



## Complexo B + Folato

Proporciona redução da homocisteína através da maior disponibilidade destas vitaminas em pacientes com doença celíaca<sup>1</sup>.

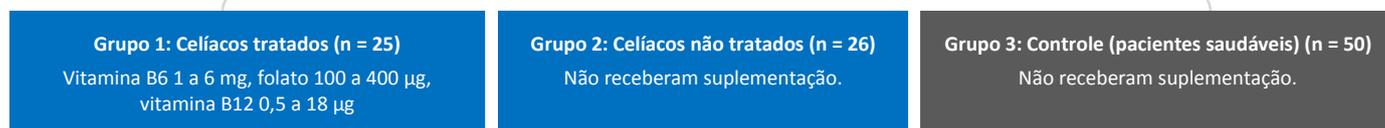


Estudo apresenta evidências de que a suplementação de ferro pode ser benéfica em crianças com doença celíaca e prevenir desequilíbrios mentais e psicomotores<sup>2</sup>.

Em virtude da dieta *gluten-free*, a adição de ferro, folatos e cereais sem glúten pode ser recomendado para este grupo de pacientes<sup>3</sup>.

## Efeito da suplementação de vitamina B sobre os níveis plasmáticos de homocisteína em pacientes portadores da doença celíaca<sup>1</sup>.

Estudo com 51 pacientes celíacos adultos, entre 18 e 63 anos de idade, sendo 40% homens, 51% com atrofia das vilosidades e 49% utilizando vitaminas como suplemento, e 50 pacientes saudáveis, durante 28 meses (em média):



Níveis de vitamina B6, folato, vitamina B12 e homocisteína em jejum foram medidos ao longo do estudo. O polimorfo C677T da 5,10-metileno tetrahydrofolato (MTHFR) foi avaliado em 46 pacientes com doença celíaca e nos indivíduos do grupo controle.

### Resultados:

- Pacientes com doença celíaca (DC) e utilizando suplementos vitamínicos tiveram os níveis séricos de vitamina B6 (P=0,003), folato (P<0,001) e vitamina B12 (P=0,012) maiores que os pacientes que não receberam a suplementação e pacientes do grupo controle (P=0,035, P<0,001, P=0,007, para vitamina B6, folato e vitamina B12, respectivamente) (Tabela 1);
- Os níveis de homocisteína plasmática foram mais baixos para o grupo de pacientes usando suplementos vitamínicos em relação ao grupo que não recebeu suplementação (P=0,001) e o grupo controle saudável (P=0,003);
- Os níveis de vitamina B6 e folato foram significativamente e independentemente associados aos níveis de homocisteína (Tabela 2);
- 24 pacientes (48%) do grupo controle e 23 (50%) dos pacientes com DC apresentaram mutação MTHFR termolábil T-allele (P=0,89).

Tabela 1. Média dos níveis séricos das variáveis com ou sem suplementação:

Variável	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
Vit.B6 (nmol/l)	74,0	36,0	39,0	0,016
Folato (nmol/l)	29,9	12,1	9,7	<0,001
Vit.B12 (nmol/l)	342,0	230,5	234,5	0,017
Homocisteína (nmol/l)	7,1	11,0	9,7	0,001
% de atrofia das vilosidades	12	14	--	0,78

Tabela 2. Associação independente de homocisteína com vitamina B6, folato, a presença da doença celíaca e atrofia das vilosidades (analisado por regressão múltipla):

Variável	Coefficiente β	Significância
<b>Presença de DC</b>		
Vitamina B6	- 0,309	0,002
Folato	-0,366	0,000
Doença celíaca	-0,194	0,053
<b>Presença de atrofia das vilosidades</b>		
Vitamina B6	-0,307	0,013
Folato	-0,363	0,004
Atrofia das vilosidades	0,294	0,018

O uso regular de suplementação de vitamina B é efetivo na redução dos níveis de homocisteína em pacientes com doença celíaca e deveria ser considerado no monitoramento da doença<sup>1</sup>.

Suplementação de ferro em crianças celíacas<sup>2</sup>.

