

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

CAROLINE COUSSIRAT

**PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO E SUA
ASSOCIAÇÃO COM ANEMIA EM IDOSOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Porto Alegre

2010

Caroline Coussirat

PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO E
SUA ASSOCIAÇÃO COM ANEMIA EM IDOSOS ATENDIDOS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito obrigatório para obtenção do título de Mestre em Gerontologia Biomédica.

Orientadora: Dra. Carla Helena Augustin Schwanke

Porto Alegre

2010

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

C868p Coussirat, Caroline

Prevalência de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico e sua associação com anemia em idosos atendidos em um hospital universitário / Caroline Coussirat. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

64 p.: gráf. il. tab.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carla Helena Augustin Schwanke.

Dissertação (Mestrado) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Instituto de Geriatria e Gerontologia. Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica.

1 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12. 2 DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO. 3 ANEMIA/epidemiologia. 4 IDOSO. 5 AMBULATÓRIO HOSPITALAR. 6 HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS. 7 ESTUDOS TRANSVERSAIS. 8 ESTUDOS OBSERVACIONAIS. 9 ESTUDOS RETROSPECTIVOS. I. Schwanke, Carla Helena Augustin. II. Título.

C.D.D. 618.97641

C.D.U. 616.39 053.9:616 005.4(043.3)

N.L.M. WH 155

Esta dissertação foi realizada no Instituto de Geriatria e Gerontologia e no Serviço de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS, subvencionada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES).

Dedico este trabalho, principalmente a minha mãe Sônia, ao meu pai Gastão e a minha avó Lia, que são os meus maiores incentivadores e os responsáveis por fazer cada dia valer a pena.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por iluminar meus passos, permitindo que possa trilhar por um caminho de amor, paz e luz.

Agradeço principalmente a minha família (mãe, pai, avós, tios e afilhados) pela compreensão, amor e paciência. Essas pessoas são a maior razão da minha vida.

A minha orientadora, Dra. Carla Helena Schwanke, pela paciência, sabedoria e apoio incondicional, mas, principalmente, pelo respeito com que trata o próximo.

Ao Dr. Rodolfo Herberto Schneider, pelo constante aprendizado, motivação e infinita ajuda, fazendo com que cada adversidade fosse um incentivo para continuar a minha trajetória.

Aos meus amigos, por me apoiarem e incentivarem, estando sempre dispostos a me ajudarem, mesmo não sendo da área da saúde.

Aos meus colegas, por me proporcionarem momentos de descontração, sendo que alguns levarei comigo para sempre.

A toda a equipe de professores e funcionários do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS.

E finalmente a CAPES pelo apoio financeiro durante os meses de preparação deste trabalho.

RESUMO

Objetivos: Descrever a prevalência de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico e a sua associação com anemia em idosos atendidos em um ambulatório de geriatria de um hospital universitário. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de prontuários de todos os idosos que tiveram pelo menos um atendimento no Ambulatório de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS, no período de julho de 2005 a junho de 2010. Para verificar a deficiência de vitamina B12, foram utilizados os seguintes critérios: Vitamina B12 <200 pg/mL e vitamina B12 <300 pg/mL; para a deficiência de ácido fólico foram considerados os valores <3ng/mL e para o diagnóstico de anemia foram utilizados os valores da hemoglobina <12g/dL para mulheres e <13g/dL para homens. Para verificar a associação entre deficiência de vitamina B12 e ácido fólico com a anemia foi utilizado o teste qui-quadrado. Foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson dos níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico com a hemoglobina. **Resultados:** A população estudada foi composta por 545 idosos. A prevalência de deficiência de vitamina B12 (<200 pg/ml) foi de 5,5%. A prevalência de deficiência de vitamina B12 (<300pg/ml) foi de 28,9%. A prevalência de deficiência de ácido fólico foi de 0,5%. Não observou-se associação entre deficiência de vitamina B12 e sexo ($p=0,639$). Foi verificada uma tendência em relação a deficiência de vitamina B12 e a idade ($p=0,088$). Não houve associação entre deficiência de vitamina B12 e anemia ($p=0,362$), bem como, não se encontrou correlação entre níveis séricos de vitamina B12 e hemoglobina ($p=0,209$). Não foi observada associação de deficiência de ácido fólico com faixa etária ($p=0,850$) e nem com sexo ($p=0,420$). Não houve associação entre deficiência de ácido fólico com anemia ($p=0,170$), bem como não houve correlação entre níveis séricos de ácido fólico com a hemoglobina $p=0,836$. Quanto à anemia, verificou-se uma prevalência de 18,8%, sendo mais prevalente no sexo masculino (26,6%) em relação ao feminino (16%), observando-se uma associação significativa de anemia e o sexo ($p=0,006$) e de anemia e faixa etária, sendo mais prevalente na faixa etária acima dos 80 anos ($p\leq 0,001$). **Conclusão:** Esse estudo não observou associação entre deficiência de ácido fólico e de vitamina B12 com anemia e nem correlação entre os níveis séricos de ácido fólico e de vitamina B12 com hemoglobina. No entanto foi verificado uma associação entre anemia e as diferentes faixas etárias, ao contrário da vitamina B12 e do ácido fólico.

Palavras chaves: Vitamina B12, ácido fólico, anemia, idosos.

ABSTRACT

Objectives: Describe the prevalence of B12 vitamin and folic acid and its association with anemia in elderly patients in a geriatric outpatient clinic of a university hospital. **Methods:** It was made a chart review of all elderly patients who had at least one service at the Clinic of Geriatrics, Hospital São Lucas Of PUCRS, from July 2005 to June 2010. To check B12 vitamin deficiency, we used the following criteria: B12 Vitamin <200 pg / mL and B12 vitamin <300 mL, folic acid deficiency were considered values <3NG / mL for the diagnosis of anemia were used for hemoglobin <12 g / dL for women and <13g/dL for men. To investigate the association between vitamin B12 and folic acid to anemia it was used the Chi-Square test. The Pearson correlation coefficient was calculated about the vitamin B12 and folic acid with hemoglobin. **Results:** The study population consisted of 545 elderly. The prevalence of B 12 vitamin deficiency (<200 pg / ml) was 5.5%. The prevalence of B12 vitamin deficiency (<300pg/ml) was 28.9%. The prevalence of folate deficiency was 0.5% observers. There was no association between B 12 vitamin deficiency and sex ($p = 0.639$). It was verified a tendency by B12 vitamin deficiency and age ($p = 0.088$). There was no association between B12 vitamin deficiency and anemia ($p = 0.362$) and no correlation was found between serum levels of B12 vitamin and hemoglobin ($p = 0.209$). There was no association on folate deficiency with age ($p = 0.850$) nor gender ($p = 0.420$). There was no association on folate deficiency and anemia ($p = 0.170$), and no correlation was found between folate serum levels and hemoglobin ($p = 0.836$). The prevalence of anemia was 18,8% been more prevalent among male (26,6%) than among women (16%; $p = 0.006$), and among the oldest individuals (≥ 80 years old; $p \leq 0.001$). **Conclusion:** This study did not find association between folate deficiency and vitamin B12 with anemia and no correlation between serum folate and vitamin B12 deficiency with hemoglobin. However it was observed an association between anemia and the different age groups, unlike the B12 and folic acid.

Key-words: B12 Vitamin, Folic acid, Anemia, Elderly.

LISTA DE ABREVIATURAS

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey

Hb: Hemoglobina

OMS: Organização Mundial da Saúde-

ADC: Anemia de doença crônica

RDA: Ingestão Diária Recomendada

VCM: Volume corpuscular médio

DNA- Ácido desoxirribonucléico

RNA: Ácido ribonucléico

MTHF: Metileno-tetraidro-folato

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

CBS: Cistationina B sintetase

MAT: Metionina adenosil-transferase

SAM: S- adenosil-metionina

MS: Metionina-sintetase

DTT: Ditionitrosol - agente redutor

FBP: Folate binding protein

SALSA: Sacramento Area Latino Study on Aging

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Absorção da cobalamina e os possíveis locais onde podem ocorrer problemas na absorção.....	11
Figura 2. Representação ilustrativa do metabolismo da homocisteína e o provável mecanismo do desenvolvimento de doenças	25
Figura 3. Correlação entre níveis de vitamina B12 e de hemoglobina.	44
Figura 4. Correlação entre níveis de ácido fólico e de hemoglobina	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Causas da deficiência de vitamina B12	13
Quadro 2. Principais características clínicas da deficiência de vitamina B12.	16
Quadro 3. Definição de deficiência de ácido fólico	19
Quadro 4. Causas da deficiência de ácido fólico	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Médias de idade e dos valores séricos de vitamina B12, ácido fólico, hemoglobina.....	39
Tabela 2. Frequência de deficiência de vitamina B12, ácido fólico e anemia entre os sexos	40
Tabela 3. Frequência de deficiência de vitamina B12, ácido fólico e anemia entre as diferentes faixas etárias.	41
Tabela 4. Prevalência de anemia de acordo com os níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico	42

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 ENVELHECIMENTO	3
2.1.1 Envelhecimento Hematopoiético.....	3
2.2 ANEMIA	4
2.2.1 Tipos de anemia	6
2.3 VITAMINA B12	7
2.3.1 Deficiência de vitamina B12 em idosos	7
2.3.2 Definição de deficiência de vitamina B12	8
2.3.3 Mecanismo de absorção de cobalamina.....	9
2.3.4 Causas da deficiência de vitamina B12.....	11
2.3.4.1 Má absorção de cobalamina ingerida.....	13
2.3.4.2 Ingestão insuficiente de vitamina B12	14
2.3.5 Manifestação clínica da deficiência de cobalamina	15
2.3.6 Anemia perniciosa	17
2.4 ÁCIDO FÓLICO.....	18
2.4.1 Deficiência de ácido fólico em idosos.....	18
2.4.2 Definição de definição de ácido fólico	19
2.4.3 Mecanismo de absorção de folato	19
2.4.4 Causas da deficiência de ácido fólico	20
2.4.5 Anemia por deficiência de ácido fólico	22
2.5 METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA E SUA CORRELAÇÃO COM O FOLATO E A COBALAMINA.....	23
2.5.1 Conseqüência da deficiência de folato e cobalamina envolvendo o metabolismo da homocisteína	25
3. JUSTIFICATIVA.....	29
4. OBJETIVO.....	30
4.1 OBJETIVO GERAL.....	30
4.2 OBJETIVO ESPECIFICO	30
5. HIPÓTESE	31
6. METODOLOGIA.....	33
6.1 DELINEAMENTO	33

6.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	33
6.2.1 Critérios de inclusão	33
6.2.2 Critério de exclusão	33
6.3 VARIÁVEIS EM INVESTIGAÇÃO E INSTRUMENTOS UTILIZADOS	34
6.4 LOGÍSTICA	37
6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
6.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	38
7. RESULTADOS.....	39
7.1 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 <200 pg/mL.....	39
7.2 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 <300 pg/mL	42
7.3 DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO	43
7.3 ANEMIA.....	43
8. DISCUSSÃO	46
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
10. CONCLUSÃO.....	55
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	56
ANEXO A- CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA PUC.	62

1 INTRODUÇÃO

A população vem envelhecendo de forma rápida desde o início da década de 60, fato esse que tem aumentado o número de idosos em todo o mundo. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), é possível que no ano de 2025 a população brasileira seja composta por cerca de 32 milhões de idosos, sendo que o Brasil será o sexto país do mundo com expectativa de vida de 80 anos de idade.^{1,2} Essas modificações demográficas ocasionam inúmeras preocupações, pois é nessa fase da vida que ocorrem diversas alterações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas, tornando o indivíduo mais propenso a doenças, o que aumenta a sua susceptibilidade de morte.³

