



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA  
CATARINA CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Caio Ronchi Borga

**Deficiência de vitamina B12 e seu manejo clínico: uma revisão narrativa**

Florianópolis

2023

Caio Ronchi Borga

**Deficiência de vitamina B12 e seu manejo clínico: uma revisão narrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Profa. Ana Carolina Rabello de Moraes, Dra.

Florianópolis

2023

Borga, Caio Ronchi

Deficiência de vitamina B12 e seu manejo clínico : uma  
revisão narrativa / Caio Ronchi Borga ; orientadora, Ana  
Carolina Rabello de Moraes, 2023.  
55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,  
Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. B12. 3. Bariátrica. 4. Perniciosa. 5. Via de  
Administração. I. de Moraes, Ana Carolina Rabello. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia.  
III. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos professores que me guiaram por esse caminho desde o início da minha vida, iniciando pela minha mãe, ao meu pai por ter permitido que me tornasse uma pessoa independente e a todos amigos e familiares que me acompanharam nesse processo.

## RESUMO

**Introdução:** A vitamina B12 é uma vitamina essencial para o funcionamento do corpo humano, sendo obtida pela dieta e suplementação apenas. Ela é essencial para a síntese do DNA e bom funcionamento das mitocôndrias. A deficiência de B12 prejudica especialmente o funcionamento do sistema nervoso central e a hematopoiese na medula óssea. **Objetivos:** Realizar uma revisão narrativa sobre os tratamentos disponíveis atualmente para a reposição de B12 ao descrever as formas de reposição de B12 existentes, elencar as situações em que cada forma de reposição é indicada e descrever as diferentes formas de reposição quanto a sua efetividade. **Métodos:** Para agrupar os artigos necessários para a revisão foram utilizadas diferentes palavras-chave em três plataformas científicas: *PubMed*, *Scopus* e *SciElo*. Além disso, foram utilizados livros didáticos para enriquecer a discussão. **Discussão:** Diversos artigos foram encontrados utilizando as palavras chaves, no entanto, poucos tinham grande número de participantes, mesmo com as limitações na maioria das pesquisas foram encontrados resultados animadores para diferentes métodos de suplementação de B12, sendo que a vitamina foi capaz de ter suas concentrações séricas elevadas em quase todos pacientes independente da via de administração **Considerações finais:** Ao fim deste trabalho, fica claro que a suplementação de B12 necessita de mais estudos, especialmente com maior número de participantes para o fortalecimento dos resultados encontrados, especialmente quando se trata das vias de administração mais novas como o intranasal e a mucoadesivo.

**Palavras-chave:** Cobalamina; Vitamina B12; Via oral, Via Sublingual, Via intramuscular, Bariátrica, Anemia perniciosa.

## **Vitamin B12 Deficiency and its clinical management: a narrative revision**

**Introduction:** Vitamin B12 is an essential vitamin for the adequate function of the human body, it is only obtained through diet or supplementation, and it is necessary for DNA synthesis and for good mitochondrial function, B12 deficiency can lead to malfunction of the central nervous system and hematopoietic system. **Objectives:** Create a Narrative revision about the current available treatments for B12 deficiency and reposition, cast the different situations that lead to B12 reposition need and the different efficacy of the treatment in each situation. **Methods:** To cast papers about B12 different keywords are going to be used in the platforms like SciElo, Scopus and Pubmed. Didactic books are also going to enrich the work. **Discussion:** Several articles were found using the keywords in the platforms, but very few of them had representative number of participants, even with the limitations, in most of them B12 concentration was able to be elevated in different routes in the patients, even bariatric patients had B12 levels get higher after receiving only the oral route. **Final considerations:** After reading several articles and evaluating their different outcomes it is clear that research on B12 supplementation needs specially publication with bigger number of participants to make sure that other methods are as effective as the intramuscular route, it is important especially for newer types of supplementation like Nasal and Mucoadhesive B12

**Keywords:** Cobalamin; Vitamin B12; Via oral, Via sublingual, Via intramuscular, Bariatric, Pernicious anemia.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula química da vitamina B12 em cianocobalamina	15
Figura 2 – Absorção da Vitamina B12	17
Figura 3 – Vitamina B12 no metabolismo celular	18
Figura 4 – Sintomas da deficiência de B12	21
Figura 5 - Diagrama da mucosa na região sublingual e bucal	30
Figura 6 - Transporte de nanocarreadores	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Suplementos de vitamina B12 disponíveis no Brasil segundo registros na ANVISA.	25
Tabela 2 - Estudos que comparam o uso de vitamina B12 sublingual (SL) e intramuscular (IM) para reposição de vitamina B12.	32
Tabela 3 - Estudo que comparou o uso de vitamina B12 oral e intramuscular (IM) para reposição de vitamina B12.	33
Tabela 4 - Estudos que comparam o uso de vitamina B12 sublingual (SL) e oral para reposição de vitamina B12..	34

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

B12	Vitamina B12
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
NADPH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
FI	Fator intrínseco
IM	Intramuscular
TCII	Transcobalamina II
TCI	Transcobalamina I
hTC	Holotranscobalamina
MMA	Ácido metilmalônico
tHcy	Homocisteína

