

Deficiência de cobalamina como fator contribuinte para síndrome coronariana aguda: relato de caso

Cobalamin deficiency as contributing factor for acute coronary syndrome: case report

Autores: Luiz Henrique da Silveira Cavalcanti¹, Luís Fábio Barbosa Botelho².

1: Estudante de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba;

2: Hematologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley e professor da Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

As doenças cardio e cerebrovasculares estão entre as maiores causas de mortalidade no mundo, representando assim grande preocupação em termos de saúde pública. A hiperhomocisteinemia vem sendo encarada como fator de risco emergente para doenças cardiovasculares. Inúmeras causas podem levar ao aumento dos níveis de homocisteína, entre elas a deficiência de vitamina B12, condição muito frequente entre idosos, vegetarianos e indivíduos que adotam baixa dieta protéica ou apresentam problemas de absorção gastrintestinais. Uma entidade recentemente descrita é a síndrome de má-absorção da cobalamina alimentar, desordem caracterizada pela incapacidade do organismo em liberar a cobalamina dos alimentos ou de suas proteínas ligadoras. Temos como objetivo neste trabalho relatar um caso envolvendo paciente com síndrome coronariana aguda e anemia carencial intensa, buscando mostrar a importância da deficiência de cobalamina como fator contribuinte para o evento cardiovascular.

Palavras chave: Síndrome Coronariana Aguda, Hiper-homocisteinemia, Deficiência de Vitamina B12, Anemia Macrofítica, Infarto do Miocárdio

ABSTRACT

The cardio and cerebrovascular diseases are among the leading causes of mortality worldwide, representing a big concern in terms of public health. The hyperhomocysteinemia has been treated as an emergent risk factor for cardiovascular disease. Many causes can lead to increased levels of homocysteine, including vitamin B12 deficiency, a condition very common in the elderly, vegetarians and individuals who use a low protein diet or have problems of gastrointestinal absorption. A recently described entity is the food-cobalamin malabsorption syndrome, disorder characterized by the inability to release cobalamin from food or its binding proteins. This article aims to describe a case report involving a patient with acute coronary syndrome and severe arencial anemia, trying to show the importance of cobalamin deficiency as contributing factor for the cardiovascular event.

Key words: Acute Coronary Syndrome, Hyperhomocysteinemia, Vitamin B 12 Deficiency, Macrocytic Anemia, Myocardial Infarction

INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares representam a maior causa de morte em países ocidentais. No Brasil, são responsáveis por cerca de 30% dos óbitos e por 16% dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) (1).

Os fatores de risco tradicionais para Doenças Cardiovasculares (DCV) encontram-se relatados na literatura, podendo ser citados: histórico familiar, idade avançada, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemia, tabagismo, entre outros. Acredita-se que grande parte dos casos de DCV pode ser explicada por esses fatores (2).

Entretanto, dados do *Framingham Heart Study* demonstraram que 35% dos casos de Doença Arterial Coronariana ocorreram em indivíduos com níveis de colesterol total abaixo de 200 mg/dL. Assim, embora a hipercolesterolemia seja importante, a aterosclerose não resulta simplesmente do acúmulo de lipídios, sendo necessário entender o processo aterosclerótico em pacientes com DCV que não apresentam hipercolesterolemia (2).

Atenção crescente tem sido dada à hiper-homocisteinemia como fator etiológico-metabólico para a doença vascular prematura e trombose. (3) A elevação crônica da homocisteína parece causar principalmente alterações do endotélio vascular, mediadas pelo efeito tóxico-oxidativo da homocisteína. No plasma, parte da homocisteína é auto-oxidada, formando superóxidos e peróxido de hidrogênio, o que poderia causar lesão da célula endotelial, ativação plaquetária e trombose. (4)

A hiperhomocisteinemia pode resultar de várias condições, incluindo defeitos congênitos nas enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína e deficiências de vitaminas B6, B12 e ácido fólico. (3)

Dentre elas, destaca-se a deficiência de vitamina B12 (cobalamina). Atualmente, a deficiência de cobalamina é frequentemente definida por valores de cobalamina sérica <150 pmol/l ou <200pg/ml, homocisteína >13 micromol/l e ácido metilmalônico >0,4 micromol/l, sendo estes últimos dois componentes da via metabólica da cobalamina. (5)

Por sua vez, os principais responsáveis pela deficiência de cobalamina na população em geral são a anemia perniciosa e a má absorção da cobalamina alimentar, situações mais frequentes na população idosa. (5)

A síndrome de má absorção da cobalamina alimentar, que só foi identificada recentemente, é uma desordem caracterizada pela incapacidade de liberação da cobalamina dos alimentos e de suas proteínas ligadoras. Esta condição associa-se

frequentemente a gastrite atrófica e pode estar relacionada ao uso prolongado de antiácidos e biguanidas. (5)

Além dos efeitos cardiovasculares deletérios causados a longo prazo pela elevação crônica da homocisteína, a má absorção da cobalamina, se não tratada, poderá levar a anemia intensa, contribuindo também de forma aguda para deflagrar um evento cardiovascular.

