and individuals with chronic diseases. The symptoms of drug-induced megaloblastic anemia are similar to those of other types of anemia. **Final considerations:** When evaluating an individual diagnosed with megaloblastic anemia, consideration should be given to their nutritional context, serum levels of micronutrients, macromolecules, and metabolites such as vitamin B12, ferritin, iron, methylmalonic acid, and homocysteine. Additionally, a thorough clinical assessment should be conducted, paying attention to the medications used by the patient, which should be evaluated for the possibility of inducing megaloblastic anemia.

Keywords: Megaloblastic anemia, Vitamin B12, Drugs.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una análisis sobre la anemia megaloblástica inducida por fármacos, abordando medicamentos frecuentemente utilizados en la práctica clínica. **Revisión bibliográfica:** La anemia megaloblástica es un tipo de anemia caracterizada por anormalidades morfológicas en los núcleos de los precursores eritroides, los cuales tienden a ser grandes e inmaduros. Las causas más comunes son las

¹Hospital Municipal Ronaldo Gazolla (HMRG), Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ), Rio de Janeiro – RJ.

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro – RJ.

deficiências de vitamina B12 ou ácido fólico. O uso de certos medicamentos com outras finalidades terapêuticas que interferem na absorção de estes nutrientes pode levar à anemia megaloblástica induzida por fármacos. Pode ocorrer em pessoas de todas as idades, mas é mais comum em idosos e indivíduos com doenças crônicas. Os sintomas da anemia megaloblástica induzida por fármacos são similares aos de outros tipos de anemia. **Considerações finais:** Durante a avaliação de um indivíduo com diagnóstico de anemia megaloblástica, deve-se considerar seu contexto nutricional, níveis séricos de micronutrientes, macromoléculas e metabólitos como a vitamina B12, ferritina, ferro, ácido metilmalônico e homocisteína. Além disso, deve-se realizar uma minuciosa avaliação clínica e prestar atenção aos medicamentos que está tomando o paciente, os quais devem ser avaliados em relação à possibilidade de estar induzindo a anemia megaloblástica.

Palavras chave: Anemia megaloblástica, Vitamina B12, Medicamentos.

INTRODUÇÃO

A anemia megaloblástica abrange um grupo de diferentes tipos de anemias macrocíticas reconhecidas pela presença, no sangue periférico (SP), de precursores nucleados de linhagem eritroide que possuem cromatina não condensada, os chamados megaloblastos. Os megaloblastos são provenientes da medula óssea (MO) e são formados pela síntese prejudicada de DNA que inibe a divisão nuclear de todas as células precursoras na MO, afetando principalmente os eritroblastos. Esse processo ocorre junto a um comprometimento da maturação citoplasmática, que é dependente da síntese de RNA e proteínas. Por isso, a maturação do núcleo e do citoplasma dos eritroblastos não se dá de forma sincrônica, o que explica o tamanho maior dos megaloblastos quando comparados às hemácias maduras. Esta condição não só interfere na hematopoiese, como também tem seu impacto na regeneração tecidual. Nesse contexto, as células que possuem um *turnover* acelerado são mais afetadas, como as que compõem o trato gastrointestinal (HARIZ A e PRIYANKA T, 2019).

As anemias megaloblásticas estão mais associadas à hipovitaminose da cobalamina (ou vitamina B12) e do folato, imprescindíveis para a síntese de DNA. Outras causas bem conhecidas são a depleção de cobre e as reações adversas dos medicamentos em função da interferência dos mesmos na síntese do DNA e na divisão celular. Existe, também, uma alteração hereditária pouco comum, descrita como “síndrome da anemia megaloblástica responsiva à tiamina”. A literatura apresenta uma extensa relação de fármacos associados ao surgimento de anemias megaloblásticas, sendo comumente descritos alguns agentes quimioterápicos, anticonvulsivantes, antirretrovirais e a hidroxiureia (HARIZ A e PRIYANKA T, 2019; MENEZES RTM, 2020).