Dentre as alterações hematológicas que mais acometem os idosos, a mais prevalente durante o envelhecimento é a anemia, pois essa doença está associada, ao declínio cognitivo, ao aumento do risco de infecções e à mortalidade.^{4,5} A anemia no idoso tem sido atribuída a fatores como a inflamação, a doença renal e a deficiência de vitamina B12 (cobalamina), ácido fólico (folato) e ferro.^{6,7} A vitamina B12 e o ácido fólico são micronutrientes essenciais para a saúde humana, sendo sua deficiência relacionada não somente à anemia macrocítica, mas também à demência, à neuropatia periférica, às doenças cardiovasculares e à perda de massa óssea, devido aos elevados níveis de homocisteína.^{8,9}

A carência de vitamina B12 em idosos está associada a fatores como: uma ingestão alimentar insuficiente de vitamina B12, a anemia perniciosa, a cirurgias gástricas e a má absorção de cobalamina ingerida (devido à atrofia

gástrica). No entanto, essa última é a mais observada durante o envelhecimento, acometendo em torno de 40% dos octogenários.⁸ Em relação ao ácido fólico, seu déficit relaciona-se a uma dieta alimentar insuficiente, a doenças de má absorção intestinal e ao alcoolismo.⁹ De acordo com o Third National Health and Nutrition Examination Survey- NHANES III, sua deficiência é responsável por 6,4% dos casos de anemia em idosos.¹⁰

A prevalência de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, tende a aumentar com o avanço da idade, estima-se que 1/3 da população idosa com anemia tenha essa doença devido à carência desses micronutrientes¹⁰. Além disso, os baixos níveis séricos de ácido fólico e vitamina B12 têm sido associadas com 6% dos casos de anemia macrocítica em idosos.¹¹

Neste contexto, esse trabalho tem como objetivo descrever a prevalência de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, assim como a sua associação com a anemia em idosos atendidos em um ambulatório de geriatria de um hospital universitário.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é definido como um processo progressivo, gradual e variável, caracterizado pela perda crescente de reserva funcional. Em consequência ocorrem alterações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas, tornando o indivíduo mais propenso a doenças, o que aumenta suas chances de morte.¹² O declínio biológico relacionado ao envelhecimento é resultado de interações entre os fatores genéticos e ambientais (estilo de vida, atividade física, hábitos alimentares e a presença ou/não de doenças). Muitas das alterações fisiológicas ocorridas nessa fase são causadas por perdas graduais que pode ter iniciado na vida adulta, porém, devido à composição dos sistemas orgânicos, essas perdas só se tornam importantes quando o declínio é extenso.¹²

Dentre as modificações ocorridas durante o envelhecimento podemos citar as alterações nos níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico, o que torna o idoso mais propenso a doenças neurológicas, cardiovasculares, osteoporose e anemia.^{9,10,11,13}

2.1.1 Envelhecimento Hematopoiético

No sistema hematopoiético, a celularidade da medula óssea, que ao nascimento é de 80 a 100%, decresce a 50% até a terceira década de vida, atingindo 30% ao redor dos 65 anos¹³ O equilíbrio hematopoiético depende da

atuação de vários fatores intrínsecos e extrínsecos, entre os fatores intrínsecos o que mais influencia no equilíbrio produção/ demanda é a integridade do microambiente medular¹³ Com o envelhecimento o espaço medular é substituído por tecido adiposo fibroso, além da perda gradativa da celularidade, as alterações ateroscleróticas desencadeiam diminuição da luz das artérias nutrizes de 18 a 26%, ocasionando redução no aporte sanguíneo ao material medular.¹³

Dentre os fatores extrínsecos que afetam a hematopoiese, o estresse, o estado nutricional e as doenças, recebem um importante destaque, já que interferem de forma sensível na manutenção da hematopoiese. Sendo que a deficiência de nutrientes essenciais como ferro, ácido fólico e vitamina B12, pode levar idosos aparentemente saudáveis a apresentar uma hematopoiese comprometida¹³

No idoso, níveis mais discretos de anemia podem desencadear sintomas mais intensos. Sendo que nos tecidos onde o suprimento de O₂ é insuficiente, devido á circulação comprometida, a repercussão da anemia é mais acentuada.¹³

2.2 ANEMIA

A anemia pode ser definida como uma redução patológica da concentração de hemoglobina (Hb) circulante, desencadeada por mecanismos fisiológicos adversos.¹⁴

De acordo com a Organização Mundial da Saúde- OMS, os critérios estabelecidos para o diagnóstico de anemia são Hb \leq 12 g/l para mulheres e

Hb \leq 13g/l para homens. Geralmente, os níveis séricos de hemoglobina encontram-se diminuídos no idoso, entretanto, esse mecanismo não se encontra totalmente explicado, já que essa diminuição pode ser uma consequência normal do envelhecimento ou, pode ser, um fator risco para o desenvolvimento de anemia e outras doenças.^{14,15}

Na população geriátrica a anemia é atualmente considerada um problema de saúde pública, pois está relacionada à incapacidade funcional e associada a um prognóstico desfavorável em varias condições, refletindo em uma maior vulnerabilidade a eventos adversos, resultando em um maior tempo de internação.¹⁴

A prevalência de anemia em idosos aumenta com o avanço da idade, excedendo 10% em idosos com idade igual ou superior a 65 anos e 20% em idosos com 80 anos ou mais ^{6,10}. Todavia, a anemia no idoso está frequentemente associada a outras condições, tais como insuficiência renal, infecções crônicas, doenças inflamatórias, problemas de má absorção e deficiência nutricional.^{6,7}

A deficiência nutricional, principalmente de ácido fólico e vitamina B12, está presente em 1/3 da população idosa com anemia.¹⁰ No entanto, a deficiência dessas vitaminas não estão associadas somente à anemia macrocítica, mas também a neuropatias, às doenças cardiovasculares, à depressão, à demência e às alterações na massa óssea. Isso ocorre devido a atuação da vitamina B12 e ácido fólico em diversas vias metabólicas, principalmente, a da homocisteína, além dessas vitaminas atuarem na formação dos glóbulos vermelhos e no sistema nervoso central.^{16,17}

2.2.1 Tipos de anemia

No idoso, os tipos de anemia são classificados de acordo com a etiologia, sendo subdivididos em três grupos: anemia de deficiência de nutrientes, anemia de doenças crônicas ou inflamatórias e anemia de doença renal crônica, porém, essa diferenciação torna-se muito complexa devido à elevada prevalência de co-morbidades e a polifarmácia observada nessa população.¹⁸

▪ Anemia por deficiência de nutrientes

A anemia por deficiência de ferro é a mais comum em todo o mundo, sendo causada por perdas sanguíneas crônica, ingestão insuficiente ou má absorção desse nutriente. Esse tipo de anemia observa-se frequentemente durante o envelhecimento, sendo responsável por 16,7 % dos casos de anemia associadas à deficiência de nutrientes entre os participantes do NHANES III¹⁰.

A anemia por deficiência de vitamina B12 e ácido fólico representa 20% dos casos de anemia em idoso, variando de 5% a 60%, dependendo dos critérios utilizados para definição de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico.¹⁹

▪ Anemia de doenças crônicas ou inflamatórias

A anemia de doença crônica (ADC) é uma síndrome clínica caracterizada pelo desenvolvimento de anemia em pacientes que apresentam doenças infecciosas crônicas, inflamatórias ou neoplasias. Essa doença

caracteriza-se por uma redução dos níveis séricos de ferro e da capacidade total de ligações do ferro, embora a quantidade de ferro medular esteja normal ou aumentada.²⁰ A anemia de doenças crônicas é mais frequente em idosos hospitalizados, acometendo 19,7% desses pacientes.¹⁰

▪ Anemia de doença renal crônica

A anemia de doença renal crônica pode ser causada por diversos fatores, porém, a diminuição da produção de eritropoetina é a causa mais comum. Esse tipo de anemia foi verificado em 8% dos idosos participantes do NHANES III, sendo que 4% tinham anemia de doença renal crônica associado à anemia de doença crônica ou inflamatória.¹⁰

2.3 VITAMINA B12

2.3.1 Deficiências de vitamina B12 em idosos

A vitamina B12 é um micronutriente essencial à saúde e ao desenvolvimento humano.²¹ Desse modo, uma redução nos níveis plasmáticos dessa vitamina associa-se com diversas doenças, entre elas a anemia, que está relacionada com o aumento do risco de mortalidade e morbidade, bem como a redução da qualidade de vida.^{4,5,21}

Durante o envelhecimento, há uma redução das concentrações séricas de vitamina B12. Essas modificações plasmáticas acometem 5% dos idosos

com idade superior a 65 anos e 20% dos idosos com 80 anos ou mais, sendo que essa prevalência tende a se elevar com o passar dos anos.^{22,23}

A deficiência de vitamina B12 no idoso, geralmente, é ocasionada devido a problemas de má absorção, diminuição do fator intrínseco e hipocloridria²⁴. Essa deficiência frequentemente manifesta-se através da anemia macrocítica e das alterações neurológicas, sendo a deficiência de cobalamina e ácido fólico responsável por 6% dos casos de macrocitose.¹¹

2.3.2 Definição de deficiência de vitamina B12

A definição de deficiência de vitamina B12 é expressa através dos valores séricos de homocisteína, ácido metilmalônico e vitamina B12.^{25,26} Essa definição justifica-se devido ao fato da vitamina B12 estar envolvida no processo de remetilação da homocisteína para metionina, sendo que sua deficiência acarretaria em uma elevação dos níveis plasmáticos de homocisteína.^{19,23}

A vitamina B12 também atua como co-fator para a enzima metilmalônil-CoA desmutase, que tem como função converter metilmalônil-CoA para succinil-CoA. Dessa forma, uma redução dos níveis séricos de cobalamina resultaria em um aumento do ácido metilmalônico.²³ Neste contexto, a mensuração dos níveis séricos de homocisteína e ácido metilmalônico seriam importantes indicadores de deficiência de vitamina B12.^{19, 23}

Analisar os pontos de corte para o déficit de vitamina B12, também são fundamentais, principalmente, para o idoso, pois ajudaria a reduzir os casos de deficiência desse micronutriente. Os valores de referência (pontos de corte) para a deficiência de vitamina B12 são:^{9,16,27}

- deficiência de vitamina B12: <200pg/mL
- margem para deficiência: 200 à 300pg/mL
- normais: \geq 300pg/mL

2.3.3 Mecanismos de absorções da cobalamina

A absorção da cobalamina inicia-se após a ingestão de produtos de origem animal. O mecanismo de absorção passa basicamente por seis processos até chegar ao resultando final, que acontece através da formação de duas coenzimas. Esses passos serão descritos abaixo e ilustrados através de uma figura que demonstra os principais pontos onde ocorrem problemas na absorção de cobalamina.¹⁹ (Figura 1)

1. O alimento de origem animal chega ao estômago e entra em contato com os ácidos estomacais (ácido clorídrico e pepsina).¹⁹
2. Nesse momento acontece a liberação da cobalamina e a estimulação do fator intrínseco. A maior parte da cobalamina livre liga-se à proteína- R.¹⁹
3. No duodeno, a cobalamina junta-se com a proteína-R, formando um complexo de cobalamina-R-proteína. As enzimas pancreáticas degradam ácidos biliares e complexos de cobalamina-R-proteína, liberando a cobalamina.¹⁹

4. A cobalamina liga-se ao fator intrínseco, formando um complexo de cobalamina- fator intrínseco, que permanece intacto até os 80 centímetros do íleo distal.¹⁹

5. Nesse momento, a cobalamina-fator intrínseco liga-se aos receptores da mucosa celular, liberando a cobalamina, que será transportada pelas proteínas transcobalamina I, II, III. A transcobalamina II representa apenas uma pequena fração das transcobalaminas, em torno de 10%, porém, essa transcobalamina é a mais importante, pois tem a capacidade de transportar a cobalamina para todas as células do corpo. Na sequência, a cobalamina é transportada via sistema porta.¹⁹

