

# Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso

## *Importance of vitamin B12 screening in clinical evaluation of elderly patient*

ALEXANDRE FUTTERLEIB\*  
KAREN CHERUBINI\*\*

### RESUMO

**Objetivo:** O presente estudo teve por objetivo apresentar uma revisão da literatura sobre a importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso, abordando suas funções no organismo, os problemas causados pela deficiência e o tratamento indicado.

**Fonte de dados:** As informações foram obtidas de livros e artigos científicos publicados no período compreendido entre 1977 e 2004.

**Síntese de dados:** A deficiência de vitamina B12 é freqüente entre as pessoas idosas, atingindo prevalência superior a 20%. Entretanto, suas manifestações clínicas iniciais são sutis, e o retardo do diagnóstico pode ter sérias conseqüências neurológicas e hematológicas.

**Conclusão:** A investigação da deficiência de vitamina B12 é um procedimento importante na avaliação clínica do paciente idoso, já que o diagnóstico precoce pode evitar distúrbios neurológicos e hematológicos, bem como proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente.

**UNITERMOS:** IDOSO; GERIATRIA; DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this work was to present a literature review about B12 vitamin focusing its importance for elderly patients, deficiency manifestations and therapeutics.

**Data source:** Scientific articles and books published from 1977 to 2004 were reviewed.

**Data synthesis:** B12 vitamin deficiency occurs frequently among elderly people with prevalence higher than 20%. Nevertheless it is often unrecognized because clinical manifestations are subtle and delayed diagnosis results in serious hematological and neurological consequences.

**Conclusions:** Screening of vitamin B12 deficiency is an important procedure in the clinical evaluation of elderly patients, as the early diagnosis can improve the patient's quality of life by avoiding neurological and hematological disturbances.

**KEY WORDS:** AGED; GERIATRICS; VITAMIN B12 DEFICIENCY.

\* Aluno do Programa de Doutorado em Estomatologia Clínica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS.

\*\* Doutora em Estomatologia Clínica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS.

## INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina B12 é freqüente entre as pessoas idosas, atingindo prevalência superior a 20%, entretanto suas manifestações clínicas iniciais são sutis. O diagnóstico, cujo retardo pode provocar sérias doenças neuropsiquiátricas e hematológicas, é fundamental para garantir a qualidade de vida do idoso<sup>(1)</sup>. Durante o envelhecimento, ocorrem alterações bucais sugestivas da condição, o que torna o exame criterioso da cavidade bucal um caminho para o diagnóstico precoce da deficiência. O profissional deve estar ciente da importância que a vitamina B12 tem na manutenção da saúde do paciente idoso e atento ao espectro de manifestações clínicas de sua deficiência.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Vitamina B12 (cobalamina)

A vitamina B12 é a mais complexa das vitaminas, contém um microelemento, o cobalto que, na B12 purificada, está ligado a um grupo cianeto, o que lhe confere a denominação de cianocobalamina. Constitui um cofator e uma coenzima em muitas reações bioquímicas, como síntese de DNA, síntese de metionina a partir da homocisteína e conversão do propionil em succinil coenzima A, a partir do metilmalonato<sup>(1,2)</sup>.

A síntese da vitamina B12 não é realizada por animais ou plantas, somente certos microrganismos são capazes de sintetizá-la. Os humanos são incapazes de sintetizar esta vitamina e, portanto, completamente dependentes da dieta para sua obtenção<sup>(3)</sup>.

No organismo humano, a absorção de vitamina B12 já inicia na boca, por ação da saliva, e continua até o final do intestino delgado. Neste processo, várias proteínas são necessárias à captação da B12. Inicialmente, as proteínas R secretadas na saliva e no suco gástrico unem-se a ela e acompanham-na até o duodeno, onde as proteases do suco pancreático rompem suas ligações. Então, outra proteína, o fator intrínseco, que procede do suco gástrico, une-se à vitamina B12, e a leva até outras proteínas, os receptores do fator intrínseco nas células da trama final do intestino delgado. As proteínas receptoras do fator intrínseco introduzem a vitamina B12 nas células intestinais e, então, a vitamina passa para o

sangue. No sangue, ocorre a ligação à proteína denominada transcobalamina II, que a transporta para os tecidos e células<sup>(3)</sup>.

