

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 18/12/2027.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

JENNEFER BRAGA SMITH

**ASSOCIAÇÃO DO USO DA TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL DOMICILIAR
(TNED) E HIPER-HOMOCISTEINEMIA (HHcy)**

**Orientador: Dr. Sérgio Alberto Rupp de Paiva
Coorientador: Dr. Filipe Welson Leal Pereira**

**BOTUCATU
2025**

JENNEFER BRAGA SMITH

**ASSOCIAÇÃO DO USO DA TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL DOMICILIAR
(TNED) E HIPER-HOMOCISTEINEMIA (HHcy)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, como parte das
exigências para título de mestre do Programa de Pós-
graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Sérgio Alberto Rupp de Paiva
Coorientador: Dr. Filipe Welson Leal Pereira

**BOTUCATU
2025**

S651a Smith, Jennefer Braga
Associação do uso da terapia nutricional enteral domiciliar (TNED) e hiper homocisteinemia (HHcy). / Jennefer Braga Smith. -- Botucatu, 2025
83 f. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Sérgio Alberto Rupp de Paiva
Coorientador: Filipe Welson Leal Pereira

1. Hiper-homocisteinemia. 2. Cobalamina. 3. Ácido fólico. 4. Nutrição Enteral. I. Título.

REGISTRO DE IMPACTO

Espera-se que esta pesquisa contribua para promoção de saúde à pessoas que fazem uso de via alternativa de alimentação (VAA) por meio de terapia nutricional enteral domiciliar (TNED), pois identificamos que esses pacientes são grupo de risco para apresentar hiperhomocisteinemia (HHcy), devendo assim serem avaliados periodicamente quanto a oferta nutricional e exames laboratoriais, a fim de evitar desfechos negativos associados a HHcy, como aumento do risco cardiovascular, renal e neurológico que podem impactar na sobrevivência desses pacientes.

IMPACT RECORD

This research is expected to contribute to the promotion of health among individuals who use alternative feeding routes (AFR) through home enteral nutrition (HEN). We identified that these patients are at increased risk for developing hyperhomocysteinemia (HHcy), and therefore should be periodically assessed regarding their nutritional intake and laboratory parameters. Such monitoring is essential to prevent negative outcomes associated with HHcy, including increased cardiovascular, renal, and neurological risk, which may ultimately impact these patients' survival.

JENNEFER BRAGA SMITH

**ASSOCIAÇÃO DO USO DA TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL DOMICILIAR
(TNED) E HIPER-HOMOCISTEINEMIA (HHcy)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu e ao Programa de Fisiopatologia em Clínica Médica para obtenção de título de mestre.

Orientador: Dr. Sérgio Alberto Rupp de Paiva

Comissão examinadora

Dr. Sérgio Alberto Rupp de Paiva
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina de Botucatu

Dr. Marcos Ferreira Minicucci
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina de Botucatu

Dra. Mariana Bordinhon de Moraes
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina de Botucatu

Botucatu, 18 de dezembro de 2025

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Deus, à minha família, e aos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por me permitir seguir em busca dos meus sonhos. Agradeço também a minha vó, Eva Penteado Braga, ao meu avô, Romualdo Ferraz Braga e a minha mãe, Fernanda Penteado Braga, por acreditarem na minha capacidade e me incentivarem durante esta jornada. A minha irmã, Beatriz Braga Smith, que me ajudou em todos os momentos que precisei, permitindo que eu conseguisse realizar o mestrado sem deixar de realizar os meus atendimentos nutricionais na minha cidade natal. Aos meus tios, tias, primos e primas que me apoiaram e compreenderam a minha ausência em muitos encontros familiares. Aos meus amigos, em especial a minha amiga Bruna Rodrigues de Oliveira Dias que tanto me ajudou na execução desta pesquisa.

A equipe do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), especialmente ao Serviço de Terapia Nutricional Interdisciplinar (STNi) pela paciência, aprendizados e por me fazerem sentir parte da equipe.

Agradeço ao meu coorientador Filipe Welson Leal Pereira pelo seus ensinamentos.

Por último gostaria de agradecer ao professor Sérgio Alberto Rupp de Paiva por me explicar quantas vezes fosse necessário, pela dedicação e paciência. O senhor além de ser extremamente competente profissionalmente é uma pessoa incrível, feliz aqueles que cruzam o caminho com o seu.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – 88887.932875/2024-00.

A todos, meus mais sinceros agradecimentos.

RESUMO

SMITH, J. B. **Associação do uso da terapia nutricional enteral domiciliar (TNED) e hiper-homocisteinemia (HHcy)**. 2025. 83 f. Dissertação (mestrado) do Programa de Fisiopatologia em Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2025.

