

Preditores sócio-demográficos, de estilo de vida e gineco-obstétricos das concentrações séricas ou plasmáticas de homocisteína, ácido fólico e vitaminas B₁₂ e B₆ em mulheres de baixa renda de São Paulo, Brasil

Socio-demographic, lifestyle, gynecological, and obstetric predictors of serum or plasma concentrations of homocysteine, folic acid, and vitamins B₁₂ and B₆ among low-income women in São Paulo, Brazil

Lana Carneiro Almeida ¹

Luciana Yuki Tomita ¹

Vânia D'Almeida ²

Marly Augusto Cardoso ¹

Abstract

This study examined the socio-demographic, lifestyle, gynecological, and obstetric factors associated with serum or plasma concentrations of homocysteine, folic acid, and vitamins B₁₂ and B₆ among low-income women in São Paulo, Brazil. Serum concentrations of folic acid and vitamin B₁₂ were measured by fluoroimmunoassay, while plasma vitamin B₆ and homocysteine levels were measured by reversed-phase high performance liquid chromatography. Independent variables were initially selected by Pearson correlation or Kruskal-Wallis test ($p < 0.20$). Based on cut-off values, altered concentrations of homocysteine, folic acid, and vitamins B₁₂ and B₆ were found in 20%, 6%, 11%, and 67% of participants, respectively. Age was positively correlated with vitamin B₆ and homocysteine plasma concentrations ($p < 0.001$). Body mass index was positively correlated with vitamin B₆ plasma concentration ($p < 0.001$). Multiple linear regression models accounted for 10.2%, 5.8%, 14.4%, and 9.4% of folic acid, vitamins B₁₂ and B₆, and homocysteine plasma or serum concentrations, respectively. In this study, socio-demographic, lifestyle, gynecological, and obstetric variables showed important predictive value for serum or plasma levels of the biochemical indicators assessed.

Homocysteine; Folic Acid; Vitamin B6; Vitamin B12; Women's Health

Introdução

Os micronutrientes podem ter importante papel na melhoria da saúde reprodutiva de mulheres de países em desenvolvimento ¹. Nos últimos anos, um progresso considerável foi alcançado em relação à compreensão do papel metabólico do ácido fólico na saúde e na doença, com destaque importante no âmbito da Saúde Pública.

Estudos têm evidenciado que deficiência de folato contribui para elevação das concentrações plasmáticas de homocisteína ^{2,3} e é causa principal dos defeitos do tubo neural, malformações do sistema nervoso central ocasionadas por desenvolvimento alterado durante a embriogênese ⁴. Evidências epidemiológicas, clínicas e experimentais sugerem ainda que deficiência de folato em tecidos normais pode ser um fator predisponente ao desenvolvimento de neoplasias ⁵, como o câncer de mama ⁶.

Embora a deficiência das vitaminas B₆ e B₁₂ não tenha sido identificada como problema de saúde pública, o metabolismo de ambas está intimamente relacionado ao do ácido fólico e da homocisteína. Em seres humanos, a homocisteína, que resulta do metabolismo da metionina, tem dois destinos metabólicos prováveis: a remetilação (dependente de vitamina B₁₂ e ácido fólico como coenzimas) ou a transulfuração (dependente de vitamina B₆) ⁷. Recentemente, com o amplo reconhecimento da toxicidade neural e vascular da homocisteína, muitas investigações

¹ Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
² Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Correspondência

M. A. Cardoso
Departamento de Nutrição,
Faculdade de Saúde Pública,
Universidade de São Paulo,
Av. Dr. Arnaldo 715,
São Paulo, SP
01246-904, Brasil.
marlyac@usp.br

a respeito do ácido fólico (e da vitamina B₁₂) têm enfocado o metabolismo desse aminoácido, cuja concentração sanguínea pode ser interpretada como biomarcador da adequação nutricional do ácido fólico e das vitaminas B₆ e B₁₂ – apresentando, inclusive, melhor correlação com a ingestão total de folato do que a própria concentração sérica de ácido fólico^{8,9}.

Quando em altas concentrações, o aminoácido sulfurado homocisteína é auto-oxidado formando peróxido de hidrogênio, espécie reativa que contribui para lesão de células endoteliais¹⁰. Estudos epidemiológicos mostram que concentração sanguínea elevada de homocisteína é um fator de risco independente para doenças oclusivas vasculares, além de estar associada a aumento de mortalidade por doenças cardiovasculares, maior incidência de demência, doença de Alzheimer e fratura óssea^{11,12,13}. Particularmente em mulheres, concentrações elevadas de homocisteína têm se correlacionado a maior risco de desfechos adversos da gestação, como os defeitos do tubo neural¹⁴.

Estudos epidemiológicos sugerem contribuição importante de fatores sócio-demográficos, tais como sexo, idade, raça/etnia, escolaridade e renda, assim como características do estilo de vida (tabagismo, etilismo e atividade física), como modificadores do efeito de exposições dietéticas sobre as concentrações sanguíneas de nutrientes específicos^{15,16,17,18}.

