



Avaliação da ingestão alimentar de vitamina B12 e Folato em pacientes com Doença de Crohn e sua associação com risco cardiovascular

Palavras-Chave: Doença de Crohn; Folato; Vitamina B12, Homocisteína

Autores/as: Vitor Nascimento dos Santos, Marina Moreira e Prof.^a Dr.^a Marciane Milanski (Universidade Estadual de Campinas)

INTRODUÇÃO:

A doença de Crohn é uma doença que possui uma prevalência crescente e causas multifatoriais ainda pouco elucidadas. Contudo, já são conhecidos os sintomas, formas de tratamento e possíveis riscos relacionados à fisiopatologia da doença (Cunha et al, 2019). Dentre esses riscos ressalta-se o estado nutricional dos pacientes, o qual sempre foi relacionado com o risco de desnutrição, porém atualmente destacam-se sobrepeso e deficiências em micronutrientes específicos - as quais podem estar relacionadas com interações medicamentosas, ingestão inadequada ou absorção comprometida pelos processos inflamatórios (De Castro et al, 2019). Pesquisas já têm demonstrado que a deficiência em vitaminas hidrossolúveis como vitamina B12 e folato são importantes e recorrentes nos pacientes com Doença de Crohn tanto em remissão como em atividade da doença (Oliveira et al, 2017; Ha et al, 2015). O aumento da homocisteína sérica, que pode acontecer pela deficiência das vitaminas B12 e folato, tem sido associado ao risco de doenças cardiovasculares (Garcia et al, 2007). Dessa forma, é importante estudar a presença de deficiências das vitaminas B12 e folato, assim como associar o aumento de homocisteína sérica ao risco cardiovascular em pacientes com doença de Crohn em atividade e remissão.

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo observacional transversal onde foram utilizados parte dos dados já coletados no período de maio de 2017 a julho de 2018 no projeto de doutorado da aluna Marina Moreira de Castro. No referido período foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico confirmado de DC com envolvimento ileal e/ou colônico da doença, tanto em remissão quanto com a doença ativa, acompanhados no Gastrocentro da Universidade Estadual de Campinas, com idades entre 18 e 60 anos. A atividade da doença foi avaliada pelo exame endoscópico de ileocolonosopia, definido como CDEIS ≥ 5 ou presença de úlceras profundas em pelo menos um segmento intestinal, e/ou pelo exame de imagem enterorressonância magnética, definido pela presença de úlceras profundas em pelo menos um segmento intestinal, além de edema e gordura mesentérica próximo a área intestinal afetada. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local,

sob o CAAE 62802016.0.0000.5404 e todos os pacientes que participaram do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para este projeto de Iniciação Científica foram utilizados os dados **do recordatório alimentar de 24 horas**, com dados de todos os alimentos e bebidas que foram consumidos pelos pacientes no dia anterior da entrevista. Para a fase de quantificação, todas as medidas caseiras e porções foram utilizadas as tabelas de medidas caseiras Pinheiro e IBGE. A próxima etapa necessária para análise dos recordatórios será a digitação desses dados, utilizando-se o software *Nutrition Data System for Research* (NDSR). Em seguida, será feita a análise de adequação para o consumo dietético de folato e vitamina B12.

Parâmetros bioquímicos. Os dados avaliados foram: ferro, ferritina, ácido fólico, vitamina B12, albumina, pré-albumina, transferrina, zinco, magnésio, colesterol total, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), hemoglobina e hematócrito que foram realizados na rotina de acompanhamento do paciente ou coletados nos prontuários.

Análises Estatísticas. A análise descritiva das variáveis foi realizada por meio das distribuições de frequências relativas, média e desvio padrão para as variáveis contínuas e, para as variáveis categóricas, foram estimadas proporções. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste do Qui-Quadrado (χ^2). Em todos os casos, o nível crítico foi fixado em $p < 0,05$ e os dados analisados por meio do *software Stata®* versão 14.

