

NOTA TÉCNICA 020-22



**QUANDO SUPLEMENTAR
COM A VITAMINA B-12?**

Autores:

Karina Batista Gonçalves
Renata Maria Leal de Souza

Centro de Informações sobre Medicamentos
(CIM)
Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)
Email: cimunifal@gmail.com
Instagram: [@cim.unifal](https://www.instagram.com/cim.unifal)
Facebook: Cim Unifal-MG
Blog: cimunifalmg.blogspot.com
Telefone: (35) 9136-0717 – Dra. Luciene Alves
Moreira Marques

Assessoria Técnica - CRF/MG
Telefone: (31) 3218 1012
duvidastecnicas@crfm.org.br



1. Introdução

A vitamina B12, ou cianocobalamina, é de uma família de compostos denominados de cobalaminas. É uma vitamina hidrossolúvel, sintetizada exclusivamente por microrganismos, encontrada em praticamente todos os tecidos animais e estocada primariamente no fígado na forma de adenosilcobalamina. A fonte natural de vitamina B12 na dieta humana restringe-se a alimentos de origem animal, especialmente leite, carne e ovos.

2. Função da Vitamina B12

No organismo humano a vitamina B12 funciona como um co-fator essencial para duas enzimas: metionina sintase e L-metilmalonil-coA mutase, ambas direta ou indiretamente envolvidas no metabolismo da homocisteína (Hcy).

A deficiência de vitamina B12 inibe a função da metionina sintase e da L-metilmalonil-coA mutase, gerando Hcy e comprometendo as reações de metilação que levarão ao desenvolvimento de patologias principalmente no cérebro e cardiovasculares de diferentes graus de severidade, podendo até mesmo tornarem-se irreversíveis.

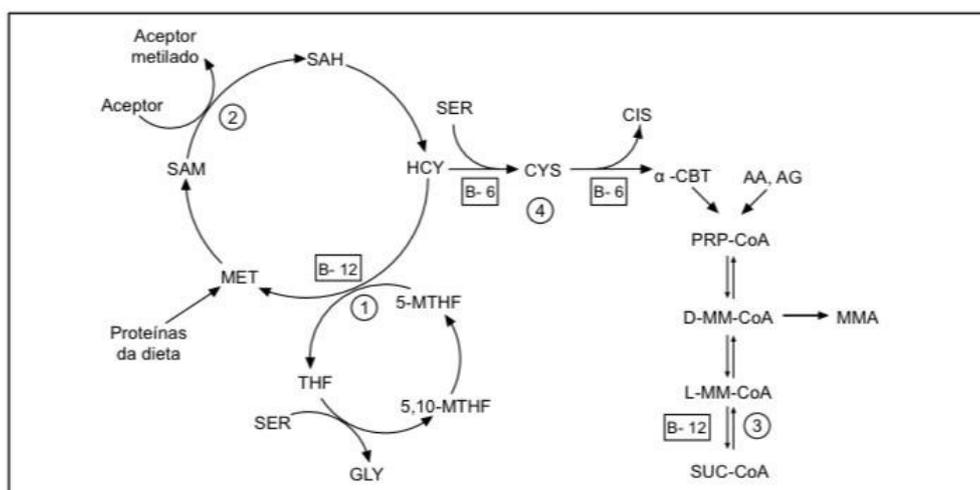


Figura 1. Reações envolvendo a vitamina B12 e síntese de Hcy e MMA. 1. Reação de metilação da homocisteína (metionina sintase); 2. Doação de grupamentos metil; 3. Reação de isomerização do metilmalonil-coA para succinil-coA (L-metil malonil-CoA mutase); 4. Reações da via de transulfuração dependentes de vitamina B6 (cistationina-βsintase e cistationina-G-liase). SAM, S-adenosil metionina; SAH, S-adenosil homocisteína; CYS, cistationina; CIS, cisteína; A-CBT, A-cetobutirato; PRP-CoA, propionil-CoA; THF, tetrahydrofolato; 5-MTHF, 5-metiltetrahydrofolato; 5,10-MTHF, 5,10 metileno tetrahydrofolato; AA, aminoácidos; AG, ácidos graxos.

3. Consequências da deficiência de Vitamina B12

A deficiência de vitamina B12 pode ocasionar transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares, estando ela diretamente relacionada com a hiper-homocisteinemia (HHcy), um fator independente de risco cardiovascular e de danos neuronais.