6. A cobalamina é liberada dentro das células, dando origem a duas coenzimas: a metil-cobalamina e a adenosil-cobalamina. Essa liberação da cobalamina acontece através do complexo transcobalamina II-cobalamina, que após liberar cobalamina retorna a sua origem através da endocitose.¹⁹

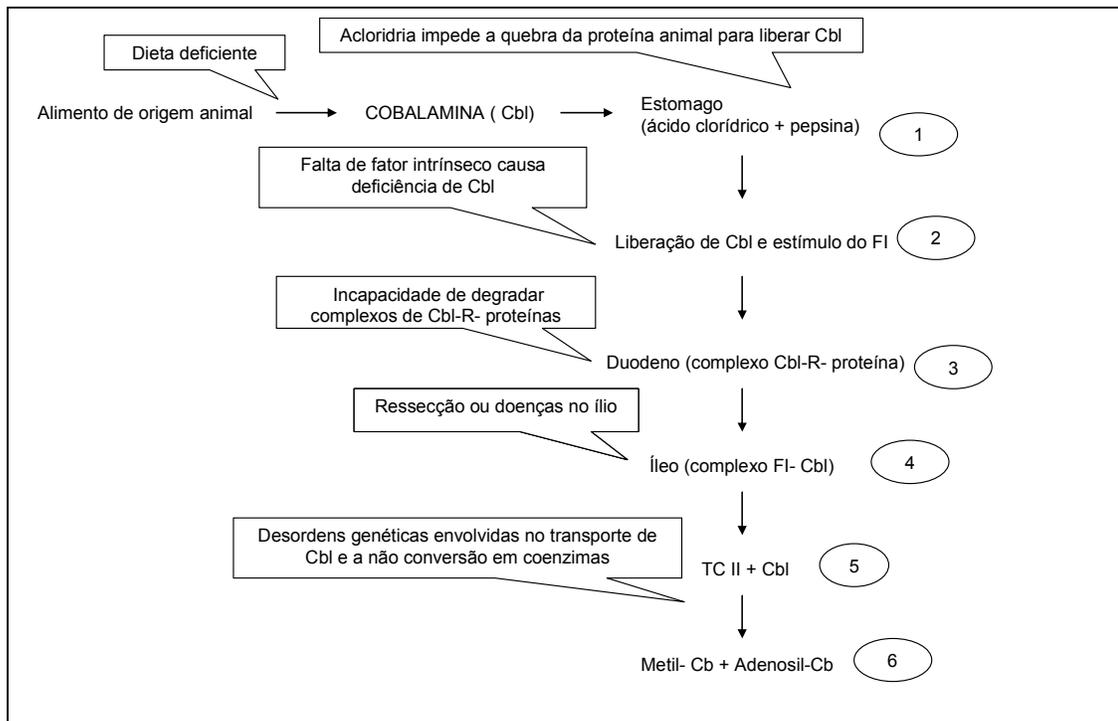


Figura 1: Absorção da cobalamina e os possíveis locais onde podem ocorrer problemas na absorção.

2.3.4 Causas da deficiência de vitamina B12

As causas mais comuns da deficiência de vitamina B12 em pacientes idosos são a má absorção de cobalamina ingerida e a anemia perniciosa. A ingestão alimentar insuficiente é rara, ficando restrita apenas a idosos desnutridos, hospitalizados ou com transtornos psiquiátricos.¹⁹ Andrès et al.,⁸ em estudo realizado com 172 pacientes do hospital Strasbourg na França, demonstraram que as principais causas da deficiência de vitamina B12 em idosos com idade média de 70 anos eram: a má-absorção de cobalamina ingerida (53%), anemia perniciosa (33%), ingestão nutricional insuficiente (2%), má-absorção pós- cirúrgica (1%) e causas de etiologia indeterminada (11%).

Os mesmos autores, em estudo realizado com mais de 300 pacientes idosos com diagnóstico de deficiência de cobalamina, observaram que 60% a 70% dos idosos tinham deficiência de vitamina B12 em virtude da má-absorção de cobalamina ingerida. Sendo a anemia perniciosa responsável por 15 a 20 % dos casos dessa deficiência.^{8, 28}

As alterações gastroenterológicas, também podem estar associadas à deficiência de cobalamina, destacando-se a pancreatite crônica (induzida por abuso de álcool), os linfomas intestinais, a doença celíaca, a doença de Cronh's, entre outras.²⁹ Podemos observar no quadro 1, as causas da deficiência de cobalamina.

Quadro 1. Causas da deficiência de vitamina B12.

Má absorção	Competição pela cobalamina alimentar	Dietas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia perniciosa; ▪ Gastrectomia ou baypass; ▪ Presença de Helicobacter Pylori; ▪ Má absorção da cobalamina ingerida; ▪ Doenças ou ressecção do íleo; ▪ Insuficiência pancreática; ▪ Medicamentos (omeprazol, neomicina, colchicina, metformina); ▪ Falta de fator intrínseco; ▪ Deficiência congênita de transcobalamina II. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento do número de parasitas e bactérias intestinais. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vegetarianos restritos; ▪ Pacientes hospitalizados ou demenciados.

Fonte: Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med.1999 Jun 28;159(12):1289-98.²⁹

2.3.4.1 Má absorção de cobalamina ingerida

O primeiro a descrever a síndrome da má absorção de cobalamina ingerida foi Carmel, em 1995, que a definiu como a incapacidade do corpo em liberar cobalamina dos alimentos ou das proteínas carregadoras, na presença de hipocloridria.³⁰ Essa síndrome é caracterizada pela deficiência de cobalamina quando a ingestão alimentar dessa substância é suficiente e o teste Schilling é negativo.^{8, 30, 28}

Essa síndrome produz uma depleção lenta e progressiva de cobalamina, ocasionando uma “pré-deficiência”, que por suas características, associa-se com a má absorção de cobalamina ingerida, ao invés de anemia perniciosa.^{24, 8}

A principal causa da má absorção de cobalamina ingerida em idoso é a atrofia gástrica, em que 40% dos pacientes octogenários têm essa disfunção associada à infecção por *Helicobacter pylori*.^{8,31,32} Dentre os fatores que contribuem para a má absorção de cobalamina ingerida está o uso prolongado de antiácidos como: os antagonistas de receptores de H2 e os inibidores da bomba de prótons, que recebem destaque por influenciar nesse mecanismo de absorção.^{33,34} Andrèas et al.,⁸ avaliaram 92 pacientes com 76 anos e verificaram que 30% dos idosos que tinham infecção, por *Helicobacter pylori*, apresentavam má absorção de cobalamina ingerida, e, além disso, 20% faziam uso de antiácidos e metformina.

2.3.4.2 Ingestão insuficiente de vitamina B12

A ingestão alimentar insuficiente de cobalamina em idosos é rara, ficando mais restrita apenas a pacientes hospitalizados. Estima-se que 5% da população idosa tenha deficiência de vitamina B12 devido à ingestão alimentar insuficiente.³⁵ Todavia, em um estudo realizado nos Estados Unidos verificou-se que 50% dos idosos avaliados ingeriam uma quantidade de cobalamina menor que 2µg/d, sendo que o preconizado pela RDA (Ingestão Diária Recomendada) é de 2,4µg/d.³⁶

Entretanto, esse tipo de afirmação limita-se à história alimentar relatada pelo paciente e ao fato da ingestão insuficiente de cobalamina só apresentar

sintomatologia quando os estoques hepáticos se esgotam, o que demora em média de 5 a 10 anos.³⁷

2.3.5 Manifestação clínica da deficiência de vitamina B12

Entre as manifestações clínicas mais observadas na deficiência de vitamina B12 incluem-se: a neuropatia sensorial, a glossite atrófica, a fadiga, a macrocitose e a hipersegmentação de neutrófilos. Porém, desordens mais graves como a anemia hemolítica, a pancitopenia e as alterações neurológicas são observadas em casos mais severos dessa deficiência, conforme nos mostra o Quadro 2.^{8,19,38}

Quadro 2. Principais características clínicas da deficiência de vitamina B12.

Manifestações Hematológicas	Manifestações Neuropsiquiátricas	Manifestações Digestivas	Manifestações Ginecológicas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Macrocitose; ▪ Hipersegmentação de neutrófilos; ▪ Megaloblastose; <p>Sintomatologia Frequentemente</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia hemolítica; <p>Sintomatologia Raramente</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esclerose da medula espinhal. <p>Sintomatologia Clássica</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polineuropatia; ▪ Ataxia; <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sinal de Babinski; <p>Sintomatologia Frequentemente</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurite óptica; ▪ Atrofia óptica; ▪ Incontinência urinária e fecal; <p>Sintomatologia Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Demência; ▪ Síndrome Parkinsoniana; <p>Alguns estudos sugerem</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glossite; ▪ Icterícia; ▪ Bilirrubina elevada; <p>Sintomatologia Clássica</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Úlceras mucocutâneas. <p>Sintomatologia Rara</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dor abdominal; ▪ Náusea; ▪ Dispepsia; ▪ Vômito; ▪ Diarréia; ▪ Distúrbios na função intestinal. <p>Alguns estudos sugerem</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atrofia da mucosa vaginal; ▪ Infecção urinária; ▪ Infertilidade; ▪ Aborto recorrente. <p>Alguns estudos sugerem</p>

Fonte: Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients.CMAJ. 2004 Aug;171(3):251-9.¹⁹

2.3.6 Anemia perniciosa

A anemia perniciosa, também conhecida como doença de Biermer, é uma anemia macrocítica causada pela deficiência de vitamina B12, em que os indivíduos não conseguem absorver cobalamina devido à deficiência de fator intrínseco, proteína essa, responsável por se ligar a cobalamina ingerida e transportá-la até o íleo terminal para ser absorvida. Essa enfermidade tem origem auto-imune, em que 90% dos casos estão associados à presença de anticorpos anti-células parietais.^{39,40}

O diagnóstico de anemia perniciosa ocorre quando há uma diminuição dos níveis de hemoglobina (mulheres < 12g/dL e homens <13g/dL), um aumento do VCM (≥ 100 fL) e uma redução dos níveis de cobalamina, juntamente com a diminuição das células parietais na mucosa do corpo gástrico e com a deficiência de fator intrínseco.³⁹ A deficiência de fator intrínseco é uma consequência da atrofia gástrica, que resulta na destruição da mucosa oxíntica e na diminuição das células parietais, responsáveis pela produção de ácido clorídrico e de fator intrínseco, cuja consequência, em longo prazo, é a eritropoiese megaloblástica.^{39,40}

A anemia perniciosa é uma doença progressiva, com um período de latência de 20 a 30 anos, devido às reservas hepáticas de cobalamina serem de 2.000 à 5.000 mcg, podendo demorar aproximadamente 10 anos para ser totalmente depletada, caso nenhuma cobalamina esteja sendo absorvida.³⁷

2.4 ÁCIDO FÓLICO

2.4.1 Deficiência de ácido fólico em idosos

O ácido fólico é um nutriente essencial para a manutenção e a função de uma eritropoiese normal, sendo fundamental em diversas reações metabólicas do meio celular e vital para o funcionamento e crescimento normal do organismo.⁴¹ A deficiência de ácido fólico é uma doença que acomete principalmente idosos institucionalizados, sendo mais frequente em crianças e gestantes. Estima-se que 6,4% dos idosos participantes do NHANES III tenham anemia em virtude dos baixos níveis séricos de folato.¹⁰

A carência de ácido fólico está associada a uma ingestão alimentar insuficiente, a doenças de má absorção, ao uso abusivo de álcool, à anemia hemolítica, à psoríase, ao aumento da proliferação celular e a determinados medicamentos.⁹

Uma ingestão inadequada de ácido fólico resulta em alterações bioquímicas, gerando anormalidades na transferência de unidades de carbono, que tem como principal consequência a hiper-homocisteinemia e a hipometilação do DNA (ácido desoxirribonucléico), podendo resultar em consequências deletérias, incluindo o aumento de doenças crônicas.⁴¹

Elzen et al⁴²., avaliaram 423 idosos com idade ≥ 85 anos e observaram que a deficiência de folato e a hiper-homocisteinemia estavam associadas com desenvolvimento de anemia, porém, não com o aumento do volume corpuscular médio (VCM). Desse modo, a mensuração dos níveis séricos de homocisteína também auxiliaria no diagnóstico de deficiência de ácido fólico.