No Brasil, são desconhecidos, até o momento, estudos sobre determinantes das concentrações sanguíneas da homocisteína e das vitaminas B₁₂, B₆ e folato em mulheres de baixa renda em idade reprodutiva. O presente estudo analisou os fatores sócio-demográficos, de estilo de vida e gineco-obstétricos associados às concentrações séricas ou plasmáticas dessas vitaminas e da homocisteína em mulheres atendidas em serviços públicos de referência em saúde da mulher na cidade de São Paulo.

Material e métodos

População e desenho do estudo

O presente estudo é do tipo transversal, de base hospitalar. Foram utilizados dados de um estudo caso-controle sobre dieta e lesões neoplásicas do colo uterino realizado entre março de 2003 e maio de 2005. As participantes foram entrevistadas durante exame ginecológico de rotina no Hospital Leonor Mendes de Barros, no Hospital Pérola Byington e no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), que são considerados centros de referência em saúde da mulher e

atendem pacientes encaminhadas pelas unidades básicas de saúde para atividades de prevenção e tratamento de câncer ginecológico na área metropolitana de São Paulo. Foram excluídas pacientes com história de câncer genitário, quimioterapia, radioterapia ou transplante, portadoras de doenças endócrinas ou AIDS, e que referiram gravidez, amamentação ou hemorragia grave nos seis meses antecedentes à entrevista. No estudo principal, os casos foram definidos pela presença de anormalidades no colo uterino, incluindo lesões (neoplasias intra-epiteliais do colo uterino – NIC) de baixo grau (NIC I) ou alto grau (NIC II e NIC III), atípicas celulares de significado indeterminado (ASCUS), atípicas glandulares de significado indeterminado (AGUS) e câncer invasivo, diagnosticados por colpocitologia e com confirmação histopatológica. Como controles, foram consideradas todas as mulheres com resultados negativos para essas lesões. A estimativa do tamanho amostral, segundo o número potencial de casos e estimativa da magnitude das associações de interesse, foi de 250 casos em cada um dos três grupos e 750 controles. Comparações caso-controle na proporção 1:1, com prevalência de exposição de 20% e erro alfa de 5%, deram ao estudo um poder de 40%, 72%, 86% e 98% para *odds ratios* (OR) de 1,5; 1,8; 2,0 e 2,5, respectivamente.

Para a presente análise, critérios de exclusão foram definidos com base em seu potencial efeito nas concentrações séricas ou plasmáticas dos indicadores bioquímicos de interesse. Foram então excluídos: 156 casos de câncer, 1 de epilepsia, 1 de lúpus e 11 sem dados completos. No total, 1.434 mulheres foram consideradas para esta análise: a maioria (48,9%) proveniente do IBCC; 35,6% e 15,5% provenientes dos hospitais Pérola Byington e Leonor Mendes de Barros, respectivamente.

Coleta de dados

Utilizou-se um questionário sobre informações médicas, demográficas, estilo de vida (tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, café e atividade física) e história ginecológica e obstétrica. A raça/etnia de cada participante foi derivada de sua resposta referente à cor do pai e da mãe (exemplo, mulata: filha de pais mulatos, negro com branco, negro com mulato ou branco com mulato). A renda *per capita* foi obtida como variável contínua e, posteriormente, classificada em grupos de salários mínimos com base no valor vigente no mês de realização da entrevista. As participantes informaram a frequência média usual (diária, semanal, mensal ou anual) de consumo de bebidas alcoólicas e de café, e o tamanho da

porção individual usual (pequena, média, grande ou extragrande em relação à porção média de referência). Os dados obtidos foram codificados e digitados duplamente no programa DietSys (National Cancer Institute, Bethesda, Estados Unidos; <http://appliedresearch.cancer.gov/DietSys/software.html>), obtendo-se consumo médio diário. Para estimativa do gasto energético em atividades físicas habituais, utilizou-se questionário estruturado com reprodutibilidade conhecida (coeficientes de correlação de Spearman variando de 0,51 a 0,82)¹⁹. Todas as atividades físicas foram referidas em minutos, por semana ou por dia; após conversão em horas por semana, foram multiplicadas pelas respectivas taxas de equivalente metabólico (MET – *Metabolic Equivalent Task*, em inglês). Foram atribuídos os seguintes valores de MET para cada atividade: esporte 3,0; exercício físico 5,5; caminhada 3,0; jardinagem 2,5; atividade doméstica 2,3; trabalho pesado 3,0; cuidar de crianças 2,5. Para obtenção do MET total por horas por semana, somaram-se todas as atividades realizadas por hora, segundo o MET para cada tipo de tarefa²⁰. Medidas de peso (kg) e estatura (cm) foram realizadas em balança digital modelo BE03, capacidade para 150kg e precisão de 100g (marca Soehnle, Murrhardt, Alemanha) e em antropômetro extensível de parede com precisão de 0,1cm (modelo 208, marca SECA, Birmingham, Reino Unido), respectivamente. O índice de massa corporal (IMC), quociente do peso pela estatura ao quadrado (kg/m²), foi utilizado para avaliação antropométrica, com classificação de magreza (< 18,5), eutrofia (18,5 a 24,9), sobrepeso (25,0 a 29,9) e obesidade (≥ 30), conforme critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)²¹.