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>ESTADO DA ARTE</b>	<b>13</b>
2.1	VITAMINA B12	13
2.2	ABSORÇÃO METABOLISMO E FUNÇÃO	14
2.3	DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12	18
2.4	DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12	21
<b>2.4.1</b>	<b>Biomarcadores</b>	<b>21</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Diretrizes</b>	<b>22</b>
2.5	TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE B12	23
<b>2.5.1</b>	<b>Formas farmacêuticas e vias de administração</b>	<b>23</b>
<b>2.5.5</b>	<b>Fármacos</b>	<b>23</b>
2.6	DISPONIBILIDADE DO TRATAMENTO	25
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
3.1	OBJETIVOS GERAIS	26
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b>	<b>28</b>
5.1	DIFERENTES FORMAS DE REPOSIÇÃO DE B12	28
<b>5.1.1</b>	<b>Sublingual</b>	<b>28</b>
<b>5.1.2</b>	<b>Oral</b>	<b>30</b>
<b>5.1.3</b>	<b>Intramuscular</b>	<b>31</b>
<b>5.1.4</b>	<b>Outras vias de Administração</b>	<b>31</b>
5.2	EFETIVIDADE COMPARADA DA DIFERENTES FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE B12	32
<b>5.2.1</b>	<b>Comparação entre a via Sublingual e intramuscular</b>	<b>32</b>
<b>5.2.2</b>	<b>Comparação entre a via Sublingual e oral</b>	<b>35</b>
5.3	COMPARAÇÃO ENTRE AS DIFERENTES FÓRMULAS QUÍMICAS DE B12	36
5.4	SITUAÇÕES ESPECIAIS QUE NECESSITAM DE SUPLEMENTAÇÃO DE B12	38
<b>5.4.1</b>	<b>Pacientes Bariátricos</b>	<b>38</b>
<b>5.4.2</b>	<b>Tratamento em pacientes com anemia perniciosa</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>40</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A vitamina B12 (B12), também conhecida como cobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel essencial para a síntese celular de ácido desoxirribonucleico (DNA), para a metilação no DNA transferindo grupos S-adenosil-metionina para a posição 5' da citosina através da ação da DNA (citosina-5)-metiltransferase, e para o metabolismo mitocondrial (GREEN, 2017). Adicionalmente, dentro das células humanas, a cobalamina junto do folato e da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é essencial para a remetilação da homocisteína e sua conversão para metionina, um aminoácido essencial necessário para a síntese de creatina e que desempenha papel importante na proliferação e metabolismo celular e na ação de neurotransmissores (OH; BROWN, 2017).

Apesar do seu papel essencial, a deficiência de B12 é muito prevalente em certas populações, principalmente crianças, idosos, vegetarianos, pacientes bariátricos, gestantes e lactentes amamentados por mães deficientes também têm maior propensão à deficiência, sendo muito importante se atentar a esses grupos quando avaliando a deficiência de B12 (STADLER, 2013).

Em 2019, no Brasil, foi realizado o Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI) que coletou dados de mais de 5.000 crianças com até cinco anos de idade e obteve amostras sanguíneas de 70% das crianças estudadas que tinham entre seis e 59 meses. Com essas amostras, foram realizados diversos exames laboratoriais, entre eles a dosagem de vitamina B12 sérica. O ENANI utilizou o ponto de corte de 150 pmol/L, ou seja, valores abaixo desse foram considerados carência. De acordo com os autores, 14,2% das crianças de até cinco anos no Brasil tem carência de vitamina B12. Ainda de acordo com o ENANI (2019), as diversas regiões do Brasil têm diferentes incidências da deficiência, sendo que a região Norte tem a maior frequência de deficiência (28,5%), seguido pelo Sudeste (14%), Centro-Oeste (12%), Nordeste (11,7%) e Sul (9,6%). Essas informações são importantes para a construção do Plano Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional, que surgiu com o desafio de controlar e prevenir as consequências decorrentes da má alimentação (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, 2019).

Além das crianças, os vegetarianos também apresentam maior suscetibilidade a algumas deficiências nutricionais, entre elas a de B12 (BAKALOU DI *et al.*, 2021). Atualmente, os vegetarianos são uma parcela importante da população

brasileira, uma pesquisa realizada pelo IBOPE (2018) demonstrou que 14% dos participantes se consideravam vegetarianos, o que pode levar a um aumento na incidência de deficiência de vitamina B12 no Brasil. Nas gestantes, comumente há uma elevada ocorrência de dosagens limítrofes ou baixas de B12, sendo que mais de 40% apresentam concentrações séricas de B12 entre 148 e 221 pg/mL no segundo e terceiro trimestre, sendo o valor de referência para gestantes (GREEN et al., 2017). Para indivíduos adultos, os valores abaixo de 145 pg/mL são considerados deficiência e entre 145 e 180 pg/mL são indeterminados (RAO, 2016), no entanto o *United Kingdom National Health Service* (NHS) considera que todo valor abaixo de 300 pg/mL deve ser testado para holotranscobalamina (JOHNSON, 2022).

Outro importante grupo de risco são os idosos. Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil mostraram uma elevada prevalência de baixas concentrações séricas de B12 nessa população (CASSIMIRO et al., 2016; MEDEIROS et al., 2022; MENEGARDO et al., 2020). Um estudo realizado em uma universidade no sul de Santa Catarina demonstrou que 55,6% dos idosos atendidos em sua clínica apresentavam concentrações de B12 abaixo de 350 pg/mol (MEDEIROS; SILVA, 2022). Em outro estudo realizado em São Paulo, 32% dos 65 idosos analisados apresentaram valores limítrofes (200-298 pg/mL) e 21% baixos (abaixo de 200 pg/mL) de vitamina B12 (MENEGARDO et al., 2020). Outro trabalho realizado no Ceará evidenciou que 18% dos 116 idosos participantes do estudo apresentavam deficiência de vitamina B12 (CASSIMIRO et al., 2016).

Nesse contexto, é possível concluir que a deficiência de vitamina B12 é um problema relevante para a po

pulação brasileira e é essencial a acessibilidade do tratamento para o maior número possível de brasileiros. O tratamento para a deficiência de B12 está disponível em diversas formas farmacêuticas, como comprimidos (via oral ou SL), injeções intramusculares e em suspensão via oral, bem como em diferentes formulações (isoladamente ou em associação com outras vitaminas) (ANVISA, 2023).