Introdução: A hiper-homocisteinemia (HHcy) é distúrbio metabólico associado a maior risco cardiovascular, renal e neurológico e frequentemente decorre de deficiência funcional de vitamina B12 e ácido fólico. Pacientes em uso de via alternativa de alimentação (VAA), especialmente sob terapia nutricional enteral domiciliar (TNED), apresentam risco aumentado para deficiência dessas vitaminas, seja por absorção reduzida, quantidade insuficiente ofertada ou composição das dietas enterais. Enquanto as dietas enterais industrializadas (DEI) fornecem vitamina B12 na forma cristalina, com absorção facilitada, as dietas artesanais (DEA) dependem da presença e biodisponibilidade dos alimentos fontes, podendo predispor à HHcy. Assim, levantamos a hipótese de que pacientes em TNED apresentem frequência relevante de HHcy e que características da dieta e do estado nutricional possam estar associadas à sua ocorrência. **Objetivo:** Avaliar a concentração sérica de Hcy nos pacientes do ambulatório de Terapia Nutricional e Disfagia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) em uso de TNED que recebem DEA e DEI. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo. Foram coletados, de prontuários eletrônicos, dados demográficos, clínicos, nutricionais, antropométricos, características da VAA e exames laboratoriais. Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e quartis (Q1–Q3), conforme distribuição, e variáveis categóricas em frequência absoluta e relativa. Os pacientes foram classificados em dois grupos (HHcy e Hcy normal). A comparação entre grupos foi realizada pelos testes t ou Mann–Whitney para variáveis contínuas e χ^2 ou exato de Fisher para variáveis categóricas. Para identificar fatores associados à HHcy, foi realizada regressão logística univariada e, posteriormente, regressão logística multivariada pelo método backward. Foram estimadas razão de chances (RC) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Adotou-se nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram incluídos 91 pacientes; 24,2% apresentaram HHcy. Predominaram indivíduos idosos, do sexo feminino, alfabetizados, solteiros, desnutridos, com HD neurológica e HAS como AP. A disfagia foi o principal motivo para VAA, a gastrostomia o método mais frequente e a maioria utilizava VAA por >6 meses e DEI. A média de volume diário de dieta enteral foi de 1311 mL/dia. A mediana de oferta da dieta foi de 1504 kcal/dia (28,5 kcal/kg/dia), 62,7 g/dia de proteínas (1,2 g/kg/dia), 4,1 µg/dia de cobalamina e 303,2 µg/dia de ácido fólico. Proteína C reativa (PCR) e Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW) apresentaram medianas acima da normalidade. O grupo HHcy apresentou maior idade, IMC, creatinina, maior frequência de internação recente, cardiopatia e HAS como AP e disfagia como indicação de VAA, além de menor ingestão calórica/kg e menores concentrações de vitamina B12 total e fosfatase alcalina. Na análise multivariada, concentrações séricas mais baixas de vitamina B12 (RC=0,0376), idade mais avançada (RC=1,059), internação recente (RC=31,8) e maiores valores de ferro sérico (RC=1,025) foram explicativos da HHcy. Não observamos interação entre a ação da concentração sérica do ácido fólico com a B12. Não houve associação entre o tipo de dieta (DEA/DEI) e HHcy. **Conclusão:** A HHcy mostrou-se achado relevante em pacientes em TNED e refletiu sobretudo condições clínicas e metabólicas desses indivíduos, e não relacionada ao tipo de dieta utilizada.

Palavras-chave: Hiper-homocisteinemia, Cobalamina; Ácido fólico, Nutrição Enteral.

ABSTRACT

SMITH, J. B. **Association of home enteral nutrition (HEN) and hyperhomocysteinemia (HHcy).** 2025. 83 f. Dissertation (master's degree) of the Pathophysiology Program in Clinical Medicine – Faculty of Medicine of Botucatu, Paulista State University, Botucatu, 2025.

Introduction: Hyperhomocysteinemia (HHcy) is a metabolic disorder associated with increased cardiovascular, renal, and neurological risk and frequently results from functional deficiency of vitamin B12 and folic acid. Patients using alternative feeding routes (AFR), especially under home enteral nutrition (HEN), have an increased risk of deficiency of these vitamins, whether due to reduced absorption, insufficient quantity offered, or composition of enteral diets. While commercial enteral formulas (CEF) provide vitamin B12 in crystalline form, with facilitated absorption, homemade diet (HD) depend on the presence and bioavailability of food sources, which may predispose to HHcy. Thus, we hypothesize that patients on HEN present a relevant frequency of HHcy and that characteristics of the diet and nutritional status may be associated with its occurrence. **Objective:** To evaluate the serum Hcy concentration in patients from the Nutritional Therapy and Dysphagia outpatient clinic of “Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu” HCFMB using HEN who receive HD and CEF. **Methods:** This was a retrospective cross-sectional study. Demographic, clinical, nutritional, anthropometric, AFR characteristics, and laboratory test data were collected from electronic medical records. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation or median and quartiles (Q1–Q3), according to distribution, and categorical variables as absolute and relative frequency. Patients were classified into two groups (HHcy and normal Hcy). Comparison between groups was performed using t-tests or Mann-Whitney tests for continuous variables and χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables. To identify factors associated with Hcy, univariate logistic regression was performed, followed by multivariate logistic regression using the backward method. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated. A significance level of 5% was adopted. **Results:** 91 patients were included; 24.2% presented HHcy. The study predominantly involved elderly, female, literate, single, malnourished individuals with neurological conditions and hypertension as a primary medical history. Dysphagia was the main reason for enteral feeding, gastrostomy was the most frequent method, and most patients used enteral feeding for >6 months and endocrine devices. The average daily volume of enteral feeding was 1311 mL/day. The median intake of the diet was 1504 kcal/day (28.5 kcal/kg/day), 62.7 g/day of protein (1.2 g/kg/day), 4.1 µg/day of cobalamin, and 303.2 µg/day of folic acid. C-reactive protein (PCR) and red blood cell distribution width (RDW) were above normal. The HHcy group presented with older age, BMI, creatinine, higher frequency of recent hospitalization, heart disease and hypertension as predisposing factors, and dysphagia as an indication for vitamin A deficiency, in addition to lower caloric intake/kg and lower concentrations of total vitamin B12 and alkaline phosphatase. In multivariate analysis, lower serum concentrations of vitamin B12 (OR=0.0376), older age (OR=1.059), recent hospitalization (OR=31.8), and higher serum iron values (OR=1.025) explained the HHcy. We did not observe an interaction between the action of serum folic acid concentration and B12. There was no association between the type of diet (HD/CEF) and HHcy. **Conclusion:** HHcy proved to be a relevant finding in patients on nutritional therapy and primarily reflected the clinical and metabolic conditions of these individuals, and was not related to the type of diet used.