Avaliação bioquímica

Para cada participante, amostras sanguíneas foram colhidas em jejum em: (a) tubo seco (10mL) para obtenção do soro (envolto por papel alumínio para proteção da luz), mantido em temperatura ambiente para centrifugação em até 1 hora após a coleta; e (b) tubo com EDTA (5mL) para obtenção do plasma, mantido em gelo para centrifugação em até trinta minutos após a coleta. Após centrifugação e separação do plasma e do soro, ambos foram mantidos sob refrigeração e transportados para o Laboratório de Nutrição Humana do Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, onde foram armazenados a -70°C. As análises para ácido fólico e vitamina B₁₂ séricos foram realizadas por técnica de imunoenensaio (*kits* PerkinElmer, Wallac Oy, Turku, Finlândia). A dosagem das concentrações de homocisteína

plasmática foi baseada no método de Pfeiffer et al.²² para aplicação em cromatografia líquida de alta performance em fase reversa (HPLC – *high performance liquid chromatography*, em inglês), com detecção fluorimétrica e eluição isocrática. A análise cromatográfica foi realizada com uma fase móvel composta de tampão ácido acético/acetato 0,1M (pH 5,5) com 30mL/L de metanol grau cromatográfico num fluxo de 0,7mL/min. A dosagem da vitamina B₆ foi baseada no método de Sharma & Dakshinamurti²³ para aplicação em HPLC com detecção ultravioleta (UV) e eluição isocrática. A detecção dos compostos separados foi feita com detector de ultravioleta ajustado para comprimento de onda de 290nm. A análise cromatográfica foi realizada com uma fase móvel composta de 18% de acetonitrila e 2% de ácido metafosfórico 5% em água milliQ, em um fluxo de 1mL/min.

Análise dos dados

Foram calculadas as distribuições de frequências relativas e absolutas, mediana e intervalo interquartil (percentis 25 e 75), média e desvios-padrão das variáveis estudadas. Coeficientes de correlação de Pearson foram calculados entre variáveis contínuas e concentrações sanguíneas das vitaminas de interesse e homocisteína, após transformação logarítmica dos dados que não apresentaram distribuição Gaussiana, a saber: vitamina B₁₂ e homocisteína plasmáticas, e ácido fólico sérico. Nas análises com homocisteína, foram excluídas as participantes com valores plasmáticos acima de 30μmol/L, classificados como hiperhomocisteinemia intermediária e grave²⁴, que sugerem presença de alterações genéticas e/ou metabólicas não avaliadas neste estudo. Coeficientes de correlação de Spearman foram calculados entre os indicadores bioquímicos estudados.

Para seleção inicial das variáveis associadas aos indicadores bioquímicos de interesse, foram utilizados os testes de correlação de Pearson (para variáveis contínuas) e de Kruskal-Wallis (para variáveis categóricas), com $p < 0,20$ e com base em pressupostos teóricos de estudos anteriores. A associação entre as variáveis independentes (sócio-demográficas, de estilo de vida e gineco-obstétricas) e dependentes (indicadores bioquímicos) foi investigada em modelos de regressão linear múltiplos, adotando-se $p < 0,05$. A análise dos resultados foi realizada com auxílio do programa SAS versão 9.1 (SAS Inst., Cary, Estados Unidos).

Aspectos éticos

O presente estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, assim como pelos hospitais onde os dados foram coletados. Consentimento esclarecido por escrito foi obtido de todas as participantes.

Resultados

Características gerais da população de estudo

A idade média das mulheres estudadas foi de $38 \pm 10,8$ anos. Diabetes, hipertensão e uso de terapia de reposição hormonal foram referidos por 3%, 9% e 1,8% das participantes, respectivamente.

As Tabelas 1 e 2 apresentam características sócio-demográficas e de estilo de vida da amostra estudada, respectivamente. A maioria das participantes (58,4%) referiu ter estudado de um a oito anos, e 80% delas referiram renda *per capita* igual ou inferior a um salário mínimo. Metade da população foi classificada como eutrófica segundo IMC, enquanto sobrepeso e obesidade foram observados, respectivamente, em 30,8% e 16,5% das participantes. Cerca de 30% das mulheres estudadas eram fumantes, e 25% referiram consumo habitual de álcool superior a 24mL/dia.