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B12 são polimórficas, desde brandas até condições muito severas. De uma maneira geral, é uma desordem que se manifesta por um quadro clássico caracterizado por anemia megaloblástica associada a sintomas neurológicos com aparecimento de fraqueza, glossite e parestesias. Porém, danos neurológicos podem ocorrer mesmo na ausência de anemia numa parcela considerável de pacientes.

As manifestações neurológicas devem-se a danos progressivos dos sistemas Nervoso Central e periférico, e manifestam-se com polineurites, principalmente sensoriais, nas extremidades distais, ataxia e reflexo de Babinski. Além disso, são comuns relatos de déficit de memória, disfunções cognitivas, demência e transtornos depressivos.

A deficiência de vitamina B12 em gestantes aumenta o risco de malformação fetal, ocasionando defeito no tubo neural, sendo uma das mais comuns alterações congênitas. Além dessas alterações, a sua deficiência contribui para a HHcy, um fator de risco independente para aterosclerose, devido a sua associação com o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio, da peroxidação lipídica e do dano tecidual do endotélio vascular, aumentando o risco de doenças cérebro e cardiovasculares.

4. Quem está mais suscetível a ter deficiência de Vitamina B12

Pacientes com mais de 50 anos podem não ser capazes de absorver adequadamente a vitamina B12 da dieta e devem consumir alimentos enriquecidos com vitamina B12. Veganos e vegetarianos estritos devem ser aconselhados a consumir cereais fortificados ou suplementos para prevenir a deficiência. A Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica recomenda que os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica tomem 1 mg de vitamina B12 oral por dia indefinidamente.

Paciente que usam bloqueadores de H2 (famotidina, cimetidina, nizatidina, etc) por mais de 12 meses, uso de metformina por mais de 4 meses, uso de inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, etc) por mais de 12 meses, também deve-se considerar a suplementação.

5. Diagnóstico da deficiência e possíveis metodologias

Os testes para diagnosticar deficiência de vitamina B12 variam largamente no que diz respeito à sensibilidade e à especificidade. Dessa forma, muitas dificuldades diagnósticas laboratoriais têm sido

encontradas e ainda não se estabeleceu um padrão-ouro para o diagnóstico dessa deficiência. Entre os exames laboratoriais existem os de rotina, como a vitamina B12 e Hcy séricas, e aqueles mais destinados à pesquisa e/ou mais restritos a laboratórios especializados, como a dosagem de holo-Tc e MMA.

Os níveis de vitamina B12 séricos são considerados baixos quando sua concentração é inferior a 200pg/ml (148pmol/l). A medida de vitamina B12 sérica é o teste mais comumente utilizado para diagnosticar deficiência de vitamina B12, porém, apresenta limitações de sensibilidade e muitas controvérsias sobre sua especificidade.

Carmel *et al.* enfatizam que, quando os sintomas clínicos da deficiência estão presentes, em 97% dos casos os níveis de vitamina B12 estão abaixo dos valores de referência, demonstrando que este teste ainda encontra utilidade quando aplicado a pacientes sintomáticos. Mesmo que apresente limitações de especificidade e sensibilidade, nenhum outro substituto para esta metodologia é ainda universalmente aceito. Estudos recentes utilizando os metabólitos MMA e Hcy confirmaram que baixas concentrações de vitamina B12 em pacientes assintomáticos ou aparentemente saudáveis representavam uma relevante insuficiência funcional dessa vitamina, e não um resultado falsamente diminuído como se pensava.

Elevações do MMA ocorrem precocemente nas deficiências de vitamina B12 e representam alterações dos níveis intracelulares desse metabólito. A deficiência de vitamina B12 ocorre quando níveis de MMA estão superiores a 0,4 μ mol/l no soro, ou maiores que 3,2mmol/mol de creatinina na urina para adultos e superiores a 20- 23mmol/mol creatinina em crianças.

A Hcy é um dos mais sensíveis indicadores de deficiência de vitamina B12, pois aparece precocemente no decorrer da deficiência, precedendo os sintomas clínicos. Uma associação de MMA e Hcy poderia ser útil devido à possibilidade de diferenciação entre deficiência de vitamina B12 e deficiência de folatos. O MMA estará elevado apenas na insuficiência de vitamina B12, enquanto a Hcy se eleva na de vitamina B12 e também na de folatos.

6. Importância da Suplementação de Vitamina B12 em casos de deficiência

A identificação da deficiência de vitamina B12 é importante devido ao inapropriado tratamento com ácido fólico, que corrige os sinais hematológicos, mascarando a deficiência dessa vitamina, propiciando o desenvolvimento dos sintomas neurológicos através de provável aceleração da desmielinização neuronal e permitindo progressivos e irreversíveis danos neurológicos.