2.4.2 Definição de deficiência de ácido fólico

A definição de deficiência de ácido fólico depende exclusivamente dos níveis de folato. No entanto, quando os valores de homocisteína encontram-se em níveis elevados e o ácido fólico em níveis reduzidos, utiliza-se a denominação de “metabolicamente significativo” para a deficiência de ácido fólico, conforme nos mostra o quadro 3:

Quadro 3. Definição de deficiência de ácido fólico.

- Níveis séricos de ácido fólico < 2,2 ng/ml
- Níveis séricos de ácido fólico <3 ng/ml e homocisteína > 20µmol/L (metabolicamente significativo)

Fonte: Vitamin B12 and folate deficiency in later life. Age Ageing. 2004 Jan;33(1):34-41.⁹

2.4.3 Mecanismo de absorção de folato

O ácido fólico é um micronutriente altamente sensível a agentes químico-físicos como a oxidação, o calor, os raios ultravioletas e o cozimento. Sua forma predominante nos alimentos é o poliglutamilfolato que, antes de ser absorvido pelo intestino, é desconjugado a monoglutamato pela folil conjugase do pâncreas e pela conjugase da parede intestinal. A biodisponibilidade presente nos alimentos varia de 40 a 70%.^{43, 41}

1. A absorção do folato ocorre no primeiro terço do intestino delgado por processo ativo saturável, dependente de pH (no máximo de 6,3) e de sódio, além da ação de várias enzimas. No momento da absorção, os poliglutamatos

são desconjugados a monoglutamatos, através da redução ou metilação de diferentes compostos. Esse mecanismo depende da ação das enzimas conjugases, presentes na mucosa intestinal.⁴³

2. Durante ou após a absorção, o ácido monoglutâmico é transformado em ácido metiltetrahidrofólico e armazenado. O folato plasmático encontra-se distribuído em três frações: o folato livre, os ligados a proteínas transportadoras de baixa afinidade e os ligados a proteínas transportadoras de alta afinidade. Essas formas são responsáveis pelo transporte do folato para as células da medula, reticulócito, fígado, fluido cérebro espinhal e células tubelares renais.⁴³

3. Após a absorção, o folato é armazenado no fígado e redistribuído para os tecidos, mecanismo esse, que depende, exclusivamente, da circulação entero-hepática, em que o folato será metilado e reabsorvido pela bile, entrando para a corrente sanguínea.^{42,41}

4. O folato circulante, principalmente o metiltetrahidrofolato, é, quando transportado, ligado à proteína de baixa afinidade como a albumina, a globulina e a hemoglobina. Quando o folato entrar nos tecidos inclusive no enterócito, permanecerá dentro das células.⁴³

5- A excreção do folato ocorre pela via urinária (produtos do catabolismo do folato) e também como ácido biliar via intestinal.⁴³

2.4.4 Causas da deficiência de ácido fólico

O ácido fólico é responsável pela replicação do DNA (ácido desoxirribonucléico), biosíntese de RNA (ácido ribonucléico), síntese de nucleotídeos, aminoácidos e algumas vitaminas, além de atuar em diversas

vias metabólicas. Dessa forma, um aporte inadequado de ácido fólico, ocasionaria prejuízos drásticos à saúde do indivíduo. Embora o ácido fólico esteja presente em muitos alimentos, a deficiência dessa vitamina ainda é frequentemente observada em países desenvolvidos.⁴¹

Doenças como Cronh's e celíaca representam uma das principais causas da má absorção de ácido fólico, pois interferem no pH intestinal e na mucosa do jejuno, resultando em uma deficiência secundária de ácido fólico, devido à absorção inadequada desse nutriente. O uso de alguns medicamentos e a deficiência de vitamina B12 também são citados como consequências desse mecanismo de deficiência (Quadro 4).²⁹

Os erros inatos do metabolismo do ácido fólico são raros, mas também compreendem em uma das causas para a má absorção, devido a mutações em genes que codificam as enzimas metilenotetraidrofolato (MTHF) e cistationina B-sintetase. Indivíduos homozigotos mutantes, com variante termolábil, têm alterações no gene C677T da MTHFR, que induz a substituição de uma valina por alanina. Essa condição reduz a atividade enzimática da MTHFR, aumentando os níveis de homocisteína.⁴⁴

Quadro 4. Causas da deficiência de ácido fólico.

Ingestão inadequada	Necessidades aumentadas	Má absorção	Algumas drogas
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gravidez; ▪ Infância; ▪ Doenças com proliferação celular rápida (hemodiálise, leucemia, dermatites); ▪ Anemia hemolítica; ▪ HIV (Vírus da imunodeficiência humana). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doenças do jejuno; ▪ Síndrome do intestino curto; ▪ Espru tropical; ▪ Enterite regional; ▪ Erros inatos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticoncepcional; ▪ Anticonvulsivantes; ▪ Antiinflamatórios; ▪ Aspirina; ▪ Antiácidos; ▪ Barbitúricos; ▪ Metodrexato; ▪ Álcool.

Fonte: Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med. 1999 Jun 28;159(12):1289-98.²⁹

2.4.5 Anemia por deficiência de ácido fólico

A deficiência de ácido fólico, ao contrário da vitamina B12, manifesta-se de forma rápida (menos de um ano) quando a ingestão dietética é insuficiente. A primeira manifestação dessa carência ocorre nas células da medula óssea, que tem sua morfologia alterada.⁴¹

Os baixos níveis séricos de ácido fólico ocasionam uma redução na biosíntese de DNA e RNA, que são fundamentais para a divisão celular e para

a síntese de proteínas e enzimas, além de gerar alterações no epitélio, principalmente, o do tubo digestivo. O ácido fólico também funciona como transportador de carbono para a formação de ferro heme, desse modo, uma diminuição desse nutriente acarretaria no desenvolvimento de anemia, pois não se conseguiria produzir nem manter novas células sanguíneas.⁴¹

A anemia megaloblástica, resultantes da deficiência de ácido fólico ou vitamina B12, caracteriza-se pela presença de eritoblastos com núcleo aumentado e uma cromatina imatura, finamente pontilhado, enquanto o RNA continua a produzir proteínas citoplasmáticas, gerando células grandes com citoplasma maduro e de grande volume. Esses eritoblastos mais volumosos são chamados de megaloblastos e, por esse motivo, as anemias por deficiência de ácido fólico ou vitamina B12 são denominadas anemias megaloblásticas.⁴⁵

2.5 METABOLISMOS DA HOMOCISTEÍNA E SUA CORRELAÇÃO COM O FOLATO E A COBALAMINA

A vitamina B12 e o ácido fólico têm um papel fundamental em diversas reações bioquímicas, sendo indispensável para o funcionamento do organismo. Carências desses micronutrientes estão associadas a danos neurológicos, cardiovasculares, hematológicos e ósseos, estando diretamente relacionadas com o metabolismo da homocisteína.⁴⁶ A homocisteína é um aminoácido sulfidrílico, formado a partir da desmetilação da metionina e é metabolizada através de duas vias, a via de remetilação (dependente de vitamina B12 e ácido fólico) e a via de transfuração (dependente de vitamina B6).⁴⁷

Na remetilação, a homocisteína é convertida à metionina pela enzima metionina sintetase, que requer vitamina B12 como co-fator. Nesse momento, ocorre a redução do 5,10 metileno-tetra-hidrofolato, que tem como finalidade doar agrupamento metil à metionina sintetase. Essa reação é catalisada pela 5,10 metileno-tetra-hidrofolato-redutase (MTHF).⁴⁸ Contudo, a remetilação também ocorre através do metabolismo da betaína, que doa agrupamento metil para a metionina sintetase com o objetivo de converter a homocisteína em metionina (Figura 2).⁴⁸

Na transfuração, a homocisteína é convertida em cistationina, reação catalisada pela enzima cistationina B sintetase (CBS), que necessita de vitamina B6 como co-fator e, após, gerando cisteína e alfa cetobutirato.^{49,50} Uma redução da atividade da CBS por deficiência de co-fator, que é a vitamina B6, ou por alguma mutação, pode levar a um aumento da homocisteína.²²

A deficiência de vitamina B12, de vitamina B6 e de folato dificulta a execução de diversas reações enzimáticas. Uma redução dos níveis dessas vitaminas impede o funcionamento da metionina sintase, cistationina B sintase (CBS) e MTHFR, aumentando as concentrações plasmáticas de homocisteína, ocasionando problemas cardiovasculares, ósseos e neurológicos (Figura 2). Evidências atuais mostram que o excesso de homocisteína está relacionado com alteração na estrutura de proteínas, peroxidação lipídica, inflamação e danos ao DNA.⁴⁹

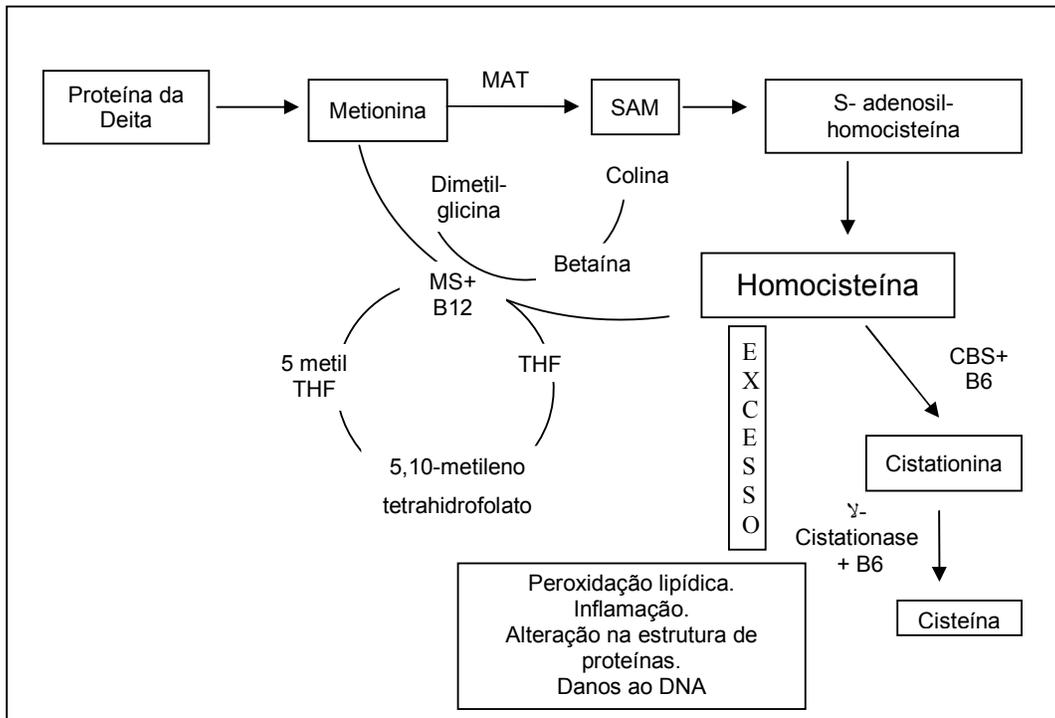


Figura 2. Representação ilustrativa do metabolismo da homocisteína e o provável mecanismo do desenvolvimento de doenças. Metionina adenosil-transferase (MAT), S- adenosil-metionina (SAM), Cistationina B sintetase (CBS), Tetra-hidrofolato (TFH), Metionina-sintetase (MS).