O uso de anticoncepcional oral atual ou pregresso foi referido por mais de 70% das participantes. A mediana de intervalo interpartal foi de 24 meses (Tabela 3). Concentrações sanguíneas inferiores ao ponto de corte para ácido fólico (7nmol/L)²⁵, vitamina B₁₂ (148pmol/L)²⁶ e vitamina B₆ (30nmol/L)²⁷ foram observadas em 6,2%, 11% e 66,8% das mulheres analisadas. Concentrações plasmáticas alteradas de homocisteína (>15μmol/L)²⁴ foram observadas em 20,1% da amostra (Tabela 4).

Houve correlação inversa entre homocisteína e ácido fólico ($r = -0,354$; $p < 0,01$), e entre homocisteína e vitamina B₁₂ ($r = -0,268$; $p < 0,01$). Entre homocisteína e vitamina B₆, foi observada fraca correlação positiva ($r = 0,179$; $p < 0,01$) (dados não apresentados).

Fatores associados aos indicadores bioquímicos

Em análise de correlação simples, idade foi positivamente correlacionada a concentrações plasmáticas de vitamina B₆ e homocisteína ($p < 0,001$). IMC foi positivamente correlacionado à vitamina B₆ plasmática ($p < 0,001$). Escolaridade

foi inversamente correlacionada a ácido fólico e vitamina B₁₂ séricos ($p < 0,001$). Os únicos dados bioquímicos que se mostraram distintos entre as categorias de tabagismo ($p \leq 0,001$) e de ingestão diária de café ($p \leq 0,05$) foram, respectivamente, as concentrações plasmáticas de vitamina B₆ e séricas de vitamina B₁₂. Houve diferença estatisticamente significativa nas concentrações plasmáticas de vitamina B₆ entre os tercis de MET. Diferença estatisticamente significativa foi observada nas concentrações séricas de ácido fólico entre as categorias de número de gestações, intervalo entre gestações, idade da menarca e tipo de lesão no colo uterino. Para as concentrações plasmáticas de vitamina B₁₂, foi observada diferença entre as categorias de uso de anticoncepcional oral ($p \leq 0,001$), número de gestações ($p \leq 0,05$) e duração do ciclo menstrual ($p \leq 0,05$). Valores plasmáticos de vitamina B₆ foram distintos entre as categorias de uso de anticoncepcional oral ($p \leq 0,005$), número de abortos ($p \leq 0,05$), duração do ciclo menstrual ($p \leq 0,001$) e tipo de lesão no colo uterino ($p \leq 0,001$). Diferença estatisticamente significativa foi observada nas concentrações plasmáticas de homocisteína entre as categorias de número de abortos e de duração do ciclo menstrual (dados não apresentados).

Varição na concentração sérica de ácido fólico foi explicada em 10,2% por modelo de regressão linear múltiplo final com as seguintes variáveis independentes: idade, raça/etnia, ocupação, tabagismo, etilismo, horas em jejum, uso de anticoncepcional oral e tipo de lesão no colo uterino. Variação na concentração sérica de vitamina B₁₂ foi explicada em 5,8% por modelo múltiplo ajustado por idade, tabagismo, escolaridade, hospital e uso de pílula anticoncepcional. Para vitamina B₆, permaneceram no modelo múltiplo final as variáveis idade, renda *per capita*, tabagismo, etilismo, IMC, tipo de lesão no colo uterino e hospital, que explicaram 14,4% da variação de suas concentrações plasmáticas. Modelo múltiplo ajustado para idade, raça/etnia, tabagismo, etilismo, horas em jejum, ciclo menstrual e história de aborto explicou 9,4% da variação nas concentrações plasmáticas de homocisteína (Tabela 5).

Discussão

No presente estudo, concentrações subótimas de ácido fólico sérico foram encontradas em 6,2% da amostra. Dependendo do critério utilizado, a proporção de indivíduos com provável deficiência de folato pode variar de 0% a 80%^{15,28,29}. A baixa prevalência observada de concentrações séricas subótimas de vitamina B₁₂ (11%), em nosso estudo, assemelha-se à encontrada em

Tabela 1

Características sócio-demográficas da amostra de mulheres em estudo. São Paulo, Brasil, março de 2003 a maio de 2005 (n = 1.434).

Variáveis	n	%
Grupos de idade (anos)		
21 30	382	26,6
30 40	420	29,3
40 55	529	36,9
55 66	104	7,2
Raça/Etnia		
Branca	467	33,7
Negra	73	5,3
Mulata	834	60,2
Outras (amarela, indígena)	12	0,8
Renda <i>per capita</i> (salários mínimos *)		
≤ 0,5	698	49,3
0,5 1	435	30,7
1 1,5	147	10,4
> 1,5	137	9,7
Escolaridade		
Analfabeta	50	3,5
1ª grau incompleto	652	45,4
1ª grau completo	187	13,0
2ª grau incompleto	93	6,5
2ª grau completo	381	26,6
Superior	72	5,0
Estado civil		
Solteira	328	22,9
União estável	934	65,1
Viúva	65	4,5
Divorciada/Separada	108	7,5
Ocupação		
Desempregada/Dona de casa/Estudante	617	43,0
Doméstica/Serviços gerais (mensalista)	315	22,0
Doméstica/Serviços gerais (diarista)	152	10,6
Atividades técnicas administrativas	306	21,3
Profissional liberal/Empresária/Nível superior	45	3,1