Taranto e colaboradores<sup>(4)</sup>, em 2003, comprovaram que o *Lactobacillus reuteri* CRL1098 é capaz de produzir cobalamina. Esta bactéria é um componente da microbiota gastrintestinal de humanos, aves domésticas, suínos e outros animais.

### Causas de deficiência

Cerca de 60% dos casos de deficiência de vitamina B12 resultam da má-absorção da cobalamina a partir da dieta, entre 15% e 20% são decorrentes de anemia perniciosa, e os demais estão associados à dieta insuficiente e a doenças hereditárias do metabolismo da cobalamina<sup>(1)</sup>.

A anemia perniciosa, também conhecida como doença de Biermer, é um processo autoimune caracterizado pela destruição da mucosa gástrica, que constitui causa clássica de deficiência de vitamina B12 e é bastante freqüente em idosos<sup>(5)</sup>. Para Puthi e Tefferi<sup>(6)</sup>, os casos de deficiência de B12 decorrentes de anemia perniciosa podem chegar a uma prevalência de 50%.

A deficiência de absorção de vitamina B12 também pode ser causada por parasitas como o *Diphyllobothrium latum*, que é encontrado em peixes. O parasita, ao infestar o hospedeiro humano, é capaz de retirar a vitamina do intestino delgado e constitui uma causa rara de deficiência de vitamina B12. Geralmente é necessário um longo período de infestação para que ocorra depleção significativa com conseqüente anemia megaloblástica. A parasitose tem sido relatada na Finlândia, na Rússia, na Escandinávia, na região dos Grandes Lagos nos Estados Unidos, no Japão e no norte da Europa<sup>(7)</sup>.

Existem medicamentos, condições sistêmicas e fatores comportamentais que também interferem no metabolismo da vitamina B12, da homocisteína e do ácido fólico. Conforme dados obtidos em estudo da Sociedade Germânica, Austríaca e Suíça de Homocisteína, drogas como metformin, omeprazol, levodopa e ciclosporina A causam elevação nos níveis de homocisteína no plasma. Condições sistêmicas como psoríase, leucemia linfocítica aguda, artrite reumatóide, hipotireoidismo, deficiência renal e fatores comportamentais como tabagismo, alcoolismo e hábito de ingerir café contribuem para o aumento da homocisteína plasmática<sup>(8)</sup>.

## Manifestações clínicas

A carência de vitamina B12 causa anemia e alterações neurológicas, que reduzem a qualidade de vida do indivíduo, pois são progressivas e fatais, se não houver tratamento. Anos de absorção inadequada são necessários para o esgotamento das reservas de B12 do organismo, mas, a partir desse fato, a anemização é rápida. Os sinais podem ser glossite, parestesia das extremidades e deterioração mental irreversível<sup>(9)</sup>.

Seshadri e colaboradores<sup>(10)</sup>, em 2002, avaliaram os níveis de homocisteína como fator de risco para demência e doença de Alzheimer. O estudo durou oito anos e incluiu 1092 indivíduos inicialmente sem diagnóstico de demência, 667 mulheres e 425 homens com média de idade de 76 anos. Em 111 (10,1%) indivíduos foi diagnosticada demência, incluindo 83 (7,6%) casos de doença de Alzheimer. Os autores concluíram que o risco relativo para desenvolver demência foi de 1,4, enquanto para a doença de Alzheimer foi de 1,8, e que níveis plasmáticos de homocisteína superiores a 14  $\mu\text{mol/L}$  duplicam o risco de doença de Alzheimer.