2.5.1 Consequências da deficiência de ácido fólico e vitamina B12 envolvendo o metabolismo da homocisteína

Entre as consequências da deficiência de ácido fólico e vitamina B12, está o aumento das concentrações séricas de homocisteína, que tem sido associado com o aumento do risco cardiovascular, alterações neurológicas e alterações na massa óssea:

▪ Doenças vasculares

Os mecanismos envolvidos no processo de lesões vasculares ocasionadas pela hiper-homocisteína ocorre devido à lesão edotelial, ao crescimento da musculatura lisa vascular, a maior agregação plaquetária e ao aumento da oxidação do LDL-colesterol, com deposição na parede vascular e ativação direta da cascata de coagulação.⁵¹ A hiper-homocisteína também induz a níveis mais baixos de adenosina, que exerce efeito cardio e vaso protetor.⁵¹

A hiper-homocisteína diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico, gerando uma diminuição das propriedades anti-trombóticas, o que ocasiona uma ativação plaquetária e uma agregação de trombina. Desse modo, níveis elevados de homocisteína têm sido um importante fator de risco para o desenvolvimento doença arterial coronariana, aterosclerose e trombose.^{51,52, 53}

A hiper-homocisteína tem sido apontada como um dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares, já que o aumento desse aminoácido sulfurado inibe mecanismos anticoagulantes do endotélio vascular e aumenta a produção de radicais livres. Estudos têm sugerido que a deficiência de vitamina B12 e ácido fólico são fatores de risco para as doenças vasculares moderadas devido a sua carência ocasionar um aumento dos níveis séricos de homocisteína.⁵¹

Desse modo, uma ingestão alimentar rica em vitaminas do complexo B, assim como a suplementação farmacológica, atuam na redução dos níveis séricos de homocisteína, reduzindo os danos ocasionados pelo seu excesso.

▪ Alterações neurológicas

A homocisteína pode estar envolvida nas alterações neurológicas devido a sua ação neurotóxica, induzindo a apoptose e a excitotoxicidade, além de envolver um estado de hipometilação, geração de espécies reativas de oxigênio, ativação da cascata imunológica e o desenvolvimento de proteínas anormais. A hiper-homocisteinemia causa disfunção nos plexos coróides impedindo o influxo de vitamina B12, de ácido fólico e o aumento do peptídeo β -amilóide no cérebro e no plasma. A geração de espécies reativas de oxigênio, juntamente com a deposição de peptídeos B-amilóide e da proteína tau, estão associadas à neurodegeneração.^{54,55,56,57}

A deficiência de vitamina B12 e ácido fólico estão associadas com o declínio cognitivo, pois ocasionam um aumento das concentrações de homocisteína, o que eleva a prevalência de demência e doença de Alzheimer⁵⁸. Além disso, os baixos níveis séricos de ácido fólico e de vitamina B12 reduzem a viabilidade de grupos metil para o cérebro, que são essenciais para o metabolismo da mielina e para a membrana fosfolipídica.⁵⁸ No entanto, o papel desses nutrientes na demência e na doença de Alzheimer não é totalmente fundamentado, devendo ser realizados novos estudos que verifiquem a associação entre demência, Alzheimer, hipovitaminose e hiper-homocisteína.

▪ Alterações ósseas

A hiper-homocisteinemia é um fator de risco para a osteoporose e fraturas ósseas, pois atua bloqueando as reações da enzima lisil-oxidase,

responsável pela síntese das ligações cruzadas do colágeno, que tem como função estabilizar as fibras de colágeno nos ossos, produzindo uma estrutura rígida e forte ao tecido ósseo.⁵⁹ Desta forma, uma alimentação equilibrada e rica em vitaminas do complexo B, auxiliaria na redução dos níveis séricos de homocisteína, já que contribuiria para reduzir os índices de doenças associadas ao déficit dessas vitaminas.

3 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento populacional é considerado um fenômeno universal, característico tanto dos países desenvolvidos, como dos países em desenvolvimento. Esse processo gera inúmeras preocupações com a saúde do idoso, já que nessa fase da vida há uma maior predisposição a doenças hematológicas, como a anemia, que aumenta o risco de desordens neurológicas, infecções e mortalidade neste grupo populacional.

Devido aos prejuízos que a deficiência de ácido fólico e vitamina B12 exercem sobre o envelhecimento, e a sua relação com a anemia, esse projeto propõe-se a investigar a prevalência de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico e a sua associação com a anemia, em idosos atendidos em um ambulatório de geriatria de um hospital universitário, uma vez que estudos prévios realizados com diferentes grupos populacionais demonstram que a deficiência desses micronutrientes torna-se mais prevalente na população idosa.

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a prevalência de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico e a sua associação com anemia em idosos atendidos em um ambulatório de geriatria de um hospital universitário.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em idosos atendidos em um ambulatório universitário de geriatria:

- a) descrever os níveis séricos de vitamina B₁₂ e ácido fólico;
- b) descrever a prevalência de deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico;
- c) descrever a prevalência de anemia;
- d) verificar se existe associação de deficiência de vitamina B₁₂, de ácido fólico e de anemia com sexo e a faixa etária.
- e) verificar se existe associação de deficiência de vitamina B₁₂ e de ácido fólico com anemia;
- f) verificar se existe correlação dos níveis séricos de vitamina B₁₂ e de ácido fólico com hemoglobina.

5 HIPÓTESES

1ª hipótese:

Existe correlação entre níveis séricos de vitamina B₁₂ e hemoglobina.

Ho: Não existe correlação entre níveis séricos de vitamina B₁₂ e hemoglobina.

H₁: Existe correlação entre níveis séricos de vitamina B₁₂ e hemoglobina.

2ª hipótese

Existe correlação entre níveis séricos de ácido fólico e hemoglobina.

Ho: Não existe correlação entre níveis séricos de ácido fólico e hemoglobina.

H₁: Existe correlação entre níveis séricos de ácido fólico e hemoglobina.

3ª hipótese

Existe associação entre deficiência de vitamina B12 e anemia.

Ho: Não existe associação entre deficiência de vitamina B12 e anemia.

H₁: Existe associação entre deficiência de vitamina B12 e anemia.

4ª hipótese

Existe associação entre deficiência de ácido fólico e anemia.

Ho: Não existe associação entre deficiência de ácido fólico e anemia.

H₁: Existe associação entre deficiência de ácido fólico e anemia.

4ª hipótese

Existe associação de deficiência de vitamina B₁₂, de ácido fólico e de anemia com sexo e faixa etária.

Ho: Não existe associação entre deficiência de vitamina B₁₂, de ácido fólico e de anemia com sexo e faixa etária.

H₁: Existe associação entre deficiência vitamina B12, de ácido fólico e de anemia com sexo e faixa etária.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo transversal, observacional e retrospectivo.

6.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram revisados todos os prontuários dos pacientes que tiveram pelo menos um atendimento no Ambulatório Antônio Carlos Araújo de Souza do Serviço de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS, no período de julho de 2005 a junho de 2010.

6.2.1 Critério de Inclusão

Foram incluídos os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, que tiveram pelo menos um atendimento no Ambulatório Antônio Carlos Araújo de Souza do Serviço de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS, no período de julho de 2005 a junho de 2010 e que apresentavam dosagem de vitamina B12 ou ácido fólico ou hemograma descritos no prontuário.

6.2.2 Critério de Exclusão

Foram excluídos os indivíduos que já se encontravam em tratamento para anemia e/ou deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico.

6.3 VARIÁVEIS EM INVESTIGAÇÃO E INSTRUMENTOS UTILIZADOS

a) idade;

b) dosagem sérica de vitamina B₁₂: foi realizada através do método de quimiluminescência. Foram utilizados dois critérios diagnósticos para classificação de deficiência:

1º critério: ^{9,16,27}

Deficiência: <200pg/ml

Margem para deficiência: 200 à 300pg/ml

Normais: ≥ 300pg/ml

2º critério:

Deficiência de vitamina B12: <300pg/ml

Normais: ≥ 300pg/ml

▪ *Equipamento:* ADVIA Centaur (Bayer);

▪ *Material:* Soro 5 ml;

▪ *Princípio do teste:* Consiste em um imunoensaio competitivo que utiliza tecnologia quimiluminescente direta. Neste teste, a vitamina B12 proveniente da amostra do paciente compete com a vitamina B12 marcada com éster de acridina (do Reagente Lite) por uma quantidade limitada do fator intrínseco purificado, que está covalentemente ligado a partículas paramagnéticas na fase sólida. O teste utiliza um agente de liberação (hidróxido de sódio) e DTT (ditiotretol - agente redutor), para liberar a vitamina B12 das proteínas ligadoras endógenas na amostra, e cobinamida, para evitar a religação após adição da fase sólida à amostra;

- *Amostra:* 100uL reagente auxiliar, 100uL amostra, 115uL DTT/ agente de liberação, 200uL, fase sólida, incubação por 5 minutos (37°), 200uL reagente lite, incubar por 2,5 min (37°), aspirar, lavar com água reagente, 300uL de reagente ácido, 300uL de reagente básico.

Há uma relação inversa entre a vitamina B12 e as unidades relativas de luz detectadas pelo sistema.

- *Estabilidade:* As amostras podem permanecer em temperatura ambiente por 8h, se for necessário guardar as amostras por um tempo maior estas devem ser refrigeradas (2-8°C) e por um tempo superior às 48h as amostras devem ser congeladas (-20°C). Congelar e descongelar apenas uma vez;

- *Preparação do paciente:* O paciente deve estar em jejum de 6 horas.

c) dosagem sérica de ácido fólico pelo método de quimiluminescência.

- *Material:* Soro 1 ml/ sangue total 5ml;

- *Valores de referência:* 3,0 - 17,0 ng/mL;

- *Equipamento:* VITROS Eci Immunodiagnostic System (Johnson & Johnson);

- *Princípio do teste:* O teste utiliza um princípio de competição e utiliza a proteína de fixação natural do ácido fólico (FBP – folate binding protein) específica do ácido fólico. O folato na amostra compete com o folato adicionado marcado com biotina para os sites de fixação no complexo de FBP marcado com rutênio;

- *Estabilidade:* As amostras podem permanecer em temperatura ambiente por 8h, se for necessário guardar as amostras por um tempo maior, estas devem ser refrigeradas (2-8°C) e por um tempo superior às 48h as

amostras devem ser congeladas (-20°C). Congelar e descongelar apenas uma vez;

- *Preparação do paciente:* O paciente deve estar em jejum de 6 horas.

d) hemograma pelo método de automação/microscopia.

- *Material:* 2-3 ml;

- *Valores de referência:* hemoglobina de 13 à 18g/dL para homens e 12 à 16g/dL para mulheres;

- *Equipamento:* Sysmex Se 9500 e Sysmex XT-2000i (Sysmex, Kobe, Japan);

- *Princípio do teste:* O hemograma é realizado em equipamentos de automação total com reavaliação microscópica. O funcionamento e medidas realizadas baseiam-se na citometria de fluxo usando semicondutor laser, foco hidrodinâmico, impedância elétrica, SLS-método de detecção da hemoglobina (absorção espectrofotométrica), rádio frequência, difusão direta e fluorescência direta.

- *Estabilidade:* A estabilidade da amostra colhida com EDTA K3 ou K2 é de 8h, à temperatura ambiente, e de 24h, se refrigerada (2 a 8°C). Amostras podem ser utilizadas para confirmação de resultados até 48h após a colheita, desde que mantidas sob refrigeração (2 a 8°C). As amostras são armazenadas em geladeira por 48h após a realização do hemograma para confirmação de resultados, se assim solicitado.