21 crianças celíacas, entre 4 a 11 anos de idade (16 meninas e 5 meninos), foram acompanhadas regularmente neste estudo por pelo menos um ano com dieta livre de glúten (DLG) e suplementação com ferro durante 1 a 2 anos de acompanhamento pela Clínica Pediátrica de Gastreenterologia (Kalawati Saran Children's Hospital New Delhi):

## Grupo 1: Tratamento (n = 11)

Tratamento: 3mg/kg de ferro elementar por peso corpóreo + 250µg de ácido fólico por dia  
 Profilaxia: 2mg/kg de ferro elementar por peso corpóreo (máximo 30mg/dia) + 250 µg ácido fólico

## Grupo 2: Controle (n = 10)

Dieta normal em conteúdo calórico e de proteínas

Crianças diagnosticadas com doença celíaca (DC), conforme os critérios ESPGAN, foram avaliadas prospectivamente em relação ao seu perfil hematológico no momento da sua inscrição no estudo e depois de consumir dieta livre de glúten (DLG) por pelo menos um ano. Os resultados foram comparados com a idade e sexo correspondentes controles. A avaliação do perfil hematológico incluiu a estimativa de hemoglobina, hemogramas completos, exame de esfregaço de sangue periférico, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e ferritina sérica. Todos os casos registrados receberam suplementação de ferro, além de exclusão do glúten de sua dieta. Foi realizada biópsia intestinal de repetição em todos os casos depois de completar 1 ano de DLG.

## Resultados:

- No início do estudo, todas as crianças apresentavam níveis de hemoglobina <11g%, 78% com anemia hipocrômica microcítica e 22% com anemia dimórfica, com menor valor médio de VCM, HCM e níveis de ferritina sérica, e uma média significativamente maior de TIBC, em comparação aos controles (P<0,001);
- A pesquisa de sangue oculto nas fezes foi negativo em todos os casos;
- A suplementação com ferro e ácido fólico foi administrada a todas as crianças em doses terapêuticas no início do estudo, pois foi detectado um variável grau de anemia por deficiência de ferro (ADF), mantendo-se a suplementação por mais 3 meses a partir dos resultados de hemoglobina sérica. Após este período foram administradas as doses profiláticas;
- A duração usual da suplementação manteve-se entre 3 a 5 meses e as crianças com dieta adequada (com frutas, leguminosas, farinha de milho e de arroz) pouco necessitavam de suplementação durante 1 ano;
- Os níveis de ferritina apresentaram correlação negativa com o grau de atrofia das vilosidades;
- Após 1 ano de DLG, os perfis hematológicos dos pacientes e do grupo controle eram comparáveis (P>0,05) e, devido a suplementação de ferro e ácido fólico, foi evidenciado o estado de deficiência de ferro em celíacos a partir dos valores menores de VGM, HGM e CHGM e de ferritina sérica (P<0,05), e maior média TIBC (p <0,05) de forma significativa quando comparados ao grupo controle.

## Médias dos parâmetros laboratoriais do metabolismo do ferro em pacientes celíacos e controles.

Parâmetros	Pacientes t <sub>0</sub>	Grupo 1	Grupo2	P
Hemoglobina (g/dl)	8,1±0,8	11,4±0,9	11,5±0,7	>0,05
VGM (fl)	64,2±5,8	74,9±5,6	81,94±4,01	<0,05
HGM (pg)	18,6±2,2	24,8±2,14	28,1±2,67	<0,05
MCHC (%Hb/cel)	28,6±2,4	33,1±1,74	33,3±2,22	>0,05
Ferro sérico (µg/dl)	82,45±25,6	86,93±23,4	90,89±23,0	>0,05
CTLF sérico (µg/dl)	302,6±51,5	294,8±42,5	261,9±27,6	<0,05
Ferritina sérica (ng/ml)	34,6±15,6	41,9±13,2	88,3±36,8	<0,05

VGM: Volume globular médio; HGM: Hemoglobina globular média; CHGM: Concentração de hemoglobina globular média.