Keywords: Hyperhomocysteinemia, Cobalamin; Folic acid, Enteral nutrition.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Metabolização da homocisteína.....	1
FIGURA 2 - Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.....	15
FIGURA 3 - Concentrações séricas de vitamina B12 em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	16
FIGURA 4 – Concentrações séricas de ácido fólico em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	17
FIGURA 5 - Idade em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	18
FIGURA 6 - Necessidade de internação em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	20
FIGURA 7 - Antecedente pessoal cardiológico em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	21
FIGURA 8 - Índice de massa corporal em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	23
FIGURA 9 - Uso de nutrição enteral exclusiva em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	24
FIGURA 10 - Ingestão calórica diária por kg em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	27
FIGURA 11 - Ingestão de dieta normoproteica em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	27
FIGURA 12 - Concentrações séricas de fosfatase alcalina em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	29

FIGURA 13 - Concentrações séricas de creatinina em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	30
FIGURA 14 - Concentrações séricas de ferro sérico em todo grupo estudado, nos pacientes com hiper-homocisteinemia e nos pacientes com concentração de homocisteína dentro da faixa da normalidade.....	30
FIGURA 15 - Diagnóstico de deficiência funcional de vitamina B12.....	33

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Exames bioquímicos utilizados para o diagnóstico de hiper-homocisteinemia.....	16
TABELA 2 - Características gerais dos pacientes.....	17
TABELA 3 - Medicamentos ou substância associados a hiper-homocisteinemia.....	19
TABELA 4 - Necessidade de internação recente.....	19
TABELA 5 – Hipótese diagnóstica.....	20
TABELA 6 – Antecedentes pessoais.....	21
TABELA 7 - Antropometria e GLIM.....	22
TABELA 8 - Via alternativa de alimentação.....	24
TABELA 9 – Dietas enterais.....	25
TABELA 10 - Exames laboratoriais: glicemia, função hepática, função renal, inflamação, hemograma e perfil férrico.....	28
TABELA 11 - Exames laboratoriais: vitaminas e minerais.....	31
TABELA 12 - Regressão logística univariada.....	32
TABELA 13 - Regressão logística multivariada.....	32
TABELA 14 - Regressão logística multivariada centrada.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AFR	Alternative feeding route
AP	Antecedentes pessoais
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CB	Circunferência do braço
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHCM	Concentração da hemoglobina corpuscular média
CP	Circunferência da panturrilha
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DEA	Dieta enteral artesanal
DEI	Dieta enteral industrializada
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRC	Doença renal crônica
DRIS	<i>Dietary Reference Intakes</i>
EAR	Necessidade média estimada
FA	Fosfatase Alcalina
FI	Fator intrínseco
GAMA GT	Gama glutamil transferase
GLIM	<i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i>
GTT	Gastrostomia
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
Hb glicada	Hemoglobina glicada
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HCM	Hemoglobina corpuscular média
Hcy	Homocisteína
HHcy	Hiper-homocisteinemia
HD	Hipóteses diagnósticas
HSA	Hemorragia subaracnóidea
HT	Hematócrito
IMC	Índice de massa corporal

IST	Índice de Saturação da Transferrina
JTM	Jejunostomia
NE	Nutrição enteral
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reativa
RC	Razão de chances
RDW	Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos
SND	Sonda nasoduodenal
SNG	Sonda nasogástrica
SNJ	Sonda nasojejunal
STNi	Serviço de Terapia Nutricional Interdisciplinar
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCM	Triglicerídeos de cadeia média
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGI	Trato gastrointestinal
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TN	Terapia nutricional
TNED	Terapia nutricional enteral domiciliar
TVC	Trombose venosa cerebral
TVP	Trombose venosa profunda
VAA	Via alternativa de alimentação
VIF	<i>Variance inflation factor</i>
VCM	Volume corpuscular médio
VO	Via oral

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
HIPÓTESE	6
OBJETIVOS	6
3.1 OBJETIVO GERAL	6
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
CASUÍSTICA E MÉTODOS	7
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	7
4.2 COLETA DE DADOS	7
4.3 ANÁLISE DOS DADOS	12
4.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	14
RESULTADOS	14
5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES	17
5.2 USO DE MEDICAMENTOS OU SUBSTÂNCIA ASSOCIADOS AO RISCO DE DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA E DE ÁCIDO FÓLICO.....	18
5.3 INTERNAÇÃO RECENTE	19
5.4 HIPÓTESE DIAGNÓSTICA E ANTECEDENTES PESSOAIS	20
5.5 ANTROPOMETRIA E PRESENÇA DE DESNUTRIÇÃO.....	22
5.6 VIA ALTERNATIVA DE ALIMENTAÇÃO	23
5.7 DIETAS ENTERAIS	25
5.8 EXAMES LABORATORIAIS	28
DISCUSSÃO	34
6.1 PERFIL DA POPULAÇÃO EM USO DE TNED	34
6.2 FREQUÊNCIA DE HHCY E CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO ABAIXO DA NORMALIDADE	34
6.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE HHCY E CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO	36
6.4 FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS A HHCY: CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA B12, IDADE, INTERNAÇÃO NOS ÚLTIMOS 2 MESES E CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE FERRO	37
6.5 ESTADO NUTRICIONAL E HHCY	38
6.6 CARACTERÍSTICAS DA VAA E INGESTÃO CALÓRICO PROTEICA	39
6.7 TIPO DE DIETA E ADEQUAÇÃO DE COBALAMINA E ÁCIDO FÓLICO	40
6.8 ACHADOS LABORATORIAIS GERAIS E SUA RELAÇÃO COM A HHCY.....	40
6.9 INTERAÇÃO ENTRE VITAMINA B12, ÁCIDO FÓLICO E HHCY	42
6.10 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PARA A PRÁTICA EM TNED.....	43
6.11 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	44

CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS.....	47
APÊNDICES	54
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).	54
ANEXOS	56
ANEXO A – Ferramenta Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM).	56
ANEXO B – Composição das dietas industrializadas.	57
ANEXO C – Composição das dietas artesanais para sonda nasoenteral.	58
ANEXO D – Composição das dietas artesanais para gastrostomia.	59
ANEXO E – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).	60

INTRODUÇÃO

A homocisteína (Hcy) é aminoácido sulfurado não essencial, produzido no organismo por meio do ciclo da metionina, sua metabolização ocorre por duas vias: remetilação em metionina ou transulfuração em cisteína, a primeira é mediada pela enzima metionina sintase e tem como cofatores a cobalamina e o ácido fólico permitindo a conversão de Hcy em metionina, subsequentemente a metionina pode ser degradada em S-adenosilmetionina para ser regenerada em Hcy; a segunda é catalisada pela enzimas piridoxal-5'-fosfato e cistationina B-sintase e dependente da vitamina B6, permitindo a conversão da Hcy em cisteína; a desregulação de ambas as vias acarretam em níveis elevados de Hcy (1–3). Dessa forma a deficiência nutricional de vitamina B12, ácido fólico e vitamina B6 podem culminar em HHcy.

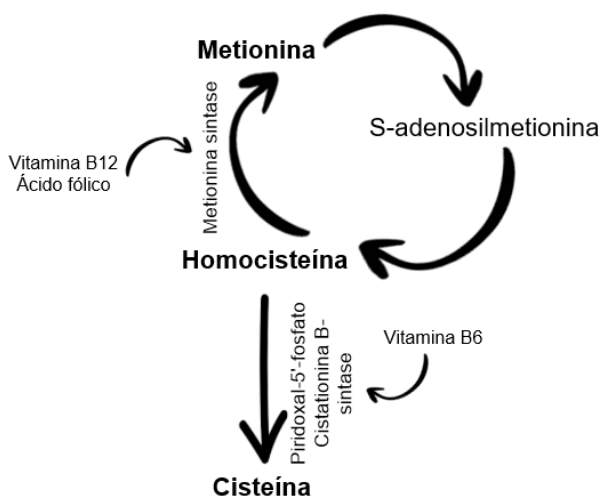


Figura 1 – Metabolização da homocisteína.

As concentrações séricas de Hcy variam entre homens e mulheres, com concentrações de normalidade de 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$, valores superiores caracterizam a hiperhomocisteinemia (HHcy), ou seja, a presença de desregulação no metabolismo da Hcy (3). A HHcy tem sido associada ao risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), cerebrovasculares e tromboembólicas, como o acidente vascular cerebral (AVC) e a hidrocefalia (4,5).

A prevalência estimada de HHcy na população saudável é de 5 a 7% (3). Na existência de comorbidades ocorre aumento deste percentual, estudos descrevem prevalência de 61,7% na presença de trombose venosa profunda (TVP), 36,1% na hipertensão arterial sistêmica (HAS), 52,1% na trombose venosa cerebral (TVC) e 30,77%

na fratura de fêmur em idosos (6–9). Também é identificado maior prevalência na presença de doença renal crônica (DRC), de 85% (10,11).

Dessa forma, a HHcy é 1) marcador de risco cardiovascular, 2) marcador prognóstico em doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), e 3) marcador de deficiência funcional de vitamina B12 e ácido fólico. Concentrações séricas elevadas de Hcy aumentam o risco de aterosclerose, por meio de lesão na camada endotelial, seguida de inflamação e aumento do estresse oxidativo, a fisiopatologia envolvida não está totalmente elucidada (3). Estudo descreve que a HHcy ocasiona estresse oxidativo, inibe a produção de óxido nítrico e a via de sinalização do sulfeto de hidrogênio, promovendo a transição endotelial- mesenquimal, a qual contribui para o dano vascular advindo da HHcy, também ocorre ativação das vias de coagulação e permite a N-homocisteinação de proteínas e a hipometilação celular, configurando fator de risco independente para DCV (12).

A HHcy também é importante fator de risco e marcador prognóstico de outras DCNT, especialmente as doenças neurodegenerativas e a DRC (13,14). Dentre as doenças neurodegenerativas, nas demências a HHcy é comum, pois devido às mudanças no estilo de vida dos pacientes e à administração prolongada de medicamentos é frequente deficiências vitamínicas, englobando a vitamina B12 e o ácido fólico, ocasionando HHcy, a qual pode estar associada a demência e atuar na progressão da doença, devido ao estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, apoptose e disfunção endotelial (15–17). A progressão da doença neurodegenerativa pode estar relacionada às alterações inflamatórias significativas e distúrbios inflamatórios sistêmicos decorrentes da HHcy (16). Indivíduos com DRC ou taxa de filtração glomerular (TFG) levemente reduzida apresentam HHcy, decorrente principalmente do metabolismo renal reduzido da Hcy, pois a Hcy sofre transulfuração nos rins, logo alterações importantes nas enzimas e nos mecanismos envolvidos na transulfuração culminam em aumento deste aminoácido (14,18). HHcy pode reduzir a formação de adenosina, que é vasodilatador cardíaco e constritor do leito vascular renal, aumentando os efeitos pró-oxidantes e reduzindo a biodisponibilidade do óxido nítrico, impactando na função renal e colaborando para pior prognóstico desses pacientes (19).