- *Preparação do paciente:* Apenas evitar colheitas de material após exercício físico (causa leucocitose) e nas duas horas que sucedem refeições fartas e ricas em gordura. As diferenças nas contagens do repouso à deambulação (aumento de 2 a 5% na hematimetria) e da manhã para a tarde

(aumento na contagem de leucócitos) não apresentam significação clínica. Sempre observar as orientações do médico assistente.

6.4 LOGÍSTICA

Foi realizada uma revisão de prontuários médicos de idosos atendidos no Ambulatório do Serviço de Geriatria do Hospital São Lucas, pela primeira vez entre julho de 2005 e junho de 2010. Foi utilizado o primeiro exame descrito no prontuário após o atendimento inicial.

As informações sobre a idade, níveis séricos de vitamina B12, ácido fólico e hemograma foram digitados num banco de dados em planilha eletrônica Microsoft Excel.

6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi digitado em planilha eletrônica Microsoft Excel e analisado pelo Software estatístico SPSS – versão 17 for Windows. Os dados foram analisados através de estatística descritiva e analítica.

Os níveis séricos foram descritos por média e desvio padrão. As prevalências foram calculadas com respectivos intervalos de confiança 95%. Para comparação das médias entre os sexos e entre os idosos, com e sem anemia, foi utilizado o teste t de Student. Para verificar a associação da deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, com a presença de anemia, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Foi calculado o coeficiente de correlação de

Pearson do nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico com a hemoglobina. Foi considerada significativa às análises estatísticas cujo $p \leq 0,05$.

6.6 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, mediante número de protocolo CEP 09/04764 (ANEXO A). Os pesquisadores envolvidos asseguram que seguiram as recomendações da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Por se tratar de um estudo de revisão de prontuário foi solicitada a liberação da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, mas foi assumido um termo de compromisso de confidencialidade dos dados por parte dos pesquisadores.

7 RESULTADOS

A população estudada foi composta por 545 idosos de ambos os sexos, sendo 145 (26,6%) do sexo masculino e 400 (73,4%) do sexo feminino. A idade média da população foi de $75,69 \pm 7,87$ anos.

A média da vitamina B12 e do ácido fólico encontrou-se dentro da normalidade, bem como os níveis séricos da hemoglobina. Esses valores estão representados na tabela 1, juntamente com seus respectivos valores de média e desvio padrão.

Tabela 1. Médias de idade e dos valores séricos de vitamina B12, ácido fólico e hemoglobina.

Variáveis	População (N)	Mínimo	Máximo	Média \pm dp
Idade (anos)	495	60	98	75,69 \pm 7,87
Vitamina B12 (pg/mL)	433	124	2000	437,39 \pm 231,5
Ácido fólico (ng/mL)	420	1,9	25	12,62 \pm 4,97
Hemoglobina (g/dL)	532	7,6	16,9	13,22 \pm 1,44

7.1 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 <200pg/mL (1º critério)

A prevalência de deficiência de vitamina B12 foi de 5,5%, a margem de deficiência foi de 23,3% e o percentual de níveis séricos normais foi de 71,1% .

Em relação ao sexo, os homens apresentaram um percentual de deficiência de vitamina B12 de 6,7%, 25,7% estavam na margem para

deficiência e 67,6% tinham níveis séricos de vitamina B12 dentro da normalidade. Dentre as mulheres, 5,2% tinham deficiência de vitamina B12, 22,6% apresentavam risco para deficiência e 67,6% tinham níveis séricos normais. Esses resultados não se mostraram significativos com $p=0,639$.

Na tabela 2, está descrito o percentual de deficiência de vitamina B12 nos homens e nas mulheres, juntamente com o valor do p . Quanto à idade, observou-se que a prevalência de deficiência de vitamina B12 aumentava com o avanço da idade, acometendo 6,5% dos idosos com idade igual ou superior a 80 anos. Esses resultados demonstraram uma tendência com $p=0,088$.

Tabela 2. Frequência de deficiência de vitamina B12, ácido fólico e anemia entre os sexos.

	Sexo Masculino (N= 145) N (%)	Sexo Feminino (N= 400) N (%)	<i>P</i>
Deficiencia de vitamina B12 <200pg/mL	7 (6,7)	17 (5,2)	0,639*
Deficiencia de vitamina B12 <300pg/mL	34 (32,4)	91 (27,7)	0,361*
Deficiencia de ácido fólico	1 (1,0)	1 (0,3)	0,420**
Anemia	37 (26,6)	63 (16,0)	0,006*

*P**= teste qui-quadrado; *P***= teste exato de Fisher.

Na tabela 3, está expresso o percentual de deficiência de vitamina B12 de acordo com cada faixa etária

Tabela 3. Frequência de deficiência de vitamina B12, ácido fólico e anemia entre as diferentes faixas etárias.

	Faixa etária			P
	60-69 anos	70-79 anos	80 ou + anos	
Deficiência de vitamina B12 <200pg/mL	4,7%	5,1%	6,5%	0,088
Deficiência de vitamina B12 <300pg/mL	23,3%	28%	35%	0,061
Deficiência de ácido fólico	1,2%	0%	0,8%	0,850
Anemia	12,1%	13,1%	35,1%	<0,001

P= teste de qui- quadrado.

O presente estudo não encontrou associação significativa entre deficiência de vitamina B12 com anemia com $p=0,316$. Esses resultados são demonstrados na tabela 4.

Tabela 4. Prevalência de anemia de acordo com os níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico.

Variáveis	População N (%)	Prevalência de anemia (%)	P
Vitamina B12			0,362
<200 pg/ml	24 (5,7)	16,7	
200 à 300 pg/ml	98 (23,3)	10,2	
> 300 pg/ml	298 (71,0)	16,4	
Deficiência de vitamina B12 (<300 pg/ml)			0,196
Sim	122 (29,0)	11,5	
Não	298 (71,0)	16,4	
Deficiência de ácido fólico			0,170
Sim	02 (0,5)	50,0	
Não	406 (99,5)	15,0	

P= teste qui-quadrado.

7.2 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 <300 pg/mL (2º critério)

A prevalência de deficiência de vitamina B12 foi de 28,9%. Os homens apresentaram um percentual de deficiência de vitamina B12 superior ao observado nas mulheres, porém, esses resultado não se mostraram significantes com $p=0,361$. Esses valores estão descritos na tabela 2.

Em relação à associação entre deficiência de vitamina B12 com as faixas etárias, verificou-se uma tendencia com $p=0,061$. Sendo que a deficiência de vitamina B12 estava presente principalmente em idosos com idade igual ou superior a 80 anos, acometendo 35% dessa população. O

percentual de deficiência de vitamina B12 de acordo com cada faixa etária está representado na tabela 3.

Não foi observada associação entre deficiência de vitamina B12 com anemia com $p=0,196$. Na tabela 4, esses resultados podem ser observados.

7.3 DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO

A prevalência de deficiência de ácido fólico foi de 0,5%. Em relação ao sexo, os homens apresentaram um maior percentual de deficiência de ácido fólico do que as mulheres, porém, esses resultados não foram significativos $p=0,420$, esses valores estão expressos na tabela 2. Quanto a presença de deficiência de ácido fólico nas diferentes faixas etárias, não houve valores significativos $p=0,850$, na tabela 3 está representado o percentual de deficiência de ácido fólico de acordo com cada faixa etária.

Não houve associação entre deficiência de ácido fólico com anemia $p=0,170$, esses valores estão descritos na tabela 4.

7.4 ANEMIA

Em relação à correlação entre os níveis séricos de vitamina B12 com hemoglobina, não foi observada correlação significativa com $p=0,209$. (Figura 3)

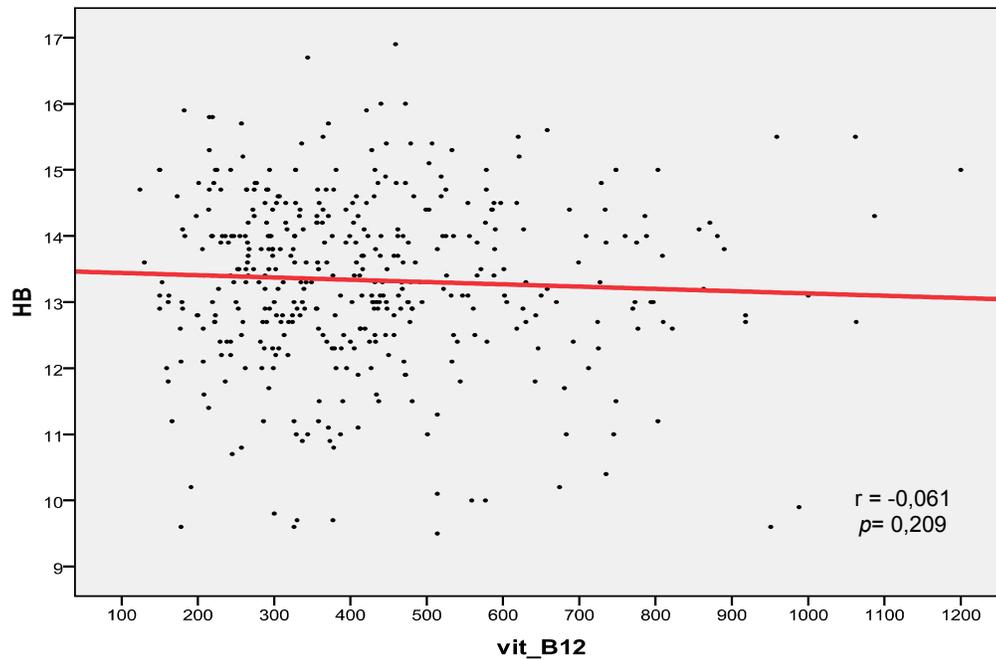


Figura 3. Correlação entre níveis de vitamina B12 e de hemoglobina.

Quanto à correlação entre os níveis séricos de ácido fólico e hemoglobina, não foi verificada correlação significativa $p = 0,836$. (Figura 4)

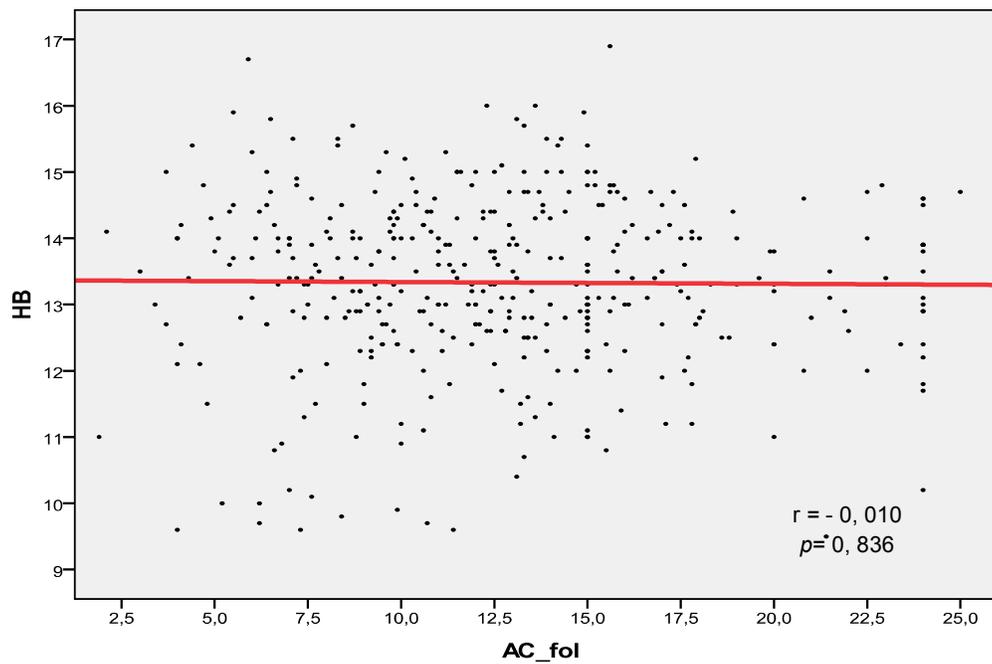


Figura 4. Correlação entre níveis de ácido fólico e de hemoglobina.