Depressão, demência e declínio da função cognitiva estão frequentemente associados com deficiência de folato e vitamina B12<sup>(11)</sup>. Já as manifestações bucais da deficiência de B12 podem consistir em úlceras aftosas que, embora sejam frequentes nesses pacientes, também podem estar associadas a fatores imunológicos, trauma local, estresse, níveis hormonais, história familiar, hipersensibilidade a alimentos e infecções<sup>(12)</sup>. Weusten e Wiel<sup>(12)</sup>, em 1998, descreveram três casos de pacientes com úlceras aftosas e deficiência de B12, que exibiram remissão das lesões após a administração da vitamina.

Jenkins e colaboradores<sup>(13)</sup>, em 1977, investigaram a possibilidade de associação entre infecção por *Candida albicans* e níveis sanguíneos de ferro, ácido fólico e vitamina B12 por meio de um estudo retrospectivo com 108 pacientes. Os autores verificaram que a deficiência desses componentes, por si só, não promove crescimento de *Candida albicans*, mas facilita a invasão epitelial por hifas do fungo.

A queilite angular é uma condição inflamatória, aguda ou crônica, da comissura labial, associada à infecção por *Candida sp.*, estafilococos e estreptococos. Entretanto, deficiência de ferro, anemia, deficiência de vitamina B12 e diminuição da dimensão vertical de oclusão são fatores

que também participam da etiopatogenia da condição<sup>(14)</sup>.

As manifestações clínicas decorrentes da deficiência de vitamina B12 podem ter origem em alterações do DNA. O ácido fólico é um componente fundamental na prevenção de rupturas cromossômicas e hipometilação do DNA, mecanismo de reparo cromossômico que é comprometido quando a concentração de vitamina B12 é baixa. Estudos *in vivo* demonstraram que a deficiência de vitamina B12 e elevados níveis de homocisteína têm forte correlação com o aumento da formação de micronúcleos<sup>(15)</sup>.

## Deficiência de vitamina B12 em idosos

A B12 é um importante elo entre a geriatria e a hematologia, já que sua deficiência é muito frequente em indivíduos idosos<sup>(16)</sup>. Além das alterações nos processos proliferativos dos glóbulos vermelhos, muitos estudos têm relacionado a deficiência de B12 com alterações neurológicas, sendo que o aumento do nível plasmático de homocisteína, segundo Seshadri<sup>(10)</sup>, é um forte fator independente de risco para o desenvolvimento de demência e doença de Alzheimer. A prevenção é possível, desde que sejam avaliados os valores séricos de B12<sup>(16)</sup>.

A deficiência de B12 acomete cerca de 20% da população de países industrializados. O *Framingham Study*, por exemplo, demonstrou que em Framingham, Massachusetts, 12% dos idosos apresentam deficiência de vitamina B12<sup>(1)</sup>.

Flicker e colaboradores<sup>(17)</sup>, em 2004, avaliaram os níveis de B12, homocisteína e folato em 299 homens com 75 anos ou mais e em 273 mulheres com 70 anos ou mais, na cidade de Perth, Austrália. A deficiência de vitamina B12 foi diagnosticada em 14% dos homens e em 6% das mulheres. Foram observadas concentrações de homocisteína acima do normal (15  $\mu\text{mol/L}$  para homens e 13  $\mu\text{mol/L}$  para mulheres) em 24% dos indivíduos em ambos os sexos. Os níveis de folato abaixo do normal ocorreram em 1% dos homens e em 1% das mulheres. Nesta amostra houve alta prevalência de deficiência de B12 e hiperhomocisteinemia, já a deficiência de folato foi substancialmente baixa.

Johnson e colaboradores<sup>(18)</sup>, em 2003, ao investigarem a frequência de hiperhomocisteinemia e de deficiência de vitamina B12 em idosos, verificaram que, dos 103 pacientes avaliados, 24 (23,3%) apresentavam níveis séricos de vitamina B12 inferiores a 258 pmol/L.