**Neste estudo foi observado que a anemia por deficiência de ferro pode ser associada à doença celíaca e à dieta equilibrada livre de glúten e alimentos ricos em ferro, sendo que a suplementação profilática com ferro e ácido fólico em crianças celíacas é necessária ao longo de toda vida para otimizar suas funções mentais e psicomotoras<sup>2</sup>.**



### Conteúdo de ferro, folato e fibras alimentares em alimentos numa dieta livre de glúten<sup>3</sup>.

52 alimentos (pães, massas e cereais), utilizados numa dieta livre de glúten, verificados quanto ao teor de ferro e folato, conforme informações nutricionais provenientes do *US Department of Agriculture Nutrient Database* e dos fornecedores:

Foram verificados o conteúdo de folato, ferro e fibras alimentares em produtos livre de glúten e comparados aos seus análogos contendo glúten. Foram avaliados pães sem glúten, massas e cereais de acordo com o enriquecimento / fortificação com ácido fólico, ferro, ou ambos. Os dados nutricionais estavam disponíveis para 86 produtos à base de cereais sem glúten, incluindo 28 farinhas, 30 pães, 14 produtos de 6 diferentes marcas de massas, e 14 cereais de 6 marcas diferentes.

#### Resultados:

- Dos 37 produtos à base de cereais sem glúten, 30 continham quantidades mais baixas de ácido fólico em comparação aos seus homólogos que contém glúten;
- Dos 58 pães sem glúten, massas e cereais, apenas 3 cereais foram enriquecidos com ácido fólico, mas nenhum dos pães ou massas foram fortificados com ácido fólico. Em relação aos dados disponíveis quanto ao teor de ferro, dos 83 produtos à base de cereais sem glúten, 64 continham quantidades mais baixas em comparação aos seus homólogos que contém glúten;
- Apenas 9 de 58 pães sem glúten, massas e cereais foram enriquecidos/fortificados com ferro (7 produtos de pão e cereais). Nenhuma massa foi enriquecida com ferro;
- Em relação ao teor de fibra alimentar, dos 85 produtos à base de cereais sem glúten, 26 continham quantidades mais baixas em comparação com os seus homólogos que contém glúten.

No Brasil, é obrigatória a adição de ferro e de ácido fólico nas farinhas de trigo e nas farinhas de milho pré-embaladas, devendo cada 100g de farinha de trigo e de farinha de milho fornecerem no mínimo 4,2 mg de ferro e 150 µg de ácido fólico<sup>6</sup>.

**Embora a norma do Codex para alimentos sem glúten afirma que estes alimentos (por exemplo, farinha, pão) devem fornecer aproximadamente as mesmas quantidades de vitaminas e minerais que os alimentos os quais substitui, os resultados apresentam valores inferiores. Além disso, a maioria dos produtos à base de cereais sem glúten não são enriquecidos com ácido fólico, conforme os requisitos exigidos pelo *Food and Drug Administration*<sup>4</sup>. Sendo assim, recomenda-se o monitoramento nutricional e suplementação em mulheres grávidas, lactantes, crianças e adolescentes de forma a auxiliar o aumento da absorção de ácido fólico e ferro<sup>3,5</sup>.**

#### Proposta Terapêutica Baseada em Evidências Científicas

##### CÁPSULAS COM VITAMINAS DO COMPLEXO B E ÁCIDO FÓLICO 1<sup>1</sup>

Vitamina B6	1 a 6mg
Ácido fólico	100 a 400µg
Vitamina B12	0,5 a 18µg
Excipiente qsp	1 cápsula

Administra 1 cápsula por dia por 3 meses ou conforme indicação médica.

##### CÁPSULAS COM FERRO E ÁCIDO FÓLICO 2<sup>2</sup>

Ferro elementar	3mg/kg peso*
Ácido fólico	250µg
Excipiente qsp	1 cápsula

Administra 1 cápsula por dia por 3 meses ou conforme indicação médica.

\*Quantidade a ser manipulada por cápsula de acordo com o cálculo da dose de ferro elementar conforme o peso corpóreo do paciente.