O percentual de anemia foi de 18,8%, sendo mais prevalente no sexo masculino, em relação ao feminino, esses valores demonstraram uma tendência com $p=0,006$, podendo ser observados na tabela 2.

Quanto à associação entre a anemia e as faixas etárias, foram observadas associações significativas $p\leq 0,001$, sendo que a anemia estava presente em 35,1% dos idosos com idade igual ou superior a 80 anos. Na tabela 3, estão descritos os percentuais de anemia em cada faixa etária.

8 DISCUSSÃO

A anemia, a deficiência de vitamina B12 e ácido fólico representam um problema clínico relevante com repercussão na saúde pública. Dados referentes à prevalência de anemia, deficiência de vitamina B12 e ácido fólico são variados, dependendo do local e da população avaliada.

O presente estudo demonstrou uma prevalência de deficiência de vitamina B12 (<200pg/ml) de 5,5% e uma margem de risco para deficiência (200 a 300) de 23,3%. Esses resultados mostraram-se similares ao do *Sacramento Area Latino Study on Aging* (SALSA), onde Campebell et al.,⁶⁰ avaliaram 1546 idosos com mais de 60 anos e verificaram que 6,5% tinham deficiência de vitamina B12 (<200pg/ml) e 16,4% estavam na margem para deficiência (200 à 300). Os mesmos autores selecionaram 183 sujeitos, da amostra de 1546 idosos, e observaram que a principal causa de deficiência de vitamina B12 era a atrofia gástrica, sendo que 48% dos participantes com deficiência de vitamina B12 tinham elevadas concentrações séricas de gastrina.

Sánchez et al.,¹⁶ em um estudo transversal realizado com 1028 idosos de 67 a 87 anos, pertencentes a uma comunidade de Santiago, verificaram que a prevalência de deficiência de vitamina B12 era de 12%, sendo que 25,4% estavam na margem para deficiência para vitamina B12. Esses autores não encontraram relação entre a deficiência de vitamina B12 e anemia com $p=0,295$. Nos idosos do Serviço de Geriatria do Hospital São Lucas, também não foi observado correlação e nem associação significativa entre deficiência de vitamina B12 e anemia.

Elzen et al.,⁴² no Leiden 85-Plus Study, ao avaliarem 423 idosos, verificaram que a deficiência de vitamina B12 não estava associada com o desenvolvimento de anemia e nem com o aumento do VCM (volume corpuscular médio), não havendo diferença nos níveis séricos de hemoglobina entre os indivíduos com e os sem deficiência de B12 com $p=0,59$.

Hin et al.,²² em um estudo transversal, realizado com 1000 sujeitos com idade igual ou superior a 75 anos pertencentes a cidade de Banbury na Inglaterra, constataram que não havia diferença entre os níveis séricos de hemoglobina em idosos com deficiência e sem deficiência de vitamina B12, onde ambos os grupos apresentaram uma hemoglobina de 13,2g/L. No entanto, o grupo com baixas concentrações de vitamina B12 tinham um aumento do VCM com $p= 0,0025$.

No *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), os autores observaram, em aproximadamente três milhões de idosos anêmicos, que 17,2% tinham deficiência de vitamina B12, porém, desses indivíduos com deficiência de B12, apenas 5,9% tinham anemia. Em relação à anemia por deficiência de nutrientes, a deficiência de ferro estava presente em 16,6% dos idosos avaliados.¹⁰

No Brasil, a prevalência de deficiência de vitamina B12 foi demonstrada por Xavier et al.,⁶¹ em um estudo realizado em Campinas (SP), com 500 sujeitos que tinham idade entre 30 e 59 anos e idade igual ou superior a 60 anos. Os autores puderam observar uma prevalência de deficiência de vitamina B12 entre a faixa etária dos 30-59 de 6,4% e naqueles com 60 anos ou mais de 7,2%, sendo que as causas da deficiência de vitamina B12 não estavam

relacionadas a uma ingestão alimentar insuficiente, já que todos os participantes ingeriam pelo menos 1,8 µg/d de cobalamina.

Alguns estudos sugerem que a principal causa da deficiência de vitamina B12 em idosos é a má absorção de cobalamina, devido à atrofia gástrica, sendo que a ingestão insuficiente fica restrita a pacientes hospitalizados ou com problemas psiquiátricos, já que os estoques hepáticos de vitamina B12 que são de 2.000 a 5.000 mcg, demorando em média 10 anos para serem totalmente depletados, caso nenhuma cobalamina esteja sendo absorvida.^{8,31,32,60}

Quanto à prevalência de deficiência de ácido fólico, observou-se que apenas 0,5% dos idosos do Serviço de Geriatria do Hospital São Lucas apresentavam deficiência de ácido fólico. Resultado semelhante ao encontrado por Campbell et al.,⁶⁰ que verificaram uma prevalência de deficiência de ácido fólico de 0,4% nos idosos do estudo de SALSA, sendo que a média de ácido fólico nessa população foi de 14,7 µg/L. Entretanto, quando os autores analisaram 183 indivíduos de uma amostra de 1546, observaram que apenas um participante tinha baixas concentrações de ácido fólico. No presente estudo, verificou-se que as baixas concentrações de ácido fólico acometiam apenas dois idosos de uma amostra composta por 420 sujeitos.

Elzen et al.,⁴² no Leiden 85-Plus Study, observou que 8,4% dos idosos tinha deficiência de ácido fólico, sendo que os sujeitos com deficiência de ácido fólico apresentavam baixas concentrações séricas da hemoglobina $p < 0,01$ e aumentos do VCM $p = 0,07$. Não se encontrou associação entre anemia e deficiência de ácido fólico e nem correlação entre hemoglobina e níveis séricos de ácido fólico nos idosos do Serviço de Geriatria da PUCRS.

Björkegram et al.,⁶² em um estudo de coorte, realizado com 224 idosos em uma comunidade na Suécia, constataram que não há correlação significativa entre o ácido fólico e a hemoglobina. No *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), os autores verificaram que a deficiência de ácido fólico acometia 18,8% da população, porém, apenas 6,4% dos que tinha deficiência de ácido fólico tinham anemia.¹⁰ Xavier et al.,⁶¹ não verificaram deficiência de ácido fólico, anemia e nem macrocitose em nenhum dos 500 sujeitos avaliados.

A baixa prevalência de deficiência de ácido fólico na população estudada pode ter ocorrido pela fortificação da farinha de milho e de trigo, com 150mcg de ácido fólico. Dessa forma, produtos como macarrão, biscoitos, pães e mistura para bolos, ficam mais enriquecidos com ácido fólico em sua composição final. No *Framingham Offspring Study*, Jacques et al.,⁶³ ao avaliarem 350 sujeitos, após a fortificação de cereais com ácido fólico e 750 sujeitos antes da fortificação, constataram que o ácido fólico plasmático aumentou de 4,6 ng/ml para 10,0 ng/ml após a fortificação, sendo que a prevalência de anemia diminuiu de 22,0% para 1,7%. Esses autores concluíram que a fortificação com ácido fólico está associada a uma melhora das concentrações de ácido fólico plasmático em adultos de meia idade e idosos.

Em relação à anemia, observou-se uma prevalência de 18,8% de anemia nos idosos do ambulatório de Geriatria do Hospital São Lucas. Esses valores refletem um problema leve de saúde pública, que segundo a OMS, classifica a prevalência de anemia de 5% a 19,9% como um problema leve de saúde pública, bem como valores de 20,0% a 39,9% como um problema de

saúde pública moderado, já os valores iguais ou superiores 40% representam um problema de magnitude mais severa, pois a prevalência de deficiência de ferro torna-se 2,5 vezes maior que a prevalência de anemia.¹⁴

Em relação à anemia e ao sexo, nossos achados demonstraram uma prevalência de 16,6% de anemia em mulheres e 26,6% em homens. O aumento da prevalência de anemia em homens também foi observado pelo *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), onde a prevalência geral de anemia na população idosa, com idade igual ou superior a 65 anos, foi de 10,6%, sendo o sexo masculino responsável por 11,6% dos casos de anemia e o sexo feminino por 10,2%. Entretanto, os autores concluem que as baixas concentrações de hemoglobina no gênero masculino tornam-se mais acentuados devido aos critérios propostos pela OMS, que considera os parâmetros hematológicos de hemoglobina < 13g/dl, como um indicativo de anemia para essa população.¹⁰

Olivares et al.,⁶⁴ observaram que a prevalência de anemia em 274 idosos de um ambulatório no Chile era relativamente baixa, correspondendo a um percentual de 5,4% de anemia nos homens e 4,4% nas mulheres. No Brasil, Barbosa et al.,⁶⁵ ao avaliarem 284 idosos participantes do programa de saúde da família de Pernambuco, constataram que a prevalência média de anemia nessa população era 11%, estando mais presente nas mulheres, 12,6%, do que nos homens, 10,9%

O presente estudo verificou que a prevalência de anemia aumentava com o avanço da idade com $p \leq 0,001$, sendo o percentual de anemia entre os idosos de 60 a 69 de 12,1%, dos 70 aos 79 de 13,1% a partir dos 80 anos de 35,1%. Esses resultados mostraram-se, semelhantes a outros trabalhos, como

o estudo de Tromso no norte da Noruega, realizado com indivíduos maiores de 24 anos, onde os autores observaram uma prevalência de anemia entre os participantes do sexo masculino, entre 55 a 64 anos de 3,5%, e, dos 85 anos ou mais, esses valores já se modificavam para 29,6%. O mesmo aconteceu com as mulheres da mesma faixa etária, sendo que o percentual de anemia dos 55 aos 64 anos é de 2,2% e dos 85 anos ou mais é de 16,5%.⁶⁶

Guralnik et al.,¹⁰ no *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), também verificaram que após os 50 anos a prevalência de anemia aumenta em valores superiores a 20% em octogenários. No Canadá, em um estudo realizado em Calgary, os autores observaram que a prevalência de anemia aumentava com o avanço da idade e acometia mais de 20% dos idosos com 80 anos, sendo que os valores de hemoglobina entre 130 e 150 g/l para mulheres, e 140 e 170 g/l para homens, estavam associados a uma redução do risco de mortalidade.⁶⁷

Nos Estados Unidos, Salive et al.,⁶⁸ ao avaliarem 3946 idosos de três diferentes comunidades, com idade igual ou superior a 71 anos, constataram que, dos 71 aos 74 anos, o percentual de anemia era igual para ambos os sexos, sendo que esses valores só se modificavam a partir dos 90 anos. Dessa forma, a idade está intimamente associada aos níveis de hemoglobina e anemia, no entanto, a anemia não é uma condição normal do envelhecimento, merecendo atenção clínica adequada.

O mecanismo entre o desenvolvimento de anemia e o envelhecimento não se encontra totalmente explicado. Contudo, as baixas concentrações de hemoglobina podem representar um fator de risco para a saúde do idoso,

tornando-o mais vulnerável ao declínio cognitivo, a infecções e, conseqüentemente, à morte.^{14,15}

Embora a prevalência de anemia, deficiência de vitamina B12 e ácido fólico nos idosos avaliados, tenha sido relativamente baixa, o combate a tais problemas continua sendo um desafio à saúde pública. No entanto, a adoção de medidas profiláticas simples como a mensuração de rotina dos níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico, bem como o hemograma, mesmo na ausência de sintomatologia, auxiliariam na redução de desordens neurológicas, infecções recorrentes e incapacidade funcional, que representam um agravante para a qualidade de vida dessa população.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de envelhecimento torna o idoso mais suscetível a carências nutricionais, inclusive vitamínicas. A deficiência de vitamina B12 e ácido fólico acomete frequentemente a população idosa, sendo que esses déficits têm uma repercussão em parâmetros neurológicos, cardiovasculares, ósseos e também hematológicos, tornando o idoso mais propenso à anemia, o que aumenta o risco de morbidade e mortalidade nessa população.