* Salário mínimo no período do estudo (valor médio): R\$ 375,00.

mulheres espanholas (10,9%)¹⁵, e é menor que a evidenciada em mulheres libanesas (39,4%)²⁹ e polonesas (38,2%)³⁰. Deficiência de vitamina B₆ (PLP < 20nmol/L) foi observada em 53,9% das mulheres estudadas; 39% apresentaram concentrações plasmáticas consideradas marginais (20 ≤ PLP < 30nmol/L); e apenas 7,2% apresentaram concentrações consideradas normais (PLP ≥ 30nmol/L). Para a vitamina B₆ plasmática, se não há nenhuma demonstração convincente de anormalidade funcional associada a valores abaixo ou acima dos valores de referência, o método em questão, sozinho, não satisfaz o critério para um

marcador funcional em seres humanos³¹. Certas condições genéticas e fisiológicas influenciam as concentrações plasmáticas de PLP, e se recomendam métodos alternativos para complementar conclusões sobre o estado nutricional referente à vitamina B₆²⁷.

A prevalência de hiperomocisteinemia total (20,1%), observada no presente estudo, é semelhante à encontrada em mulheres chinesas (22%)³². Na coorte de Framingham, a prevalência total de hiperomocisteinemia foi de 29,3%⁹, mas, como as concentrações de homocisteína tendem a ser mais elevadas em homens que em

Tabela 2

Características de estilo de vida da amostra de mulheres em estudo. São Paulo, Brasil, março de 2003 a maio de 2005 (n = 1.434).

Variáveis	n	%
Estado nutricional segundo IMC (kg/m ²)		
Magreza ($\leq 18,5$)	51	3,6
Eutrofia (18,5-24,9)	698	49,1
Sobrepeso (24,9-29,9)	438	30,8
Obesidade (≥ 30)	235	16,5
Tabagismo		
Nunca	709	49,4
Ex-fumante	284	19,8
Fumante	442	30,8
Ingestão alcoólica (mL/dia)		
Não ingere	690	48,1
0-24	376	26,2
> 24	369	25,7
MET* total		
0-100,6	453	31,6
100,6-166,0	445	31,0
166,0-556,5	537	37,4
Ingestão de café (mL/dia)		
Não consome	23	1,6
0-181	707	49,3
> 181	704	49,1

IMC: índice de massa corporal.

* Taxa de trabalho metabólico por hora por semana.

mulheres devido à ausência do efeito protetor do estrogênio, essa prevalência pode ter sido devido aos valores de homocisteína apresentados pelos indivíduos do sexo masculino avaliados pela coorte.

Estudos prévios em diferentes populações têm observado correlação inversa entre homocisteína e ácido fólico, e entre homocisteína e vitamina B₁₂, assim como correlação positiva entre essas duas vitaminas^{11,33}, conforme também observado no presente estudo.

No presente trabalho, houve correlação positiva entre homocisteína plasmática e idade, conforme também encontrado por alguns estudos^{9,33,34}. Tal achado é parcialmente explicado, em mulheres aparentemente saudáveis, pela queda do estrogênio durante o climatério e após a menopausa, independente do estado nutricional e da massa muscular, e pela deterioração da função renal com o aumento da idade, já que os rins contêm quantidades apreciáveis das enzimas envolvidas nas vias da transulfuração e da remetilação, executando papel importante no metabolismo e depuração da homocisteína^{35,36}.

O presente estudo observou concentrações plasmáticas menores de vitamina B₆ na menor categoria de IMC e no maior tercil de MET semanal, sugerindo que maior nível de atividade física pressupõe maior demanda dessa vitamina na população estudada. Uma possível explicação para esses achados relaciona-se ao fato de a vitamina B₆ ser diretamente envolvida na produção de energia durante a atividade física, participando dos processos bioquímicos de utilização do glicogênio muscular e de neoglicogênese²⁷.

Ainda com relação à vitamina B₆, observou-se que as mulheres que relataram tabagismo atual apresentaram os menores valores plasmáticos. Associação entre hábito de fumar e menores concentrações sanguíneas dessa vitamina foi observada em estudo prévio³⁷. Estudo sobre diferença de concentrações plasmáticas de PLP entre fumantes (n = 23), não fumantes (n = 11) e mastigadores de tabaco (n = 11) encontrou concentrações de PLP entre fumantes estatisticamente menores que entre não-fumantes³⁸.

Estudos prévios têm associado maiores necessidades de vitaminas do complexo B para

Tabela 3

História obstétrica e ginecológica da amostra de mulheres em estudo. São Paulo, Brasil, março de 2003 a maio de 2005 (n = 1.434).