##### CÁPSULAS COM FERRO E ÁCIDO FÓLICO 3<sup>2</sup>

Ferro elementar	2mg/kg peso*
Ácido fólico	250µg
Excipiente qsp	1 cápsula

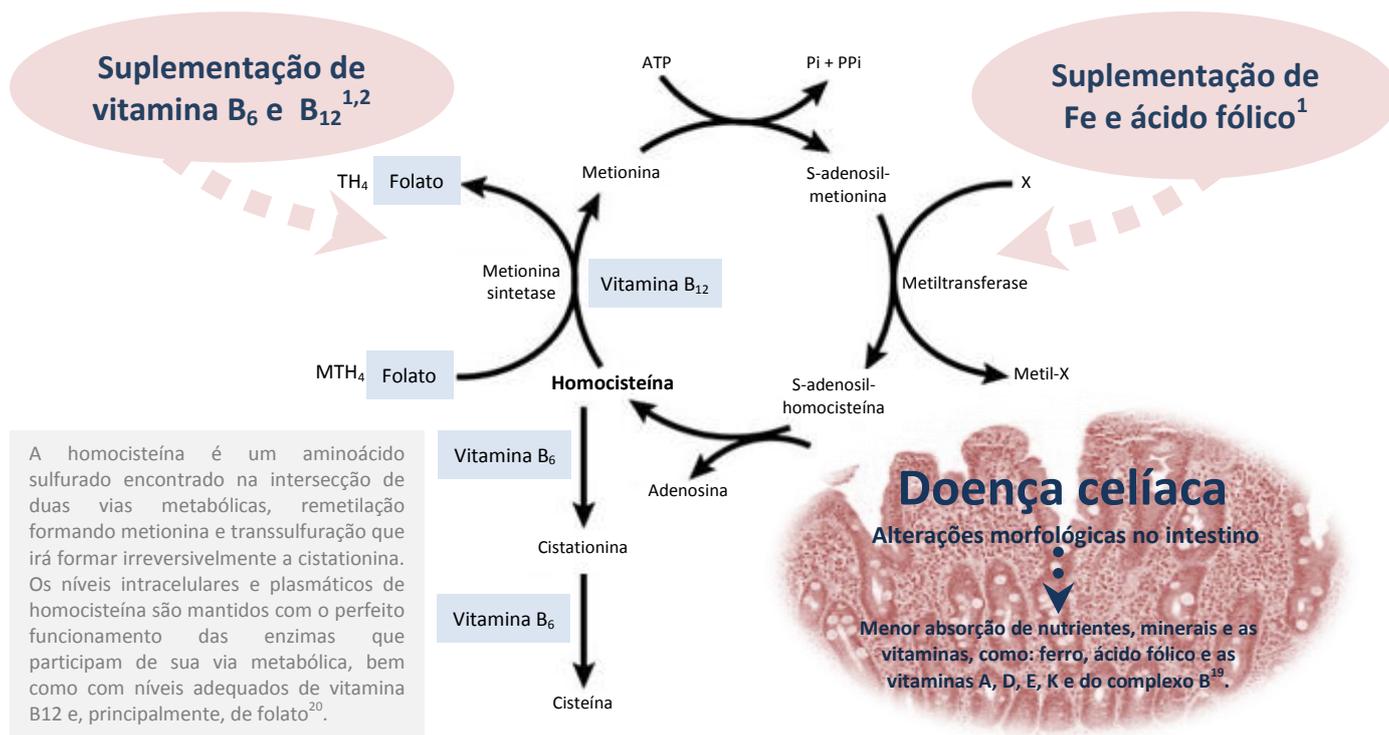
Administra 1 cápsula diariamente ou conforme indicação médica.

\*Quantidade a ser manipulada por cápsula de acordo com o cálculo da dose de ferro elementar conforme o peso corpóreo do paciente.



## Propriedades & Mecanismos

A doença celíaca (DC), também designada por enteropatia sensível ao glúten, consiste num distúrbio autoimune<sup>7,8</sup>, com etiologia relacionada à sensibilidade ao glúten presente em alguns farináceos, devido à toxicidade de algumas proteínas (gliadina e glutenina: na farinha de trigo; hordeínas: na cevada; secalinas: no centeio)<sup>9</sup>, a fatores genéticos (genes HLA e não HLA)<sup>7,10</sup> e a alguns cofatores como medicamentos ( $\gamma$ interferon)<sup>11</sup>, infecções intestinais por bactérias e vírus<sup>12</sup> e más práticas de alimentação infantil<sup>13</sup>. A prevalência da doença celíaca entre europeus e descendentes varia de 0,3% a 1,0%; e muitos casos permanecem sem diagnóstico<sup>14</sup>. No Brasil, a DC é mais frequente em mulheres (na proporção de 2:14), sendo predominante em indivíduos de cor branca e, devido à miscigenação racial, também em mulatos<sup>15</sup>. A DC atinge principalmente o trato gastrointestinal, caracterizando-se por inflamação crônica da mucosa do intestino delgado, o que resulta em infiltrados linfocitários, atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas, má absorção de nutrientes e várias manifestações clínicas que têm início após a exposição ao glúten, regredindo após a sua exclusão da dieta<sup>16</sup>. Uma pesquisa de dados de pacientes adultos usuários dos laboratórios de análises clínicas de um hospital universitário mostrou que a prevalência nesses indivíduos é de 1:501 na forma silenciosa e clássica<sup>17</sup>. Estudo que consistiu em um rastreamento de prováveis casos de doença celíaca entre crianças usuárias do laboratório de análises clínicas no mesmo hospital apresentou uma prevalência de 1:215<sup>17</sup>, e outro trabalho, a prevalência de 1:185 (0,54%) em crianças componentes de um grupo de usuários de laboratório de análises clínicas de um hospital<sup>18</sup>. As alterações morfológicas no intestino, devido à manifestação da DC, o tornam menos capaz de absorver nutrientes, minerais e as vitaminas, como: ferro, ácido fólico e as vitaminas A, D, E, K e do complexo B<sup>19</sup>. Pode ser desenvolvida anemia de diversas formas: a má absorção de ferro pode causar anemia ferropriva e a má absorção de ácido fólico e vitamina B12 pode dar origem a uma anemia megaloblástica<sup>19</sup>.



### Literatura Consultada

Pesquisado em Junho de 2014.

- Hadithi M1, Mulder CJ, Stam F, Azizi J, Crusius JB, Peña AS, Stehouwer CD, Smulders YM. Effect of B vitamin supplementation on plasma homocysteine levels in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb 28;15(8):955-60.
- Kapur G1, Patwari AK, Narayan S, Anand VK. Iron supplementation in children with celiac disease. *Indian J Pediatr.* 2003 Dec;70(12):955-8.
- Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc.* 2000 Nov;100(11):1389-96.
- Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register* (1996) (codified at 21 CFR Parts 136, 137, and 139). Available at: [Federal Register Online via GPO Access, wais.access.gpo.gov](http://Federal Register Online via GPO Access, wais.access.gpo.gov). Accessed June 3, 1999.
- Food and Nutrition Board. *Recommended Dietary Allowances* (10th ed.) National Academy Press, Washington, DC 1989.
- Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. (D.O.U. 18.12.2002).
- Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003 362:383-391.
- Cellier C, Green PH. Celiac Disease. *N England J Med.* 2007 357: 1731-1740.
- Sabatino A, Corazza GR (2009) Coeliac disease. *Lancet* 373: 1480-93.
- Hourigan CS The molecular basis of coeliac disease. *Clin Exp Med* 6:53-59, 2006.
- Nilsen EM1, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM, Jahnsen J, Scott H, Brandtzaeg P. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 1998 Sep;115(3):551-63.
- Goldfinger SE (2009) Getting out the glúten. *Harvard Health Letter* 34. Disponível em: [www.health.harvard.edu](http://www.health.harvard.edu).
- Farrell RJ, Kelly CP Celiac Sprue and Refractory Sprue. In: *Gastrointestinal and Liver Disease* (8th edition), volume 2. pp2277-2301. Saunders Elsevier.
- Catassi C, Fornaroli F, Fasano A. Celiac disease: from basic immunology to bedside practice. *Clin Appl Immunol Rev.* 2002 3(2):61-71.
- Rauen MS, Back JCV, Moreira EAM. Doença celíaca: sua relação com a saúde bucal. *Rev Nutr.* 2005 18(2):271-6.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128 (4 Suppl1):S19.
- Garcias SG. Rastreamento de prováveis casos de doença celíaca entre pacientes adultos usuários de laboratórios de análises clínicas em Hospital Geral, no Distrito Federal [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 1999.
- Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Almeida PL. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38:747-50.
- Acalovschi M1, Jayanthi V, Probert CS, Mayberry JF. Management of coeliac disease: a changing diagnostic approach but what value in follow up? *Qual Health Care.* 1992 Mar;1(1):26-8.
- Martins PJ1, Galdieri LC, Souza FG, Andersen ML, Benedito-Silva AA, Tufik S, D'Almeida V. Physiological variation in plasma total homocysteine concentrations in rats. *Life Sci.* 2005 Apr 15;76(22):2621-9.