Uma das formas de classificar as anemias é por meio do volume corpuscular médio (VCM) das hemácias. Este pode variar da seguinte forma: VCM < 80fL = microcitose, presente na anemia sideroblástica, ferropriva e na talassemia; VCM 80fL a 100fL = normocitose, associada à anemia falciforme, à anemia por doenças crônicas em geral (doenças inflamatórias intestinais e insuficiência renal crônica, por exemplo) e às anemias ocasionadas por síndromes mielodisplásicas; VCM > 100fL = macrocitose, relacionada à anemia megaloblástica por deficiência de folato ou vitamina B12, às hepatopatias crônicas (como a hepatopatia alcoólica) e também às síndromes mielodisplásicas (DE SANTIS GC, 2019).

No tocante aos diferentes tipos de anemias, não apenas as megaloblásticas, sabe-se que as causas são variadas e, com muita frequência, multifatoriais. Dentre os fatores de risco envolvidos no surgimento dessas doenças, observam-se questões nutricionais - como carência e/ou depleção de vitaminas e de ferro -, hemoglobinopatias, hemorragias agudas e crônicas, doenças infecciosas e parasitárias, hepatopatias, doenças renais crônicas e problemas gastrointestinais. Além disso, o abuso de algumas substâncias (como o álcool) e o uso determinados fármacos também compõem esse *hall* (OMS, 2023).

Em seu estudo sobre a prevalência de anemias em adultos e idosos brasileiros, Machado (2019) utilizou dados provenientes de exames laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde para conduzir um estudo transversal com uma amostra de 8.060 indivíduos maiores de 18 anos de todos os estados do Brasil. Após ter estudado diferentes parâmetros obtidos no eritrograma (dosagem de hemoglobina (HGB), VCM, hemoglobina corpuscular média (HCM) e *red cell distribution width* (RDW)), o autor considerou a definição da

Organização Mundial da Saúde (OMS), que entende anemia como o nível de HGB menor que 13,0 g/dL para homens e menor que 12,0 g/dL para mulheres. As informações sociodemográficas contidas no estudo foram obtidas por meio de entrevista. Como resultado, foi descrita uma prevalência de 9,9% de anemias entre adultos e idosos brasileiros, sendo a maior prevalência dessas doenças e os casos mais graves das mesmas encontrados em mulheres, idosos, pessoas de baixa escolaridade, negros e residentes das regiões Norte e Nordeste. Neste estudo, a anemia normocítica e normocrômica foi o subtipo mais frequente na população total (56,0%), seguida pela anemia hipocrômica e microcítica (21,4%) e pela normocrômica e macrocítica (10,2%). A macrocitose foi um achado presente em apenas um décimo da população, com uma prevalência de 15% em idosos (MACHADO IE, et al., 2019).

Ainda em relação aos estudos de prevalência de anemias, a necessidade de coleta de material biológico eleva o custo e a dificuldade logística para a realização dos mesmos. Por isso, a maioria dos estudos sobre anemias, tanto nacionais como internacionais, são compostos por amostras de crianças e mulheres em idade fértil. Isso pode representar um viés para o entendimento dessas doenças, incluindo no que concerne à prevalência e às causas de anemia megaloblástica na população brasileira (WHO, 2023; BRASIL, 2023). Sabe-se que a macrocitose é um achado não muito comum na população brasileira que se apresenta com anemia, portanto, pacientes com diagnóstico de anemia macrocítica devem ser avaliados quanto a condições subjacentes e/ou prévias, incluindo deficiência de vitamina B12, de folato, hepatopatias, síndromes mielodisplásicas, malignidades e erros inatos do metabolismo (como a síndrome de Imlerslund-Gräsbeck). Dentre as malignidades, pode-se destacar: leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, adenocarcinomas gástricos e intestinais, dentre outras (GONÇALVES MTP, 2018).

Além disso, a investigação do indivíduo com anemia deve incluir o relato completo de procedimentos e cirurgias anteriormente realizados, além da relação de medicamentos dos quais esse indivíduo faz uso. A realização do hemograma é essencial para todos os tipos de anemia e devem incluir os índices hematimétricos. Especialmente para a anemia megaloblástica, a realização de uma avaliação morfológica de esfregaço de SP é importante, buscando encontrar sinais característicos que comprovem o diagnóstico da mesma. A anemia megaloblástica normalmente apresenta-se como uma anemia macrocítica com anisocitose e poiquilocitose, grandes eritrócitos ovais (macro-ovalócitos), corpos de Howell-Jolly (fragmentos residuais do núcleo), neutrófilos hipersegmentados e reticulocitopenia. Ademais, há a presença de megaloblastos com fina cromatina granular em “sal e pimenta”, dentre outras alterações. Por fim, o núcleo dessas células, geralmente, possui aparência fenestrada e com uma característica denominada de assincronia nuclear-citoplasmática (KAUSHANSKY K, et al., 2015; SILVA IL, et al., 2020).