Variáveis	n	%
Anticoncepcional oral		
Nunca usou	339	23,6
Ex-usuária	814	56,8
Usuária atual	281	19,6
Número de gestações		
Nenhuma	173	12,1
≤ 2	546	38,0
3	275	19,2
> 3	441	30,7
Número de abortos		
Nenhum	811	64,4
1	322	25,6
≥ 2	127	10,1
Intervalo entre gestações		
Nunca engravidou	173	12,1
Teve apenas uma gestação	241	16,8
Intervalo ≥ 30 meses	402	28,0
Intervalo de 15-30 meses	419	29,2
Intervalo ≤ 15 meses	199	13,9
Menarca (anos)		
≥ 14	552	38,5
13	333	23,2
≤ 12	531	37,0
Duração do ciclo menstrual (dias)		
≤ 28	401	28,0
≥ 29	503	35,2
Não regular	270	18,9
Não menstrua mais	256	17,9
Lesão do colo uterino		
Negativo	645	48,8
NIC I	161	12,2
NIC II/NIC III	393	29,7
ASCUS/AGUS	123	9,3

NIC: neoplasias intra-epiteliais do colo uterino [de baixo grau (NIC I), de alto grau (NIC II e NIC III)]; ASCUS: atipias celulares de significado indeterminado; AGUS: atipias glandulares de significado indeterminado.

Tabela 4

Valores de referência, medianas e intervalos interquartis (P25, P75) das concentrações séricas ou plasmáticas de ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina B₆ e homocisteína da amostra de mulheres em estudo. São Paulo, Brasil, março de 2003 a maio de 2005.

Variáveis	Valores de referência *	% valores alterados	n	Mediana	P25	P75
Ácido fólico	> 7,0nmol/L	6,2	1.085	14,30	10,21	20,92
Vitamina B ₁₂	148-185pmol/L	11,0	1.072	228,00	177,00	283,04
Vitamina B ₆	> 30nmol/L	66,8	1.032	19,32	16,06	23,59
Homocisteína	< 15µmol/L	20,1	1.085	10,71	8,69	13,73

* Referências: Carmel ²⁶, Mackey et al. ²⁷, Hatzis et al. ²⁸ e Al Khatib et al. ²⁹.

consumidores crônicos de álcool^{39,40}. As ingestões baixas a moderadas apresentadas pela amostra do presente estudo podem explicar parcialmente porque não foi encontrado prejuízo do estado nutricional referente às vitaminas entre os participantes que referiram consumo habitual de bebida alcoólica. Vale ressaltar que os trabalhos publicados sobre a relação do consumo do álcool e concentrações sanguíneas de homocisteína são inconsistentes⁴¹, e a aparente discrepância dos achados pode ser devida a diferenças no tipo de bebida alcoólica consumida⁴². A impossibilidade do completo controle sobre os possíveis confundidores das relações entre consumo de álcool e desfechos de saúde é o principal problema em um estudo observacional, delineamento mais usado para avaliar tais relações em virtude de questões éticas, financeiras e práticas, que impedem a realização de estudos experimentais clínicos nesses casos⁴³.

No que concerne à relação de variáveis gineco-obstétricas (uso de anticoncepcional oral, história de aborto e duração do ciclo menstrual) com as variáveis bioquímicas estudadas, os resultados da presente análise evidenciam a deficiência de estudos prospectivos com enfoque nessas variáveis, uma vez que dados considerando essa abordagem são escassos internacionalmente e inexistentes no Brasil.

Considerações finais

Os resultados deste estudo devem ser vistos sob a luz de algumas limitações. Os dados apresentados são provenientes de um desenho transversal, portanto não é possível avaliar a seqüência temporal entre exposições de interesse sobre os fatores bioquímicos estudados. Por se tratarem

de informações oriundas de um estudo caso-controle de base hospitalar, o viés de seleção não pode ser esquecido, sobretudo porque a amostra estudada não é representativa da população geral residente na cidade de São Paulo.

As análises do presente trabalho fornecem uma estimativa do estado nutricional relativo às vitaminas B₆, B₁₂, ao folato e à homocisteína em amostra de mulheres brasileiras de baixa renda. A história ginecológica e obstétrica dessas mulheres, com alta prevalência de aborto referido e de intervalo interpartal inferior a dois anos, sugere maior probabilidade de ocorrência de desfechos adversos em gestações futuras. Embora pequena parcela (6,2%) da amostra estudada tenha apresentado concentrações de ácido fólico sérico abaixo dos valores de referência, vale ressaltar que tal parâmetro bioquímico reflete ingestão recente da vitamina e está sujeito a flutuações diárias, limitando a interpretação desses dados como indicador do estado nutricional. Em contraponto, a homocisteína plasmática tem sido apontada como melhor indicador bioquímico do estado nutricional de ácido fólico devido, entre outros aspectos, a sua forte correlação com ácido fólico eritrocitário⁴⁴ e, em nosso estudo, a homocisteína plasmática foi significativamente associada à história de aborto referida, sugerindo impacto desse evento no estado nutricional de ácido fólico de mulheres de baixa renda.