Além da disponibilidade do medicamento em drogarias, ele também pode ser acessado pelo SUS, estando na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2022 como parte do componente básico, como cianocobalamina na dose de 1.000 µg em solução injetável. Na RENAME, a cianocobalamina tem seu uso preconizado para tratamento de doenças hematológicas como a anemia megaloblástica (RENAME, 2022). A disponibilidade dessa medicação no SUS é essencial para o combate à deficiência de B12 no Brasil devido ao elevado custo do tratamento nas drogarias.

O tratamento adequado e eficiente da deficiência de B12 pode representar além da promoção a saúde individual uma maior produtividade do indivíduo de forma que todos se beneficiem disso, especialmente quando um tratamento barato e eficaz é aplicado diminuindo os custos para o SUS, tendo em vista que a deficiência de B12 pode levar a diversas complicações neurológicas e musculares, o que pode acarretar em incapacidade laboral e internações hospitalares (VIANA et al.,2022). A deficiência de vitamina B12 também pode causar uma anemia macrocítica, uma vez que na eritropoese ocorre uma replicação celular acelerada com intensa demanda de síntese de DNA, tornando a vitamina B12 essencial (GREEN, 2017). Sintomas comuns que aparecem em decorrência da deficiência de B12 são a falta de fôlego, indigestão, perda de apetite, palpitações, úlceras e vermelhidão na boca e língua (SHIPTON; THACHIL, 2015). Os sintomas neurológicos variam de fraqueza muscular, depressão leve até demência, podendo também causar neuropatia periférica e incontinência (DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014).

## 2 ESTADO DA ARTE

### 2.1 VITAMINA B12

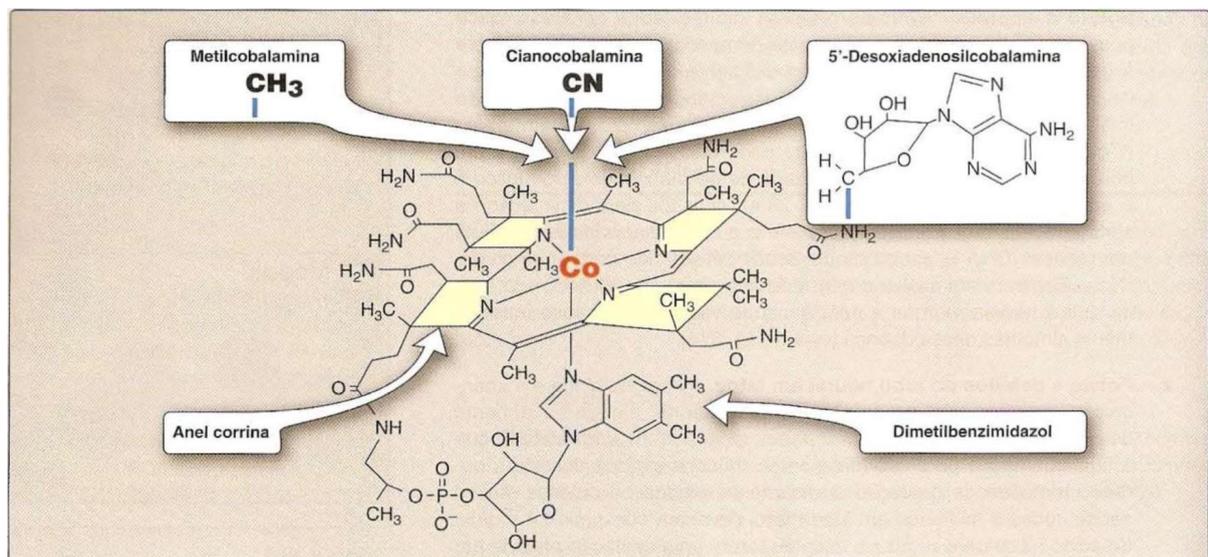
A B12 é essencial para o metabolismo humano e a sua descoberta está ligada a uma das doenças causadas pela sua deficiência, a anemia perniciosa, que é uma anemia macrocítica causada por uma gastrite autoimune que leva à deficiência de vitamina B12. Os estudos com os portadores dessa doença foram os responsáveis por fornecer as primeiras informações sobre o papel dessa vitamina no metabolismo humano (PANIZ *et al.*, 20005), o primeiro caso de anemia perniciosa foi descrito por James Combe em 1824, mas foi apenas em 1926 que Minot e Murphy encontraram uma relação entre um alto consumo de fígado cru e a melhora dos sintomas causados pela anemia perniciosa, de forma que o hemograma dos pacientes melhorava significativamente após apenas um mês do tratamento (MINOT; MURPHY, 1926). Em 1948, Lester Smith publicou na revista *Nature* os resultados de seu estudo, em que ele conseguiu reverter os sintomas da anemia perniciosa por meio da administração de um purificado de fígado, o que corroborava os achados de Minot e Murphy (1926) e sugeria que a cura para a doença poderia ser encontrada no fígado (SMITH, 1948). Após essa descoberta, Lester Smith e Folkers finalmente isolaram a vitamina B12 na forma de cianocobalamina do extrato do fígado (OKUDA, 1999).

Os humanos não produzem B12 e, portanto, toda a vitamina B12 necessária para o bom funcionamento do organismo humano é obtida por dieta em alimentos de origem animal como ovos, leite e carne. Nos alimentos, ela é encontrada principalmente nas formas de desoxiadenosilcobalamina e metilcobalamina (SHIPTON; THACHIL, 2015). Na natureza, os microrganismos são os únicos produtores da cobalamina, por meio dos quais os animais a obtêm, assim chegando à dieta humana. A B12 é sintetizada apenas por algumas bactérias como *Propionibacterium freudenreichii* sbsp *shermanii*, e algumas cepas de lactobacilos como *Lactobacillus lechmanii* e algumas algas (PAUL, 2017). Os valores ideais de ingestão diária de B12 são de 2,4 µg para homens e mulheres, no entanto, para pessoas grávidas, o valor recomendado é de 2,6 µg ao dia (RASHID; MEIER; PATRICK, 2021). Ressalta-se que não há um consenso sobre esses valores de

ingestão diária e um estudo aponta necessidades que variam entre 3,0 e 4,0 µg ao dia (STRÖHLE *et al.*, 2019). Ademais, apesar da ingestão diária de vitamina B12 ser essencial, há grandes reservas de B12 no fígado, de forma que, mesmo sem a ingestão adequada, o indivíduo pode levar de cinco a 10 anos para se tornar sintomático (PANIZ *et al.*, 2005).

Do ponto de vista químico, a cobalamina contém um sistema de anel corrina e dois anéis pirrol. O cobalto é mantido no meio do anel corrina por meio de quatro ligações coordenadas com os nitrogênios dos grupos pirrol. Na forma comercial, a B12 também forma ligações coordenadas com o 5,6-dimetilbenzimidazol e com o cianeto (Figura 1). No organismo, as formas que a cobalamina assume são 5'-desoxiadenosilcobalamina, em que o cianeto é substituído por 5'-desoxiadenosina. Há também a metilcobalamina, em que o cianeto é substituído pelo grupo metila, que além de agir como coenzima no organismo, também está disponível comercialmente (HARVEY; FERRIER, 2009).

Figura 1 - Fórmula química da vitamina B12 em cianocobalamina



Fonte: HARVEY; FERRIER, 2009.

## 2.2 ABSORÇÃO, METABOLISMO E FUNÇÃO

A cobalamina é encontrada nos alimentos principalmente em duas formas, desoxiadenosilcobalamina e metilcobalamina, e ela está ligada a proteínas, o que impede a sua absorção direta. Quando a cobalamina é exposta ao baixo pH

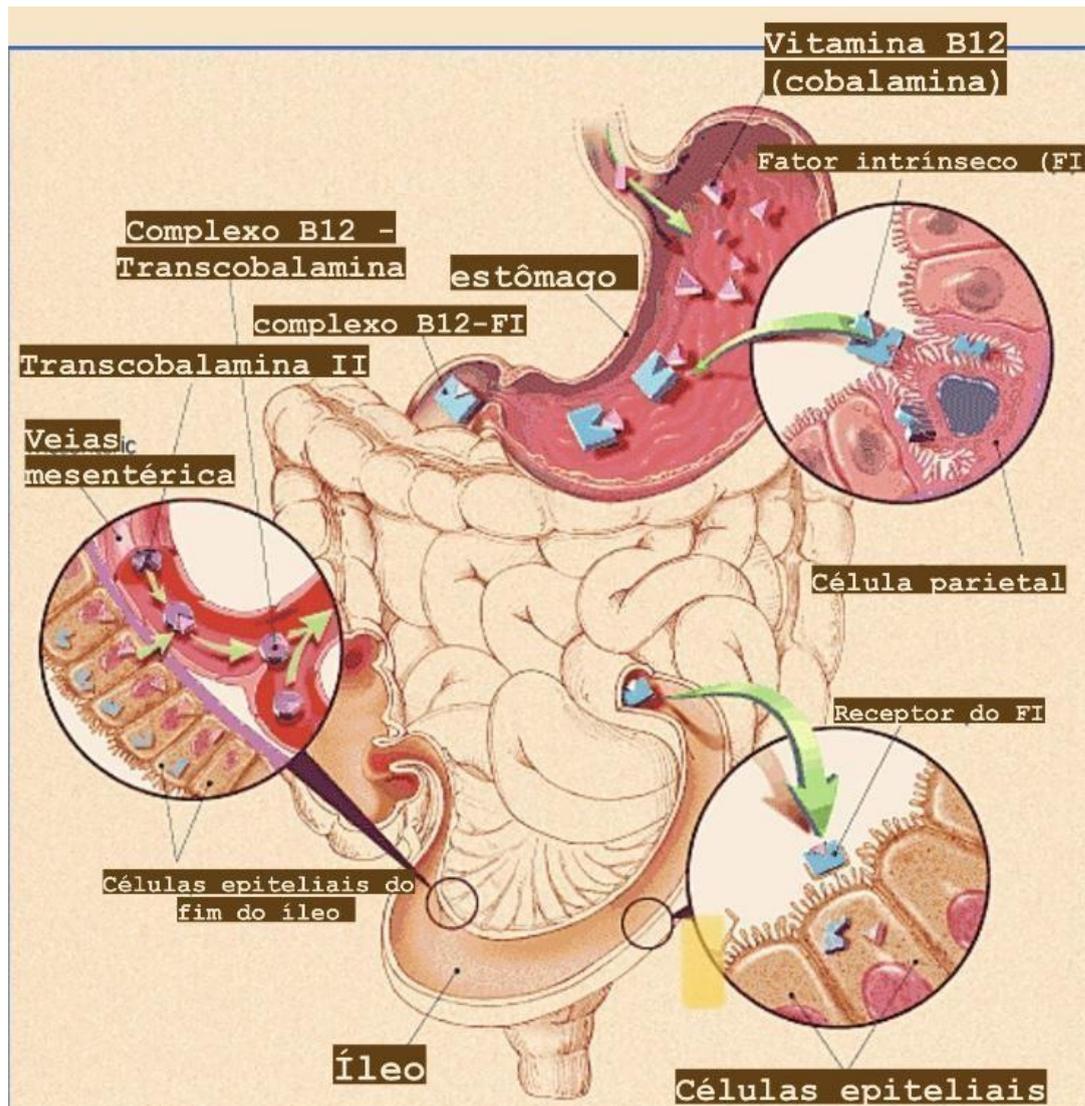
estomacal, ocorre a proteólise, ocasionando o desligamento da cobalamina da proteína e, portanto, possibilitando a sua absorção. Nesta etapa, o uso de medicamentos que elevam o pH estomacal, como os inibidores de bomba de prótons pode reduzir a proteólise e fazer com que a cobalamina permaneça ligada às proteínas, o que impede a sua absorção e causa carência nutricional de vitamina B12 (SHIPTON *et al.*, 2015).

Após a proteólise no estômago, a vitamina B12 livre se liga à proteína R, também conhecida como haptocorrina, presente na saliva e suco gástrico. A proteína R tem alta afinidade pela cobalamina e seus análogos. Atualmente, a proteína R ainda não apresenta função definida, sendo a mais recente proteína ligante à cobalamina, em termos evolucionais, e foi identificada na maioria dos mamíferos. Também no estômago, as células parietais produzem e secretam o fator intrínseco (FI) que, junto com o complexo cobalamina/proteína R, é levado à segunda parte do duodeno. No duodeno, as pancreases secretadas pelo pâncreas degradam a proteína R e a cobalamina livre se liga ao FI, que tem a função de se ligar ao receptor Cubam presente nos enterócitos. Em indivíduos com doença de Crohn ou com outra doença autoimune que afeta as células parietais, o FI não é produzido ou é produzido de forma insuficiente, o que pode ocasionar a diminuição da absorção da vitamina B12. Outra doença que pode prejudicar essa etapa do processo de absorção é a pancreatite, nessa afecção, as pancreases são produzidas em menor quantidade, assim não tendo capacidade de promover a separação da proteína R da cobalamina, o que impede a ligação do FI à cobalamina, prejudicando a absorção da cobalamina (MORKBAK *et al.*, 2007; PEDERSEN *et al.*, 2010).

Após a passagem pelo duodeno, o complexo cobalamina/FI entra em contato com as microvilosidades do íleo e se liga aos receptores Cubam presentes na membrana dos enterócitos, o que leva a sua entrada no citoplasma da célula. Dentro dos enterócitos, a cobalamina passa por um primeiro metabolismo celular, e é “transferida” do FI para a transcobalamina (TCII) formando assim a holotranscobalamina, sendo essa a proteína responsável por se ligar aos receptores na superfície celular e então ser levada à circulação sanguínea, onde a maior parte da cobalamina se mantém ligada à TCII, mas alguma parte se liga a haptocorrina (TCI). Nas células, os receptores de transcobalamina reconhecem

tanto a TCI quanto a TCII, o que permitem a entrada da cobalamina circulante do sangue para as células dos demais tecidos. Uma vez internalizada pelas células, a cobalamina participa do metabolismo celular (Figura 2) (MORKBAK *et al.*, 2007; PEDERSEN *et al.*, 2010).

Figura 2 - Absorção da vitamina B12.

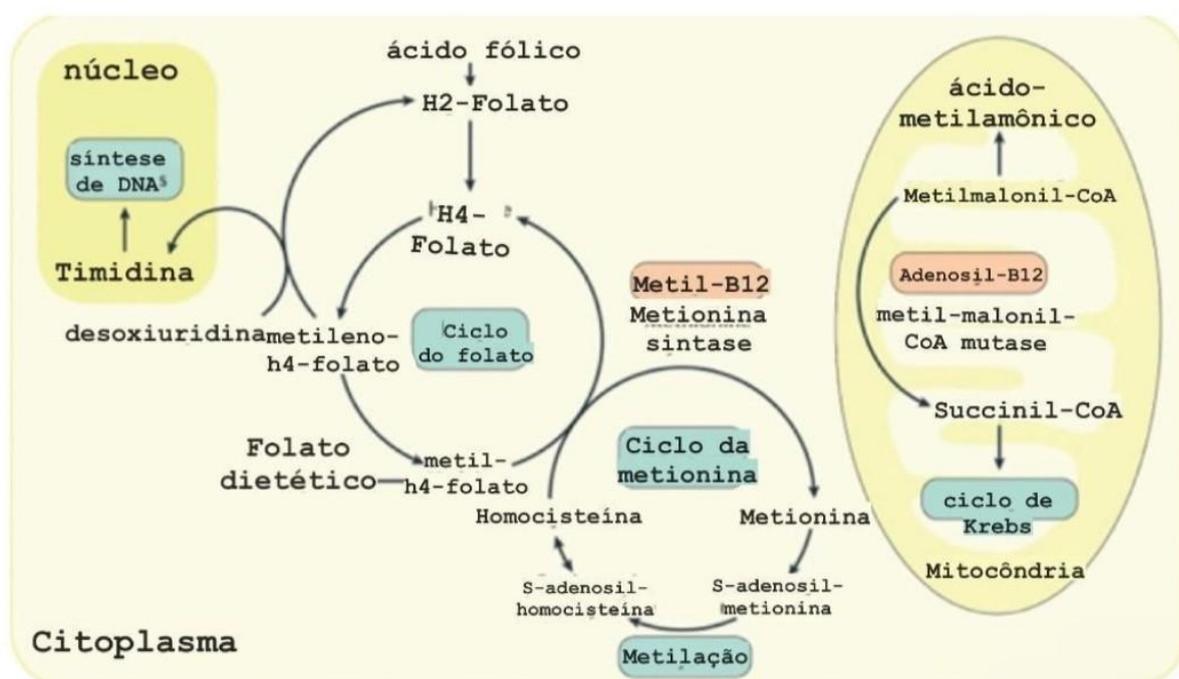


Fonte: adaptado de OH; BROWN, 2003.

Além do mecanismo de absorção da cobalamina descrito acima, entre 1-5% da cobalamina ingerida é absorvida por difusão simples, no entanto, apenas a cobalamina no estado livre é absorvida dessa forma, o que permite que pessoas com problemas relacionados à produção do FI ainda consigam absorver uma pequena quantidade de cobalamina por via oral (SHIPTON; THACHIL, 2015).

Como anteriormente mencionado, dentro das células humanas, a cobalamina junto ao folato é essencial para a síntese de metionina. O tetrahydrofolato é obtido por meio de um processo de dois passos, que requer duas moléculas de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) e a enzima dihidrofolato redutase. Um único grupo de carbono é transferido da serina para o folato, produzindo ácido 5,10-metileno-tetrahydrofólico na qual um grupo metil é transferido do metiltetrahydrofolato (metil-H4-folato) para uma homocisteína pela metionina sintase e, nessa reação, a cobalamina age como coenzima para formar a metionina (Figura 3). O seu papel na desmetilação do H4-folato faz com que a B12 se torne essencial para a síntese do DNA, já que o H4-folato desmetilado se torna folato disponível, e então é convertido em metileno-H4-folato, que é a forma utilizada na ressíntese da timidina, que é formada quando o ácido nucleico timina se liga ao anel de desoxirribose, o que é essencial para a replicação e reparação do DNA. Sem a desmetilação do folato, ele não consegue participar dessa reação e é por esse motivo que tanto a deficiência de folato quanto a de cobalamina originam sintomas parecidos, pois ambos estão ligados à síntese de DNA (ANNIBAL *et al.*, 2021; GREEN, 2017; TJONG *et al.*, 2023).

Figura 3 - Vitamina B12 no metabolismo celular



Fonte: GREEN, 2017.

A vitamina B12 também possui envolvimento no ciclo de Krebs, a adenosil-B12 é a coenzima da conversão da metilmalonil-CoA em succinil-CoA pela metilmalonil-CoA mutase. A deficiência de vitamina B12, portanto, ocasiona um *déficit* na produção de succinil-CoA. Por meio do bloqueio dessa etapa do ciclo de Krebs, há um acúmulo plasmático de ambos os substratos, ou seja, as concentrações séricas de homocisteína e ácido metilmalônico elevam-se, o que pode estar ligado a altas concentrações de folato, uma vez que ele está envolvido na síntese desses substratos (ABILDGAARD *et al.*, 2022).

Por meio dos mecanismos descritos acima, evidencia-se a importância da manutenção de doses adequadas de vitamina B12 no organismo, uma vez que ela é essencial para o bom funcionamento tanto das células que tem alta velocidade proliferativa quanto das que exigem grandes quantidades de trifosfato de adenosina (ATP) para o seu funcionamento (SHIPTON; THACHIL, 2015).

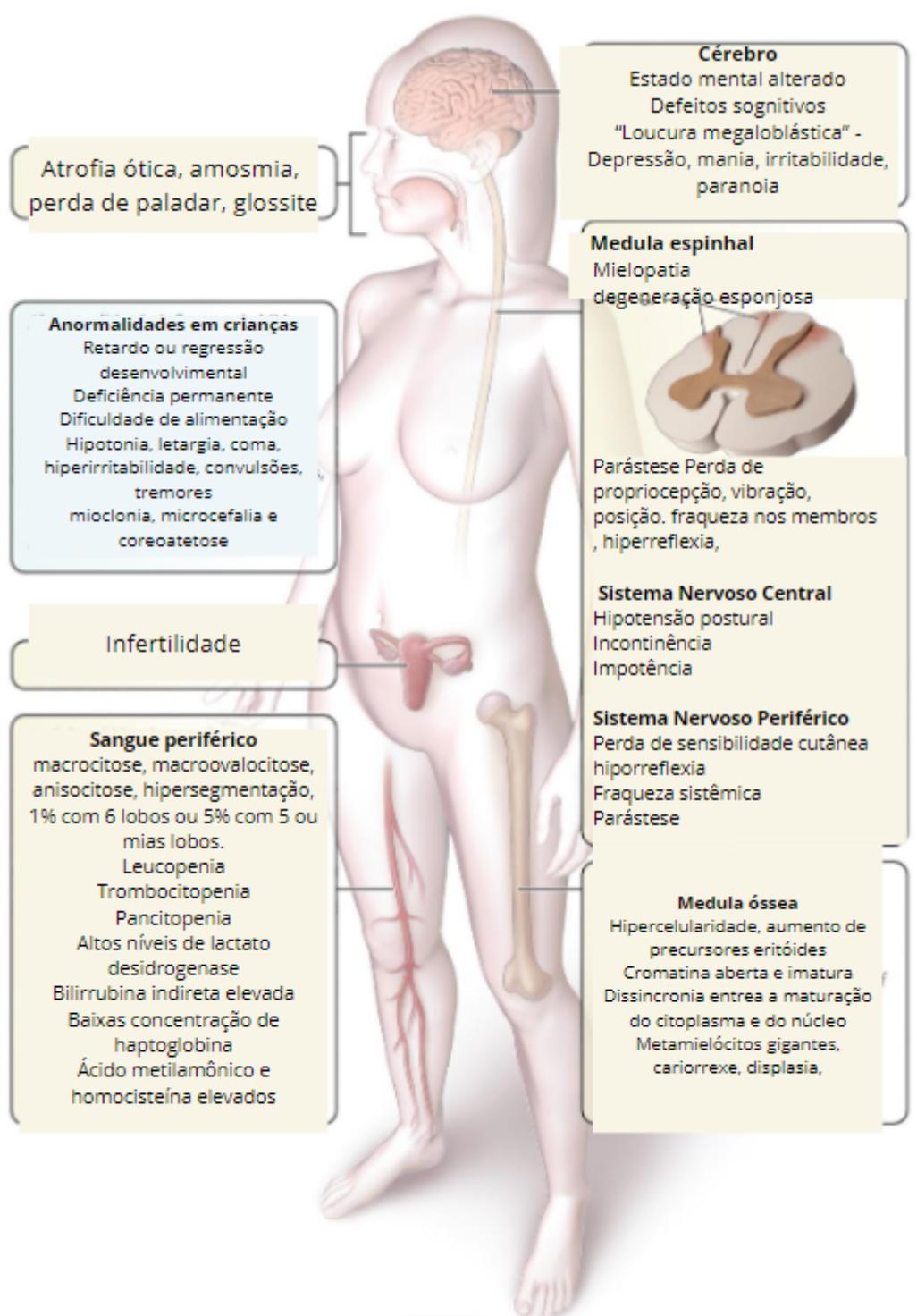
Quando existe uma ingestão diária insuficiente de vitamina B12, pode ocorrer a deficiência dela, entretanto, os critérios para o diagnóstico de deficiência de vitamina B12 podem variar de acordo com a literatura utilizada. Atualmente, o mais próximo que se tem de um consenso clínico em relação ao valor de referência de vitamina B12 sérica é considerar-se uma dosagem entre 210 pg/mL e 980 pg/mL como normal (EFSA, 2015; SHIPTON; THACHIL, 2015), no entanto, a faixa entre 180 a 914 pg/mL é considerada normal em outros estudos, como o de Rao (2016). Dessa forma, a maioria dos autores costuma incluir a presença de uma dosagem de vitamina B12 menor que 200 pg/mL em indivíduos sintomáticos ou a presença de concentrações séricas altas de homocisteína (concentração normal sendo entre 6,8 - 21  $\mu\text{mol/L}$ ) e de ácido metilmalônico (concentração normal entre 72-476 nmol/L) (JOOSTEN; LESAFFRE; RIEZLER, 2009). De modo geral, uma combinação de concentrações séricas alteradas de mais de um desses marcadores é considerado o maior indicador de deficiência (JOHNSON, 2022).

### 2.3 DEFICIÊNCIA DA VITAMINA B12

Devido ao papel da vitamina B12 no metabolismo celular, a sua deficiência pode levar a diversas complicações neurológicas, uma vez que os tecidos nervoso e muscular possuem um alto consumo energético (VIANA *et al.*, 2022). A

deficiência de vitamina B12 também pode causar uma anemia macrocítica, visto que na eritropoese ocorre uma replicação celular acelerada com intensa demanda de síntese de DNA (GREEN, 2017). Sintomas comuns que aparecem em decorrência da deficiência de B12 são a falta de fôlego, indigestão (SHIPTON; THACHIL, 2015), perda de apetite, palpitações, úlceras e vermelhidão na boca e língua. Os sintomas neurológicos variam de fraqueza muscular, depressão leve até demência, neuropatia periférica e incontinência (DEVALIA *et al.*, 2014). Os principais sintomas da deficiência de B12 estão esquematizados na Figura 4.

Figura 4 - Sintomas da deficiência de B12



Fonte: Traduzido de (STABLER, 2013)

A deficiência de vitamina B12 é um problema complexo e muitas vezes multifatorial devido à complexidade dos seus mecanismos de absorção. As principais causas de deficiência de vitamina B12 são relacionadas à gastrite, à hipocloridria (deficiência na produção de ácido clorídrico), que pode ser causada pelo uso de medicamentos, e a doenças que causam problemas de absorção intestinal como a anemia perniciosa autoimune, a doença de Crohn e a pancreatite. Como citado, na hipocloridria, o uso de medicamentos pode estar envolvido nas causas da deficiência da B12, e os inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol são os principais causadores de hipocloridria (MUMTAZ *et al.* 2022), contudo, alguns antibióticos, a colchicina (SANZ-CUESTA *et al.* 2020) e a metformina (KANCHERLA *et al.* 2017) também podem comumente causar deficiência de vitamina B12. Além desses fatores, os pacientes bariátricos são mais propensos a desenvolverem a deficiência de B12 (LOBO *et al.* 2020); o vegetarianismo e o veganismo também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da deficiência, sendo mais comum em veganos estritos (WATANABE *et al.* 2013), o que ocorre devido ao fato de que a maioria dessa população consome entre 0,25 e 0,5 µg/dia de cobalamina, uma concentração muito abaixo da mínima necessária (ANTONY, 2003).

## 2.4 DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

### 2.4.1 Biomarcadores

Os diferentes biomarcadores utilizados para os testes laboratoriais da B12 são a vitamina B12, a holotranscobalamina (hTC), o ácido metilmalônico (MMA) e a homocisteína total (tHcy). A concentração de B12 sérica é considerada um marcador da presença de B12 no soro, já a concentração holotranscobalamina sérica auxilia a determinar a capacidade de transporte da B12, e a determinação de MMA e de tHcy indicam a ação efetiva da B12 no ciclo de Krebs, no entanto, estes também são divididos com o folato bem como com outras vitaminas B. Desta forma, a determinação de hTC e de B12 sérica são os marcadores mais confiáveis para diagnosticar a deficiência da vitamina, entretando, a determinação de MMA e de

tHcy podem ser utilizados para investigações mais criteriosas, quando é necessário avaliar o funcionamento intracelular da B12 (EFSA, 2015).

#### 2.4.2 Diretrizes

Um exemplo de diretriz para o diagnóstico da deficiência de B12 é a utilizada pelo NHS, o sistema de saúde britânico, de maneira que quando o paciente apresenta sintomas compatíveis com deficiência de B12, ele é encaminhado para realizar dosagem sérica de B12 e folato. Quando as concentrações estiverem em um valor menor que 300 pg/mL, então é determinada a concentração de hTC, de forma que quando essa está menor que 35 pg/mL, considera-se um indicativo de deficiência de B12 e o paciente deve ser encaminhado para investigar a presença de anticorpo anti-FI. Ressalta-se que a recomendação é de que o tratamento inicie-se antes mesmo da liberação do resultado de pesquisa de anti-FI. Caso o paciente com menos de 300 pg/mL de B12 sérica apresente concentração de hTC maior ou igual a 35 pg/mL, fica a critério clínico o estabelecimento de tratamento, levando-se em consideração a persistência dos sintomas e o *status* do paciente em relação aos grupos de risco, ou seja, maiores de 65 anos, pacientes com doença crônica do trato gastrointestinal, bariátricos, vegetarianos que não suplementam e pacientes que tomam inibidor da bomba de prótons ou metformina (JOHNSON, 2022).