Como previamente mencionado, as causas mais comuns de anemia megaloblástica são as deficiências de cobalamina e de folato. Dentre as principais etiologias para a deficiência de folato, encontram-se os distúrbios absorptivos, as doenças inflamatórias intestinais (como a doença celíaca e a doença de Crohn, por exemplo), neoplasias (como linfomas de trato gastrointestinal), desnutrição e espoliação aumentada de macro e micronutrientes.

Devido à baixa reserva de vitamina B12, que é hidrossolúvel, é mais comum que sua deficiência se desenvolva mais rapidamente em pessoas subnutridas (como idosos, portadores de doenças crônicas avançadas, pessoas em situação de vulnerabilidade social e em alcoólatras). A deficiência de folato, por sua vez, pode ser encontrada em sua forma subclínica nos indivíduos submetidos a procedimentos cirúrgicos como gastrectomia total e ressecção de jejuno/íleo, em recém-nascidos prematuros e em portadores de cirrose hepática e outras hepatopatias crônicas (MONTEIRO MD, et al., 2019). Finalmente, na gravidez pode ocorrer anemia megaloblástica pelo aumento da demanda de folato materno devido à sua transferência para o feto em desenvolvimento (EL BEITUNE P, et al., 2020).

Há, também, uma variedade de causas relacionadas à deficiência de cobalamina. A absorção prejudicada desta vitamina está mais comumente associada à anemia perniciosa, que é caracterizada pela redução da secreção de fator intrínseco nas células parietais do estômago devido à gastrite atrófica. Outras causas de má absorção também envolvem condições que afetem o intestino delgado, assim como na deficiência de folato (MAIA YLM, et al., 2019). O tratamento da anemia megaloblástica, por sua vez, é pautado tanto no

tratamento da causa subjacente quanto na reposição dos níveis dos micronutrientes em questão. Dessa forma, a vitamina B12 e o folato séricos sempre devem ser avaliados em todos os casos suspeitos. Além disso, é necessário que seus valores sejam interpretados com cautela, dadas as limitações de sensibilidade e especificidade dos testes (LANIER JB, et al., 2018; TORREZ M, et al., 2022).

Indubitavelmente, o aumento da diversidade e do uso de medicamentos tem sido um fator importante para o aumento da expectativa de vida da população. Em contrapartida, estes medicamentos podem provocar efeitos secundários que prejudicam a absorção de macro e micronutrientes, afetam o microbioma gastrointestinal, promovem interações químicas complexas e inusitadas, dentre outras consequências deletérias ao organismo. Nesse contexto, a população idosa está mais vulnerável aos efeitos adversos de medicamentos em geral, uma vez que, em sua maioria, está sob uso de diferentes medicações. Essa situação pode, eventualmente, propiciar o surgimento de anemias. Isto ocorre não apenas pelo processo de inflamação crônica e senescência em si, mas também pela prática corriqueira de polifarmácia nessa faixa etária (DE OLIVEIRA LM, et al., 2018).