O presente estudo visa relatar um caso clínico de um paciente com síndrome coronariana aguda, que se apresentou com anemia macrocítica grave e níveis extremamente elevados de homocisteína, buscando mostrar a importância da deficiência de cobalamina como fator contribuinte para o evento cardiovascular.

RELATO

A.M., sexo masculino, 64 anos, foi recebido na emergência hospitalar apresentando quadro de sudorese e fortes dores em região precordial, com irradiação para epigastro e duração de 30 minutos, sugestivos de síndrome coronariana aguda.

É hipertenso, fazendo uso regular de antihipertensivos há 18 anos. Referiu ainda tabagismo pesado e etilismo social no passado durante 25 anos. Também é portador de vitiligo e hipotireoidismo. Já havia realizado teste ergométrico há 7 meses, compatível com resposta isquêmica do miocárdio, mas decidiu não prosseguir com a investigação por ser previamente assintomático.

Ao exame físico, encontrava-se bastante hipocorado (3+/4+), PA=140x90mmHg, FC=120bpm, ACV=Sopro sistólico pancardíaco (2+/6+), AR=Pulmões limpos, IMC=25.

Realizou ECG e dosagem de enzimas miocárdicas, que levaram ao diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem supra de ST. Na ocasião, recebeu suporte clínico inicial e realizou cineangiocoronariografia (figura 1), que mostrou obstrução triarterial, com a seguinte conformação:

1. Artéria coronária direita: dominante, com lesão localizada e única de 100% no terço proximal
2. Artéria descendente anterior: com lesão localizada e múltipla sendo a maior de 80%, no terço médio.
3. Artéria circunflexa: com lesão localizada e múltipla, sendo a maior de 100% no terço médio

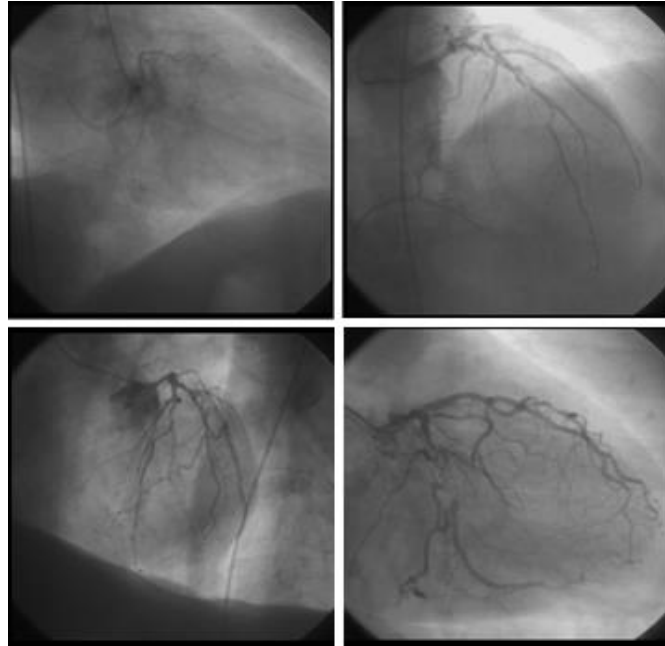


Figura 1 – Cineangiocoronariografia com obstrução triarterial

Hemograma revelou Hb:4,7g/dL; VCM:139fl; RDW:17,3%; Leucócitos totais:1.800/mm³ e plaquetas:125.000/mm³, sendo necessário transfusão de concentrados de hemácias durante a evolução.

Durante investigação da anemia apresentada, relatou história de astenia, dispnéia aos esforços e palidez progressivas de evolução insidiosa há 4 anos. Já havia sido transfundido em outras ocasiões, sendo a primeira vez há 15 anos. Negava queixas parestésicas, icterícia, febre, dores ósseas, perda de peso, sangramentos anormais e história familiar de anemia. Encontrava-se com língua lisa.

Apresentou níveis extremamente elevados de homocisteinemia (114,37 micromol/L), ácido metil malônico discretamente aumentado (0,5 micromol/l), hipergastrinemia (1570pg/mL), baixos níveis de vitamina B12 (70pg/mL) e ácido fólico normal (20,9ng/mL). Sorologia anticélula parietal e antifatorintrínseco negativa. Mutações da metiltetrahidrofolatoredutase e estudo molecular do polimorfismo do gene da CBS negativos. Endoscopia digestiva alta revelou pangastrite atrófica.

Após receber o suporte clínico e as hemotransfusões no hospital, mesmo sem realizar nenhum procedimento intervencionista, o paciente evoluiu assintomático, recebendo alta em bom estado geral.

Então, foi tratado com reposição de vitamina B12 intramuscular, com posterior normalização dos níveis de homocisteína plasmática. Há 6 meses, encontra-se em uso

de mononitrato de isossorbida, metoprolol, AAS e trimetazidina, permanecendo assintomático desde então.