## Recursos diagnósticos

O diagnóstico da deficiência de vitamina B12 pode ser feito a partir de seus valores séricos, bem como dos níveis de homocisteína e de ácido metilmalônico, dois componentes da via metabólica da cobalamina. Altos níveis de homocisteína também podem ser causados por deficiência de folato e vitamina B6. Segundo Andrés<sup>(1)</sup>, os indicadores séricos de deficiência de vitamina B12 são: (1) nível sérico de vitamina B12 menor que 150 pmol/L em dois momentos diferentes; ou (2) nível sérico de vitamina B12 menor que 150 pmol/L e nível sérico total de homocisteína maior que 13  $\mu$ mol/L; ou (3) ácido metilmalônico acima de 0,4  $\mu$ mol/L na ausência de doença renal ou deficiência de folato e vitamina B6.

Para Johnson e colaboradores<sup>(18)</sup>, que avaliaram hiperhomocisteinemia e deficiência de vitamina B12 em idosos, os índices de homocisteína, vitamina B12 e ácido metilmalônico foram os seguintes: nível sérico de homocisteína maior que 13,9  $\mu$ mol/L; nível sérico de vitamina B12 menor que 258 pmol/L; nível sérico de ácido metilmalônico maior que 271 nmol/L.

Carmel e colaboradores<sup>(19)</sup> pesquisaram as características demográficas de idosos norte-americanos negros (nascidos nos Estados Unidos ou Caribe), latinos (nascidos nos Estados Unidos, México ou América Central), brancos (com descendência europeia) e asiáticos (chineses, coreanos, vietnamitas, japoneses e filipinos) com deficiência de vitamina B12, bem como a associação desta com a hiperhomocisteinemia. O nível sérico de cobalamina e as concentrações de homocisteína e ácido metilmalônico foram avaliados. Níveis de cobalamina inferiores a 140 pmol/L ocorreram em 70 (11,8%) de 581 indivíduos, e elevados níveis de homocisteína foram encontrados em 154 (26,1%) de 591 indivíduos. Os resultados exibiram correlação negativa entre a concentração de homocisteína e a de cobalamina ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,001$ ). O teste de regressão logística mostrou que o índice de cobalamina inferior a 140 pmol/L é um sinal preditivo para hiperhomocisteinemia. Elevadas concentrações de ácido metilmalônico foram verificadas em 97 (16,6%) de 583 indivíduos.

As deficiências de folato e cobalamina geralmente são detectadas por anormalidades hematológicas como anemia macrocítica megaloblástica ou hipersegmentação de neutrófilos<sup>(20)</sup>.

Thompson et al.<sup>(21)</sup> avaliaram a sensibilidade e a especificidade da amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW), do volume corpuscular médio (VCM) e da hipersegmentação de neutrófilos para diagnóstico de deficiência de vitamina B12. No estudo, foram avaliados 515 pacientes, sendo que, em 61 deles, o nível de B12 foi inferior a 200 pg/ml. Destes, 43 foram diagnosticados como portadores de deficiência de vitamina B12. A hipersegmentação de neutrófilos exibiu 91% de sensibilidade; o VCM maior que 95 fl teve sensibilidade de 62%; e o RDW maior que 15 teve 54% de sensibilidade para detectar deficiência de vitamina B12.

## Tratamento

A ação da vitamina B12 no organismo é muito ampla, e sua dosagem sérica é um exame laboratorial importante na avaliação do paciente idoso, já que permite o diagnóstico da deficiência antes do aparecimento da anemia e dos sintomas neurológicos. A reposição parenteral da B12 promove, em alguns pacientes, significativa melhora das condições mentais<sup>(9)</sup>.