Isto posto, o objetivo deste trabalho foi analisar os principais fármacos utilizados na prática clínica associados à indução de anemia megaloblástica através de uma revisão de literatura narrativa. Esse trabalho foi delineado com o intuito de contribuir com o estado da arte, bem como para auxiliar profissionais da área médica em suas práticas clínicas. Para a escrita da presente revisão, foram revisadas publicações majoritariamente catalogadas entre os anos de 2018 e 2023.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Determinados fármacos são comprovadamente associados à indução da anemia megaloblástica em seus diferentes subtipos: a anemia perniciosa, a anemia megaloblástica por deficiência de folato e as anemias megaloblásticas por condições secundárias (MONTEIRO MD, et al., 2019). Tal como exposto anteriormente, a polifarmácia em idosos (particularmente em residentes de instituições de longa permanência e em indivíduos submetidos a internações hospitalares prolongadas) é um importante fator de risco para o desenvolvimento de anemias. Tal qual os idosos, pacientes imunossuprimidos também estão sob maior risco devido ao fato de também estarem, frequentemente, sob uso de uma ampla gama de medicações. Em comparação à população em geral, os idosos estão mais predispostos não só ao desenvolvimento de anemias, mas também de uma variedade de doenças, tais como: neoplasias, doenças cardiovasculares e metabólicas, condições neuropsiquiátricas, osteoporose, dentre outras. Em parte, isto se dá devido às alterações degenerativas associadas à senescência, à ingesta alimentar deficitária e às síndromes disabsortivas (PAZAN F e WEHLING M, 2021; AKINBAMI AA, et al., 2022).

A relação nominal de medicações capazes de desencadear anemias megaloblásticas é extensa e relativamente imprecisa, tanto em termos quantitativos como quanto ao entendimento sobre o mecanismo de ação do fármaco no controle e/ou tratamento da patologia em questão. Dessa forma, serão elencados nessa revisão apenas alguns dos medicamentos de uso mais comum, geralmente empregados para o tratamento de condições crônicas, e que possuem relatos mais frequentes e robustos na literatura médica associando seu emprego ao desenvolvimento de anemias megaloblásticas.

Metformina

É um medicamento consolidado como hipoglicemiante oral de primeira linha para o tratamento do diabetes mellitus (DM), sendo considerado um fármaco com poucos efeitos colaterais. Entretanto, desde que Berchtold et al. relataram pela primeira vez, em 1969, que essa medicação poderia causar deficiência de vitamina B12 - por reduzir a absorção da mesma no trato gastrointestinal -, tais descobertas têm sido constantemente publicadas. Foi reportado que uma média de 6% a 30% dos pacientes podem apresentar deficiência de vitamina B12 relacionada ao uso de metformina. Além disso, alguns estudos demonstraram que os níveis séricos de B12 estavam inversamente relacionados à dose de metformina empregada e à duração do tratamento com a mesma. Como grandes estudos prospectivos esclareceram recentemente essa relação, as diretrizes de tratamento da Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*), de 2017,

recomendam o monitoramento regular dos níveis de vitamina B12 em pacientes com DM que fazem uso regular de metformina (KIM J, et al., 2019).

Zalaket J, et al. (2018) conduziu um estudo com 200 indivíduos libaneses com diagnóstico estabelecido de DM tipo 2 (DM2) e em uso de metformina há, pelo menos, três meses. Os pacientes foram submetidos a um questionário e à dosagem de vitamina B12, além da revisão de seus prontuários. Nessa coorte, descobriu-se que 33% dos indivíduos apresentavam valores limítrofes de vitamina B12 sérica (148–220 pg/dl), enquanto 22,5% possuíam uma deficiência clara (níveis inferiores a 148 pg/dl) da mesma. Observou-se uma correlação inversa altamente significativa entre a dose e a duração do tratamento com metformina e os níveis séricos de vitamina B12. Além disso, níveis séricos limítrofes e insuficientes de vitamina B12 foram associados à presença de diferentes neuropatias e de anemia megaloblástica de maneira dose-dependente (ZALAKET J, et al., 2018).

Metotrexato

É um medicamento que age inibindo o metabolismo do folato, ou seja, atuando diretamente na divisão celular. Em um relato de caso sobre a toxicidade de metotrexato em baixas doses em um paciente com anemia macrocítica e artrite reumatóide, que apresentava neutropenia febril, pancitopenia e mucosite grave, foi visto que múltiplos fatores potencialmente contribuíram para o desenvolvimento de toxicidade em si. Dentre esses fatores, pode-se destacar o uso da sulfassalazina em associação com o metotrexato. Em relação à investigação da anemia macrocítica, revelou-se tratar de um caso de anemia perniciosa, sendo essa condição resolvida com a interrupção do metotrexato e da sulfassalazina aliada ao tratamento com leucovorina e reposição de vitamina B12. O relato de caso evidenciou que a toxicidade do metotrexato em baixas doses é influenciada por uma série de fatores e destacou a importância de se investigar uma possível deficiência de vitamina B12 em pacientes com artrite reumatóide e anemia macrocítica em uso dessa medicação (JARA-PALACIOS M, et al., 2021).