DISCUSSÃO

A oclusão total de uma artéria coronária geralmente leva a um IAM com supradesnível do segmento ST, enquanto a angina instável e o IAM sem supradesnível do segmento ST geralmente resultam de uma obstrução grave, porém não total, da artéria coronária culpada. (6)

A isquemia aguda pode resultar de uma redução da oferta de oxigênio, devido à redução no diâmetro do lúmen coronariano por trombo/vasoespasmo, ou à anemia intensa; ou pode resultar de aumento da demanda miocárdica por oxigênio, precipitada por taquicardia, por exemplo. (6)

À medida que os níveis de hemoglobina caem, ocorre redução da resistência vascular sistêmica, o que por sua vez provoca um aumento no débito cardíaco na tentativa de manter um aporte de oxigênio adequado para os tecidos. Essas mudanças compensatórias, no entanto, exigem um aumento do trabalho do miocárdio e consumo de oxigênio justamente em um momento em que a oferta de oxigênio do miocárdio é diminuída. (7)

Ao avaliarmos o paciente em questão, notamos que ele apresentou infarto sem supra de ST, em vigência de anemia intensa, e mesmo sem nenhuma terapia intervencionista, permaneceu assintomático após a reposição sanguínea. Tal fato, sugere que o quadro hematológico pode ter atuado como fator contribuinte para a síndrome coronariana aguda.

A intensa anemia macrocítica apresentada pode ser explicada por uma entidade recentemente descrita como síndrome da malabsorção da cobalamina alimentar, caracterizada por deficiência de cobalamina, na presença de uma oferta dietética adequada e teste de Schilling normal, descartando anemia perniciosa ou má absorção gastrointestinal. (5-8)

Esta condição é a principal causa de deficiência de cobalamina segundo publicações recentes, principalmente em idosos. (8) Atualmente é definida segundo os critérios da tabela 1 (5-8):

Tabela 1: Critérios diagnósticos para síndrome de má absorção da cobalamina alimentar

<p style="text-align: center;">Diagnosis criteria cobalamin deficiency related to FCM syndrome:</p> <ul style="list-style-type: none">-Low serum cobalamin levels (<200 pg/ml)-Normal "standard" Schilling test (using free cyanocobalamin labelled with cobalt-57) or abnormal "modified" Schilling test (using protein-bound radioactive cobalamin)- ‡ No dietary cobalamin deficiency (intake > at least at 2.5 to 5µg per day)
<p style="text-align: center;">Presence of a predisposing or associated disorders:</p> <ul style="list-style-type: none">-Atrophic gastritis, chronic <i>H. pylori</i> infection, gastrectomy, gastric by-pass-Exocrine pancreatic insufficiency (mainly related to alcohol abuse)-Chronic alcohol abuse-Intake of antacids (H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors) or biguanides (metformin)-Microbial overgrowth, AIDS-Sjögren's syndrome, scleroderma-"Idiopathic" (related to age?)

‡: The "modified" Schilling test uses food-bound cobalamin (e.g. egg, chicken and fish proteins...); today, these test are not available in clinical routine.

Está bem determinado que a suplementação vitamínica é eficaz em reduzir os níveis plasmáticos de homocisteína, mas se essa intervenção, sozinha, é capaz de reduzir o risco cardiovascular ainda não foi estabelecido. Indivíduos já portadores de coronariopatia obstrutiva aparentemente não se beneficiam da redução dos níveis séricos elevados de homocisteína, não apresentando redução dos desfechos cardiovasculares. (9)

Entretanto, existem razões fisiológicas para comprovar que a presença de anemia crônica pode resultar em conseqüências cardiovasculares adversas a longo prazo, ao contribuir para hipertrofia ventricular esquerda e remodelamento arterial. (10)

CONCLUSÃO

Diante deste cenário, destaca-se a importância do controle de quadros anêmicos em pacientes com deficiência de cobalamina e isquemia miocárdica, já que as alterações hemodinâmicas e de oxigenação tecidual podem ser deletérias tanto de forma aguda, como crônica nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2007/c08.def>.
2. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115-126.
3. Moura MSB, Martins MCC, Filho MDS. Hiperhomocisteinemia como fator de risco cardiovascular. *ConScientiae Saude*. 2011;10(1):181-185.
4. Vannucchi H, Melo SS. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(5):540-549.
5. Dali-Youcef N, Andrés E. An update on cobalamin deficiency in adults. *Q J Med*. 2009; 102:17–28.
6. Periotto ACM, Salles DM, Albuquerque DC. Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST – Angina Instável e Infarto Agudo sem Supradesnível de ST. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2009;8(2):19-27.
7. Crystal GJ. Myocardial oxygen supply-demand relations during isovolemic hemodilution. *Adv Pharmacol*. 1994; 31:285-312.
8. Andres E, Serraj K, Mecili M, Kaltenbach G, Vogel T. The Syndrome of Food-Cobalamin Malabsorption: A Personal View in a Perspective of Clinical Practice. *J Blood Disord Transfus*. 2010;2(2):108.
9. Lopes SLB, Lopes HHMC, Vannucchi H. A hiperhomocisteinemia como fator de risco cardiovascular: perspectivas atuais. *Rev Med*. 2010;89(1):1-11.
10. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Neph Dial Transplant*. 2000;15(3):14-18.