A orientação terapêutica para esta hipovitaminose, particularmente em casos de anemia perniciosa, é a administração de 1000  $\mu$ g diários de cobalamina, por via parenteral, durante uma semana, seguidos de 1000  $\mu$ g de cobalamina por semana, durante um mês. Em casos de anemia perniciosa, o tratamento com doses mensais de 1000  $\mu$ g de cobalamina deve ser mantido pelo resto da vida do indivíduo. Também pode ser feito um esquema terapêutico por via oral de 1000  $\mu$ g diários de cobalamina durante um mês; doses entre 125 e 500  $\mu$ g/dia podem ser administradas em casos de deficiência nutricional ou má-absorção<sup>(1)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de vitamina B12 é freqüente em idosos, e as manifestações clínicas iniciais da condição são sutis, o que pode dificultar o diagnóstico. Com isso, o exame clínico criterioso da cavidade bucal torna-se um instrumento importante no diagnóstico da hipovitaminose. O franco crescimento da população de idosos indica a probabilidade de incremento dos casos de deficiência de B12. Sendo assim, os exames laboratoriais disponíveis devem ser solicitados periodicamente a pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, mesmo na ausência de sintomatologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrés E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171:251-9.
2. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. *J Am Geriatric Soc*. 1995; 43:1290-7.
3. Kelly NDG. The coenzyme forms of vitamin B12: toward an understanding of their therapeutic potential. *Altern Med Rev*. 1997;2:459-71.
4. Taranto MP, Vera JL, Hugenholtz J, et al. *Lactobacillus reuteri* CRL1098 produces cobalamin. *J Bacteriol*. 2003; 185:5643-7.
5. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997;337:1441-8.
6. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:144-50.
7. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:299-326.
8. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, et al. D.A.CH. – Liga homocystein (German, Austrian, and Swiss Homocysteine Society) consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid, and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases – guidelines and recommendations. [capturado 2004 Nov]. Disponível em: <<http://www.dach-liga-homocystein.org/en/index.html>>.
9. Faillace RR. Anemia da carência de ácido fólico, anemia perniciosa. [capturado 2004 Nov]: [5 telas]. Disponível em: <<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?26>>.
10. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346:476-83.
11. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Altersassoziierte Veränderungen im vitamin-B12 und folsäurestoffwechsel: prävalenz, atiopathogenese und pathophysiologische konsequenzen. *Z Gerontol Geriatr*. 2004;37:109-35.
12. Weusten BLMA, Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med*. 1998;53:172-5.
13. Jenkins WM, Macfarlane TW, Ferguson MM, et al. Nutritional deficiency in oral candidosis. *Int J Oral Surg*. 1977;6:204-10.
14. Webb BC, Thomas CJ, Willcox MDP, et al. Candida – associated denture stomatitis. A etiology and management: a review. Part 2. Oral diseases caused by candida species. *Aust Dent J*. 1998;43:160-6.
15. Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res*. 2001; 457:57-67.
16. Thompson WG, Freedman ML. Vitamin B12 and geriatrics: unanswered questions. *Acta Haematol*. 1989; 82:169-74.
17. Flicker AL, Vasikaran DS, Thomas J, et al. Homocysteine and vitamin status in older people in Perth. *Med J Aust*. 2004;180:539-40.
18. Johnson MA, Hawthorne NA, Brackett WR, et al. Hiperhomocysteinemia and vitamin B-12 deficiency in elderly using Title IIIc nutrition services<sup>1-3</sup> *Am J Clin Nutr*. 2003;77:211-20.
19. Carmel R, Green R, Jacobsen DW, et al. Serum cobalamin, homocysteine, and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population: ethnic and sex differences in cobalamin and metabolite abnormalities<sup>1-3</sup>. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:904-10.
20. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol*. 1999;36:35-46.
21. Thompson WG, Cassino C, Babitz L, et al. Hypersegmented neutrophils and vitamin B12 deficiency. Hypersegmentation in B12 deficiency. *Acta Haematol*. 1989;81:186-91.

**Endereço para correspondência:**  
 ALEXANDRE FUTTERLEIB  
 Serviço de Estomatologia – Hospital São Lucas PUCRS  
 Av. Ipiranga 6690, sala 231, 2º andar  
 CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil  
 E-mail: alexfutter@hotmail.com ou afutter@uol.com.br