Por fim, a HHcy é marcador de deficiência funcional de vitamina B12 e ácido fólico, pois as causas de HHcy incluem deficiências de vitamina B12 e ácido fólico, devido ao papel dessas vitaminas na remetilação da Hcy em metionina (5).

As causas de deficiência de cobalamina que por sua vez podem culminar em HHcy, envolvem a má absorção desta vitamina como no caso de destruição das células parietais

por doença autoimune e consequentemente redução do fator intrínseco (FI) ocasionando a anemia perniciosa (20). Também associa-se a redução da absorção de cobalamina por indivíduos idosos; pacientes com gastrite atrófica crônica; com doença celíaca e com doença inflamatória intestinal (20). Outras situações podem dificultar a absorção da B12 como: 1) uso prolongado (6 a 12 meses) de medicamentos como biguanidas, inibidores da bomba de próton/H2 e anticoncepcional de estrogênio, 2) fortificação ou suplementação de alimentos com ácido fólico e 3) consumo excessivo de álcool (21–24). Outra causa de deficiência poderia ser a inadequação alimentar, por meio da oferta de dieta isenta ou pobre em produtos de origem animal ou quantidade insuficiente de dieta ofertada nos casos de via alternativa de alimentação (VAA) (24–26).

Dentre as causas de deficiência de ácido fólico, que também podem ocasionar HHcy, incluem a má absorção presente nas doenças gastrointestinais como doença celíaca, doença inflamatória intestinal; na presença de acloridria, pois a diminuição da liberação de ácido gástrico dificulta a absorção do folato e em casos de ressecções cirúrgicas como síndrome do intestino curto e bypass gástrico (27). Outras causas de deficiência são: 1) aumento das necessidades fisiológicas (gravidez, lactação, períodos de crescimento, anemia hemolítica crônica, queimaduras graves, dermatites e hemodiálise); 2) uso prolongado de medicamentos como metotrexato, fenitoína, sulfassalazina, trimetoprima e metformina; 3) consumo excessivo de álcool; 4) deficiência de vitamina B12, devido ao prejuízo na atividade da metionina sintase, mantendo o folato na forma de metil-tetraidrofolato, a forma ativa do folato, diminuindo a sua disponibilidade para síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) (28). A ingestão alimentar insuficiente também pode ser causa de deficiência de ácido fólico, associado ao baixo consumo de alimentos fontes de ácido fólico (vegetais folhosos, cereais fortificados e leguminosas), perda desta vitamina devido ao cozimento prolongado dos alimentos e quantidade insuficiente de dieta ofertada nos casos de VAA (27,28).

Se, por um lado, a HHcy é reconhecida como marcador clínico relevante, por outro ela depende diretamente do adequado aporte de vitamina B12 e ácido fólico. Assim, indivíduos com ingestão limitada ou dependentes de fórmulas nutricionais, como aqueles em terapia nutricional enteral domiciliar (TNED), constituem um grupo particularmente vulnerável. Esses pacientes são, em sua maioria, idosos, portadores de doenças neurológicas, oncológicas ou gastrointestinais, frequentemente apresentam baixo IMC, risco nutricional e mediana de ingestão calórica ao redor de 1.278 kcal/dia, o que reforça o potencial risco para HHcy (24,28,29).

REFERÊNCIAS

1. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948–61.
2. Zhou F, He Y, Xie X, Guo N, Chen W, Zhao Y. Homocysteine and Multiple Health Outcomes: An Outcome-Wide Umbrella Review of Meta-analyses and Mendelian Randomization Studies. *Adv Nutr Bethesda Md*. junho de 2025;16(6):100434.
3. Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 16 de novembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554408/>
4. Jakubowski H, Witucki Ł. Homocysteine Metabolites, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 16 de janeiro de 2025;26(2):746.
5. Ortiz-Salguero C, Romero-Bernal M, González-Díaz Á, Doush ES, Del Río C, Echevarría M, et al. Hyperhomocysteinemia: Underlying Links to Stroke and Hydrocephalus, with a Focus on Polyphenol-Based Therapeutic Approaches. *Nutrients*. 26 de dezembro de 2024;17(1):40.
6. Ben Salah R, Boudaya M, Fendri S, Marrekchi R, Bahloul Z, Jamoussi K. Hyperhomocysteinemia prevalence among patients with venous thromboembolism. *Future Sci OA*. dezembro de 2024;10(1):2430417.
7. Cheng M, Xue H, Li X, Yan Q, Zhu D, Wang Y, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia (HHcy) and its major determinants among hypertensive patients over 35 years of age. *Eur J Clin Nutr*. abril de 2022;76(4):616–23.
8. Kalita J, Singh VK, Misra UK. A study of hyperhomocysteinemia in cerebral venous sinus thrombosis. *Indian J Med Res*. dezembro de 2020;152(6):584–94.
9. Tao K, Li M, Ling J, Tu Y. Prevalence and correlative factors of hyperhomocysteinemia in elderly patients with femoral neck fracture: A cross-sectional study. *J Clin Lab Anal*. julho de 2022;36(7):e24563.
10. Cianciolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, Ronco C, Zannini C, La Manna G. Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First? *Cardiorenal Med*. outubro de 2017;7(4):255–66.
11. ALSolami AA, Almalki AA, Alhedyan SY, Alghamdi A, Alzahrani SM, Dause WR, et al. Plasma Homocysteine Levels and Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review. *Cureus*. junho de 2023;15(6):e40357.
12. Wu CY, Duan XL, Wang LB, Wang XH. [Research progress on the role and mechanism of endothelial dysfunction in hyperhomocysteine-induced atherosclerosis]. *Sheng Li Xue Bao*. 25 de outubro de 2023;75(5):703–13.
13. Tawfik A, Elsherbiny NM, Zaidi Y, Rajpurohit P. Homocysteine and Age-Related Central Nervous System Diseases: Role of Inflammation. *Int J Mol Sci*. 10 de junho de 2021;22(12):6259.

14. Martella BM, Veiga GRL, Alves BCA, Azzalis LA, Junqueira VBC, Gehrkei FS, et al. The importance of homocysteine levels in the prognosis of patients with chronic renal disease and in hemodialysis patients. *J Bras Patol E Med Lab*. 2018;54:170–6.
15. Christine CW, Auinger P, Joslin A, Yelapaala Y, Green R, Parkinson Study Group-DATATOP Investigators. Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. maio de 2018;33(5):762–70.
16. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Elewa YHA, Zahran MH, Alexiou A, Papadakis M, et al. Parkinson's Disease Risk and Hyperhomocysteinemia: The Possible Link. *Cell Mol Neurobiol*. agosto de 2023;43(6):2743–59.
17. Carey A, Fossati S. Hypertension and hyperhomocysteinemia as modifiable risk factors for Alzheimer's disease and dementia: New evidence, potential therapeutic strategies, and biomarkers. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. fevereiro de 2023;19(2):671–95.
18. Van Guldener C, Stam F, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinaemia in chronic kidney disease: focus on transmethylation. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1026–31.
19. Chen YF, Li PL, Zou AP. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function. *Circulation*. 3 de setembro de 2002;106(10):1275–81.
20. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primer*. 29 de junho de 2017;3:17040.
21. Alpers DH. Absorption and blood/cellular transport of folate and cobalamin: Pharmacokinetic and physiological considerations. *Biochimie*. julho de 2016;126:52–6.
22. Carmel R. Subclinical cobalamin deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. março de 2012;28(2):151–8.
23. 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. *Am J Clin Nutr*. maio de 2003;77(5):1241–7.
24. Amrein K, de Man AME, Dizdar OS, Gundogan K, Casaer MP, Lepp HL, et al. LLL 44 - 2 - Micronutrients in clinical nutrition: Vitamins. *Clin Nutr ESPEN*. junho de 2024;61:427–36.
25. Abuyaman O, Abdelfattah A, Shehadeh-Tout F, Deeb AA, Hatmal MM. Vitamin B12 insufficiency and deficiency: a review of nondisease risk factors. *Scand J Clin Lab Invest*. dezembro de 2023;83(8):533–9.
26. Jansen AK, Generoso SDV, Guedes EG, Rodrigues AM, Miranda LAVDO, Henriques GS. Development of enteral homemade diets for elderly persons receiving home care and analysis of macro and micronutrient composition. *Rev Bras Geriatr E Gerontol*. maio de 2017;20(3):387–97.
27. Baddam S, Khan KM, Jialal I. Folic Acid Deficiency. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 19 de novembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/>

28. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr Edinb Scotl.* junho de 2022;41(6):1357–424.
29. Yang H, Hou L, Sun HM, Ye SH. Comparison of micronutrients in adult enteral formulas widely used in clinical practice. *Food Sci Nutr.* outubro de 2023;11(10):6096–105.
30. Folwarski M, Kłęk S, Zoubek-Wójcik A, Szafranski W, Bartoszevska L, Figura K, et al. Home Enteral Nutrition in Adults—Nationwide Multicenter Survey. *Nutrients.* 14 de julho de 2020;12(7):2087.
31. Doley J. Enteral Nutrition Overview. *Nutrients.* 24 de maio de 2022;14(11):2180.
32. Boullata JI, Carrera AL, Harvey L, Escuro AA, Hudson L, Mays A, et al. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy [Formula: see text]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* janeiro de 2017;41(1):15–103.
33. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, et al. ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl.* janeiro de 2020;39(1):5–22.
34. RDC503_27_05_2021.pdf [Internet]. [citado 17 de novembro de 2025]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2020/rdc0503_27_05_2021.pdf
35. Mohajir WA, O’keefe SJ, Seres DS. Disease-Related Malnutrition and Enteral Nutrition. *Med Clin North Am.* setembro de 2022;106(5S):e1–16.
36. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 21, de 13 de maio de 2015: dispõe sobre o regulamento técnico de fórmulas para nutrição enteral. Brasília: Diário Oficial da União; 2015 [acesso em 25 out 2024]. Disponível em: antigo.anvisa.gov.br.
37. Cardoso MGC, Prates SMS, Anastácio LR. Fórmulas para nutrição enteral padrão e modificada disponíveis no Brasil: levantamento e classificação. 2018 [citado 17 de novembro de 2025]; Disponível em: <https://hdl.handle.net/1843/39498>
38. Franca SC, Paiva SAR de, Borgato MH, Fontes CMB, Simonetti JP, Lima SAM, et al. Homemade diet versus diet industrialized for patients using alternative feeding tube at home - An integrative review. *Nutr Hosp.* 14 de novembro de 2017;34(5):1281–7.
39. Claudia Satiko Takemura Matsuba LFS. Diretriz BRASPEN de Enfermagem em Terapia Nutricional Oral, Enteral e Parenteral. *Dir BRASPEN Enferm Em Ter Nutr Oral Enter E Parenter.* 24 de outubro de 2023;36(3, Supl 3):0–0.
40. Ferreira RDS. Elaboração de fórmulas enterais artesanais de baixo custo adequadas em fluidez e osmolaridades. 30 de março de 2009.
41. Henriques GS, Rosado GP. Formulação de dietas enterais artesanais e determinação da osmolalidade pelo método crioscópico. *Rev Nutr.* 1999;12:225–32.
42. Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 2009 [citado 17 de novembro de 2025]; Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001850417>

43. Santos VFN dos, Bottoni A, Morais TB. Qualidade nutricional e microbiológica de dietas enterais artesanais padronizadas preparadas nas residências de pacientes em terapia nutricional domiciliar. *Rev Nutr.* 2013;26:205–14.
44. Mezzomo TR, Fiori LS, de Oliveira Reis L, Schieferdecker MEM. Nutritional composition and cost of home-prepared enteral tube feeding. *Clin Nutr ESPEN.* abril de 2021;42:393–9.
45. Periodikos [Internet]. [citado 17 de novembro de 2025]. Periodikos :: BRASPEN - Search results. Disponível em: <http://braspenjournal.org/search?q=Dayara%20Cristina%20Amaro%20Vieira&page=&ed=&year=&type=&area=>
46. Madden AM, Baines S, Bothwell S, Chen E, Goh S, Jerome L, et al. A laboratory-based evaluation of tube blocking and microbial risks associated with one blended enteral feed recipe. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* outubro de 2019;32(5):667–75.
47. Escuro AA. Blenderized Tube Feeding: Suggested Guidelines to Clinicians.
48. Iacone R, Scanzano C, Santarpia L, D’Isanto A, Contaldo F, Pasanisi F. Micronutrient content in enteral nutrition formulas: comparison with the dietary reference values for healthy populations. *Nutr J.* 31 de março de 2016;15:30.
49. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):548–62.
50. Ao M, Nagae A, Makino S, Kitagawa M, Kumode M, Kuwabara A, et al. Gastric and Jejunal Enteral Feeding Differently Affect Vitamin B12 Status in Subjects with Severe Motor and Intellectual Disabilities. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(6):541–4.
51. Milman N. Intestinal absorption of folic acid - new physiologic & molecular aspects. *Indian J Med Res.* novembro de 2012;136(5):725–8.
52. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998 [citado 17 de novembro de 2025]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114310/>
53. Chumlea WC, Guo SS, Steinbaugh ML. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. *J Am Diet Assoc.* dezembro de 1994;94(12):1385–8, 1391; quiz 1389–90.
54. Melo APF, Salles RK de, Vieira FGK, Ferreira MG. Métodos de estimativa de peso corporal e altura em adultos hospitalizados: uma análise comparativa. *Rev Bras Cineantropometria Desempenho Hum.* 2014;16:475–84.
55. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Pisprasert V, et al. The GLIM consensus approach to diagnosis of malnutrition: A 5-year update. *Clin Nutr Edinb Scotl.* junho de 2025;49:11–20.

56. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMÁ. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr.* 2006;19:741–60.
57. Wanden-Berghe C, Campos Martín C, Álvarez Hernández J, Burgos Peláez R, Matía Martín P, de la Cuerda Compés C, et al. [The NADYA-SENPE Home Enteral Nutrition Registry in Spain: years 2018 and 2019]. *Nutr Hosp.* 9 de fevereiro de 2022;39(1):223–9.
58. Rajati F, Rajati M, Rasulehvandi R, Kazeminia M. Prevalence of stroke in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Interdiscip Neurosurg.* 1º de junho de 2023;32:101746.
59. Santos MSR dos. Desnutrição de pacientes em terapia nutricional enteral domiciliar: prevalência, variáveis associadas e comparação de métodos. 31 de julho de 2020 [citado 20 de novembro de 2025]; Disponível em: <https://repositorio.ufla.br/handle/1/42147>
60. Doley J. Enteral Nutrition Overview. *Nutrients.* 24 de maio de 2022;14(11):2180.
61. Menezes CS, Fortes RC. Estado nutricional e evolução clínica de idosos em terapia nutricional enteral domiciliar: uma coorte retrospectiva. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2019;27:e3198.
62. Orlandoni P, Peladic NJ, Rosa MD, Venturini C, Fagnani D, Sparvoli D, et al. The outcomes of long term home enteral nutrition (HEN) in older patients with severe dementia. *Clin Nutr.* 1º de agosto de 2019;38(4):1871–6.
63. Agência de Notícias - IBGE [Internet]. 2024 [citado 20 de novembro de 2025]. Em 2023, expectativa de vida chega aos 76,4 anos e supera patamar pré-pandemia | Agência de Notícias. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/41984-em-2023-expectativa-de-vida-chega-aos-76-4-anos-e-supera-patamar-pre-pandemia>
64. Golinelli D, Sanmarchi F, Guarducci G, Palombarini J, Benetti P, Rosa S, et al. Gender differences in healthcare utilization across Europe: Evidence from the European Health Interview Survey. *Health Policy Amst Neth.* dezembro de 2025;162:105448.
65. Varon M, Pasnoor M, Dimachkie MM. Nutritional Neuropathies. *Neurol Clin.* novembro de 2025;43(4):727–41.
66. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 21 de novembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
67. Patel H, McGuirk R. Vitamin B12 Deficiency: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician.* setembro de 2025;112(3):294–300.
68. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* agosto de 2014;166(4):496–513.
69. Arthur D, John D, Fleming JJ, Rebekah G, Gowri M, John SS. Role of hyperhomocysteinemia and Vitamin B12 deficiency in central and hemi-central retinal vein occlusion: A case-control study. *Oman J Ophthalmol.* 2022;15(1):6–12.

70. Garcia G, Trejos J, Restrepo B, Landázuri P. Homocisteína, folato e vitamina B12 em pacientes colombianos portadores de coronariopatia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89:79–85.
71. 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.* 2005;41:323–34.
72. Yang Y, Zeng Y, Yuan S, Xie M, Dong Y, Li J, et al. Prevalence and risk factors for hyperhomocysteinemia: a population-based cross-sectional study from Hunan, China. *BMJ Open.* 6 de dezembro de 2021;11(12):e048575.
73. Angelini A, Cappuccilli ML, Magnoni G, Croci Chiocchini AL, Aiello V, Napoletano A, et al. The link between homocysteine, folic acid and vitamin B12 in chronic kidney disease. *G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol.* 30 de agosto de 2021;38(4):2021-vol4.
74. Li S, Li G, Luo X, Huang Y, Wen L, Li J. Endothelial Dysfunction and Hyperhomocysteinemia-Linked Cerebral Small Vessel Disease: Underlying Mechanisms and Treatment Timing. *Front Neurol.* 24 de novembro de 2021;12:736309.
75. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Met Integr Biometal Sci.* abril de 2014;6(4):748–73.
76. Alberti MCG, Daltro F. Inflamação e metabolismo do ferro: implicações para a saúde em idosos. *Hematol Transfus Cell Ther [Internet].* 1º de outubro de 2025 [citado 25 de novembro de 2025];47. Disponível em: <http://www.htct.com.br/pt-inflamacao-e-metabolismo-do-ferro-articulo-S2531137925003475>
77. Lipiński P, Starzyński RR, Styś A, Straciło M. [Iron homeostasis, a defense mechanism in oxidative stress]. *Postepy Biochem.* 2010;56(3):305–16.
78. Canedo RD. Hepcdina - Principal regulador sistêmico da homeostase. São Paulo. 2022;
79. Scioli MG, Storti G, D’Amico F, Rodríguez Guzmán R, Centofanti F, Doldo E, et al. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J Clin Med.* junho de 2020;9(6):1995.
80. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 11 de maio de 2017;129(19):2603–11.
81. Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. *Blood.* 7 de maio de 2015;125(19):2893–7.
82. Nishiie-Yano R, Hirayama S, Tamura M, Kanemochi T, Ueno T, Hirayama A, et al. Hemolysis Is Responsible for Elevation of Serum Iron Concentration After Regular Exercises in Judo Athletes. *Biol Trace Elem Res.* setembro de 2020;197(1):63–9.
83. Liu X, Li Y, Jia J, Wang H, Xi Y, Sun A, et al. Analysis of non-physiological shear stress-induced red blood cell trauma across different clinical support conditions of the blood pump. *Med Biol Eng Comput.* 1º de outubro de 2024;62(10):3209–23.

84. Dengo DC, Benincá SC, Mazur CE, Valduga L. Terapia nutricional domiciliar: perfil nutricional dos usuários e qualidade microbiológica na preparação das fórmulas. *Uningá Rev* [Internet]. 10 de março de 2016 [citado 20 de novembro de 2025];25(3). Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1775>
85. Wu Y, Li D, Vermund SH. Advantages and Limitations of the Body Mass Index (BMI) to Assess Adult Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 10 de junho de 2024;21(6):757.
86. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 1º de julho de 2023;144:155533.
87. Lucas JLL, Ribeiro JC, Furtado CC, Menezes PMG de. Comparação entre dietas enterais artesanais e industrializadas: uma revisão da literatura. *UNILUS Ensino E Pesqui*. 31 de maio de 2018;15(38):5–10.
88. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 26 de novembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
89. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 13 de abril de 2018;9:754.
90. Red Cell Distribution Width (RDW) Test: Overview, Interpretation of the Red Cell Distribution Width Test, Collection and Panels. 29 de julho de 2025 [citado 28 de novembro de 2025]; Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/2098635-overview?form=fpf>
91. Tavares EF, Vieira-Filho JPB, Andriolo A, Franco LJ. Relação da homocisteinemia com a sensibilidade à insulina e com fatores de risco cardiovascular em um grupo indígena brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002;46:260–8.
92. Andreo-López MC, Contreras-Bolívar V, Martínez-Heredia L, Andújar-Vera F, Becerra-García D, González-Cejudo T, et al. Alkaline Phosphatase as a Potential Biomarker of Muscle Function: A Pilot Study in Patients with Hypophosphatasia. *Int J Mol Sci*. 26 de junho de 2025;26(13):6153.
93. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27.
94. Leel-Össy T, Babity M, Zámodycs M, Szigeti E, Hájer A, Kiss O, et al. [Body composition assessment methods in clinical practice]. *Orv Hetil*. 26 de janeiro de 2025;166(4):130–8.