Omeprazol

É um medicamento da classe dos inibidores da bomba de prótons (IBPs). Relatos clínicos que trazem pacientes idosos em uso prolongado de omeprazol evidenciam a intrínseca relação da ingestão do IBP com o surgimento de anemia macrocítica. É sabido que, para uma absorção eficaz de vitamina B12 no estômago, faz-se necessário que o pH seja menor. Todavia, o uso de IBPs provoca uma redução da secreção de ácido clorídrico no suco gástrico, fazendo com que o pH não seja tão baixo. Isto, por sua vez, resulta em uma absorção prejudicada de cobalamina, o que pode ocasionar deficiência desta vitamina (PODGAJNA M, et al., 2020).

Amiodarona:

É uma medicação antiarrítmica que tem sido associada à neuropatia ótica anterior, sequencial ou bilateral, majoritariamente por depleção de vitamina B12. Dessa forma, pacientes que fazem uso de amiodarona estão sob maior risco de desenvolverem anemia perniciosa. O papel das deficiências de cobalamina, ácido fólico e cobre na neuropatia ótica nutricional está bem estabelecido e, embora a suplementação multivitamínica em pacientes desnutridos seja fundamental, não há evidências claras de que as deficiências de outras vitaminas como tiamina, niacina, riboflavina e piridoxina estejam tão intrinsecamente relacionadas à essa condição clínica (MARGOLIN E, et al., 2022).

Zidovudina:

É um fármaco antirretroviral, inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa, e que está relacionado com a indução da anemia megaloblástica via alterações na síntese de DNA do hospedeiro, que resultam em atraso na maturação nuclear e em macrocitose em última via. A macrocitose é frequentemente observada em pacientes portadores de HIV em uso prolongado de antirretrovirais dessa classe. Estudos diversos em pacientes em terapia prolongada com zidovudina evidenciam presença de anemia macrocítica refratária, bem como VCM e HCM elevados, associados à deficiência de vitamina B12. Isto, por sua vez, corrobora com o diagnóstico de anemia megaloblástica (SAETANG T, et al., 2020; KAWEME NP, et al., 2022).

Carbamazepina:

É um medicamento anticonvulsivante associado a alterações hematológicas como aplasia eritrocitária. Este tipo de aplasia, além ser induzida por desnutrição, toxinas e agentes infecciosos, também pode ser provocada por fármacos através de uma interferência no metabolismo de hemácias nucleadas. Essa reação é mediada imunologicamente por anticorpos formados contra precursores de hemácias, com efeito inibitório específico na síntese de DNA (MANSOOR CA e PRIYA L, 2018). Esse mecanismo está diretamente implicado na fisiopatologia da anemia megaloblástica.

Cotrimoxazol:

O cotrimoxazol (CMX) é a associação entre sulfametoxazol e trimetoprima e é um fármaco usado no tratamento de uma variedade de infecções bacterianas, fúngicas e por protozoários, amplamente conhecido por provocar anemia megaloblástica em doses altas e baixas.

Além disso, O CMX é utilizado como profilaxia para pneumonia por pneumocistose. Sabe-se que o efeito dessa droga é mais proeminente em pacientes com deficiência de folato ou vitamina B12 e que ela, por sua vez, provoca megaloblastose através do aumento do catabolismo e/ou da inibição da absorção do folato (AL QAHTANI SA, 2018; KAWEME NP, et al., 2022).

Com o aumento da expectativa de vida, há uma maior prevalência de algumas condições crônicas de saúde, o que leva os indivíduos a utilizarem múltiplos medicamentos. Isso, por sua vez, provoca interações medicamentosas diversas e/ou resulta no desenvolvimento de outras doenças. Nesse contexto, a anemia megaloblástica induzida por fármacos pode ser elencada como uma das doenças relacionadas ao uso de alguns fármacos comuns na terapêutica de condições crônicas, principalmente na população idosa (DE OLIVEIRA LM, et al., 2018).