Em resumo, no presente estudo, variáveis sócio-demográficas, de estilo de vida e gineco-obstétricas apresentaram contribuição importante na variação das concentrações séricas ou plasmáticas de indicadores bioquímicos relativos à homocisteína e às vitaminas B₁₂, B₆ e ao ácido fólico em mulheres brasileiras de baixa renda.

Resumo

O presente estudo investigou fatores sócio-demográficos, de estilo de vida e gineco-obstétricos associados às concentrações séricas ou plasmáticas de homocisteína, ácido fólico, vitaminas B₁₂ e B₆ em mulheres de baixa renda de São Paulo, Brasil. Concentrações séricas de ácido fólico e vitamina B₁₂ foram analisadas por fluoroimunoensaio; concentrações plasmáticas de homocisteína e vitamina B₆, por cromatografia líquida de alta performance em fase reversa. Variáveis independentes foram inicialmente selecionadas segundo pressupostos teóricos, correlação de Pearson ou teste Kruskal-Wallis (p < 0,20). Concentrações alteradas segundo pontos de corte para homocisteína, ácido fólico, vitaminas B₁₂ e B₆ foram observadas em 20%, 6%, 11% e 67% das participantes, respectivamente. Idade

foi positivamente correlacionada à vitamina B₆ e homocisteína plasmáticas (p < 0,001). Índice de massa corporal foi positivamente correlacionado à vitamina B₆ plasmática (p < 0,001). Modelos de regressão linear múltiplos explicaram 10,2%, 5,8%, 14,4% e 9,4% das concentrações de ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina B₆ e homocisteína, respectivamente. No presente estudo, variáveis sócio-demográficas, de estilo de vida e gineco-obstétricas apresentaram contribuição importante na variação das concentrações dos indicadores bioquímicos avaliados.

Homocisteína; Ácido Fólico; Vitamina B₆; Vitamina B₁₂; Saúde da Mulher

Colaboradores

M. A. Cardoso e L. Y. Tomita delinearam o projeto de pesquisa principal. L. Y. Tomita coordenou o trabalho de campo e o processamento dos dados. L. C. Almeida participou da coleta de dados. V. D'Almeida, L. C. Almeida e L. Y. Tomita realizaram o processamento e análise das amostras biológicas. L. C. Almeida e M. A. Cardoso analisaram os dados e redigiram o manuscrito, que foi discutido e aprovado por todos os autores.

Agradecimentos

Ao grupo de pesquisa *Brazilian Investigation into Nutrition and Cervical Cancer (BRINCA Study)*, que inclui, além dos autores deste trabalho, os seguintes pesquisadores: Adhemar Longatto Filho (Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil/Universidade do Minho, Braga, Portugal), Anete Maria Francisco-Bagnariolli (Faculdade de Medicina de Marília, Marília, Brasil), Cecília Roteli-Martins (Hospital Leonor Mendes de Barros, São Paulo, Brasil), Eduardo Franco (MacGill University, Montreal, Canadá), João Simão Pereira Sobrinho (Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo, Brasil), José Carlos Mann Prado (Instituto Ludwig de Pesquisa

sobre o Câncer, São Paulo, Brasil), Luciana Silva Aguiar (Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil), Luisa Lina Villa (Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo, Brasil), Márcia Aparecida Sperança (Faculdade de Medicina de Marília, Marília, Brasil), Marcos Desidério Ricci (Hospital Pérola Byington, São Paulo, Brasil), Maria Antonieta Avilla Andreoli (Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo, Brasil), Maria Cecília Costa (Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo, Brasil), Maria da Glória Mattosinho de Castro Ferraz (Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil), Maria Lucia Utagawa (Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil), Ronaldo Lucio Rangel Costa (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo, Brasil), Venâncio Avancini Ferreira Alves (Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio à pesquisa (processo nº. 03/03013-4) e bolsas de mestrado (L.C.A., processo nº. 05/57475-4) e doutorado direto (L.Y.T., processo nº. 02/11184). Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo auxílio à pesquisa (processo nº. 473043/03-3) e bolsas de produtividade em pesquisa (M.A.C., processo nº. 300167/97-0 e V.D'A., processo nº. 303555/2004-1).

Referências

1. Cristian P. Micronutrients and reproductive health issues: an international perspective. *J Nutr* 2003; 133 Suppl 1:1969-73.
2. Pietrzik K, Brønstrup A. Vitamins B12, B6 and folate as determinants of homocysteine concentration in the healthy population. *Eur J Pediatr* 1998; 157 Suppl 2:135-8.
3. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:613-21.
4. Krishnaswamy K, Madhavan NK. Importance of folate in human nutrition. *Br J Nutr* 2001; 85 Suppl 2:115-24.
5. Kim YI. Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. *Nutr Rev* 1999; 57:314-21.
6. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M, Willett W, Romieu I. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:443-8.
7. Selhub J. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. *J Nutr Health Aging* 2002; 6:39-42.
8. Vrentzos GE, Papadakis JA, Malliaraki N, Bampalis DE, Repa A, Lemonichelaki V, et al. Serum homocysteine concentration as a marker of nutritional status of healthy subjects in Crete, Greece. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19:117-23.
9. Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006; 136 Suppl 6:1726-30.
10. Stipanuk MH. Homocisteína, cisteína e taurina. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, organizadores. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9ª Ed. São Paulo: Editora Manole; 2003. p. 579-95.
11. Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, van Bockxmeer FM. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *Med J Aust* 2004; 181:314-8.
12. de Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54:599-618.

13. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Dulberg C, Sweet RA, Gach HM, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2007; 64:416-20.
14. van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* 2001; 226:243-70.
15. Planells E, Sánchez C, Montellano MA, Mataix J, Llopis J. Vitamins B6 and B12 and folate status in an adult Mediterranean population. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:777-85.
16. Rock CL, Thornquist MD, Kristal AR, Patterson RE, Cooper DA, Neuhauser ML, et al. Demographic, dietary and lifestyle factors differentially explain variability in serum carotenoids and fat-soluble vitamins: baseline results from the sentinel site of the Olestra Post-Marketing Surveillance Study. *J Nutr* 1999; 129:855-64.
17. Liu JM, Hankinson SE, Stampfer MJ, Rifai N, Willett WC, Ma J. Body iron stores and their determinants in healthy postmenopausal US women. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:1160-7.
18. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:826-33.
19. Sartorelli DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Beneficial effects of short-term nutritional counselling at primary health-care level among Brazilian adults. *Public Health Nutr* 2005; 8:820-5.
20. Amorim PR, Gomes, TNP. Gasto energético na atividade física. Rio de Janeiro: Shape Editora; 2003.
21. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report WHO/FAO. Geneva: World Health Organization; 2003. (Technical Report Series, 916).
22. Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW. Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. *Clin Chem* 1999; 45:290-2.
23. Sharma SK, Dakshinamurti K. Determination of vitamin B6 vitamers and pyridoxic acid in biological samples. *J Chromatogr* 1992; 578:45-51.
24. Kang S-S, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:29-98.
25. Clarke R, Grimley-Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33:34-41.
26. Carmel R. Cobalamin. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 10th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 482-97.
27. Mackey AD, Davis SR, Gregory JE. Vitamin B6. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 10th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 452-61.
28. Hatzis CM, Bertias GK, Linardakis M, Scott JM, Kafatos AG. Dietary and other lifestyle correlates of serum folate concentrations in a healthy adult population in Crete, Greece: a cross-sectional study. *J Nutr* 2006; 5:5-15.
29. Al Khatib L, Obeid O, Sibai AM, Batal M, Adra N, Hwalla N. Folate deficiency is associated with nutritional anaemia in Lebanese women of child-bearing age. *Public Health Nutr* 2006; 9:921-7.
30. Wartanowicz M, Ziemlanski S, Bulhak-Jachymczyk B, Konopka L. Assessment of nutritional folate status and selected vitamin status of women of child-bearing age. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:743-7.
31. Powers HJ. Current knowledge concerning optimum nutritional status of riboflavin, niacin and pyridoxine. *Proc Nutr Soc* 1999; 58:435-40.
32. Gao X, Yao M, McCrory MA, Ma G, Li Y, Roberts SB, et al. Dietary pattern is associated with homocysteine and B vitamin status in an urban Chinese population. *J Nutr* 2003; 133:3636-42.
33. Rasmussen LB, Ovesen L, Bülow I, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H. Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1156-63.
34. Andersson A, Brattström L, Israelsson B. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:79-87.
35. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosemberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2181-9.
36. Garibotto G, Sofia A, Valli A, Tarroni A, Di Martino M, Cappelli V, et al. Causes of hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney diseases. *Semin Nephrol* 2006; 26:3-7.
37. Vermaak WJ, Ubbink JB, Barnard HC, Potgieter GM, van Jaarsveld H, Groenewald AJ. Vitamin B-6 nutrition status and cigarette smoking. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1058-61.
38. Giraud DW, Martin HD, Driskell JA. Erythrocyte and plasma B-6 vitamers concentrations of long-term tobacco smokers, chewers, and nonusers. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:104-9.
39. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27:134-42.
40. Mason JB, Choi SW. Effects of alcohol on folate metabolism: implications for carcinogenesis. *Alcohol* 2005; 35:235-41.
41. Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Population determinants of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:499-500.
42. Sakuta H, Suzuki T. Alcohol consumption and plasma homocysteine. *Alcohol* 2005; 37:73-7.
43. Klatsky AL. Diet, alcohol, and health: a story of connections, confounders, and cofactors. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:279-80.
44. Donnelly JG. Folic acid. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38:183-223.

Recebido em 03/Abr/2007

Versão final reapresentada em 14/Ago/2007

Aprovado em 27/Ago/2007