Para iniciar a suplementação, sendo terapêuticamente útil, é preciso distinguir pacientes com deficiência clínica de vitamina B12 (resultado de má absorção grave que afeta o processo mediado por fator intrínseco) e aqueles com deficiência subclínica (apenas má absorção parcial ou absorção normal).

Diferentes doses terapêuticas, rotas e durações são necessárias para os vários subgrupos e individualizadas para os pacientes. Soluções amplas baseadas em nutrição para deficiência subclínica de vitamina B12 estão sendo propostas (por exemplo, suplementação de vitamina B12 de rotina e fortificação de alimentos), mas muitos dos esquemas podem deixar todas ou a maioria das pessoas com má absorção desprotegidas.

A via parenteral é especialmente indicada em pacientes com dificuldades de absorção gastrointestinal, como nas seguintes situações: anemia perniciosa, história de cirurgia bariátrica, gastrectomia prévia, doença de Crohn, doença celíaca. Em idosos, a gastrite atrófica e hipocloridria (por uso prolongado de omeprazol) reduz a acidez gástrica e também dificulta a absorção. A via parenteral, por sua rápida absorção e melhor adesão, também é preferida em pacientes com anemia sintomática, sintomas neurológicos ou neuropsiquiátricos, em crianças e em gestantes.

Estudos mostraram que a via oral é igualmente efetiva na correção da anemia e de sintomas neurológicos em pacientes com boa adesão, apesar de ter custo maior. Pode ser usada naqueles pacientes assintomáticos com deficiência leve a moderada.

A posologia para adultos assintomáticos é de 1000 mcg de vitamina B12, intramuscular, 1 vez por semana, até que a deficiência seja corrigida (em geral 6 a 8 semanas). Após, para casos com indicação de reposição por toda a vida, 1 vez ao mês (cianocobalamina) ou 1 vez a cada dois meses (hidroxicobalamina). A dose oral de 1000 mcg, 1 vez ao dia, é igualmente efetiva.

Para sintomáticos, 1000 mcg de vitamina B12 em dias alternados (dia sim, dia não), por 2 semanas, seguido de 1 vez ao mês (cianocobalamina) ou 1 vez a cada dois meses (hidroxicobalamina).

E para crianças, 50 a 100 mcg, intramuscular, 1 vez por semana até que a deficiência seja corrigida. Após, para casos com indicação de reposição por toda a vida, 1 vez ao mês (cianocobalamina) ou 1 vez a cada dois meses (hidroxicobalamina). Doses orais em crianças não são bem estabelecidas.

Situações especiais, como anemia perniciosa (gastrite autoimune), 1000 mcg, 1 vez por semana, por 4 semanas, seguido de 1000 mcg 1x mês. A terapia deve ser continuada indefinidamente.

Indivíduos com dietas deficientes em vitamina B12 (veganos, vegetarianos, bebês exclusivamente amamentados por mães deficientes em B12) têm absorção normal por via oral e podem ser tratados desta forma.

Devido a esses aspectos, essa deficiência deve ser considerada um importante problema de saúde pública, principalmente entre pessoas idosas e indivíduos que adotam uma dieta estritamente vegetariana.

Bibliografia

- ANDRES, E. et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*, v. 171, n. 3, p. 251-9, 2004.
- BARRIOS, M. F. et al. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, v. 15, n. 3, p. 159-74, 1999.
- BOSTON, A. G. et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham study. *Annu Intern Med*, v. 131, n. 5, p. 352-5, 1999.
- BROSNAN, J. T. et al. Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism. *Acta Biochim Pol*, v. 51, n. 2, p. 405-13, 2004.
- CARMEL, R. et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, p. 62-81, 2003.
- HERRMANN, W. et al. Total homocysteine, vitamin B(12), and total antioxidant status in vegetarians. *Clin Chem*, v. 47, n. 6, p. 1094-101, 2001.
- HOFFER, L. J. Homocysteine remethylation and trans-sulfuration. *Metabolism*, v. 53, n. 11, p. 1480-3, 2004.
- KLEE, G. G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem*, v. 46, n. 8, p. 1277-83, 2000.
- PANIZ, C. et al. Physiopathology of vitamin B12 deficiency and its laboratorial diagnosis. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 41, p. 323-334, 2005.
- SNOW, C. F. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*, v. 159, n. 12, p. 1289-98, 1999.
- VENÂNCIO, L. S.; BURINI, R. C.; YOSHIDA, W. B. Hiperhomocisteinemia na doença arterial periférica. *J Vasc Br*, v. 3, n. 1, p. 31-7, 2004.