Não obstante, um fator complicador para os profissionais de saúde durante a abordagem desses indivíduos é a possível omissão do uso de algum fármaco por parte do paciente. Isso ocorre pelo fato do mesmo julgar desnecessário informar toda a lista de medicamentos de que faz uso à equipe de saúde, ou por imprudência dos profissionais envolvidos no atendimento em não considerar todos os medicamentos e/ou suplementos nutricionais usados pelo indivíduo. Para essa revisão, os medicamentos relacionados à indução da anemia megaloblástica foram os mais comumente usados em condições crônicas de saúde, como exposto anteriormente.

Há uma grande probabilidade da gama de medicamentos comprovadamente relacionados à indução de anemia megaloblástica descrita na literatura médica ser mais extensa do que o conhecido, uma vez que a cada ano são introduzidos novos fármacos no mercado, muitos deles de uso corriqueiro e que comumente são empregados na automedicação (como os IBPs, por exemplo). Todavia, há uma vasta combinação de interações medicamentosas entre drogas que também são prescritas na prática médica e que são capazes de induzir anemia megaloblástica, mas que não são de uso tão frequente (PODGAJNA M, et al., 2020).

Uma vez que se prevê que a população de idosos aumente notavelmente nas próximas décadas, a avaliação e gestão da polifarmácia por médicos e profissionais da saúde se faz necessária pela sua potencialidade de gerar interações medicamentosas e uma gama ampla de efeitos colaterais, dentre eles, a anemia megaloblástica. Essa percepção corrobora o exposto no artigo de Hosseini SR, et al. (2018).

Para o tratamento da anemia megaloblástica induzida por medicamentos, o primeiro passo é a remoção ou retirada do seu agente causador. Isso é crucial para o manejo entre a fonte da anemia e sua reversão. Esse é um processo que deve ser feito com cautela, uma vez que a interrupção da medicação, sua possível substituição ou qualquer outra conduta no manejo da anemia megaloblástica induzida por medicamentos deve obedecer a critérios clínicos e laboratoriais e estes, por sua vez, devem ser discutidos de forma multidisciplinar para uma melhor abordagem do caso. Além disso, ao retirar ou alterar medicamentos importantes para a condição clínica de um determinado paciente, deve-se estar ciente dos possíveis efeitos deletérios que essa ação pode ocasionar no tratamento das suas doenças de base.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a anamnese do paciente que apresenta anemia megaloblástica suspeita ou diagnosticada, deve-se levar em consideração os aspectos para além do campo nutricional – que tende a ser o primeiro quesito avaliado. Se faz mandatório atentar para os pacientes portadores de doenças crônicas e que fazem uso de múltiplas medicações. Nesse contexto, alguns dos grupos farmacológicos citados (como a metformina e os IBPs) ganham destaque, pois são geralmente prescritos em conjunto com outras medicações, muitas vezes, em um cenário de polifarmácia. Assim, diante de um quadro de anemia megaloblástica, além dos cuidados necessários na investigação diagnóstica observando-se aspectos nutricionais, intoxicações e quadros infecciosos, a análise criteriosa de todos os medicamentos em uso pelo indivíduo faz-se imperiosa a fim de se descartar uma possível anemia megaloblástica induzida por medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Paulo Cezar Vieira no tocante à produção do presente artigo.

REFERÊNCIAS

1. AKINBAMI AA, et al. Assessment of megaloblastic anemia in geriatrics in Lagos State, Nigeria. *The Egyptian Journal of Haematology*, 2022; 47(1): 52-59.
2. AL QAHTANI SA. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. *Int J Clin Exp Med*, 2018; 11(6): 5501-5512.
3. BRASIL. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da criança e da Mulher (PNDS-2006). 2008. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/pnds/img/relatorio_final_pnds2006.pdf. Acessado em: 29 de agosto de 2023.
4. CASTRO MJM. Anemia Megaloblástica, generalidades y su relación con el déficit neurológico. *Archivos de Medicina (Manizales)*, 2019; 19(2).
5. DE OLIVEIRA LM, et al. A esperança de vida dos idosos: avaliação pelo perfil e a Escala de Herth. *Rev. Pesqui. (Univ. Fed. Estado Rio J., Online)*, 2018; 10(1): 167-172.
6. DE SANTIS GC. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. *Medicina (Ribeirao Preto)*, 2019; 52(3): 239-251.
7. DE SOUZA SANTOS, RS, et al. Interação medicamentosa entre a vitamina B12 e o omeprazol: uma revisão de literatura. *Mostra Científica da Farmácia*, 2019; 5.
8. DEEPANKAR P, et al. Prevalência relativa de vitamina B12 e ácido fólico na anemia megaloblástica e seu perfil clínico-etiológico em um centro terciário. *Revista Internacional de Estudo Científico*, 2018; 6(3): 23-30.
9. EL BEITUNE P, et al. Nutrição durante a gravidez. *Femina*, 2020; 48(4): 245-256.
10. GONÇALVES MTP. Mecanismos, diagnóstico laboratorial e tratamento da anemia macrocítica. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Análises Clínicas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2018; 75p.
11. HARIZ A e BHATTACHARYA PT. Megaloblastic Anemia. Em: *StatPearls*. Florida: StatPearls Publishing; 2022.
12. HOSSEINI SR, et al. Polypharmacy among the Elderly. *Journal of mid-life health*, 2018; 9(2): 97.
13. JARA-PALACIOS MA, et al. Potential contributors to low dose methotrexate toxicity in a patient with rheumatoid arthritis and pernicious anemia: case report. *BMC rheumatology*, 2021; 5: 1-6.
14. KAUSHANSKY K, et al. *Williams Hematology*. 9 ed. Nova Iorque: McGraw Hill, 2015.
15. KAWEME NM, et al. Long-Term Zidovudine Therapy and Whether It is a Trigger of Vitamin B12 Deficiency: A Case Study of Megaloblastic Anemia at the University of Zambia Teaching Hospital. *Case Reports in Hematology*, 2022; 2022.
16. KIM J, et al. Associação entre dose de metformina e deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes tipo 2. *Medicina*, 2019; 98(46).

17. LANIER JB, et al. Anemia in older adults. *American family physician*, 2018; 98(7): 437-442.
18. MACHADO IE, et al. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2019; 22.
19. MAIA YLM, et al. Vitamina B12 (cobalamina): aspectos clínicos de sua deficiência. *Referências em Saúde do Centro Universitário Estácio de Goiás*, 2019; 2(2): 147-152.
20. MANSOOR CA e PRIYA L. Carbamazepine-Induced Pure Red Cell Aplasia. *International Journal of Epilepsy*, 2018; 5(1): 050-052.
21. MARGOLIN E, et al. Toxic and nutritional optic neuropathy. Em: *StatPearls*. Florida: StatPearls Publishing; 2022.
22. MENEZES RTM. Anemia megaloblástica. Em: RICCI VHP e MAMAN MJC. *Guia prático de hematologia*. Criciúma: Unesc, 2019; 34p.
23. MONTEIRO MD, et al. Anemia megaloblástica: revisão de literatura. *Revista Saúde em Foco*, 2019; 11: 934-963.
24. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. 2001. Disponível em: http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf. Acessado em: 29 de agosto de 2023.
25. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. 2008. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?ua=1. Acessado em: 29 de agosto de 2023.
26. PAZAN F e WEHLING M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *European geriatric medicine*, 2021; 12: 443-452.
27. PEREIRA ACC, et al. Relação entre o uso de metformina e a deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; 12(10): e4469-e4469.
28. PODGAJNA M, et al. Chronic use of PPIs as a potential cause of anemia: case reports and review of the literature. *Acta Haematologica Polonica*, 2020; 51(2): 108-111.
29. SAETANG T, et al. Correlation between plasma glucose and hemoglobin A1c in HIV- infected individuals receiving zidovudine and non-zidovudine containing antiretroviral therapy regimens. *HIV Research & Clinical Practice*, 2020; 21(2-3): 56-62.
30. SILVA IL, et al. Manifestações orofaciais de anemias: características para uma abordagem odontológica. *Research, Society and Development*, 2020; 9(7): e619974522-e619974522.
31. TORREZ M, et al. How I investigate acquired megaloblastic anemia. *International journal of laboratory hematology*, 2022; 44(2): 236-247.
32. ZALAKET J, et al. Vitamin B12 deficiency in diabetic subjects taking metformin: a cross sectional study in a Lebanese cohort. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 2018; 11: 9-13.