Avaliação do Marcador Metabólico dos Micronutrientes, Homocisteína:

A partir da análise de adequação de micronutrientes, iríamos estabelecer as correlações destes parâmetros com o risco cardiovascular, como a literatura já sugere. Em relação a homocisteína, os prontuários foram consultados, porém, esse exame em específico não foi realizado nos pacientes previamente envolvidos no estudo. Alternativamente, optamos pela utilização de parâmetros já estudados para avaliar a segurança metabólica dos pacientes em relação a homocisteína, somente possuindo os níveis séricos dos micronutrientes que a regulam (B12 e B9). Para isso, foi utilizado um estudo populacional e validado para elaborar a faixa para Folato (*National Health and Nutrition Examination Survey*). O quadro a seguir mostra as faixas estipuladas:

Categorias B9 baseado na Hcy	B9 (ng/mL)
Deficiência	<3
Sem deficiência, mas risco metabólico	3-4
Seguro metabólico	>4
Elevado	> 20

Legenda: Hcy: Homocisteína.

Em relação a Vitamina B12, foram utilizados estudos de ensaios clínicos, transversais e também o NHANES - como foi feito para o folato - para avaliar o impacto dos níveis do nutriente na elevação da homocisteína (Spencer, 2016; Wittenbuttel 2019; Harrington 2017):

Categorias B12 baseado na Hcy	B12 (pmol/L)
Deficiência clínica	<140
Deficiência metabólica com elevação de Hcy	140-300
Risco de insuficiência metabólica	300-400
Segurança metabólica	>400

Legenda: Hcy: Homocisteína.

Por fim, adicionamos na análise do colesterol, as frações de NÃO-HDL para contribuir com as correlações de risco cardiovascular. Para verificar e analisar a adequação destes compostos, utilizamos os valores de referências da diretriz de dislipidemias e prevenção de aterosclerose 2013.

RESULTADOS:

Como resultados preliminares da pesquisa, apresentamos a caracterização clínica e demográfica dos pacientes, como também, a que se refere aos exames bioquímicos. A base de dados inclui 60 pacientes com DC, sendo 31 em remissão (DC-R) e 29 em atividade (DC A). Não houve diferença entre os grupos nas variáveis gênero, tabagismo, nas variáveis da classificação de Montreal, doença perianal e cirurgias prévias. Destacando que houve uma prevalência da faixa etária ao diagnóstico entre 17 e 40 anos, da localização ileocolônica e do comportamento “não estenosante e não penetrante” ou inflamatório. A média de duração da doença no grupo DC-R foi de 12 anos, maior que no grupo DC-A, que foi de 8 anos.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes.

Variáveis	DC-R (n=31)	DC-A (n=29)	valor de p
Gênero (M/F) (%)	48,39/55,17	51,61/44,83	0,599
Idade (anos)	39,67 (± 10,43)	33,82 (± 8,58)	0,027
Tabagismo (%)	3,23	0	0,329
Duração da doença (anos)	12,64 (± 7,25)	8,27 (± 7)	0,021
*Idade no diagnóstico (%)			
A1	3,23	6,9	0,514
A2	74,19	86,21	0,245
A3	22,58	6,9	0,089
*Localização da doença (%)			
L1	25,81	27,59	0,876
L2	29,03	17,24	0,281
L3	45,16	55,17	0,438
L4	0	0	---
*Comportamento da doença (%)			
B1	48,39	55,17	0,599
B2	41,94	31,03	0,381

B3	9,68	13,79	0,620
Doença perianal (%)	62,96	37,04	0,113
Cirurgias prévias (%)	56,82	43,18	0,185
Inflamação na enterorressonância (sim/não)	0/10	16/0	<0,001
CDAI	41,35 (± 41,2)	88,2 (± 54,67)	0,001
CDEIS	1,76 (± 0,38)	7,88 (± 1,82)	<0,001

Em relação aos parâmetros bioquímicos, ferro ($p=0,020$), ácido fólico ($p=0,012$), albumina ($p=0,002$) e colesterol total ($p=0,030$) apresentaram valores menores no grupo DC-A, como demonstrado na **Tabela 2**. É importante destacar o percentual de inadequação para ferro (66,67%), zinco (60%), PCR (64,29%) e VHS (88%) entre os pacientes em atividade e também para zinco (45%) e VHS (76,92%) nos pacientes em remissão.

Tabela 2. Análises bioquímicas de índices nutricionais e inflamatórios.