Embora o presente estudo não tenha verificado associação significativa entre deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico com anemia, sabe-se que os baixos níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico representam um fator de risco para a anemia macrocítica, estando associadas com o aumento de infecções, desordens neurológicas e a diminuição da qualidade de vida. Além disso, a deficiência desses micronutrientes relaciona-se com elevadas concentrações de homocisteína, que acarreta prejuízos deletérios à saúde do idoso.

Neste contexto, a mensuração de rotina dos níveis séricos de ácido fólico e vitamina B12, bem como o hemograma, poderiam contribuir para reduzir a prevalência de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, assim como a prevalência de anemia. Esses exames laboratoriais devem ser solicitados periodicamente aos idosos com idade igual ou superior a 60 anos.

Adicionalmente, condutas como suplementação de vitamina B12 e ácido fólico, bem como alterações nos padrões dietéticos, priorizando alimentos ricos em vitaminas do complexo B, e modificação no estilo de vida, contribuiriam de

forma significativa na redução dos casos de anemia na população idosa, principalmente a anemia carencial.

10 CONCLUSÃO

Nos idosos do Serviço de Geriatria do Hospital São Lucas:

- verificou-se uma prevalência de deficiência de vitamina B12 (<200 pg/ml) de 5,5 %, de deficiência de vitamina B12 (<300 pg/ml) de 28,9%, de deficiência de ácido fólico de 0,5% e de anemia de 18,8%;

- não se encontrou associação entre deficiência de vitamina B₁₂ e de ácido fólico com anemia, bem como não foi verificada correlação significativa entre os níveis séricos de vitamina B₁₂ e ácido fólico com hemoglobina;

- foi observado que a anemia está intimamente relacionada com o avanço da idade, ao contrário da vitamina B12 e do folato, sendo observada uma maior prevalência de anemia em idosos com idade igual ou superior a 80 anos.

REFERÊNCIAS

1. Chamaimowicz FA. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. Rev de Saúde Pública 1997; 31(2):184-200.
2. Pavarini SCI, Menciondo MSZ, Barmam EJ, Varoto VAG, Filizola CLA. A arte de cuidar do idoso: gerontologia como profissão? Texto & Contexto Enferm 2005;14(3):398-402.
3. Porto CC. Semiologia médica. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2001.
4. Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the Elderly: A public Health Crisis in Hematology. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:528-32.
5. Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. J Am Geriatr Soc. 2003 Mar;51 (3 Suppl):S10-3.
6. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:3S-10S.
7. Lippi G, Franchini M, Salvagno GL, Montagnana M, Targher G, Guidi GC. Determinants of anaemia in the very elderly: a major contribution from impaired renal function? Blood Transfus. 2010 Jan;8(1):44-8.
8. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. Am J Med. 2005 Oct;118(10):1154-9.
9. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexø E, Bates C, Fletcher A, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. Age Ageing. 2004 Jan;33(1):34-41.
10. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood. 2004 Oct 15;104(8):2263-8.

11. Cuskelly GJ, Mooney KM, Young IS. Folate and vitamin b12: friendly or enemy nutrients for the elderly. *Proc Nutr Soc.* 2007 Nov;66(4):548-58.
12. Papaléo Netto M, Carvalho Filho ET, Salles RFN. Fisiologia do envelhecimento. In: Filho C, Thomaz E, autores. *Geriatrics: fundamentos, clínica e terapêutica.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006.
13. Freitas EV, Cançado L, Xavier FA, Gorzone ML. *Tratado de geriatria e gerontologia.* 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
14. World Health Organization – WHO. *Iron deficiency anaemia: assessment, revention and control. A guide for programme managers.* Geneva: World Health Organization; 2001.
15. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr.* 2008 Jan;8:1.
16. Sánchez H, Albala C, Hertrampf E, Verdugo R, Lavados M, Castilhos L, et al. Déficit de vitamina B-12 en adultos mayores: ¿Un problema de salud pública en Chile? *Rev méd Chile.* 2010 Jan;38(1):44-52.
17. Gjesdal CG, Vollse SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 and the risk of hip fracture: The hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res.* 2007;22(5):747-756.
18. Patel KV. Epidemiology of Anemia in Older Adults. *Semin Hematol.* 2008 Oct;45(4):210-7.
19. Andrès E, Loukili NH, Noel E. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004 Aug;171(3):251-9.
20. Cançado DR, Chiatton SC. Anemia de Doença Crônica. *Rev. Bras. Hematol.Hemoter* 2002 Apr; 24(2):127-136.
21. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ; et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *J Bras Patol Med Lab.* 2005; 41(5): 323-34.

22. Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J, et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing*. 2006 Jul;35(4):416-22.
23. Clarke R, Refsum H, Birks J, Grimley Evans J, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B12 and folate deficiency in older people. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1241–7.
24. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med*. 2000;51:357-75.
25. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem* 2000; 46:1277–83.
26. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demengeat C, Ruellan A, et al. Anemia caused by vitamin B 12 deficiency in subjects aged over 75 years: new hypotheses. A study of 20 cases. *Rev Med Interne* 2000;21:946–54.
27. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency?. *Am J Clin Nutr* 2009;89(suppl):693S–6S.
28. Andrès E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin AE, Vinzio S, Goichot B, et al. Vitamin B12 deficiency with normal Schilling test or non-dissociation of vitamin B12 and its carrier proteins in elderly patients. A study of 60 patients. *Ver Med Interne* 2003; 24:218–23.
29. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 28;159(12):1289-98.
30. Carmel R. Malabsorption of food-cobalamin. *Baillieres Clin Haematol*. 1995 Sep;8(3):639-55.
31. Pautas E, Cherin P, De Jaeger C, Godeau P. Vitamin B 12 deficiency in the aged. *Presse Med* 1999; 28:1767–70.
32. Carmel R, Aurangzeb I, Qian D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, *Helicobacter pylori* infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001 Jan;96(1):63-70.

33. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Jan;30(1):29-33.
34. Andrès E, Noel E, Abdelghani MB. Vitamin B12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother*. 2003 Nov;37(11):1730.
35. Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med*. 2003 Jul;14(4):221-226.
36. Russel RM. Vitamin requirements in old age. *Age Nutrition* 1992;3:20-3.
37. Toh BH., Van Driel IR, Glesson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997 Nov 14; 337(20):1441-1448.
38. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep*. 2006 Mar;5(1):23-33.
39. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 7;15(41):5121-8.
40. Contreras EZ, Ramírez AC. Anemia perniciosa: descripción de un caso clínico. *Rev. Colomb Gastroentero*. 2008;23(1):83-88.
41. Iyer R, Tomar SK. Folate: A functional food constituent. *J Food Sci*. 2009 Nov-Dec;74(9):114-22.
42. den Elzen WP, Westendorp RG, Frölich M, de Ruijter W, Assendelft WJ, Gussekloo J. Vitamin B12 and folate and the risk of anemia in old age: the Leiden 85-Plus Study. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 10;168(20):2238-44.
43. Penteado MC. Vitaminas. Aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos. Barueri: Manole; 2003.
44. Hong X, Hsu YH, Terwedow H, Tang G, Liu X, Jiang S, et al. Association of the Methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and fracture risk in Chinese postmenopausal women. *Bone*. 2007; 40(3):737-42.

45. Anemia megaloblástica. In: Zango Marco Antonio. Hematologia: fundamentos e prática. 1 ed. São Paulo: Atheneu; 2001.
46. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. J Bras Patol Med Lab. 2005; 41(5): 323-34.
47. McLean RR, Hannan MT. B vitamins, homocysteine, and bone disease: epidemiology and pathophysiology. CurrOsteoporos Rep. 2007;5(3):112-9.
48. Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiper-homocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. Arq. Bras. Cardiol. 1998;71(1):69-76.
49. Deminice R, Vilhena R, Portari GV, Jordão AA. Suplementação de creatina, homocisteína e estresse oxidativo. Medicina (Ribeirão Preto). 2007; 40(3): 368-77.
50. Neves LB, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. J Bras Patol Med Lab. 2004; 40(5): 311-20.
51. Vannucchi H, Melo SS. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009 jul; 53(3): 240-549.
52. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. Lab Invest. 2001;81(5):645-72.
53. Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, Leopold JA, Rudd MA, Trolliet M, et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocysteinemia. J Clin Invest. 2000;106(4):483-91.
54. Werder Sf. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. Neuropsychiatric Dis Treat. 2010;6:159–195.
55. Serot JM, Bene MC, Faure GC. Comparative immunohistochemical characteristics of human choroid plexus in vascular and Alzheimer's dementia. Hum Pathol. 1994;25(11):1185–1190.

56. Serot JM, Christmann D, Dubost T, Bene MC, Faure GC. CSF-folate levels are decreased in late-onset AD patients. *J Neural Transm.* 2001;108(1):93–99.
57. Perry G, Cash AD, Smith MA. Alzheimer Disease and Oxidative Stress. *J Biomed Biotechnol.* 2002;2(3):120–123.
58. Mooijaart SP, Gussekloo J, Frölich M, Jolles J, Stott DJ, Westendorp RG, de Craen AJ. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus Study. *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct;82(4):866-71.
59. McKusick VA: Heritable disorders of connective tissue. St Louis: C.V. Mosby; 1966.
60. Campbell AK, Miller JW, Green R, Haan MN, Allen LH. Plasma vitamin B-12 concentrations in an elderly latino population are predicted by serum gastrin concentrations and crystalline vitamin B-12 intake. *J Nutr.* 2003 Sep;133(9):2770-6.
61. Xavier JM, Costa FF, Annichino-Bizzacchi JM, Saad ST. High frequency of vitamin B12 deficiency in a Brazilian population. *Public Health Nutr.* 2010 Aug;13(8):1191-7.
62. Björkegren K, Svärdsudd K. Serum cobalamin, folate, methylmalonic acid and total homocysteine as vitamin B12 and folate tissue deficiency markers amongst elderly Swedes – a population-based study. *J Intern Med.* 2001 May;249(5):423-32.
63. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med.* 1999 May 13;340(19):1449-54.
64. Olivares M, Hertrampf E, Capurro MT, Wegner D. Prevalence of anemia in elderly subjects living at home: role of micronutrient deficiency and inflammation. *Eur J Clin Nutr.* 2000 Nov;54(11):834-9.
65. Barbosa DL, Arruda IKG, Diniz AS. Prevalência e caracterização da anemia em idosos do Programa de Saúde da Família. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006; 28(4):288-292.

66. Skjelbakken T, Langbakk B, Dahl IM, Lochen ML. Haemoglobin and anaemia in a gender perspective: the Tromso Study. *Eur J Haematol*. 2005 May;74(5):381-8.

67. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006 May 15;107(10):3841-6.

68. Salive ME, Corroni-Huntley J, Guralnik JM, Phillips CL, Wallace RB, Ostfeld AM, et al. Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *J Am Geriatr Soc*. 1992 May;40(5):489-96.

ANEXO A



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-533/10

Porto Alegre, 31 de maio de 2010.

Senhora Pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou a alteração proposta em sua correspondência datada de 18 de maio de 2010, referente ao seu protocolo de pesquisa intitulado "**Associação entre os níveis séricos de vitamina B12 e vitamina B9 e a sua relação com a massa óssea em idosas atendidas em um Hospital Universitário**", alterando o título do referido estudo para "**Associação entre os níveis séricos de vitamina B12 e vitamina B9 e a sua relação com anemia em idosas atendidas em um Hospital Universitário**".

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilma. Sra.
Sra. Carla Helena Augustin Schwanke
IGG
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep