

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM MEDICINA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA CIRÚRGICA

RAFAEL JACQUES RAMOS

**COMPARAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 ADMINISTRADA VIA ORAL
COM A VIA INTRAMUSCULAR EM PACIENTES COM OBESIDADE SUBMETIDOS AO
BYPASS GÁSTRICO**

Porto Alegre
2019

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

RAFAEL JACQUES RAMOS

**COMPARAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 ADMINISTRADA VIA
ORAL COM A VIA INTRAMUSCULAR EM PACIENTES COM OBESIDADE
SUBMETIDOS AO *BYPASS* GÁSTRICO**

PORTO ALEGRE

2019

RAFAEL JACQUES RAMOS

COMPARAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 ADMINISTRADA VIA ORAL COM A VIA INTRAMUSCULAR EM PACIENTES COM OBESIDADE SUBMETIDOS AO *BYPASS* GÁSTRICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Vontobel Padoin

PORTO ALEGRE

2019

Ficha Catalográfica

R175c Ramos, Rafael Jacques

Comparação da Suplementação de Vitamina B12 Administrada Via Oral com a Via Intramuscular em Pacientes com Obesidade Submetidos ao Bypass Gástrico / Rafael Jacques Ramos . – 2019.

85 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Vontobel Padoin.

1. Vitamina B12. 2. Obesidade mórbida. 3. Bypass gástrico. 4. Ácido metilmalônico. I. Padoin, Alexandre Vontobel. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

RAFAEL JACQUES RAMOS

COMPARAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 ADMINISTRADA VIA ORAL COM A VIA INTRAMUSCULAR EM PACIENTES COM OBESIDADE SUBMETIDOS AO *BYPASS* GÁSTRICO

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovado em: 29 de agosto de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Nilton Tokio Kawahara – USP

Prof.Dr. Leandro Totti Cavazzola – UFRGS

Prof. Dr. Lucio Sarubbi Fillmann – PUCRS

Prof. Dr. André Poisl Fay – PUCRS – Suplente

Porto Alegre

2019

Dedico esta tese
à minha esposa Karina
e às minhas filhas Rafaela e Laura.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e colega, professor Alexandre Vontobel Padoin, pela parceria, tranquilidade e sabedoria na condução deste trabalho.

Ao professor Cláudio Corá Mottin, pelos ensinamentos e incentivo em todas as etapas da minha formação.

À equipe do Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital São Lucas da PUCRS pelo apoio e convivência em todos estes anos, em especial à Rejane, fundamental na execução desta pesquisa.

À minha amada esposa Karina Lasevitz pelo carinho, compreensão e incentivo na realização deste projeto e de todos os meus sonhos.

Às minhas princesas Rafaela e Laura, que me ensinam a cada dia a enfrentar os desafios com leveza e suavidade.

Aos meus pais e irmão que contribuíram sobremaneira, com o apoio e incentivo, em todas as etapas da minha vida.

Meus sinceros agradecimentos!

Caminhante, são tuas pegadas
o caminho e nada mais;
Caminhante, não há caminho,
Se faz caminho ao andar.

(trecho do poema Cantares de Antonio Machado)

RESUMO

Introdução- A cirurgia bariátrica promove uma série de benefícios que auxiliam no emagrecimento e na melhora de muitas doenças, no entanto várias vitaminas e micronutrientes têm sua absorção prejudicada. A vitamina B12 é uma das principais vitaminas que deve ser controlada e suplementada no pós-operatório.

Objetivos- Comparar os níveis séricos de vitamina B12 nas duas formas de suplementação vitamínica (via oral ou via injetável) no pós-operatório de *bypass* gástrico, no período de 6 meses.

Métodos- Através de estudo observacional sobre efetividade de tratamento pacientes com obesidade submetidos ao *bypass* gástrico receberam a suplementação de vitamina B12 por via oral (VO) ou por via injetável intramuscular (IM). Os pacientes foram acompanhados por 6 meses, com dosagens seriadas de vitamina B12 sérica e ácido metilmalônico (AMM) no 6º mês.

Resultados- Foram incluídos 53 pacientes no estudo, divididos em 2 grupos homogêneos: grupo 1, que fez uso de vitamina por via oral (n= 24) e grupo 2, que fez uso de vitamina B12 injetável (n= 29). A vitamina B12 sérica foi aferida nos períodos: pré-operatório e pós-operatório (1,2,3,6 meses). A dosagem sérica de AMM foi realizada no 6º mês. Em todos os períodos avaliados os níveis séricos de vitamina B12 permaneceram dentro dos valores de referência em ambos os grupos, permanecendo mais elevado no grupo Oral ($P < 0,001$). O AMM também permaneceu dentro dos valores de referência em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa.

Conclusão- Apesar das alterações anatômicas e funcionais que poderiam prejudicar a absorção da vitamina B12, a suplementação de vitamina B12 por via oral, no pós operatório de *bypass* gástrico, se mostrou tão efetiva quanto a IM.

Palavras-chave: Vitamina B12, Obesidade Mórbida, Bypass gástrico, Ácido metilmalônico

SUMMARY

ABSTRACT

Background: Although bariatric surgery can facilitate weight loss and improve many diseases, it impairs the absorption of many vitamins and micronutrients. Vitamin B12 is important for these patients and should be controlled and supplemented postoperatively.

Objectives: To compare serum vitamin B12 levels in two forms of supplementation (oral vs. intramuscular) for 6 months after gastric bypass.

Methods: In a prospective effectiveness observational study, obese patients undergoing gastric bypass received vitamin B12 supplementation either orally or via intramuscular injection. The patients were followed for 6 months, receiving serial doses of vitamin B12 and methylmalonic acid assessment at 6 months.

Results: A total of 53 patients were divided into two homogeneous groups: an oral group (n = 24) and an intramuscular group (n = 29). Serum vitamin B12 was measured preoperatively and postoperatively at 1, 2, 3, and 6 months. Serum methylmalonic acid was measured at 6 months. At each point, the serum vitamin B12 level remained within reference values in both groups, although it was higher in the oral group ($P < 0.001$). Methylmalonic acid also remained within reference values in both groups, with no significant differences.

Conclusions: Despite the anatomical and functional alterations that impair vitamin B12 absorption after gastric bypass, oral vitamin B12 supplementation was as effective as intramuscular in this population.

Keywords: Vitamin B12, Morbid Obesity, Gastric Bypass, Methylmalonic Acid

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Correlação dos níveis séricos de vitamina B12 com os níveis séricos de ácido

metilmalônico.....40

Gráfico 2- Comparação da vitamina B12 via oral versus injetável, em 6 meses...41

Gráfico 3- Comparação do ácido metilmalônico sérico nos grupos B12 oral e B12 injetável.....42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características da amostra.....	38
Tabela 2- Características dos exames laboratoriais pré-operatórios.....	39
Tabela 3- Correlação da vitamina B12 e as variáveis (peso, albumina, creatinina, hematócrito hemoglobina e ácido metilmalônico) nos períodos: pré-operatório, 1, 2,3 e 6 meses.....	39
Tabela 4 - Correlação da vitamina B12 pré-operatória com a vitamina no pós-operatório, nos períodos: 1, 2,3 e 6 meses.....	40
Tabela 5 - Comparação da vitamina B12 via oral versus injetável nos períodos: pré-operatório, 1, 2, 3 e 6 meses.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

AMM – Ácido Metilmalônico

IMC – Índice de Massa Corporal

NIH – Instituto Nacional de Saúde Americano

IM – Intramuscular

VO – Via Oral

COM – Centro da Obesidade e Síndrome Metabólica

PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

HSL – Hospital São Lucas

PROEX – Pró Reitoria de Extensão e Assuntos Comunitários

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 OBESIDADE.....	17
2.2 CIRURGIA.....	19
2.3 VITAMINA B12.....	21
3. JUSTIFICATIVA	29
4. OBJETIVOS	30
5. PACIENTES E MÉTODOS	31
5.1 DELINEAMENTO	31
5.2 PARTICIPANTES.....	31
5.5 PROTOCOLO DO ESTUDO/ PROCEDIMENTOS:.....	32
5.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	34
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
5.8 CÁLCULO AMOSTRAL.....	34
5.9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	35
5.10 ASPECTOS ÉTICOS	35
6. ORÇAMENTO	37
7. RESULTADOS	38
8. DISCUSSÃO	44
9. CONCLUSÕES	50
APÊNDICE I	57
INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	57
APÊNDICE II	58
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	58
ANEXO I	61
CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA DA PUCRS	61
ANEXO II	62
CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	62
ANEXO III	66
ARTIGO COMPLETO	66

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica e um problema grave de saúde pública que afeta mais de 2 bilhões de pessoas no mundo. Está associada ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão arterial, alguns cânceres e uma redução importante na qualidade de vida (1). A indicação do tratamento cirúrgico deve abranger uma ampla avaliação de múltiplos aspectos clínicos do paciente. A cirurgia deve ser reservada a pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado ou com doenças associadas, e que não obtiveram sucesso com tratamento clínico (2). No Brasil seguem-se critérios semelhantes aos do Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH) e recomenda-se a cirurgia para pacientes com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ associado a doenças vinculadas à obesidade, que tenham uma evolução de pelo menos 5 anos da doença e que tenham passado por tratamento clínico previamente (3). Embora o tratamento cirúrgico seja considerado seguro e mais eficaz que o tratamento clínico em relação ao peso e a melhora das doenças associadas, não é isento de complicações e eventos adversos. As alterações realizadas no aparelho digestivo promovem uma diminuição da ingestão de nutrientes e/ou da sua absorção; isso implica afirmar que a cirurgia requer cuidados vitalícios no pós-operatório, sobretudo no controle da absorção de vitaminas e micronutrientes e de sua devida reposição através de suplementos vitamínicos; dentre as vitaminas, destaca-se a vitamina B12 ou cobalamina (4).

A deficiência de vitamina B12 pode levar o paciente a desenvolver anemia, fadiga, parestesia em extremidades, alterações neurológicas, ataxia, alterações do humor, alteração da memória e demência (4). Alguns estudos sugerem uma deficiência de vitamina B12 em até 75% dos pacientes submetidos ao *bypass* gástrico. A reposição de vitamina B12 é recomendada no pós-operatório, entretanto, não há consenso sobre a melhor forma de fazê-la e a sua dosagem; ela pode ser administrada na forma oral, intramuscular ou sublingual (5).

No protocolo do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da PUCRS prescrevemos de rotina, no pós-operatório, a suplementação de vitamina B12 na forma de polivitaminas do complexo B (Citoneurin® 5000UI) intramuscular, que é

aplicada mensalmente. Existem algumas evidências clínicas que suportam a reposição de vitamina B12 na forma oral, no entanto identificamos poucos estudos prospectivos comparando as duas formas (intramuscular versus via oral) (5). A aplicação intramuscular, além de gerar desconforto, não é isenta de riscos e complicações no local da aplicação, como hematomas e abscessos. Além disso, é necessário que outra pessoa faça a aplicação. Essas limitações fazem com que alguns pacientes deixem de fazer essa importante suplementação (4,6,7).

Considerando a necessidade de reposição vitamínica contínua e a queixa comum de desconforto na aplicação intramuscular da vitamina B12, além dos riscos potenciais desta forma de administração (8), propomos este estudo para comparar os valores séricos de vitamina B12 em pacientes que utilizam as vitaminas do complexo B (Citoneurin® 5000 UI) na forma injetável com pacientes que utilizam o mesmo complexo vitamínico na forma oral. A Citoneurin® 5000 UI é composta de: vitamina B12, 5000 µg; vitamina B1, 100 mg; e vitamina B6, 100mg. A prescrição da vitamina B12 é recomendada para todos os pacientes submetidos ao *bypass* gástrico e, provavelmente, muitos pacientes abandonam o seu uso pelo desconforto na aplicação, queixa bem comum na prática clínica. Com os resultados deste estudo talvez possamos substituir a via de administração injetável pela via oral, melhorando a adesão ao tratamento e a qualidade de vida das pessoas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade

A obesidade é uma doença metabólica e neuroendócrina resultado da interface entre a predisposição genética e os fatores ambientais. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade pode ser definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura ao nível em que isso possa prejudicar a saúde. Antes vista como um sinal de saúde e prosperidade, atualmente é um dos maiores problemas de saúde pública em países desenvolvidos e subdesenvolvidos (9). A má alimentação e a falta de atividade física são fatores importantes que contribuem para a epidemia da obesidade e afeta tanto adultos quanto crianças. Recentemente o Ministério da Saúde divulgou os dados do Vigitel 2017 (Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) que apontam um crescimento dos níveis de obesidade no Brasil. Embora as informações obtidas não tenham uma precisão científica, por serem obtidas por contato telefônico, é um indicador de que a doença não está controlada. Houve um crescimento de 60% na taxa de obesidade em 10 anos, passando de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016. Houve aumento também do excesso de peso, passando de 42,6% em 2006 para 53,8% em 2016, o que vale afirmar que a maior parte da população brasileira está acima do seu peso ideal (10).

Com efeito, a obesidade aumenta substancialmente o risco do desenvolvimento de doenças metabólicas (diabetes e esteatose hepática), doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), doenças musculoesqueléticas (osteoartrite, fascíte plantar), doenças neurológicas (Alzheimer), depressão e alguns tipos de cânceres (ovário, mama, próstata, fígado, rim, cólon, tireoide, pâncreas) (11). Além disso, a obesidade reduz a qualidade e a expectativa de vida e é uma das principais causas de afastamento laboral, diminuindo a produtividade e causando um enorme prejuízo social (12).

Com o aumento do número de pessoas com obesidade, também houve aumento do número de cirurgias bariátricas realizadas no Brasil. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) foram realizadas mais 105 mil cirurgias em 2017, correspondendo a um aumento de 5,6% em relação ao ano anterior (13).

Embora não exista um método perfeito para avaliação da obesidade, ela pode ser quantificada e classificada de várias formas; a forma mais simples e mais utilizada é através do cálculo do IMC. O IMC é obtido dividindo-se o valor do peso (em quilos) pelo quadrado da altura (em metros). A Organização Mundial da Saúde define obesidade quando esse índice ultrapassa 30 kg/m² e obesidade grave quando ultrapassa 35 kg/m². Na tabela 1 é apresentada a classificação completa do IMC (14). É mister salientar que, em crianças, o cálculo do IMC é analisado graficamente e considera também a idade e o sexo do indivíduo. Embora o IMC seja um bom marcador e a forma mais amplamente utilizada para a classificação da obesidade, ele não distingue e nem reflete o percentual de gordura corporal; pessoas com o mesmo IMC podem ter quantidades de massa magra e massa de gordura diferentes; também pessoas com etnias diferentes podem ter uma composição corporal diferente (15).

Tabela 1- Classificação do IMC em adultos.

Classificação	IMC (kg/m²)	Risco de comorbidades
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5-24,9	Médio
Sobrepeso	≥25	-
Pré-obeso	25,0 a 29,9	Aumentado
Obeso I	30,0 a 34,9	Moderado
Obeso II	35,0 a 39,9	Grave
Obeso III	≥ 40,0	Muito Grave

Fonte: Flegal KM, Kit BK, Orpana H., 2013¹.

As causas da obesidade são multifatoriais e dependem do patrimônio genético, dos hábitos de vida, dos fatores comportamentais e emocionais. Um dos principais fatores que levam ao aumento de peso é o desbalanço energético causado pelo consumo exagerado de calorias e um gasto energético inferior ao consumido. Entretanto as abordagens para redução do peso que visam apenas a diminuição da ingestão de calorias e o aumento do gasto energético não têm sido efetivas em longo prazo (12). Por ser uma doença complexa, o controle de peso envolve estratégias que incluem mudanças nos hábitos de vida, modificação do padrão alimentar, atividade física, terapia comportamental, farmacoterapia, cirurgia ou a combinação destas estratégias (15).

¹ Adaptada pelo autor, 2017

2.2 Cirurgia

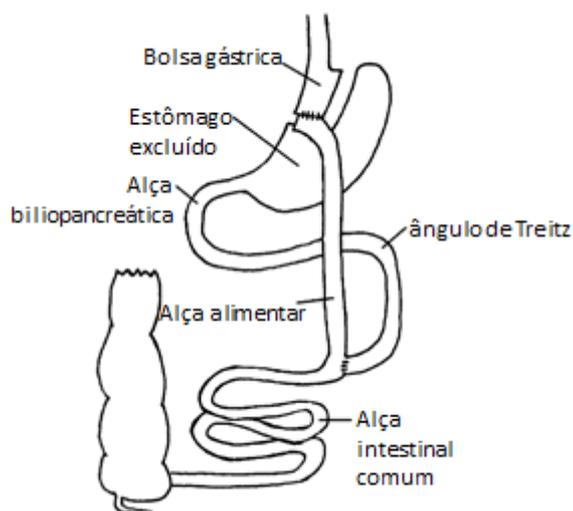
A falha no tratamento clínico e o sucesso do tratamento cirúrgico levaram, nos últimos 60 anos, ao desenvolvimento de inúmeras técnicas cirúrgicas para o tratamento da obesidade e suas doenças associadas. As cirurgias são tradicionalmente classificadas em 3 grupos, conforme seu mecanismo de ação: cirurgias restritivas, que atuam na restrição da ingestão alimentar; cirurgias disabsortivas, que afetam a digestão e causam uma grande disabsorção de nutrientes; e as cirurgias mistas que limitam a ingestão alimentar e também afetam, em menor grau, a absorção de nutrientes (16).

A primeira cirurgia realizada com intuito de tratar a obesidade data de 1952, quando um cirurgião sueco Dr. Viktor Henrikson realizou uma ressecção de parte do intestino delgado de uma jovem de 32 anos. A partir daí, muitas técnicas foram desenvolvidas, todas baseadas no conceito disabsortivo. Devido aos inúmeros efeitos colaterais destas técnicas e embasado no conceito de reversibilidade, Mason, em 1967, realizou a primeira cirurgia mista, chamada de *bypass* gástrico (figura 1); a cirurgia consistia numa secção do estômago (sem removê-lo), criando um estômago pequeno, e depois era realizada uma anastomose do estômago pequeno com o intestino delgado. Rapidamente a cirurgia se popularizou, pois era uma técnica muito semelhante ao que se fazia para tratar pacientes com úlcera no estômago. A partir disso, pequenas modificações foram sendo realizadas, como a alteração do tamanho do estômago, o tamanho da anastomose para a passagem do alimento e o desvio do intestino. Em 1994, Wittgrove e colaboradores descreveram os primeiros casos de *bypass* gástrico feitos por laparoscopia (17).

O Brasil é o segundo país no mundo que mais realiza cirurgias bariátricas, e o *bypass* gástrico é uma das técnicas mais realizadas. Neste procedimento é feito o grampeamento de parte do estômago, criando uma bolsa gástrica de aproximadamente 50 ml, e um desvio do intestino delgado, formando a configuração da letra “Y”; por isso, também chamado de *bypass* gástrico em “y” (13). A dimensão do intestino desviado é variável; no Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica da PUCRS utilizamos uma medida fixa da alça alimentar (150 cm) e uma variação da alça biliopancreática que vai de 60cm, em pacientes sem síndrome metabólica, a 100 cm em pacientes com síndrome metabólica (figura 1). A síndrome metabólica é

um conjunto de alterações fisiológicas e bioquímicas que incluem alteração da glicemia de jejum, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade visceral (circunferência abdominal acima de 94 cm em homens e 80 cm em mulheres) (18).

Figura 1- *Bypass* gástrico com reconstrução em Y-de-Roux.



Fonte: Kini S, Herron DM, Yanagisawa RT, 2007².

Os mecanismos de ação da cirurgia na perda e manutenção do peso perdido e na melhora das doenças associadas são parcialmente conhecidos. Inicialmente, a restrição da entrada de alimento e a diminuição do esvaziamento gástrico promovem uma sensação de saciedade; com o desvio do alimento para o intestino delgado e a chegada mais rápida deste na porção terminal do intestino delgado há uma estimulação da síntese de entero-hormônios, chamados incretinas. As incretinas promovem alterações nos mecanismos de saciedade, fome e apetite através de sua ação local nos órgãos alvo e no sistema nervoso central (19). Outros mecanismos de ação também são descritos: alteração da microbiota intestinal, alteração dos níveis plasmáticos de ácidos biliares e aumento do gasto energético (termogênese) (2).

A indicação para tratamento cirúrgico da obesidade é baseada nos critério

² Adaptada pelo autor, 2017.

preconizados pelo Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH) de 1991 e está alicerçada, essencialmente, no IMC. São candidatos à cirurgia: pacientes com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ quando associado com doenças relevantes vinculadas à obesidade; o paciente deve ter uma capacidade adequada de entendimento do procedimento cirúrgico e da necessidade de acompanhamento no pós-operatório; também é necessário um tempo mínimo de 5 anos de evolução da doença e que já tenha realizado tentativas de tratamento clínico ou farmacológico (20).

Apesar dos incontáveis benefícios trazidos pela cirurgia bariátrica em relação ao peso, melhora das doenças associadas e melhora da qualidade de vida, também deve-se destacar que o procedimento pode causar alguns efeitos adversos, sobretudo na absorção de vitaminas e nutrientes. Os micronutrientes que têm a sua absorção mais afetada são aqueles que dependem da passagem pelo duodeno e jejuno proximal (que são excluídos da passagem do alimento no *bypass* gástrico), como cálcio, ferro e vitamina B12; além disso a vitamina B12 necessita da ligação a um cofator (fator intrínseco) para ser absorvida. Este cofator é produzido pelas células parietais do estômago e também está diminuído pela exclusão de parte deste órgão. As vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) também são absorvidas na porção proximal do intestino e devem ser controladas e monitorizadas no pós-operatório (4).

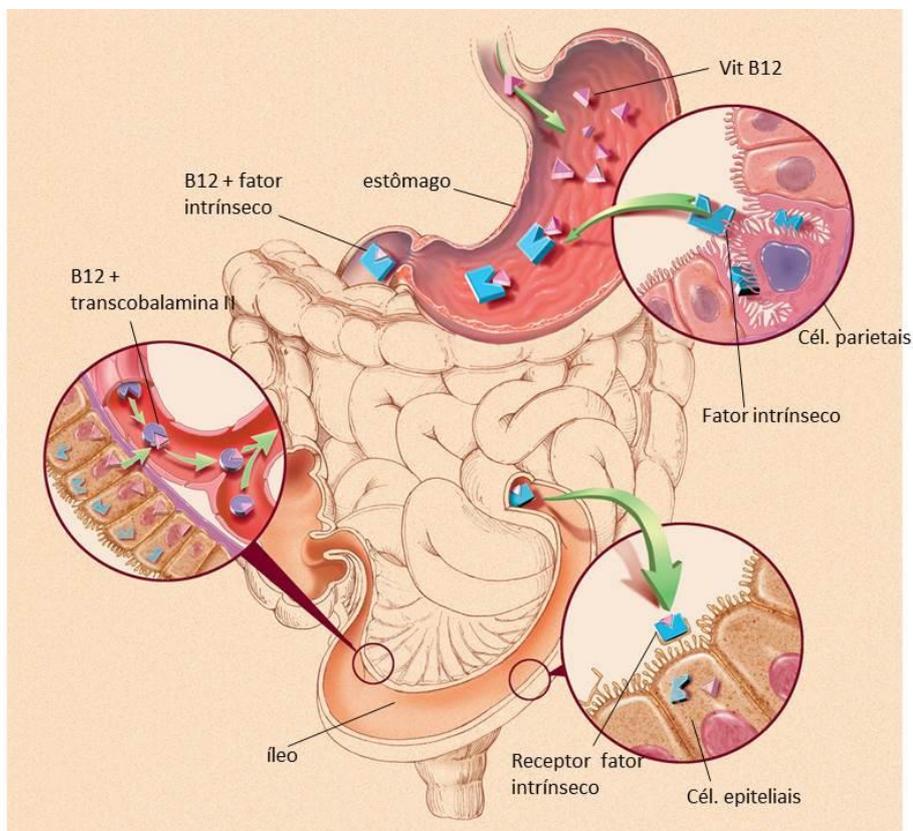
2.3 Vitamina B12

A vitamina B12 é um composto solúvel encontrado em praticamente todos os tecidos animais. Também chamada de cianocobalamina, pertence ao grupo de compostos genericamente chamados de cobalaminas. O nome cobalamina se deve à molécula formada por um átomo central de cobalto circundada por um anel tetrapirrólico. A molécula pode apresentar diferentes ligantes, cada um conferindo um nome diferente: metil (metilcobalamina), cianeto (cianocobalamina), hidroxil (hidroxilcobalamina), água (aquacobalamina) e S-deoxiadenosina (deoxiadenosilcobalamina). Ela é prioritariamente armazenada no fígado, na forma de adenosilcobalamina. As fontes principais de vitamina B12 são provenientes da dieta e estão restritas aos alimentos de origem animal: carne, ovo e leite (21). Uma quantidade de vitamina B12 (3 a 5 mg) é armazenada no fígado e pode retardar as

manifestações clínicas da insuficiência de vitamina por até 10 anos. A recomendação de ingestão diária é de 2,4 µg (22,23).

A digestão das proteínas no estômago, pela ação da acidez do suco gástrico, promove a liberação da vitamina B12 que está acoplada à proteína; na forma livre, liga-se a uma proteína transportadora chamada haptocorrina (transcobalamina I ou proteína R), produzida principalmente na saliva; com a passagem pelo duodeno, a ação das proteases pancreáticas promovem a clivagem da vitamina B12 conjugada; na forma livre, liga-se ao fator intrínseco (produzido pelas células parietais do estômago) e é absorvida no íleo distal, onde situam-se os receptores de fator intrínseco. Uma vez absorvida, a vitamina liga-se a uma proteína transportadora (transcobalamina II) e segue para os órgãos alvos, sobretudo o fígado. A forma ativa da vitamina corresponde a 20-30 %; o restante liga-se à haptocorrina sérica e torna-se inativa. É importante ressaltar que uma pequena fração da vitamina é absorvida no íleo distal por difusão passiva (1-5%) e independe da sua ligação em proteínas transportadoras no intestino (6,21).

Figura 2- Vitamina B12: absorção e transporte.



Fonte: Langan RC, Goodbred AJ, Luke S, Residency M., 2017³.

A deficiência de vitamina B12 na população geral pode chegar a 20% e nos paciente submetidos à cirurgia bariátrica pode alcançar 75% (5,22). A absorção da vitamina depende, além da ingestão adequada de proteínas, da integridade anatômica e funcional do trato gastrointestinal (tabela 2). A anemia perniciosa, caracterizada por uma gastrite atrófica crônica de origem autoimune é classicamente descrita com uma das causas da deficiência de vitamina B12. As causas mais comuns incluem estados pós- cirúrgicos em que possa haver disabsorção intestinal, deficiências dietéticas ou alterações gástricas anatômicas ou funcionais (24,25). A cirurgia bariátrica também é um fator de risco para deficiência de vitamina B12, sobretudo as que aliam o componente restritivo com o disabsortivo; a diminuição da ingestão de nutrientes, a diminuição da produção e da

³ Adaptada pelo autor, 2019.

ligação do fator intrínseco à vitamina e a passagem do alimento diretamente para o intestino delgado são os principais fatores que levam à menor absorção de vitamina B12 no pós-operatório (6).

Tabela 2- Fatores de risco para a deficiência de vitamina B12.

Diminuição da absorção ileal
Doença de Crohn
Ressecção ileal
Diminuição do fator intrínseco
Gastrite atrófica
Anemia perniciosa
Síndrome pós- gastrectomia (inclui <i>Bypass</i> gástrico)
Genética
Deficiência de transcobalamina II
Ingestão inadequada
Abuso de álcool
Idosos
Vegetarianos/ veganos
Uso crônico de medicamentos
Bloqueadores de histamina H2
Metformina
Bloqueadores de bomba de prótons

Fonte: Langan RC, Zawistoski KJ., 2011⁴.

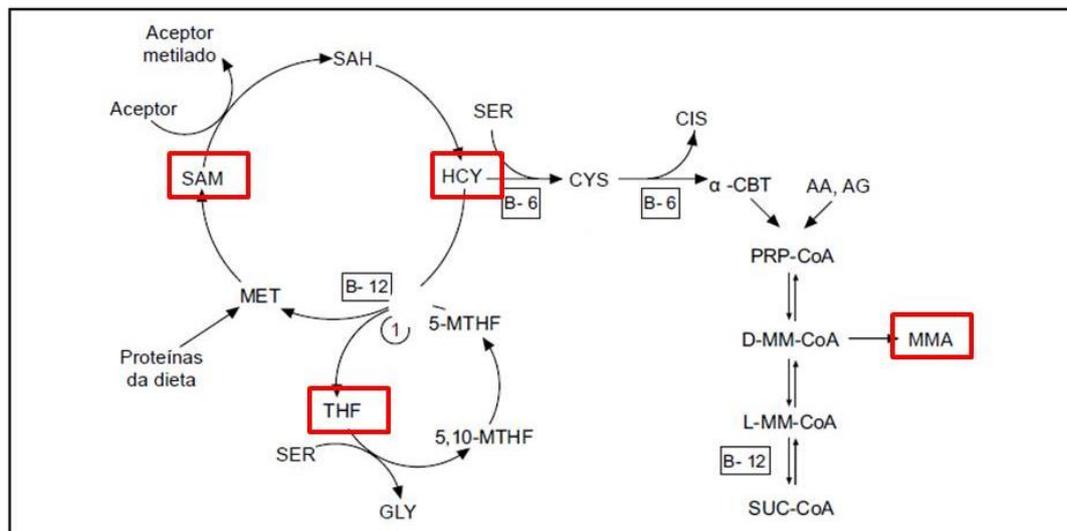
A vitamina B12 é essencial em várias rotas metabólicas e as consequências da deficiência crônica da vitamina podem trazer complicações graves e irreversíveis,

⁴ Adaptada pelo autor, 2019.

sobretudo decorrentes das alterações hematológicas, neurológicas e cardiovasculares. A vitamina B12 atua como cofator essencial para duas enzimas: metionina sintase e L-metilmalonil CoA mutase, que estão envolvidas direta ou indiretamente com o ciclo da homocisteína (figura 3). A metionina sintase promove a metilação da homocisteína à metionina e, como produto final, a **S-adenosilmetionina (SAM)**; também promove a conversão de 5-metiltetrahydrofolato à **tetrahydrofolato**. A S-adenosil metionina é uma das principais substâncias que atuam na manutenção da bainha de mielina, essencial para a integridade do sistema nervoso central e periférico. O tetrahydrofolato é um precursor do 5,10-metilenotetrahydrofolato, co-fator fundamental na síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) (21). A diminuição da síntese de DNA resulta num prolongamento da fase S da replicação celular, na qual há um aumento de volume da célula, mas sem a sincronia da maturação nuclear e citoplasmática; a célula torna-se mais frágil e mais suscetível à fragmentação e à morte celular por apoptose (22).

A deficiência de vitamina B12, além de diminuir a síntese de (SAM) e de tetrahydrofolato, também provoca uma elevação da homocisteína. A homocisteína é um aminoácido presente no plasma sanguíneo. O excesso de homocisteína entra em uma rota de eliminação e através da enzima L-metilmalonil CoA mutase, que é dependente de vitamina B12, promove a conversão de metilmalonil coenzima A para succinil coenzima A (21,24). Na insuficiência de vitamina B12, ao invés desta conversão, há a formação de um metabólito chamado **ácido metilmalônico (AMM)**. A hiperhomocisteinemia pode estar relacionada à formação de placas ateroscleróticas e à lesão no endotélio vascular, bem como alterações na repolarizações das fibras musculares cardíacas (26). também é um fator de risco para osteoporose e fraturas ósseas, pois bloqueia as reações da enzima lisil-oxidase, responsável pela estabilização das fibras de colágeno; além disso, ativa os osteoclastos, que tornam a estrutura ósseas menos rígida e mais suscetível à fratura (27).

Figura 3- Reações envolvendo a vitamina B12 e o ciclo da homocisteína.



Fonte: Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, et al., 2005⁵.

O diagnóstico clínico da deficiência de vitamina B12 nem sempre é muito claro, pois os sinais e sintomas podem ser confundidos ou mesclados com outras condições clínicas. Os sinais e sintomas mais proeminentes estão relacionados às alterações hematológicas e neurológicas. As manifestações clínicas podem variar desde quadros leves de fadiga e parestesias até quadros mais graves de pancitopenia e degeneração do cordão espinhal (tabela3). As manifestações neurológicas devem-se a danos progressivos do sistema nervoso central e periférico e manifestam-se com polineurites nas extremidades distais, sobretudo sensoriais, ataxia e reflexo de Babinski (reflexo cutâneo-plantar em extensão, que no adulto indica lesão piramidal). Além disso, são comuns déficits de memória, disfunções cognitivas, demência e transtornos depressivos (23,25). As manifestações hematológicas são decorrentes da anemia, provocadas pela destruição das células vermelhas defeituosas. Observa-se uma queda da hemoglobina, a presença de macrovalócitos, neutrófilos hipersegmentados e hiper celularidade na medula óssea com maturação anormal (21).

⁵ Adaptado pelo autor, 2017.

Tabela 3- Manifestações clínicas da deficiência de vitamina B12

Hematológico	Elevação do volume corpuscular médio (VCM), anemia (macrocítica, megaloblástica), leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia
Neurológico	Neuropatia periférica, degeneração do cordão espinhal, incontinência fecal e urinária autonômicas e disfunção erétil
Neuropsiquiátrico	Alterações cognitivas (demência, psicose aguda), depressão, mania, delirium, irritabilidade
Cutâneas	Hiperpigmentação, icterícia, vitiligo
Gastrointestinal	Glossite

Fonte: Langan RC, Goodbred AJ, Luke S, Residency M., 2017⁶.

Embora a medida sérica dos níveis de vitamina B12 não seja o método mais sensível e específico para identificar deficiências desta vitamina, é recomendada como a primeira linha para rastreamento. Considera-se deficiência de vitamina B12 valores abaixo de 200 pg/mL, na população geral. Existem outros métodos mais sensíveis e específicos para indicar a deficiência da vitamina, entretanto possuem um custo elevado e não são recomendados para uso de rotina (6). As dosagens de ácido metilmalônico e holotranscobalamina séricos são marcadores mais sensíveis, sendo o ácido metilmalônico mais específico; são recomendados em pacientes com níveis de vitamina B12 abaixo de 350 pg/mL assintomáticos, pacientes que apresentem macrocitose ou que tenham alguma manifestação clínica suspeita, mesmo com valores séricos normais da vitamina (23). O ácido metilmalônico é o

⁶ Adaptada pelo autor, 2019.

marcador sérico mais representativo para avaliar insuficiência da vitamina B12; níveis elevados do marcador indicam deficiência da vitamina (28). Em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica é recomendado que os níveis séricos de vitamina B12 sejam de no mínimo 400 pg/ml (29). Algumas doenças hepáticas podem elevar artificialmente o nível sérico de vitamina B12 pelo aumento das proteínas transportadoras, resultando no aumento da vitamina B12 circulante (23). No pós-operatório de cirurgia bariátrica a capacidade de absorção da vitamina B12 reduz subitamente e os níveis séricos de vitamina B12 bem como os níveis séricos de ácido metilmalônico podem apresentar alterações nos primeiros 2 meses, indicando uma homeostase negativa precoce (30).

O tratamento da deficiência de vitamina B12 consiste na reposição intramuscular ou via oral de cobalamina. Aproximadamente 10% da aplicação intramuscular de 1000 µg de vitamina B12 é absorvida, sendo a via recomendada quando há manifestações neurológicas (23). Não há consenso sobre o esquema terapêutico ideal, entretanto a diretriz da Sociedade Britânica de Hematologia recomenda a reposição injetável, três vezes por semana, por duas semanas, em pacientes com deficiência de vitamina e sem alterações neurológicas. Na presença de alguma manifestação neurológica a aplicação deve ser feita em dias intercalados, por 3 semanas ou até a melhora completa dos sintomas. Em casos irreversíveis, como a anemia perniciosa, deve-se manter a reposição indefinidamente (28). A reposição da vitamina B12 na forma oral também é factível e doses elevadas (acima de 1000 µg) são tão efetivas quanto a forma injetável em relação à resposta hematológica e neurológica (23,28).

Recentemente a Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica publicou uma diretriz reforçando a necessidade de suplementação vitamínica no pós-operatório de cirurgia bariátrica. Não existe consenso sobre a melhor forma de reposição da vitamina B12 em pacientes submetidos à cirurgia. Vários estudos apontam, apesar dos mecanismos desfavoráveis da cirurgia na absorção da vitamina B12, que a reposição da vitamina por via oral é factível e segura (7,23,25). Inclusive, nesta diretriz, são recomendadas 4 formas opcionais de suplementação: via oral, via sublingual, comprimidos mastigáveis e via injetável (29).

3. JUSTIFICATIVA

Após a cirurgia bariátrica (especialmente o *bypass* gástrico) há necessidade de reposição vitalícia de complexos vitamínicos, entre eles, a vitamina B12 aplicada na forma injetável. Considerando o desconforto na aplicação intramuscular da vitamina B12, além dos riscos potenciais desta forma de administração (abscessos e hematomas) (31,32), propomos este estudo para comparar os valores séricos de vitamina B12 em pacientes que utilizam as vitaminas do complexo B (Citoneurin® 5000 UI) na forma injetável com pacientes que utilizam o mesmo complexo vitamínico na forma oral, no pós operatório de *bypass* gástrico.

A prescrição da vitamina B12 é recomendada para todos os pacientes submetidos ao *bypass* gástrico e provavelmente muitos pacientes abandonam o seu uso pelo desconforto na aplicação, queixa bem comum na prática clínica. Com os resultados deste estudo talvez possamos substituir a via de administração injetável pela via oral, melhorando a adesão ao tratamento e a qualidade de vida das pessoas.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Comparar os níveis séricos de vitamina B12 nas duas formas de suplementação vitamínica (via oral ou via injetável) no pós-operatório de *bypass* gástrico, no período de 6 meses.

4.2 Objetivos Específicos

- Verificar se há associação com reposição de vitamina B12 e variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais;
- Verificar se há relação do nível sérico pré-operatório de vitamina B12 com os níveis séricos no pós-operatório após a reposição vitamínica via oral e via injetável;
- Verificar a correlação dos níveis séricos de ácido metilmalônico com os níveis séricos de vitamina B12 no período de 6 meses de pós-operatório.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Delineamento

Estudo observacional sobre efetividade de tratamento.

5.2 Participantes

Participaram deste experimento os pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia de *bypass* gástrico por videolaparoscopia, no Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital São Lucas da PUCRS. Os dados demográficos foram coletados do prontuário.

5.3 Critérios de inclusão:

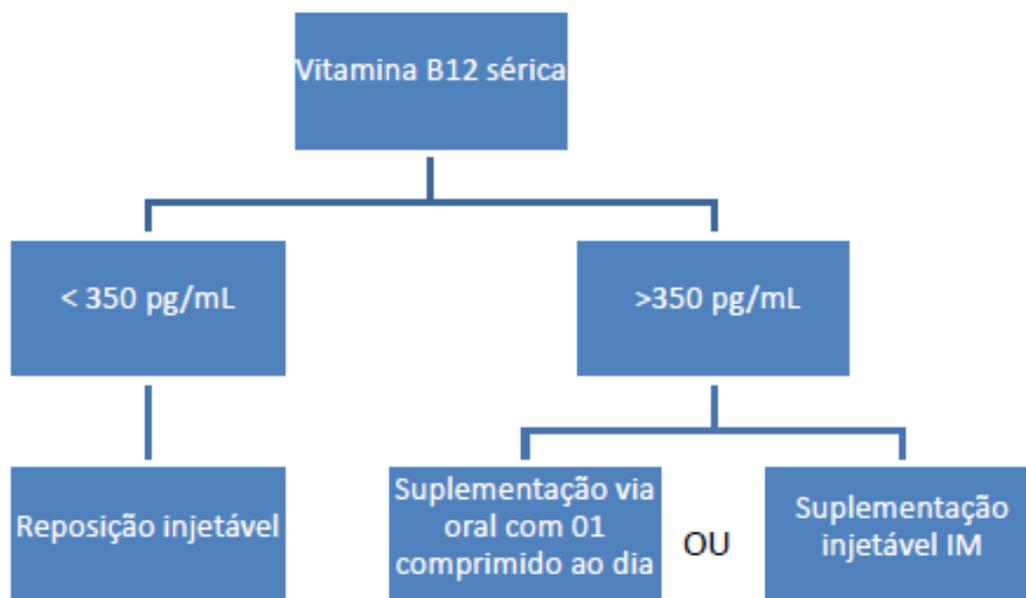
- Pacientes que realizaram a Cirurgia no HSL/ PUCRS e que consentiram em participar da pesquisa;
- Pacientes que não tinham restrição de ingestão de proteína animal;
- Idade de 20 a 60 anos;
- Nível sérico basal pós-operatório de vitamina B12 ≥ 350 pg/mL
- Pacientes com creatinina sérica < 2 mg/dl

5.4 Critérios de exclusão:

- Pacientes que passaram por reintervenção cirúrgica por complicações associadas à cirurgia bariátrica ou foram submetidos à cirurgia com ressecção intestinal;
- Pacientes que fizeram uso de nutrição enteral por sonda ou parenteral;
- Pacientes que não seguiram o acompanhamento e as consultas de revisão conforme a rotina da equipe;
- Pacientes que não completaram no mínimo 6 meses de acompanhamento;
- Pacientes que fizeram uso irregular ou não seguiram as recomendações de uso das vitaminas;
- Pacientes que não ingeriram proteína animal.

5.5 Protocolo do estudo/ Procedimentos:

- 1) Durante o período de setembro de 2017 a setembro de 2018 todos os pacientes com obesidade mórbida que foram submetidos à cirurgia bariátrica (técnica de *bypass* gástrico) receberam a prescrição de vitamina B12 na forma de polivitamínicos do complexo B (Citoneurin[®] 5000UI). Os pacientes puderam optar pelo uso injetável (intramuscular profundo) ou via oral, conforme Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O uso de polivitamínicos iniciou-se após 30 dias de pós-operatório, conforme protocolo da equipe. Não houve randomização dos grupos, cada paciente optou por sua preferência e adquiriu seu próprio medicamento.
- 2) A reposição de vitamina B12 foi indicada conforme fluxograma abaixo. Os pacientes que optaram pela via oral fizeram uso de um comprimido ao dia, contínuo; pacientes com níveis séricos de vitamina B12 < 350 pg/m antes de iniciar a suplementação vitamínica foram tratados com reposição injetável.



- 3) Fizemos um grupo controle com pacientes que optaram pela realização da suplementação na forma injetável. A reposição injetável prescrita foi de Citoneurin[®] 5000 UI, aplicada mensalmente intramuscular.
- 4) Os pacientes foram acompanhados nos seguintes períodos pós-operatórios: 1 mês, 2 meses, 3 meses e 6 meses. Em cada consulta de revisão o paciente trazia o resultado dos exames laboratoriais, que incluíam a dosagem de

vitamina B12. O acompanhamento e os exames já são realizados de rotina, dentro do protocolo do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da PUCRS. Foi incluída na solicitação de exames de 6 meses a dosagem sérica de ácido metilmalônico para os 2 grupos. As amostras foram coletadas no laboratório do Centro Clínico da PUCRS e analisadas no laboratório Hermes Pardini. Devido ao custo do exame, este foi financiado com verba do PROEX da CAPES e foi realizado somente no 6º mês. Não houve modificação no acompanhamento e nas revisões realizadas de rotina devido à pesquisa.

- 5) As amostras de sangue para análise dos níveis séricos de vitamina B12 foram coletadas uma semana após a aplicação injetável, ao passo que os pacientes que fizeram uso da forma oral não interromperam a suplementação para a coleta do exame.
- 6) Em qualquer período avaliado, se os níveis séricos de vitamina B12 estivessem abaixo de 350 pg/mL, os pacientes eram tratados com reposição injetável;
- 7) Os parâmetros demográficos e laboratoriais analisados foram:
 - a. Dados pré-operatórios:
 - I. Data da Cirurgia
 - II. Peso, Idade, Altura, Sexo, Cor declarada
 - III. Albumina sérica
 - IV. Vitamina B12 sérica
 - V. Creatinina
 - VI. Hemograma
 - b. Dados trans-operatórios:
 - I. Dimensão da alça biliopancreática utilizado no *bypass*
 - c. Dados pós-operatórios:
 - I. Peso
 - II. Vitamina B12 sérica
 - III. Albumina
 - IV. Creatinina
 - V. Hemograma
 - VI. Ácido metilmalônico (aos 6 meses de pós-operatório)

5.6 Variáveis do Estudo

Foram comparados 2 grupos de pacientes que fizeram uso de Citoneurin[®] 5000 UI, na forma oral ou injetável em relação à quantificação sérica da vitamina B12; o período analisado foi de 6 meses. Os períodos de coleta de exames foram: pré-operatório e pós-operatório (1,2,3,6 meses). Aos 6 meses de pós-operatório foi realizada a dosagem sérica de ácido metilmalônico, além da dosagem sérica de vitamina B12 e dos exames realizados de rotina. A albumina foi avaliada como um marcador nutricional. A creatinina foi utilizada como um marcador da função renal, haja vista que parte excreção da vitamina B12 é urinária.

5.7 Análise Estatística

Os dados foram digitados, organizados e tabelados em planilha no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 para análise estatística. As variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. A simetria das variáveis quantitativas foi realizada através do teste de Kolmogorov Smirnov. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e o desvio padrão. Foram comparadas as variáveis categóricas através do teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. A correlação entre variáveis quantitativas foi realizada através do coeficiente de correlação de Pearson.

Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

5.8 Cálculo Amostral

Baseado em estudos semelhantes (33), mas com delineamentos diferentes estimou-se 18 pacientes para cada grupo, considerando um alfa de 0,05 e poder estatístico de 80%. O critério definido para o cálculo amostral foi a diferença do valor sérico da vitamina B12 administrada por via oral e por via intramuscular apresentada em estudos prévios.

5.9 Limitações do Estudo

A dosagem da vitamina B12 sérica é o método mais utilizado para avaliar e acompanhar pacientes no pós-operatório de cirurgia bariátrica. Existem outros métodos mais sensíveis e específicos para avaliar a vitamina B12, como a dosagem sérica de ácido metilmalônico que, pelo custo elevado, não são realizados de rotina (6). Por esta razão, fizemos a dosagem sérica de ácido metilmalônico apenas no período de 6 meses de pós-operatório.

Acreditamos que os pacientes seguiram corretamente a prescrição da suplementação vitamínica, tanto oral quanto injetável. Os resultados podem sofrer interferência na medida em que houve uso irregular ou diferente da suplementação prescrita.

Hábitos alimentares podem influenciar discretamente no resultado da vitamina B12, no pós-operatório. Os hábitos e recordatório alimentar não foram aferidos neste estudo.

As dosagens de vitamina B12 sérica foram realizadas em laboratórios diferentes; foram considerados os valores de referência de cada laboratório. A análise do ácido metilmalônico foi realizada no mesmo laboratório.

5.10 Aspectos Éticos

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSL, parecer de número 2.230.709 e registrada no Ministério da Saúde (Plataforma Brasil) sob número 71581317.1.0000.5336. Todos os participantes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo não interferiu no tratamento e acompanhamento dos pacientes operados. Os períodos analisados e os exames laboratoriais foram realizados conforme protocolo do Serviço de Cirurgia Bariátrica da PUCRS. Os medicamentos utilizados no estudo são prescritos rotineiramente e nenhuma droga nova foi testada, apenas a via de administração. Os pacientes que não consentiram em participar do estudo ou que, porventura, optaram por abandonar o estudo foram tratados e acompanhados da mesma forma, sem nenhum prejuízo técnico.

O estudo foi pautado dentro dos preceitos éticos e vislumbrou uma melhora na qualidade de vida dos pacientes operados, que talvez pudessem substituir uma suplementação vitamínica injetável por um comprimido utilizado por via oral. A

aquisição das vitaminas foi realizada pelo próprio paciente e da mesma forma ocorreu nesta pesquisa (a vitamina não foi oferecida gratuitamente em nenhuma das vias de administração devido à pesquisa). A dosagem sérica do ácido metilmalônico foi realizada sem ônus ao paciente e financiada com verba do PROEX do Programa de Pós-graduação da PUCRS.

As amostras de sangue para a dosagem de vitamina B12 são de propriedade dos laboratórios nos quais os pacientes fizeram a coleta e não foram armazenados em banco para pesquisas à posteriori.

6.ORÇAMENTO

A coleta de dados clínicos, demográficos e exames laboratoriais fazem parte da rotina de atendimento do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da PUCRS; os exames laboratoriais são realizados periodicamente, nos períodos supracitados. Acrescentamos aos 6 meses a dosagem sérica de ácido metilmalônico, financiado com verba da PROEX. O custo dos medicamentos prescritos no pós-operatório é ônus do paciente, e todos recebem a orientação da necessidade de uso contínuo de medicamentos ou suplementos vitamínicos. Os pesquisadores se responsabilizam por demais custos que possam surgir durante a execução do projeto.

7. RESULTADOS

Foram incluídos 53 pacientes no estudo, divididos em 2 grupos: grupo 1, que fez uso de vitamina por via oral (n= 24) e grupo 2, que fez uso de vitamina B12 injetável intramuscular (n= 29). Na tabela 1 são descritas as características da amostra. Em todas as características avaliadas os grupos foram homogêneos.

Tabela 1- Características da amostra

	B12 Oral (n=24)	B12 Injetável (n= 29)	P
Idade (anos)	39,4± 10,4	36,3 ± 9,1	0,258*
Sexo Feminino	18 (75%)	20 (69%)	0,858**
Cor Branca	24 (100)	28(96,6%)	0,999**
IMC (kg/m2)	41,3 ± 5,3	43,9 ± 12,6	0,354*

*Teste T student, média ± desvio padrão

**Teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher

A média dos níveis séricos de vitamina B12 no pré-operatório foi homogênea entre os 2 grupos, bem como os demais exames avaliados (tabela 2). Todos os pacientes foram submetidos à mesma técnica cirúrgica descrita anteriormente; a medida das alças intestinais foram padronizadas da seguinte forma: alça alimentar de 150 cm (para todos os casos) e alça biliopancreática de 100cm em pacientes com síndrome metabólica e 60 cm em pacientes sem síndrome metabólica. No grupo que utilizou a vitamina B12 via oral, em 15 pacientes (62,5%) foi confeccionada alça biliopancreática de 60 cm e em 9 pacientes (37,5%) a alça foi de 100 cm. No grupo que utilizou a vitamina da forma injetável, em 19 pacientes (65,5%) foi confeccionada alça de 60 cm e nos outros 10 pacientes (34,5%) a alça foi de 100cm. Em relação à dimensão das alças intestinais, os 2 grupos foram homogêneos (P=0,999).

Tabela 2- Características dos exames laboratoriais pré-operatórios

	B12 Oral (n=24)	B12 injetável (n=29)	P*
B12 (pg/mL)	454,1±190,3	419,2± 164,2	0,477
Albumina (g/dL)	4,29± 0,28	4,30±0,27	0,949
Creatinina (mg/dL)	0,85±0,17	0,82±0,16	0,543
Hematócrito (%)	41,8±3,40	42,1±3,70	0,724
Hemoglobina (g/dL)	13,8±1,10	14,0±1,50	0,621

*Teste t Student para amostras independentes, média ± desvio padrão

Não houve correlação dos níveis séricos de vitamina B12 com as variáveis peso, creatinina, hematócrito e hemoglobina nos períodos pré-operatório, 1 mês, 2, 3 e 6 meses. Houve correlação da albumina com os níveis séricos de vitamina B12 no período pré-operatório (correlação de Pearson 0,41; $P < 0,05$); nos demais períodos não houve correlação da vitamina B12 com a albumina (tabela 3). Os níveis séricos de vitamina B12 no pré-operatório apresentaram correlação com os níveis séricos no pós operatório nos períodos de 1 e 3 meses; nos demais períodos não houve correlação (tabela 4). Também não houve correlação dos níveis séricos de ácido metilmalônico e da vitamina B12 no período de 6 meses, em ambos os grupos (correlação de Pearson -0,03) (gráfico 1).

Tabela 3- Correlação da vitamina B12 e as variáveis (peso, albumina, creatinina, hematócrito hemoglobina e ácido metilmalônico) nos períodos: pré-operatório, 1, 2,3 e 6 meses.*

	B12 Pré-operatório	B12 1 mês	B12 2 meses	B12 3 meses	B12 6 meses
Peso (kg)	0,07	-0,05	-0,18	-0,08	0,06
Albumina (g/dL)	0,41**	0,27	0,16	0,03	-0,10
Creatinina (mg/dL)	0,14	-0,17	0,11	-0,01	-0,06
Hematócrito (%)	0,21	0,15	-0,01	-0,24	0,14
Hemoglobina (g/dL)	0,18	0,01	0,07	-0,10	0,21
Ácido metilmalônico (µmol/L)	-	-	-	-	-0,03

*teste de correlação de Pearson

** P < 0,05

Tabela 4- Correlação da vitamina B12 pré-operatória com a vitamina no pós-operatório, nos períodos: 1, 2,3 e 6 meses.*

	B12 1 mês	B12 2 meses	B12 3 meses	B12 6 meses
B12 Pré-operatório	0,377**	0,213	0,305**	0,181

*teste de correlação de Pearson

** P < 0,05

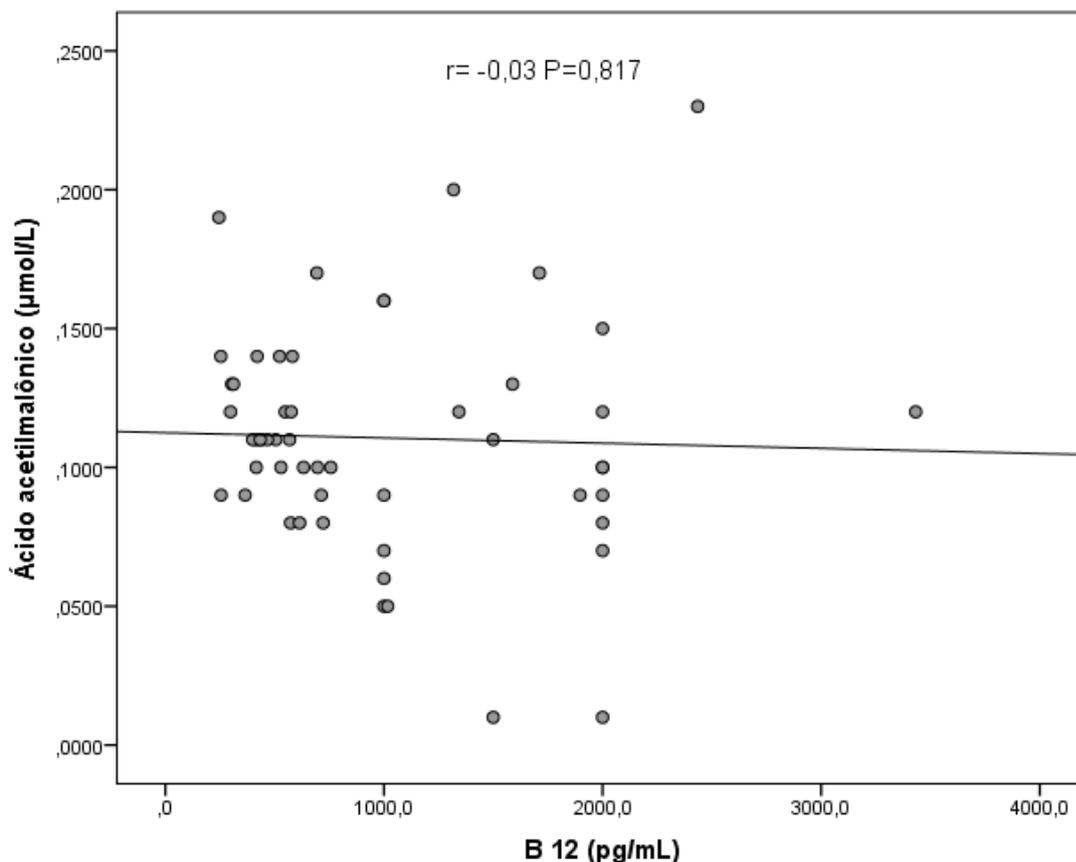


Gráfico 1- Correlação dos níveis séricos de vitamina B12 com os níveis séricos de ácido metilmalônico

Os níveis séricos de vitamina B12 no período pré-operatório e 1 mês após a cirurgia foram semelhantes ($P= 0,477$ e $P=0,791$, respectivamente). No entanto, após o início da reposição vitamínica (1mês) os níveis séricos de vitamina B12 no grupo oral foram superiores aos níveis séricos de vitamina B12 no grupo injetável ($P<0,001$) (tabela 5 e gráfico 2).

Tabela 5- Comparação da vitamina B12 via oral versus injetável nos períodos: pré-operatório, 1, 2, 3 e 6 meses*

	Oral	Injetável	P
B12 pré-operatória	454,1± 190,3	419,2 ± 164,2	0,477
B12 1 mês	689,4 ±245,5	712,9± 369,7	0,791
B12 2 meses	1418,2 ±621,4	555,8±203,9	< 0,001
B12 3 meses	1464,1±536,7	511,5 ± 276,5	<0,001
B12 6 meses	1484,5±563,5	633,4±587,4	<0,001

*teste T Student

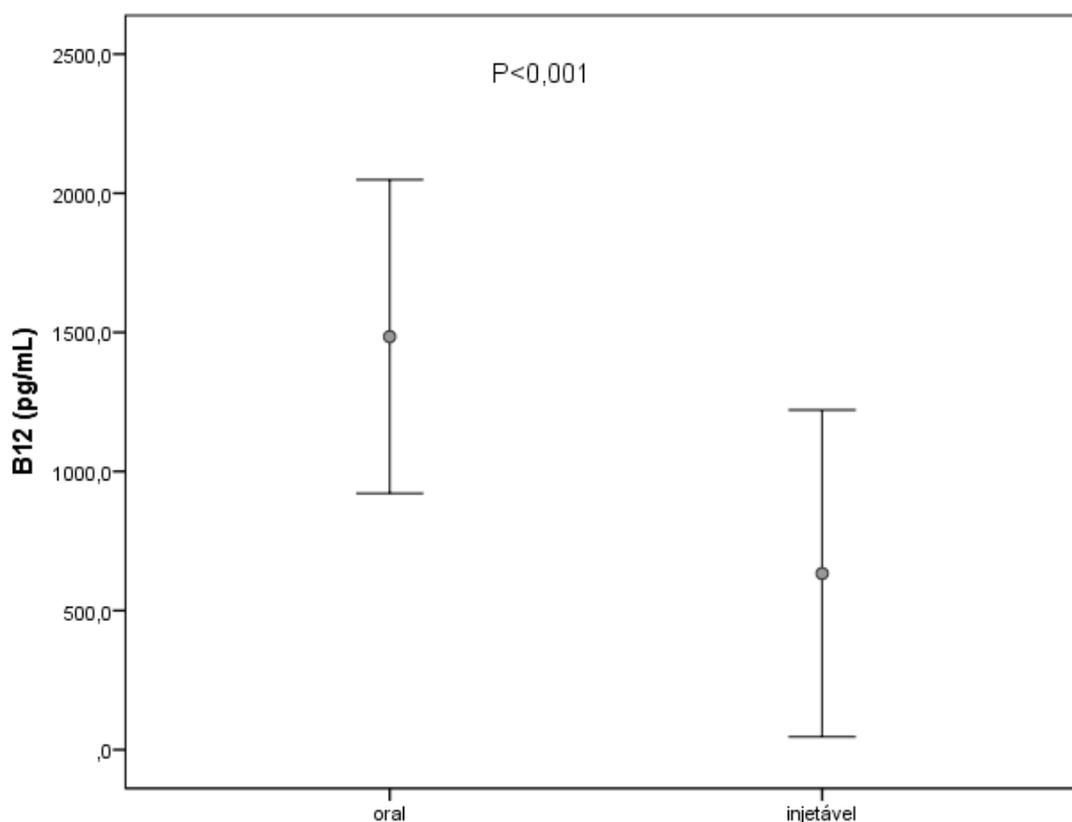


Gráfico 2- Comparação da vitamina B12 via oral versus injetável, em 6 meses.

Os níveis séricos de ácido metilmalônico estiveram dentro dos valores de referência (0,08 a 0,56) em todos os pacientes. Embora a variação tenha sido maior no grupo que utilizou a vitamina por via oral, não houve diferença estatisticamente significativa quando comparada com os pacientes que fizeram uso injetável da vitamina (gráfico 3).

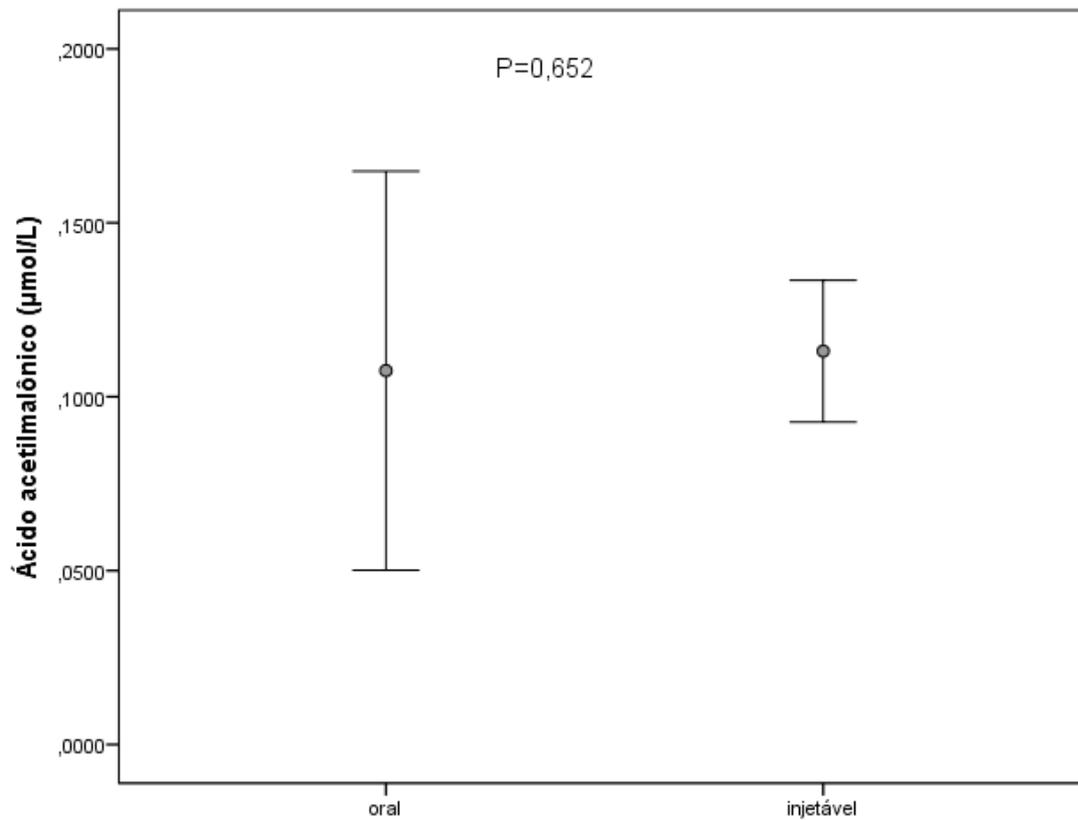


Gráfico3- Comparação do ácido metilmalônico sérico nos grupos B12 oral e B12 injetável

8. DISCUSSÃO

A discussão sobre a forma de reposição de vitamina B12 não é recente. Em 1968, um estudo pioneiro conduzido por Berlin et al. (34), na Suécia, acompanhou 64 pacientes portadores de anemia perniciosa, por mais de 5 anos. Os pacientes recebiam doses diárias de 500 a 1000 µg de vitamina B12 por via oral; a conclusão do estudo foi de que os níveis séricos de vitamina B12 estiveram dentro dos valores de referência em todos os casos. Em 1998, Kuzminski et al. (35) publicou um estudo randomizado avaliando 33 pacientes com deficiência de vitamina B12. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos homogêneos e acompanhados por um período de 4 meses. Um grupo recebeu 2000 µg de cianocobalamina via oral e outro grupo recebeu cianocobalamina intramuscular (1000 µg) nos dias 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 e 90. A dosagem sérica de vitamina B12 bem como a dosagem de ácido metilmalônico, entre outros parâmetros, foram determinados antes de iniciar a reposição e após 1, 2 e 4 meses. Os níveis séricos de vitamina foram significativamente maiores nos pacientes que utilizaram a vitamina por via oral em 2 meses (643 ± 328 versus 306 ± 118 pg/mL, $P < 0,001$) e em 4 meses (1.005 ± 595 versus 325 ± 165 pg/mL). Não houve diferença significativa nos 2 grupos em relação ao valor sérico do AMM, exceto em 4 meses, quando o valor foi mais alto em quem fazia uso da reposição injetável ($P < 0,05$). É importante salientar que neste estudo 7 pacientes tinham o diagnóstico de anemia perniciosa (deficiência do fator intrínseco), 4 pacientes tinham história de ressecções gástricas ou ileais e 14 pacientes tinham gastrite crônica atrófica (que pode causar deficiência de fator intrínseco). Em outro estudo randomizado publicado em 2003 por Bolaman et al. (36) comparou a reposição de vitamina B12 por via oral versus injetável em 60 pacientes com anemia megaloblástica. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos; um grupo utilizou a vitamina via oral ($n=26$) administrada da seguinte forma: 1000 µg diários por 10 dias; após, 1000 µg 1x/semana até 4 semanas, mantendo a reposição 1x/mês. Destes pacientes, 8 foram diagnosticados com anemia perniciosa. O grupo que fez a reposição injetável ($n=34$) utilizou a mesma dosagem e o mesmo esquema terapêutico. Após 3 meses, o valor sérico da vitamina B12 estava normal em ambos os grupos e não houve diferença estatística quando

comparados. Em 2012, Saraswathy et al. (37) publicou um estudo randomizado com 60 pacientes, divididos em 2 grupos: reposição de vitamina B12 injetável (n=30) versus vitamina B12 via oral (n=30). Desta amostra, 13 pacientes apresentavam deficiência de fator intrínseco e 2 pacientes com história de ressecção ileal, distribuídos de forma homogênea entre os grupos. A vitamina via oral foi prescrita na dose de 1000 µg/dia por 3 meses. O grupo que recebeu a forma injetável usou 1000 µg/dia por 10 dias e após uma aplicação por semana até completar o período de 3 meses. O desfecho analisado foi a normalização dos níveis séricos de vitamina B12 (≥ 200 pg/mL) aos 3 meses. Ao final deste período, 27 pacientes do grupo injetável e 20 pacientes do grupo oral atingiram os valores normais, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Em 2018, Vidal-Alaball et al. (38) publicou uma revisão sistemática identificando apenas três estudos randomizados (supracitados), comparando o uso de vitamina B12 oral com o uso injetável. Nota-se que nestes estudos a predominância da amostra foi de pacientes com doenças clínicas, mas que de alguma forma, podem simular os efeitos do *bypass* gástrico, sobretudo naqueles pacientes em que há deficiência de produção do fator intrínseco.

Existem poucos estudos, comparando o uso de vitamina B12 por via oral com a via injetável, no pós operatório de *bypass* gástrico. Em 2011, Kim et al. (39) publicou o resultado de um estudo prospectivo (NCT00699478) em pacientes submetidos à gastrectomia total por câncer gástrico. Embora a amostra não fosse constituída de pacientes com obesidade, a configuração anatômica e as alterações fisiológicas provocadas pela cirurgia são muito semelhantes às do *bypass* gástrico. Todos os pacientes apresentavam níveis séricos baixos de vitamina B12 (<200 pg/mL), e foram divididos em 2 grupos: um grupo recebeu a suplementação de vitamina B12 por via oral (n=30) na dose de 1500 µg/dia por 3 meses; outro grupo controle (n=30) recebeu a suplementação da vitamina B12 injetável IM (1000 µg/semana por 5 semanas e após 1000 µg/mês). Além dos parâmetros laboratoriais também foram avaliados os sintomas de deficiência da vitamina. Houve normalização dos níveis séricos de vitamina B12 em ambos os grupos nos períodos analisados (1,2 e 3 meses) e a média dos níveis séricos de vitamina B12 no grupo que fez uso por via oral permaneceu mais elevada após os 3 meses ($810,3 \pm 371$ versus $521 \pm 211,0$). Ao final do estudo todos os pacientes haviam apresentado

melhora ou normalização dos sintomas prévios ocasionados pela deficiência de vitamina B12.

Em 2016 a Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica publicou uma diretriz específica sobre a deficiência de micronutrientes no pós-operatório de cirurgia bariátrica bem como as recomendações sobre as formas de reposição e manutenção vitamínica (29). Nesta diretriz recomenda-se a suplementação de vitamina B12 oral na dose de 350-500µg/dia ou parenteral (IM) na dose de 1000 µg/ mês em todos os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Em 2013 a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos juntamente com a Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica já haviam publicado uma diretriz alertando que a suplementação oral de vitamina B12 na dose de 1000 µg/dia ou mais poderia ser recomendada para a manutenção dos níveis séricos de vitamina B12 (40).

Com efeito, o aumento da incidência de obesidade e o conseqüente aumento das indicações de cirurgia bariátrica e a necessidade de reposição constante e vitalícia da vitamina B12 (41) tornam o tema assaz relevante. Em 2017, Smelt et al. (5) publicou uma revisão sistemática com diferentes regimes de suplementação da vitamina B12 em pós-operatório de cirurgia bariátrica. Foram incluídos 10 estudos nesta revisão e apenas 1 estudo era randomizado; os demais estudos eram de coorte (4 prospectivos e 5 retrospectivos). Pela heterogeneidade das populações estudadas, pelo tamanho amostral pequeno e a falta de padronização das formas de suplementação da vitamina não foi possível conduzir uma metanálise. Em nenhum estudo houve a comparação da suplementação via oral com a suplementação IM, bem como a dosagem de marcadores específicos como AMM. Entretanto, grande parte destes estudos compararam o uso de vitamina B12 via oral em doses que variam de 350-600 µg com suplementos multivitamínicos nos quais a dosagem de vitamina B12 é muito pequena (dose máxima de 12,5 µg). O uso injetável, nestes estudos, foi indicado como suplementação adicional em casos de deficiências muito acentuadas (B12 sérica < 200 pg/mL), variando de 1000 µg IM a cada 2 ou 3 meses (42–44). A conclusão desta revisão sistemática é de que não há consenso sobre a suplementação ideal de vitamina B12, mas que a suplementação por via oral em doses elevadas (> 350 µg/dia) pode substituir o uso injetável.

Em 2018, Schijns et al. (45) publicou o único estudo randomizado e controlado comparando a suplementação de vitamina B12 via oral com a via intramuscular, em pós-operatório de *bypass* gástrico. Todos os participantes tinham os níveis de vitamina B12 < 200 pmol/L). Foram selecionados 50 pacientes randomizados em 2 grupos (randomização em blocos de 10): um grupo recebeu a suplementação intramuscular (hidroxicobalamina) com uma dose de ataque de 2000 µg seguida por 1000 µg a cada 2 meses, até completar 6 meses; outro grupo recebeu 1000 µg/dia de metilcobalamina via oral, por 6 meses. Foram analisados os níveis séricos de vitamina B12 a cada 2 meses e os níveis séricos de AMM, antes de iniciar o tratamento e após 6 meses. Após 6 meses, todos os pacientes apresentavam níveis normais de vitamina B12, sem diferença estatisticamente significativa em relação à média dos valores séricos de vitamina, em cada um dos períodos analisados. Os níveis séricos de AMM diminuíram significativamente ($P < 0,001$) em relação aos níveis basais; e não houve diferença entre o grupo B12 IM e o grupo B12 via oral em 6 meses ($P = 0,53$). Encontramos resultados semelhantes no nosso estudo, embora a constituição da nossa amostra seja diferente bem como as doses e os esquemas terapêuticos. Neste estudo, todos os pacientes apresentavam deficiência de vitamina B12 antes de iniciar o tratamento, ao contrário do nosso estudo em que os pacientes apresentavam níveis séricos normais de vitamina. Além disso a composição da vitamina B12 administrada neste estudo foi diferente da prescrita aos nossos pacientes, embora as formas coenzimáticas da vitamina B12 (metilcobalamina e adenosilcobalamina) não sejam superiores à cianocobalamina ou à hidroxilcobalamina (46).

Embora os estudos supracitados apresentem metodologia diferente da aplicada em nosso estudo, os resultados foram semelhantes aos nossos. Os níveis séricos de vitamina B12 em pacientes que utilizaram a vitamina por via oral em relação aos níveis séricos dos pacientes que fizeram a reposição injetável foram semelhantes, não havendo diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, nosso estudo apontou diferença entre os grupos oral versus injetável, com valores mais elevados de vitamina B12 no grupo que fez reposição por via oral ($P < 0,001$); salienta-se que em ambos os grupos, os níveis de vitamina B12 bem como os níveis de ácido metilmalônico estiveram dentro dos valores de referência. Provavelmente esta diferença seja atribuída ao período em que a amostra de sangue foi coletada

para análise. Nos pacientes que fazem a reposição por via injetável, a coleta de sangue é feita após uma semana da aplicação da vitamina B12, ao passo que na forma oral a suplementação não foi interrompida. Nossa amostra foi constituída de pacientes com níveis normais de vitamina B12 antes de iniciar a suplementação, ao contrário de grande parte dos estudos identificados em que os pacientes apresentavam deficiência da vitamina. Com efeito, o uso da vitamina B12 por via oral pode ser efetiva tanto para o tratamento da deficiência da vitamina B12 quanto para a manutenção dos seus níveis séricos.

Apesar do AMM sérico ser considerado o melhor marcador para avaliação da deficiência de vitamina B12 (45), devido ao seu alto custo, seu uso clínico torna-se limitado. No nosso estudo a dosagem do AMM foi realizada em apenas um momento, aos 6 meses de pós-operatório. Todos os pacientes apresentaram níveis normais de AMM, embora não tenha sido possível correlacionar os níveis de vitamina B12 com os níveis de AMM ($r = -0,03$ e $P = 0,817$). Espera-se uma relação inversamente proporcional da vitamina B12 em relação ao AMM (47,48), entretanto 15-30% dos pacientes com níveis séricos elevados de vitamina B12 apresentam níveis elevados de AMM, o que poderia justificar, em parte, a não linearidade encontrada no nosso estudo. As concentrações séricas de AMM podem estar elevadas, independentemente das concentrações séricas de vitamina B12, em caucasianos (sobretudo judeus), em pacientes acima de 50 anos, pacientes com insuficiência renal, pacientes com reposição concomitante de ácido fólico e polimorfismos genéticos(49). A amostra populacional do nosso estudo foi constituída quase exclusivamente por caucasianos abaixo de 50 anos. Nenhum paciente apresentava insuficiência renal. Apesar de todos os nossos pacientes usarem polivitamínicos contendo ácido fólico no pós-operatório, a partir de 1 mês, não foi incluída no estudo a análise desta vitamina.

Não encontramos correlação da vitamina B12 com o peso, creatinina, hematócrito e hemoglobina. Em todos os períodos avaliados os exames laboratoriais estiveram dentro dos valores de referência em todos os pacientes. A albumina apresentou correlação com os níveis pré-operatórios de vitamina B12 (correlação de Pearson 0,41 e $p < 0,05$). A albumina parece ser um fator determinante para a deficiência de vitamina B12; a cada aumento de 1 grama nos níveis séricos de albumina, o risco de deficiência de vitamina B12 reduz em 58 % (95% IC 48-67)(50). A associação da albumina com a massa muscular está bem estabelecida;

da mesma forma a deficiência de vitamina B12 pode estar associada à sarcopenia, estabelecendo uma relação direta da albumina com os níveis séricos de vitamina B12 (51). Provavelmente a falta de associação entre a albumina e os níveis séricos de vitamina B12 nos demais períodos se deve à reposição artificial da vitamina, haja vista que os níveis séricos de albumina permaneceram dentro dos valores de referência em todos os pacientes. Tanto a albumina quanto a creatinina são fatores preditores independentes dos níveis séricos de transcobalamina I (transportadora sérica de vitamina B12), apontando que tanto a desnutrição quanto a perda de função renal podem afetar os níveis séricos de vitamina B12 (52,53).

Os níveis séricos de vitamina B12 no pré-operatório não apresentaram correlação com os níveis séricos após o início da suplementação vitamínica, exceto no 3º mês. Isto indica que pacientes que possuem níveis séricos mais elevados de vitamina B12 no pré-operatório não necessariamente permanecerão mais elevados no pós-operatório, mesmo fazendo uso de suplementação vitamínica.

9. CONCLUSÕES

Apesar do *bypass* gástrico interferir na absorção de vitamina B12, a suplementação vitamínica por via oral se mostrou tão efetiva quanto à IM, podendo ser uma alternativa factível à suplementação injetável. Mesmo com as alterações provocadas pela cirurgia, de 1-5% da vitamina B12 ingerida pode ser absorvida no íleo terminal por difusão passiva, sendo possível a suplementação de vitamina B12 por via oral, em doses mais elevadas.

Identificamos no nosso estudo que tantos os valores séricos de vitamina B12 quanto a dosagem sérica de ácido metilmalônico, estiveram normais nos períodos avaliados em ambo os grupos. Espera-se que quanto maior a deficiência de vitamina B12 mais elevados sejam os níveis de AMM; no entanto, no nosso estudo não identificamos esta correlação direta.

Não houve correlação dos níveis séricos de vitamina B12 com a idade, sexo, IMC; também não houve correlação com as variáveis laboratoriais (hematócrito, hemoglobina, albumina e creatinina). Também não houve correlação dos níveis séricos de vitamina B12 no pré-operatório com os níveis séricos avaliados no pós-operatório, indicando que os níveis mais elevados de vitamina B12 no pré-operatório não necessariamente permanecerão mais elevados no pós-operatório.

Utilizamos no nosso estudo a suplementação de vitamina B12 com doses mais elevadas em relação aos estudos anteriores. Provavelmente possamos fazer a suplementação com doses menores diárias ou, até mesmo, em doses intervaladas (a cada 2 ou 3 dias, por exemplo). Entretanto são necessários mais estudos para que possamos elucidar esta hipótese.

10. REFERÊNCIAS

1. Fouse T, Schauer P. The Socioeconomic Impact of Morbid Obesity and Factors Affecting Access to Obesity Surgery. *Surg Clin North Am*. 2016;96(4):669–79.
2. Kral JG, Näslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;3(8):574–83. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ncpendmet0563>
3. Segal A, Fandiño J. Indicações e contra-indicações para realização das operações bariátricas. *Rev Bras Psiquiatr*. 2002;24(Supl III):68–72.
4. Marcotte E, Chand B. Management and Prevention of Surgical and Nutritional Complications After Bariatric Surgery. *Surg Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;96(4):843–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.03.006>
5. Smelt HJM, Pouwels S, Smulders JF. Different Supplementation Regimes to Treat Perioperative Vitamin B12 Deficiencies in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obesity Surgery*. 2017.
6. Majumder S, Soriano J, Louie Cruz A, Dasanu CA. Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: Preventive strategies and key recommendations. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(6):1013–9.
7. Butler CC. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* [Internet]. 2006;23(3):279–85. Available from: <https://academic.oup.com/fampra/article-lookup/doi/10.1093/fampra/cml008>
8. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, et al. Comparing the Efficacy and Tolerability of a New Daily Oral Vitamin B12 Formulation and Intermittent Intramuscular Vitamin B12 in Normalizing Low Cobalamin Levels: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study. *Clin Ther* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;33(3):358–371.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.03.003>
9. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635–

- 43.
10. VIGITEL BRASIL 2017- Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico- Ministério da Saúde. 2018.
 11. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 5]. Available from: <http://www.endocrino.or.br>
 12. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41574-019-0176-8>
 13. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 7]. Available from: <http://www.sbcbm.org.br/wordpress/>
 14. Flegal KM, Kit BK, Orpana H. Association of All-Cause Mortality. 2013;309(1):71–82.
 15. Consultation WHO. OBESITY : PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC Report of a. 2000;
 16. Vu L, Fellow C, Surgery B. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Surgical interventions for obesity and metabolic disease Consultant Bariatric Surgeon , Director Weight Wise Bariatric. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;27(2):239–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2012.12.001>
 17. Celio AC, Pories WJ. A History of Bariatric Surgery: The Maturation of a Medical Discipline. *Surg Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;96(4):655–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.03.001>
 18. Mourgues C. Socio-economics status and metabolic syndrome : A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13:1805–12.
 19. Khosravi-largani M, Nojomi M, Aghili R, Otaghvar HA, Tanha K. Evaluation of all Types of Metabolic Bariatric Surgery and its Consequences : a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Surgery*; 2019;651–90.
 20. Kini S, Herron DM, Yanagisawa RT. Bariatric Surgery for Morbid Obesity-A Cure for Metabolic Syndrome? *Med Clin North Am*. 2007;91(6):1255–71.
 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 e Med Lab* [Internet]. 2005;323–34. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442005000500007&lang=pt

22. Green R. Review Article Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood J.* 2017;129(19):2603–12.
23. Langan RC, Goodbred AJ, Luke S, Residency M. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2017;
24. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2011;83(12):1425–30.
25. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2015;15(2):145–50.
26. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci [Internet].* 2019;20(4):867. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30781581><http://www.mdpi.com/1422-0067/20/4/867>
27. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab. Nutrition & Metabolism;* 2017;14(1):1–12.
28. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician [Internet].* 2014;67(5):979–986+993. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g5226>
29. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis [Internet].* Elsevier Inc.; 2016;1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2016.12.018>
30. Kornerup LS, Hvas CL, Abild CB, Richelsen B, Nexø E. Early changes in vitamin B12 uptake and biomarker status following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Clin Nutr [Internet].* Elsevier Ltd; 2018;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.007>
31. Walraven C Van, Austin P, Naylor CD. Vitamin B 12 injections versus oral supplements. *Can Fam Physician.* 2001;47:79–86.
32. Vidal-Alaball J, Butler CC, Potter CC. Comparing costs of intramuscular and oral vitamin B12 administration in primary care: A cost-minimization analysis. *Eur J Gen Pract.* 2006;12(4):169–73.
33. Smelt HJM, Pouwels S, Said M, Berghuis KA, Boer AK, Smulders JF.

- Comparison Between Different Intramuscular Vitamin B12 Supplementation Regimes: a Retrospective Matched Cohort Study. *Obes Surg* [Internet]. *Obesity Surgery*; 2016;26(12):2873–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2207-z>
34. Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral Treatment of Pernicious Anemia with High Doses of Vitamin B12 Without Intrinsic Factor. *J Intern Med*. 1968;184(1–6):247–58.
 35. Kuzminski BAM, Giacco EJ Del, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin. *Blood J*. 2019;92(4):1191–8.
 36. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study. *Clin Ther*. 2003;
 37. Saraswathy AR, Dutta A, Simon EG, Chacko A. Sa1100 Randomized Open Label Trial Comparing Efficacy of Oral Versus Intramuscular Vitamin B12 Supplementation for Treatment of Vitamin B12 Deficiency. *Gastroenterology* [Internet]. *AGA*; 2015;142(5):S-216. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(12\)60808-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(12)60808-7)
 38. Vidal-Alaball J, Song Y, Liu TH, Qin LL, Li L, Wang H. Oral vitamin B 12 versus intramuscular vitamin B 12 for vitamin B 12 deficiency . *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(3).
 39. Kim H II, Hyung WJ, Song KJ, Choi SH, Kim CB, Noh SH. Oral vitamin B12 replacement: An effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3711–7.
 40. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society . *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(2):159–91.
 41. Antoniewicz A, Kalinowski P, Kotulecka KJ, Kocoń P, Paluszkiewicz R, Remiszewski P, et al. Nutritional Deficiencies in Patients after Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy during 12-Month Follow-Up. *Obes Surg* [Internet]. 2019; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11695->

019-03985-3

42. Aasheim ET, Johnson LK, Hofsø D, Bøhmer T, Hjelmesæth J. Vitamin status after gastric bypass and lifestyle intervention: A comparative prospective study. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;8(2):169–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2011.01.038>
43. Dogan K, Aarts EO, Koehestanie P, Betzel B, Ploeger N, De Boer H, et al. Optimization of vitamin supplementation after Roux-en-Y gastric bypass surgery can lower postoperative deficiencies: A randomized controlled trial. *Med (United States)*. 2014;93(25):1–9.
44. Homan J, Schijns W, Aarts EO, Van Laarhoven CJHM, Janssen IMC, Berends FJ. An optimized multivitamin supplement lowers the number of vitamin and mineral deficiencies three years after Roux-en-Y gastric bypass: A cohort study. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. Elsevier; 2016;12(3):659–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.010>
45. Schijns W, Homan J, Van Der Meer L, Janssen IM, Van Laarhoven CJ, Berends FJ, et al. Efficacy of oral compared with intramuscular Vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(1):6–12.
46. Obeid R, Fedosov SN, Nexø E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2015;1364–72.
47. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons 1 – 3. *Am J Clin Nutr*. 2003;
48. Dullemeijer C, Souverein O. Systematic review with dose-response meta-analyses between vitamin B-12 intake and European Micronutrient Recommendations Aligned's prioritized biomarkers of vitamin B-12 including randomized trials and observational studies in adults and elderly persons. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2013;390–402. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/content/97/2/390.short>
49. Ganji V, Kafai MR. Population reference values for serum methylmalonic acid concentrations and its relationship with age, sex, race-ethnicity, supplement use, kidney function and serum vitamin B12 in the post-folic acid fortification period. *Nutrients*. 2018;10(1).

50. Margalit I. Vitamin B12 Deficiency and the Role of Gender : A Cross-Sectional Study of a Large Cohort. *Ann Nutr Metab.* 2018;265–71.
51. Ates E, Soysal P, Ekrem A, Dokuzlar O, Emre S, Turan A. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. *Exp Gerontol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;95:136–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2017.05.017>
52. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting ± clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haem.* 2001;
53. McMahon GM, Hwang S, Tanner RM, Jacques PF, Selhub J, Muntner P, et al. The association between vitamin B12 , albuminuria and reduced kidney function : an observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2015;1–8.

APÊNDICE I

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Dados pré-operatórios:

Nome: _____

No do prontuário: _____

Idade: _____ Peso _____ IMC _____ Altura _____ Sexo _____ Cor _____

I. Dados trans-operatórios:

Data da Cirurgia: ____/____/____

Dimensão da alça biliopancreática utilizado no *bypass*:

II. Dados pós-operatórios:

	Pré-op	30 dias	2 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Peso							
Vitamina B12							
Creatinina							
Albumina							
Hemograma							
Ht							
Hb							
VCM							
Citoneurin	VO () IM ()						

Ácido Metilmalônico (6 meses) _____

APÊNDICE II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PARTICIPAÇÃO DE ADULTOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: “COMPARAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 ADMINISTRADA VIA ORAL COM A VIA INTRAMUSCULAR EM PACIENTES COM OBESIDADE SUBMETIDOS AO BYPASS GÁSTRICO”

NOME DO VOLUNTÁRIO:

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico sobre reposição de vitamina B12 no pós-operatório de cirurgia da obesidade. O nome deste estudo é “Comparação da Suplementação de Vitamina B12 Administrada Via Oral com a Via Intramuscular em Pacientes com Obesidade Submetidos ao Bypass Gástrico”.

A cirurgia que você fez altera a absorção da vitamina B12, que é muito importante para o funcionamento do sistema nervoso e para a formação das células vermelhas do sangue. A pessoa que não usa a vitamina B12 após a cirurgia pode ter problemas graves como anemia, perda de memória, depressão, problemas musculares (podendo apresentar dificuldades até para caminhar); O uso da vitamina B12 é **obrigatório** para todas as pessoas depois da cirurgia e deve ser usada para sempre. Existem várias formas de se utilizar a vitamina B12; ela pode ser feita como uma injeção no músculo ou comprimido que pode ser tomado ou colocado debaixo da língua; pode ser usada também na forma de gotas que são colocadas debaixo da língua. O objetivo deste estudo é comparar a vitamina B12 feita no músculo com a vitamina B12 tomada na forma de comprimido. A ideia deste estudo surgiu porque muitas pessoas relatam dor e desconforto quando aplicam a injeção e às vezes até param de usar a vitamina. As duas formas de se utilizar a vitamina são seguras. A reposição da vitamina normalmente se inicia após 30 dias da cirurgia.

A proposta deste estudo é que você tome um comprimido de vitamina do complexo B, chamada de Citoneurin® 5000UI, todos os dias (poderá ser aumentado ou diminuído o número de comprimidos conforme a dosagem no sangue). A vitamina B12 será medida no sangue, através dos exames que você deverá fazer e trazer em cada consulta depois da cirurgia. Este estudo não muda o número de consultas que você deverá fazer e nem o número de exames (os exames e as consultas fazem parte da rotina do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da PUCRS. Os períodos que nós vamos avaliar a quantidade vitamina B12 no sangue serão: antes da cirurgia e depois da cirurgia (1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses), que são os mesmos períodos que você deverá consultar. Portanto, o estudo não altera em nada seu tratamento, ele apenas investiga a quantidade de vitamina B12 em pessoas que usam comprimidos de vitamina B12 e

compara com pessoas que fazem o uso da vitamina na forma de injeção. O suplemento de vitamina B12 e as outras vitaminas que devem ser usadas depois da cirurgia não serão fornecidas pelos pesquisadores, por isso você terá que comprar a vitamina.

A sua participação é absolutamente voluntária e anônima e nada afetará em seu tratamento. A qualquer momento você pode desistir de participar devendo ser informada a equipe coordenadora a fim de interromper sua participação. Isso não implicará em qualquer prejuízo em seu tratamento.

BENEFÍCIOS

Com este estudo poderemos mudar a forma de receitar a vitamina B12. Atualmente a vitamina B12 é receitada na forma de injeção no músculo, que pode gerar dor e desconforto; dependendo do resultado deste estudo poderemos receitar a vitamina na forma de comprimido, trazendo mais conforto para os pacientes.

RISCOS

A ingestão do comprimido, assim como qualquer comprimido que é ingerido depois da cirurgia, pode trazer algum desconforto como náusea ou vômito (muito raro). Não há relato de intoxicação com vitamina B12.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTRADOS

Além da equipe coordenadora do estudo, seus dados poderão ser consultados pela equipe de pesquisadores envolvidos, sempre garantindo a confidencialidade de seus dados do estudo de acordo com a legislação brasileira em vigor. Você terá direito a solicitar informações sobre dados do estudo que serão mantidos pelo médico coordenador do estudo e pelas entidades promotoras do mesmo.

CUSTOS

Não haverá qualquer custo, forma de pagamento e nem ressarcimento pela sua participação neste estudo.

GARANTIAS DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Nesse caso, entre em contato com a equipe médica nos telefones 33205002. Se você tiver perguntas ou qualquer dúvida com relação aos seus direitos como participante deste estudo clínico, também poderá fazer contato o Comitê de Ética em Pesquisa PUCRS pelo telefone (51) 3320-3000 ramal 3345, horário 08:00 às 12:00h e 13:35 às 17:00h. Endereço: Avenida Ipiranga, 6681– Prédio 40, sala 505 CEP 90619-900. Assim como entrar em contato com os pesquisadores responsáveis pela pesquisa: Alexandre Padoin no celular (51)996782058 ou Rafael Jacques Ramos no celular (51) 99162-0347, ou pelo endereço: Avenida Ipiranga, 6690, Centro Clínico da PUCRS, conjunto 302.

DECLARAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas, e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo. Entendo que não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo. Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

ASSINATURA DO PACIENTE

____/____/____
dia / mês/ ano

(Nome do Paciente letra de forma)

Eu, abaixo assinado, expliquei os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento

____/____/____
dia/mês/ano

ANEXO I

CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA DA PUCRS



SIPESQ

Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 8121

Porto Alegre, 10 de julho de 2017.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "COMPARAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 ADMINISTRADA VIA ORAL COM A VIA INTRAMUSCULAR EM PACIENTES COM OBESIDADE SUBMETIDOS AO BYPASS GÁSTRICO". Este projeto necessita da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA

ANEXO II

CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 ADMINISTRADA VIA ORAL COM A VIA INTRAMUSCULAR EM PACIENTES COM OBESIDADE SUBMETIDOS AO BYPASS GÁSTRICO

Pesquisador: Alexandre Vontobel Padoin

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 71581317.1.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.230.709

Apresentação do Projeto:

COMPARAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 ADMINISTRADA VIA ORAL COM A VIA INTRAMUSCULAR EM PACIENTES COM OBESIDADE SUBMETIDOS AO BYPASS GÁSTRICO

Pesquisador Responsável: Alexandre Vontobel Padoin

Trata-se de Estudo de caso-controle prospectivo, com controle histórico, comparando 2 grupos de pacientes quanto a via de administração de vitamina B12 (injetável versus via oral). Serão avaliados os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (bypass gástrico) no Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital São Lucas da PUCRS). Os dados demográficos serão coletados do prontuário.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar duas formas de suplementação vitamínica (via oral ou via injetável) no pós operatório de bypass gástrico, no período de 12 meses.

Objetivo Secundário:

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puccs.br

Continuação do Parecer: 2.230.709

- Verificar se há associação com reposição de vitamina B12 com variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais;
- Verificar se há associação do nível sérico pré-operatório de vitamina B12 com os níveis séricos no pós-operatório;- Testar a dose terapêutica para a manutenção dos níveis séricos de vitamina B12 acima de 400 pg/ml.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores, o risco que o paciente terá é de não ter boa resposta com a via oral e necessitar fazer uso de vitamina B12 injetável como muitos já fazem.

O benefício esperado é uma melhora na qualidade de vida dos pacientes operados, que talvez possam substituir uma suplementação vitamínica injetável por um comprimido utilizado por via oral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de caso-controle prospectivo, com controle histórico.

Prospectivamente, os pacientes poderão optar pelo uso injetável ou via oral da vitamina B12. Os pacientes que optarem pela via oral farão uso de um comprimido ao dia, contínuo.

Critério de Inclusão:

- Pacientes que realizaram a Cirurgia no HSL/ PUCRS e que consentiram em participar da pesquisa;-
- Pacientes que completaram no mínimo 12 meses de acompanhamento;-
- Pacientes que não tenham restrição de ingestão de proteína animal;-
- Idade de 20 a 50 anos;-
- Nível sérico basal de vitamina B12 400 pg/ml-
- Pacientes com creatinina sérica < 2 mg/dl.

O acompanhamento e os exames são realizados de rotina, dentro do protocolo do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da PUCRS, não havendo nenhuma modificação quanto a solicitação de exames ou consultas devido a pesquisa.

O grupo controle será retrospectivo e incluirá pacientes já operados e que fizeram uso de Citoneurim® 5000 UI na forma injetável, aplicada mensalmente. Todos os dados do grupo controle serão coletados de prontuários e de banco de dados gerados pela pesquisa "Avaliação retrospectiva e prospectiva da cirurgia bariátrica no Brasil", cujo Protocolo Clínico, versão 1.0 de 25 de abril de 2011 e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 25 de abril de 2011 foram apreciados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS - OF.CEP-863/11. Todos os pacientes deste grupo assinaram o termo de consentimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados e estão adequadamente redigidos e assinados.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.230.709

Recomendações:

Sugere-se a revisão do número amostral - 56 e não 54 pacientes (considerando 28 em cada grupo de acordo com o cálculo apresentado)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_945813.pdf	11/07/2017 17:03:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoB12revis6.pdf	11/07/2017 17:02:56	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
Outros	cpc.pdf	11/07/2017 17:01:03	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
Outros	LATTES.pdf	11/07/2017 16:59:51	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
Outros	CartaComissaoCientifica_1499698578663.pdf	11/07/2017 16:59:06	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
Outros	DocumentoUnificado_1499698578663.pdf	11/07/2017 16:58:46	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartaapresentaoprojetochefe.pdf	11/07/2017 16:56:29	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termocompromisso.pdf	11/07/2017 16:55:07	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoConsentimento.pdf	11/07/2017 16:54:50	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	11/07/2017 16:54:14	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	11/07/2017 16:50:43	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.230.709

Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	11/07/2017 16:47:57	Alexandre Vontobel Padoin	Aceito
----------------	--------------------------	------------------------	------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 21 de Agosto de 2017

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

ANEXO III

ARTIGO COMPLETO

Vitamin B12 supplementation via oral and intramuscular routes in obese gastric bypass patients

Running title: Vitamin B12 supplementation after gastric bypass

Rafael Jacques Ramos, MD, MsC,a,b Cláudio Corá Mottin, MD, PhD,a,b Leticia Biscaino Alves, MD, PhD,a Carolina Mattana Mulazzani,c Alexandre Vontobel Padoin, MD, PhDa,b

a Center for Obesity and Metabolic Syndrome (COM), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Hospital São Lucas, Porto Alegre, RS, Brazil.

b PUCRS, Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Porto Alegre, RS, Brazil.

c PUCRS, School of Medicine, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author

Rafael Jacques Ramos

Centro Clínico, PUCRS

Av. Ipiranga, 6690/302

90610-000 - Porto Alegre, RS

Brazil

rjramos@terra.com.br

Phone: +55-51-99162-0347

Ethics: This research was approved by the institutional research ethics committee (case 2.230.709) and registered with the Ministry of Health (Plataforma Brasil) (number 71581317.1.0000.5336). All patients provided written informed consent to participate.

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Conflict of interest: The authors have no trade association and no conflict of interest to publish this article.

Data statement: All relevant data are within the paper

Vitamin B12 supplementation orally and intramuscularly in people with obesity undergoing gastric bypass

ABSTRACT

Background: Although bariatric surgery can facilitate weight loss and improve many diseases, it impairs the absorption of many vitamins and micronutrients. Vitamin B12 is important for these patients and should be controlled and supplemented postoperatively.

Objectives: To compare serum vitamin B12 levels in two forms of supplementation (oral vs. intramuscular) for 6 months after gastric bypass.

Setting: A tertiary reference center for obesity treatment in Brazil.

Methods: In a prospective effectiveness observational study, people with obesity patients undergoing gastric bypass received vitamin B12 supplementation either orally or intramuscularly. The patients were followed for 6 months, receiving serial doses of vitamin B12 and methylmalonic acid assessment at 6 months.

Results: A total of 53 patients were divided into two homogeneous groups: an oral group (n = 24) and an intramuscular group (n = 29). Serum vitamin B12 was measured preoperatively and postoperatively at 1, 2, 3, and 6 months. Serum methylmalonic acid was measured at 6 months. At each point, the serum vitamin B12 level remained within reference values in both groups, although it was higher in the oral group ($p < 0.001$). Methylmalonic acid also remained within reference values in both groups, with no significant differences.

Conclusions: Despite the anatomical and functional alterations that impair vitamin B12 absorption after gastric bypass, oral vitamin B12 supplementation was as effective as intramuscular in this population.

Keywords: Vitamin B12, obesity, gastric bypass, methylmalonic acid.

1. INTRODUCTION

Although surgical treatment for morbid obesity is considered safe and more effective than clinical treatment for weight loss and associated diseases, it is not without complications and adverse events. Changes in the digestive tract result in decreased nutrient intake and/or absorption, which means that surgery requires lifelong postoperative care, especially the control of vitamin and micronutrient absorption, as well as replacement through supplementation; particularly vitamin B12 or cobalamin [1].

Vitamin B12 deficiency can lead anemia, fatigue, paresthesia in the extremities, neurological disorders, ataxia, mood changes, memory impairment and dementia [1]. Some studies have suggested that there is a vitamin B12 deficiency in up to 75% of gastric bypass patients. Although postoperative vitamin B12 replacement is recommended, there is no consensus on the best dosage or route; it can be given orally, sublingually, or intramuscularly [2].

There is clinical evidence to support oral vitamin B12 replacement, despite the intrinsic factor deficiency that occurs after gastric bypass. However, few prospective studies have compared intramuscular and oral supplementation after bariatric surgery [2]. Besides its discomfort, intramuscular application also involves risks and complications at the application site, such as bruising and abscesses, and another person must apply it. These limitations lead some patients to discontinue this important supplement [1], [3], [4].

In light of the need for continuous vitamin replacement and the common complaint of discomfort from intramuscular application of vitamin B12, as well as the potential risks in this form of administration [5], we compared serum vitamin B12 values in patients who received B-complex vitamins intramuscularly with those of patients who received it orally.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Participants

This experiment included people with obesity who underwent gastric bypass surgery for obesity treatment at a tertiary reference center between September 2017 and September 2018. Demographic data were collected from the medical records. Surgical indication followed the same criteria as the U.S. National Institutes of Health [6], i.e., a BMI ≥ 40 kg/m² or a BMI > 35 kg/m² associated with comorbidities. We included patients aged 20 to 60 years whose baseline postoperative serum vitamin B12 level was ≥ 350 pg/dL. We excluded patients who underwent surgical reintervention for bariatric surgery complications or those who underwent intestinal resection. Patients who did not appear at follow-up and review appointments or disregarded the vitamin supplementation guidelines were excluded. Based on similar studies [7] with different designs, 18 patients were estimated for each group, resulting in an alpha of 0.05 and statistical power of 80%. The same team of surgeons performed all procedures by laparoscopy. In this procedure the stomach is stapled to create a gastric pouch of approximately 50 ml and a deviation is made in the small intestine [8]. The size of the deviation in the bowel is variable: the length of the alimentary limb was standardized at 150 cm, and the biliopancreatic limb ranged from 60 cm in patients without metabolic syndrome to 100 cm in patients with metabolic syndrome, according to IDF criteria [9]. Gastroenteric anastomosis was performed manually, using PDS 3-0® (Ethicon) sutures to form two planes on the posterior layer and one plane on the anterior layer.

2.2. Intervention

All patients who underwent gastric bypass between September 2017 and September 2018 were prescribed vitamin B12 in the form of B-complex multivitamins (5000 mcg cyanocobalamin, 100 mg thiamine, and 100 mg pyridoxine). Upon inclusion, patients were

allowed to select injectable or oral supplementation. Multivitamin supplementation began 30 days postoperatively. Patients who opted for the oral route were given one tablet daily; those whose serum vitamin B12 level was < 350 pg/mL before supplementation were treated with an intramuscular injection of B12 and excluded from the study. The control group consisted of patients who opted for supplemental injection. They were prescribed a once-a-month deep intramuscular injection of B-complex vitamins (5000 mcg vitamin B12, 100 mg thiamine, and 100 mg pyridoxine).

It was determined that if patient serum vitamin B12 levels fell below 350 pg/mL at any given time, they were to be treated with an intramuscular injection of B12 and excluded from the study, although this did not occur.

2.3. Data

The analyzed laboratory parameters were: serum albumin, serum vitamin B12, creatinine, hematocrit, hemoglobin, and methylmalonic acid (MMA) (at 6 months postoperatively). In the intramuscular group, blood samples to determine serum vitamin B12 levels were collected one week after injection, whereas supplementation in the oral group was not discontinued for collection. The assessed periods were: preoperative and 1, 2, 3, and 6 months postoperatively.

Other patient data and the derivation size were collected in a database prospectively filled during the research team's routine.

2.4. Statistical analysis

The data were entered and organized in Excel and then exported to SPSS v. 20.0 for statistical analysis. Categorical variables were described by frequencies and percentages. The normality of the quantitative variables was assessed with the Kolmogorov Smirnov test.

Quantitative variables were described as mean and standard deviation. Categorical variables were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test. Normally-distributed quantitative variables were compared using Student's *t*-test for independent samples. Correlations between quantitative variables were assessed using Pearson's correlation coefficient.

A significance level of 5% was used in the comparisons.

2.5. Ethics

This study was approved by the institutional research ethics committee, and each patient gave written informed consent to participate.

3. RESULTS

A total of 53 patients were included in the study, divided into two groups: the oral supplementation group ($n = 24$) and the intramuscular group ($n = 29$). Table 1 describes the sample's characteristics. The groups were homogeneous in all evaluated characteristics.

The mean preoperative serum vitamin B12 levels were homogeneous between the groups, as were the other tests we evaluated (Table 1). All patients underwent the same previously described surgical technique. Small bowel limb length was standardized as follows: a 150 cm alimentary limb (for all cases); a biliopancreatic limb of 100 cm in patients with metabolic syndrome and of 60 cm in patients without metabolic syndrome. In the oral vitamin B12 group, 15 patients (62.5%) had a 60 cm biliopancreatic limb and 9 patients (37.5%) had a 100 cm limb. In the intramuscular group, 19 patients (65.5%) had a 60 cm limb and the other 10 patients (34.5%) had a 100 cm limb. Small bowel limb lengths was homogeneous between groups ($p = 0.999$).

Serum vitamin B12 levels were similar preoperatively and 1 month postoperatively ($p = 0.477$ and $p = 0.791$, respectively). However, after supplementation began (1 month), serum vitamin B12 levels were higher in the oral group than the intramuscular group ($p < 0.001$) (Table 2 and Figure 1).

Serum MMA levels were within reference values (0.08 to 0.56) in all patients. Although the variation was greater in the oral group, there was no statistically significant difference compared to the intramuscular group (Figure 2). There was also no correlation between serum MMA and vitamin B12 levels during the 6-month follow-up period in either group (Pearson correlation -0.03) (Figure 3).

4. DISCUSSION

Discussion about how to replace vitamin B12 is not new. In 1968, a pioneering study by Berlin et al. [10] in Sweden, followed 64 patients with pernicious anemia for more than 5 years. The patients received daily doses of 500 to 1000 μg of vitamin B12 orally, and the study concluded that serum vitamin B12 levels remained within reference values in all cases. In 2018, Vidal-Alaball et al. [11] published a systematic review that identified only three randomized studies [12], [13], [14] comparing oral and intramuscular application of vitamin B12. The evidence indicates that oral doses of vitamin B12 over 1000 $\mu\text{g}/\text{day}$ are comparable to intramuscular, both for restoring normal vitamin B12 levels and for hematological response. It should be pointed out that although the samples in these studies were mainly patients with clinical diseases, they simulate the effects of gastric bypass nonetheless, especially patients with deficient intrinsic factor production.

Few studies have compared the oral and intramuscular routes of vitamin B12 supplementation after gastric bypass. In 2011 Kim et al. [15] published the results of a prospective study in patients undergoing total gastrectomy for gastric cancer. Although the

sample did not include people with obesity, the anatomical configuration and physiological changes caused by the surgery are very similar to those of gastric bypass. All patients had low serum vitamin B12 levels (< 200 pg/mL) and were divided into 2 groups: one group received oral vitamin B12 supplementation ($n = 30$) at 1500 $\mu\text{g}/\text{day}$ for 3 months; the control group ($n = 30$) received vitamin B12 intramuscularly (1000 $\mu\text{g}/\text{week}$ for 5 weeks and after 1000 $\mu\text{g}/\text{month}$). Serum vitamin B12 levels were normalized in both groups at 1.2 and 3 months, and the mean serum vitamin B12 levels in the oral group remained higher after 3 months (810.3 ± 371 vs. 521 ± 211.0).

In 2016, the American Society of Bariatric and Metabolic Surgery published specific guidelines on postoperative micronutrient deficiency, as well as recommendations on vitamin replacement and maintenance [16]. This guideline recommended administration of oral vitamin B12 at a dose of 350 - 500 $\mu\text{g}/\text{day}$ or a parenteral dose of 1000 $\mu\text{g}/\text{month}$ for all bariatric surgery patients.

In 2017, Smelt et al. [2] published a systematic review of different vitamin B12 supplementation regimens after bariatric surgery. No study compared oral and intramuscular supplementation or the levels of specific markers such as MMA. However, most of these studies compared oral administration of vitamin B12 at doses ranging from 350 - 600 μg with multivitamin supplements whose vitamin B12 dose is very small (12.5 μg maximum). Intramuscular injection in these studies was indicated in cases of very severe deficiency (serum B12 < 200 pg/mL), beginning at 1000 μg every 2 or 3 months [17], [18], [19]. The conclusion of this systematic review was that oral supplementation at high doses (> 350 $\mu\text{g}/\text{day}$) could replace the intramuscular route.

In 2018, Schijns et al. [20] published the only randomized controlled trial comparing oral and intramuscular vitamin B12 supplementation after gastric bypass. All participants had vitamin B12 levels < 200 pmol/L. Fifty randomized patients were selected from 2 groups (10-

block randomization): one group received intramuscular supplementation (hydroxocobalamin) with an initial dose of 2000 µg, followed by 1000 µg every 2 months until the sixth month; the other group received 1000 µg/day of methylcobalamin orally for 6 months. Serum vitamin B12 levels were analyzed every 2 months and serum MMA levels were measured before treatment and after 6 months. At the end of 6 months, all patients had normal serum vitamin B12 levels, with no statistically significant difference between values at all time points. Serum MMA levels decreased significantly ($p < 0.001$) compared to baseline levels, and there was no difference between the oral and intramuscular groups at 6 months ($p = 0.53$). We found similar results in our study, although our sample, doses, and therapeutic regimens differed. Despite the similar results, we did find differences between the oral and intramuscular groups, with higher vitamin B12 values in the oral group ($p < 0.001$). In both groups, vitamin B12 levels, as well as MMA levels, were within the reference values. This difference is most likely attributable to the period in which the blood sample was collected for analysis. In patients undergoing intramuscular supplementation, blood was collected one week after vitamin B12 application, although oral supplementation was not interrupted. Our sample consisted of patients with normal vitamin B12 levels prior to supplementation, unlike the other identified studies. In fact, orally applied vitamin B12 can be an effective treatment for vitamin B12 deficiency, as well as for maintaining serum levels.

Although serum MMA levels are considered the best marker for determining vitamin deficiency [20], their clinical use is limited due to the high cost of assessing them. In our study, MMA levels were assessed at just one point: 6 months postoperatively. All patients had normal MMA levels, although it was not possible to correlate vitamin B12 levels with MMA levels ($r = -0.03$ and $p = 0.817$). An inversely proportional ratio of vitamin B12 to MMA is expected [21], [22], although 15-30% of patients with high serum vitamin B12 levels also have high MMA levels, which could partly explain the nonlinearity found in our

study. Serum MMA concentrations may be elevated, regardless of serum vitamin B12 concentrations, in the following groups: Caucasians (mainly Jews), adults over 50 years of age, those with renal insufficiency, those with concomitant folic acid replacement and those with genetic polymorphisms [23]. Although gastric bypass interferes with vitamin B12 absorption, oral vitamin replacement could be a feasible alternative to intramuscular supplementation. Even with surgery-induced changes that undermine vitamin absorption, 1-5% of ingested vitamin B12 can be absorbed into the terminal ileum through passive diffusion, and oral vitamin B12 supplementation is possible at high doses [2], [16]. We found that both serum vitamin B12 and serum MMA levels were normal at all time points in both groups. MMA is considered the most sensitive and specific marker for assessing vitamin B12 deficiency, although due to its high cost, it is not routinely used to assess vitamin B12 deficiency.

Our study has some limitations. We believe that both groups of patients correctly followed the prescription for their respective types of vitamin supplementation. The results could be distorted to the extent that supplementation varied from the prescription. Although eating habits could have slightly influenced postoperative vitamin B12 levels, dietary habits were not assessed in this study.

In conclusion, oral vitamin B12 supplementation was just as effective as intramuscular injection in the present sample.

REFERENCES

1. Marcotte E, Chand B. Management and prevention of surgical and nutritional complications after bariatric surgery. *Surg Clin North Am* 2016;96:843–56. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.03.006>.
2. Smelt HJ, Pouwels S, Smulders JF. Different supplementation regimes to treat perioperative vitamin B12 deficiencies in bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg* 2017;27:254–62. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2449-9>.
3. Majumder S, Soriano J, Cruz AL, Dasanu CA. Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: preventive strategies and key recommendations. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:1013–9. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.04.017>.
4. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23:279–85. <https://doi.org/10.1093/fampra/cml008>.
5. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 2011;33:358–71.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.03.003>.
6. Kim JJ, Rogers AM, Ballem N, Schirmer B; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS updated position statement on insurance mandated preoperative weight loss requirements. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:955–9. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.04.019>.
7. Smelt HJ, Pouwels S, Said M, Berghuis KA, Boer AK, Smulders JF. Comparison between different intramuscular vitamin B12 supplementation regimes: a retrospective

- matched cohort study. *Obes Surg* 2016;26:2873–9. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2207-z>.
8. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). SBCBM, <http://www.sbcbm.org.br>; 2019 [accessed 26 July 2019].
 9. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 2009;120:1640–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
 10. Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand* 1968;184:247-58. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1968.tb02452.x>.
 11. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>.
 12. Kuzminski AM, del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191–8.
 13. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:3124–34. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(03\)90096-8](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(03)90096-8).
 14. Saraswathy AR, Dutta A, Simon EG, Chacko A. Sa1100 randomized open label trial comparing efficacy of oral versus intramuscular vitamin B12 supplementation for treatment of vitamin B12 deficiency. *Gastroenterology* 2015;142:S–216. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(12\)60808-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)60808-7).
 15. Kim HI, Hyung WJ, Song KJ, Choi SH, Kim CB, Noh SH. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy

in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3711–7.

<https://doi.org/10.1245/s10434-011-1764-6>.

16. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 update: micronutrients. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:727–41. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.12.018>.
17. Aasheim ET, Johnson LK, Hofsvø D, Bøhmer T, Hjelmsæth J. Vitamin status after gastric bypass and lifestyle intervention: a comparative prospective study. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:169–75. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.01.038>.
18. Dogan K, Aarts EO, Koehestanie P, et al. Optimization of vitamin suppletion after Roux-en-Y gastric bypass surgery can lower postoperative deficiencies: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e169. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000169>.
19. Homan J, Schijns W, Aarts EO, van Laarhoven CJHM, Janssen IMC, Berends FJ. An optimized multivitamin supplement lowers the number of vitamin and mineral deficiencies three years after Roux-en-Y gastric bypass: a cohort study. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:659–67. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.010>.
20. Schijns W, Homan J, van der Meer L, et al. Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018;108:6–12. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy072>.
21. Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1241–7. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1241>.
22. Dullemeijer C, Souverein OW, Doets EL, et al. Systematic review with dose-response meta-analyses between vitamin B-12 intake and European Micronutrient

Recommendations Aligned's prioritized biomarkers of vitamin B-12 including randomized controlled trials and observational studies in adults and elderly persons. *Am J Clin Nutr* 2013;97:390–402. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.033951>.

23. Ganji V, Kafai MR. Population reference values for serum methylmalonic acid concentrations and its relationship with age, sex, race-ethnicity, supplement use, kidney function and serum vitamin B12 in the post-folic acid fortification period. *Nutrients* 2018;10:74. <https://doi.org/10.3390/nu10010074>.

TABLES**Table 1.** Sample characteristics and preoperative laboratory tests.

	Oral B12 (n=24)	Intramuscular B12 (n= 29)	<i>p</i>
Sample characteristics			
Age (years)	39.4 ± 10.4	36.3 ± 9.1	0.258*
Sex (female)	18 (75%)	20 (69%)	0.858**
Race (white)	24 (100)	28 (96.6%)	0.999**
BMI (kg/m ²)	41.3 ± 5.3	43.9 ± 12.6	0.354*
Preoperative laboratory tests			
B12 (pg/mL)	454.1 ± 190.3	419.2 ± 164.2	0.477*
Albumin (g/dL)	4.29 ± 0.28	4.30 ± 0.27	0.949*
Creatinine (mg/dL)	0.85 ± 0.17	0.82 ± 0.16	0.543*
Hematocrit (%)	41.8 ± 3.40	42.1 ± 3.70	0.724*
Hemoglobin (g/dL)	13.8 ± 1.10	14.0 ± 1.50	0.621*

* Student's *t*-test, mean ± standard deviation.

** Chi-square test or Fisher's exact test.

Table 2. Comparison of oral and intramuscular application of vitamin B12 preoperatively and at 1, 2, 3 and 6 months.*

	Oral	Intramuscular	<i>p</i>
Preoperative B12	454.1 ± 190.3	419.2 ± 164.2	0.477
B12 1 month	689.4 ± 245.5	712.9 ± 369.7	0.791
B12 2 months	1418.2 ± 621.4	555.8 ± 203.9	< 0.001
B12 3 months	1464.1 ± 536.7	511.5 ± 276.5	<0.001
B12 6 months	1484.5 ± 563.5	633.4 ± 587.4	<0.001

* Student's *t*-test.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Oral vs. intramuscular vitamin B12 supplementation at 6 months.

Figure 2. Serum methylmalonic acid levels in oral B12 group vs. intramuscular B12 group.

Figure 3. Correlation of serum vitamin B12 levels with serum methylmalonic acid levels.

Figure 1

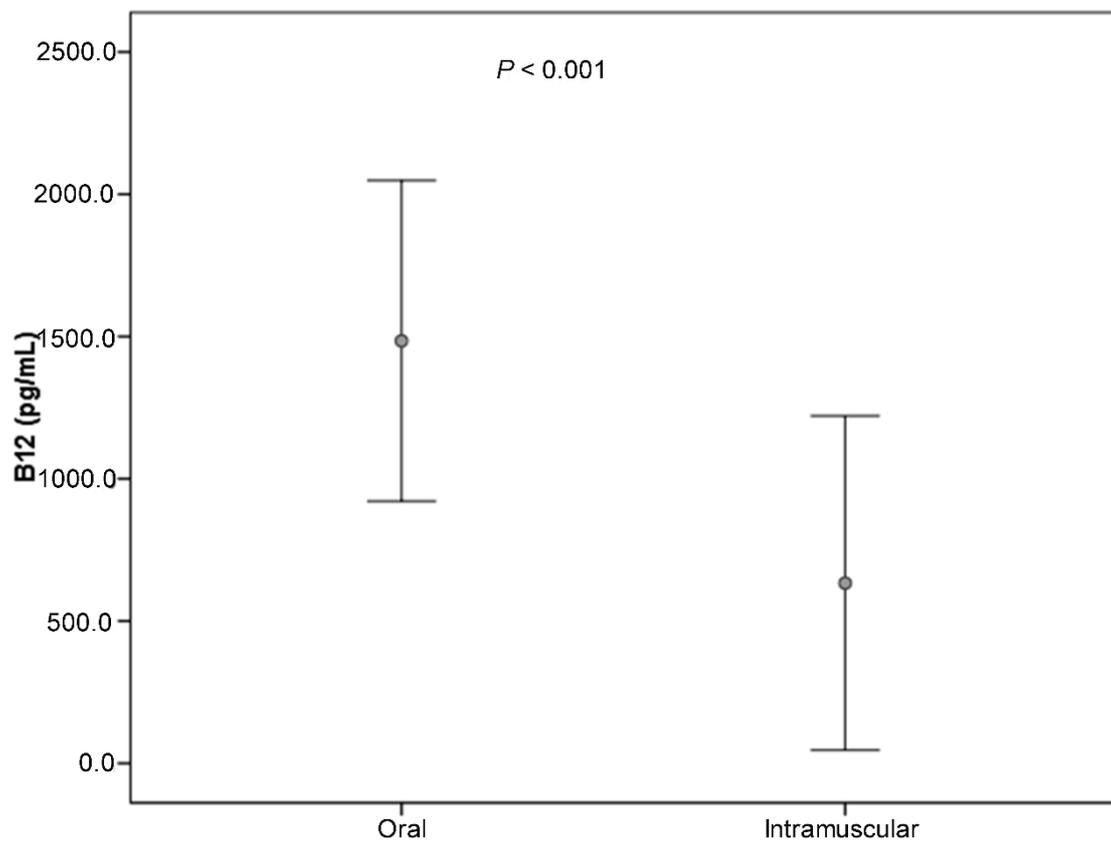


Figure 2

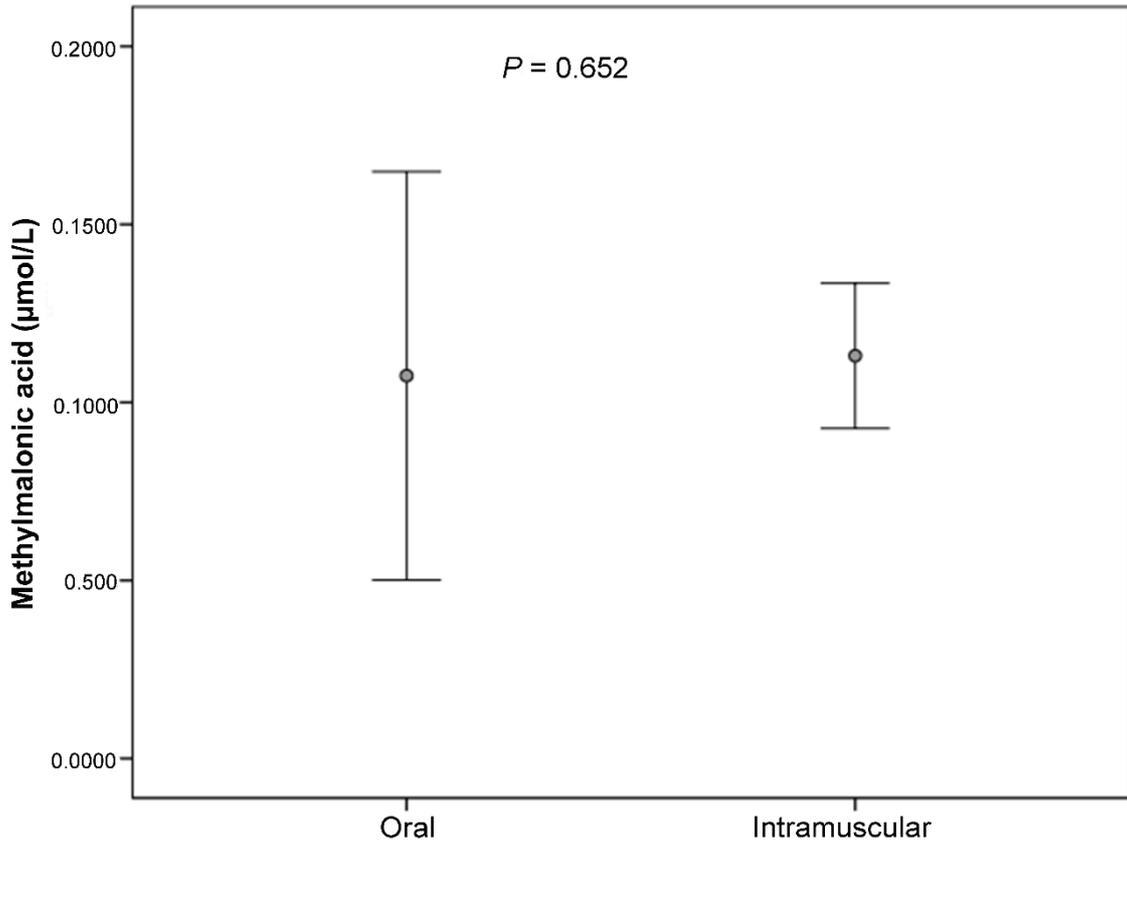
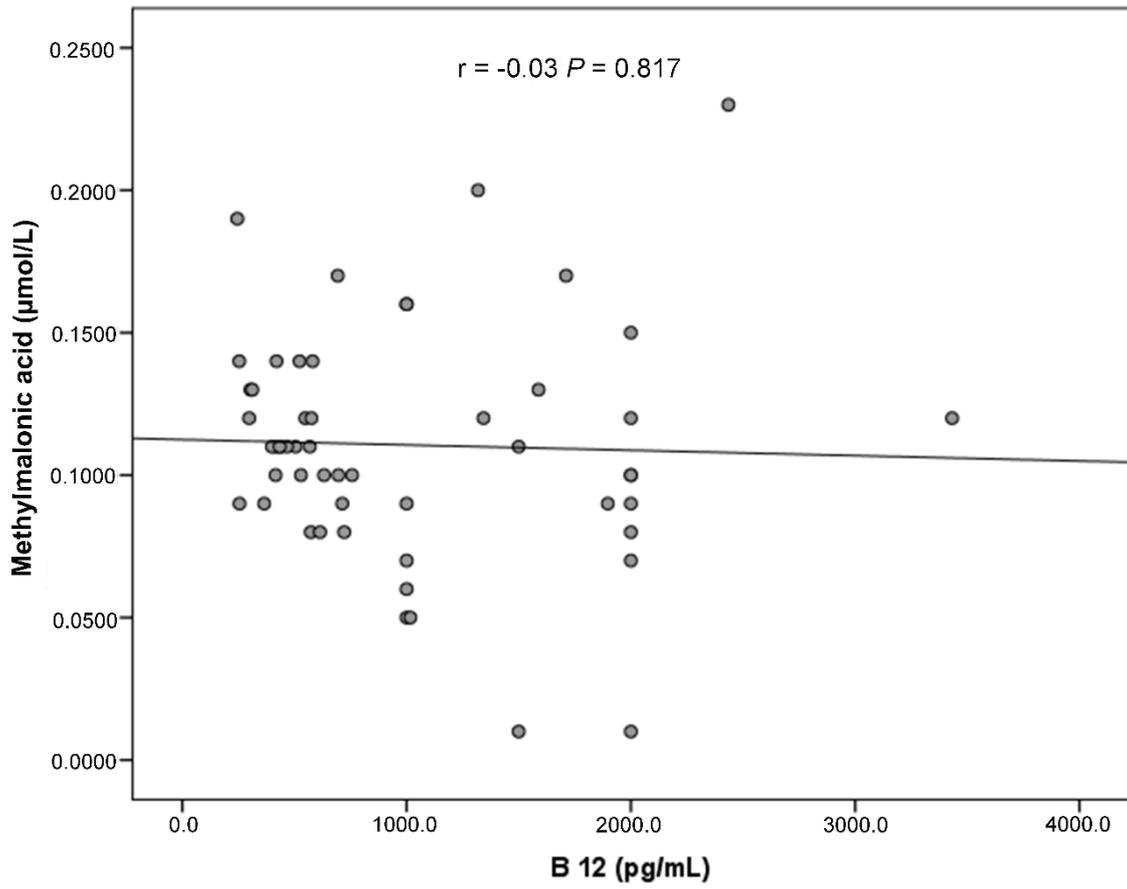


Figure 3





Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br