Variáveis	DC-R (n=31)	DC-A (n=29)	valor de <i>p</i>
Ferro	85,76 (± 37,76)	64,02 (± 49,58)	0,020
<referência, %	30,77	66,67	
Ferritina	152,73 (± 253,49)	86,3 (± 92,89)	0,288
<referência, %	12,5	26,92	
Ácido fólico	12,7 (± 4,09)	9,82 (± 3,8)	0,012
<3.9 ng/mL, %	0	3,7	
Vitamina B12	415,26 (± 210,95)	406,74 (± 255,41)	0,727
<197 pg/mL, %	4,17	25,93	
Albumina	4,23 (± 0,38)	3,79 (± 0,60)	0,002
<3.5 g/dL, %	3,7	24,14	
Pré-albumina	30,37 (± 11,44)	26,7 (± 10,77)	0,258
<20 mg/dL, %	17,39	16	
Transferrina	332,14 (± 98,94)	319,29 (± 79,25)	0,616
<255 ug/dL, %	17,39	15,38	
Zinco	82,1 (± 18,95)	76,33 (± 17,19)	0,291
<80 mcg/dL, %	45	60	
Magnésio	1,74 (± 0,23)	1,76 (± 0,24)	0,992
<referência, %	15,38	16	
Colesterol Total	170,08 (± 38,28)	146,52 (± 38,15)	0,030
>190 mg/dL, %	30,77	15,38	
Hemoglobina	13,82 (± 1,61)	12,99 (± 2,22)	0,103
<referência, %	17,24	27,59	
Hematócrito	41,38 (± 4,34)	39,37 (± 5,93)	0,139
<referência, %	12,9	31,03	
PCR	2,28 (± 1,88)	18,66 (± 30,2)	0,001
≥3 mg/L, %	29,63	64,29	
VHS	24,8 (± 18,35)	38,04 (± 32,29)	0,313

PERSPECTIVAS FUTURAS:

Com a finalização da coleta de dados, mas sem a análise e discussão dos resultados obtidos não foi possível estabelecer uma conclusão para o trabalho, pois houve interrupção no período vigente da bolsa, devido à participação do aluno no programa de intercâmbio na Espanha. Porém, o projeto foi novamente submetido no programa Pibic 2021-22 e aprovado para a retomada e finalização do projeto. Além da análise e discussão dos resultados, temos perspectivas de ampliar os objetivos do projeto como associar a caracterização baseada em Homocisteína para avaliar parâmetros associados à qualidade de vida e manifestações extraintestinais nestes pacientes com doença de Crohn, indo além do risco cardiovascular.

BIBLIOGRAFIA

1. PINHEIRO, Ana Beatriz V. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. Disponível em: <<https://nutrisaude14.files.wordpress.com/2014/08/tabela-de-medidas-caseiras.pdf>> Acesso: 17/01/2021.
2. CAVARARO, Roberto. Tabela de composição nutricional dos alimentos no Brasil (POF 2008-2009). Disponível em: < <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50002.pdf>>. Acesso em: 16/02/2021.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Disponível em: < https://www.who.int/vmnis/indicators/serum_RBC_folate.pdf>.
4. SPENCE. J David. Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr Res.* 2016 Feb;36(2):109-16. doi: 10.1016/j.nutres.2015.10.003. Epub 2015 Oct 21..
5. WOLFFENBUTTEL, BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019 May 27;3(2):200-214. doi: 10.1016/j.mayocpiq.2019.03.002.
6. HARRINGTON. DJ. Laboratory assessment of vitamin B12 status. *J Clin Pathol.* 2017 Feb;70(2):168-173. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203502. Epub 2016 May 11. PMID: 27169753
7. SOLOMON. L.R Functional cobalamin (vitamin B12) deficiency: Role of advanced age and disorders associated with increased oxidative stress. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Jun;69(6):687-92. doi: 10.1038/ejcn.2014.272. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25563739.
8. CUNHA. V.O. Physiopathological characterization of Bowel Inflammatory Disease, Ulcerative Retcholite. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 2019. V.28 n.4, pp.58-64 (Set - Nov 2019)
- 9 DE CASTRO, M. M. et al. Impaired nutritional status in outpatients in remission or with active Crohn's disease – classified by objective endoscopic and imaging assessments. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 33, p. 60–65, out. 2019.
- 10 HA, F.; KHALIL, H. Crohn's disease: A clinical update. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 8, n. 6, p. 352–359, 2015.
- 11 OLIVEIRA, C. Suporte Nutricional na Doença de Crohn. **Acta Port Nutr**, Porto, n. 10, p. 44-48, set. 2017.
- 12 GARCIA, G. Homocisteína, folato e vitamina B12 em pacientes colombianos portadores de coronariopatia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 89, n. 2, p. 79-85, 19 de aug. 2007.