Para a Associação Brasileira de Nutrologia (ABN), deve-se investigar primariamente os pacientes com queixas diretas sobre os sintomas da deficiência, porém um grande grupo de pacientes com sintomas neurológicos e hematológicos inespecíficos também deve ser avaliado para a deficiência, especialmente os que fazem parte de grupos de risco como idosos, veganos, pessoas grávidas ou lactantes e seus bebês. Em relação ao diagnóstico, para a ABN, ele deve ser realizado utilizando-se a combinação das dosagens de B12 sérica, MMA e tHcy (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al.*, 2023).

O Comitê Britânico de Padronização em Hematologia também realizou uma diretriz, que pontua que o marcador mais importante é a dosagem de cobalamina sérica e, como previamente pontuado, os demais marcadores são especialmente úteis para pacientes que apresentam sintomas mesmo com concentrações normais

de cobalamina sérica. As diretrizes também relatam uma dificuldade no estabelecimento de concentrações ideais no sangue, pois há uma grande variação das concentrações ideais na população (DEVALIA *et al.*, 2014).

## 2.5 TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

O tratamento preconizado pelo NHS para pacientes assintomáticos ou com poucas queixas é inicialmente 50-150 µg de cianocobalamina por dia, passando por um acompanhamento terapêutico após 2 a 3 meses. Para pacientes com sintomas mais severos, é indicado a aplicação intramuscular (IM) de hidróxicobalamina 1.000 µg três vezes por semana por duas semanas, após esse tempo, deve-se acompanhar a evolução dos sintomas em quadros neurológicos, sendo nesse caso também preconizado doses de manutenção por toda a vida de hidroxocobalamina 1.000 µg a cada três meses (JOHNSON, 2022).

A ABN recomenda também a utilização de suplementos orais apenas em pacientes com caso leves, dando preferência a via parenteral ou Sublingual (SL) em casos mais graves, pois essas não serão influenciadas pelos possíveis problemas na absorção dos pacientes, visto que passam diretamente para a via circulatória (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, 2023).

### 2.5.1 Formas farmacêuticas e vias de administração

Estão disponíveis diversas maneiras de suplementação de B12, sendo elas: IM, SL, oral e intranasal (BENSKY *et al.*, 2019). Em relação às moléculas, estão disponíveis as naturais como metilcobalamina, adenosilcobalamina e hidroxocobalmina, e as sintéticas como cianocobalamina (PAUL, 2017).

### 2.5.2 Fármacos

Atualmente, no Brasil, estão disponíveis uma série de medicamentos e suplementos de B12 registrados na ANVISA, alguns deles estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 – Suplementos de vitamina B12 disponíveis no Brasil segundo registros na ANVISA

<b>Molécula de vitamina B12</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Associações</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Dose de vitamina B12</b>
<b>Cianocobalamina</b>	AMICROMED®	Não possui	Solução injetável	500 µg/mL; 2.500 µg/mL
	DAMATER®	Betacaroteno, riboflavina, cloridrato de piridoxina, ácido fólico, ácido ascórbico, colecalciferol	Cápsula mole	3µg
	COMBIRON®	Nicotinamida, glicinato férrico, riboflavina, dexpantenol, tiamina	Suspensão oral	3µg
	CITONEURIN®	Cloridrato de tiamina, Cloridrato de piridoxina	Solução injetável	1.000 µg/mL; 5.000 µg/mL
			Drágeas	1.000 µg; 5.000 µg
	ALGINAC®	Diclofenaco de sódio, cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina	Solução injetável	1.000 µg/mL
<b>Hidroxicobalamina</b>	BEDOZE®	Não possui	Solução injetável	5 mg/mL
<b>Mecobalamina</b>	DOZEMAST®	Não possui	Comprimido SL	1.000 µg
	ATIVB®	Não possui	Comprimido SL	1.000 µg
	MECOBE®	Não possui	Comprimido SL	1.000 µg; 5.000 µg

Alguns dos fármacos disponíveis possuem associações a outras vitaminas para auxiliar no tratamento de alguns dos sintomas ocasionados pela deficiência de B12, como o CITONEURIN<sup>®</sup> que associa a tiamina, que auxilia no tratamento das manifestações neurológicas, e piridoxina, que auxilia na hematopoiese e síntese da hemoglobina (HANNA *et al.*, 2022)

## 2.6 DISPONIBILIDADE DO TRATAMENTO

O tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) é a cianocobalamina 1.000 µg em solução injetável fazendo parte do componente básico de atenção farmacêutica na RENAME mais recente (ANVISA, 2022).

Além do acesso através do SUS, também estão disponíveis para venda com preços que variam. De acordo com o preço máximo de medicamentos (PMC) estipulado pela ANVISA, a MECOBE<sup>®</sup> 500 µg tem o preço máximo ao consumidor de R\$38,16 nas caixas com 30 comprimidos sublinguais. Já a hidroxocobalamina disponível apenas sob a marca BEDOZE<sup>®</sup> tem preço máximo de R\$34,01 em duas ampolas (ANVISA, 2023).

No Reino Unido, um estudo comparou o custo para o NHS do tratamento oral e IM para reposição de B12 e concluiu que, apesar de no primeiro ano o sistema gastar mais para tratar um paciente, esse custo diminui já no ano seguinte, sendo interessante para sistema de saúde básica a inclusão de suplementação oral de B12 (VIDAL-ALABALL *et al.*, 2006).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVOS GERAIS**

Realizar uma revisão narrativa sobre os tratamentos disponíveis atualmente para a reposição de B12.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever as formas de reposição de B12 existentes;
- Elencar as situações em que cada forma de reposição é indicada;
- Descrever as diferentes formas de reposição quanto a sua efetividade.

#### 4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa que é um tipo de estudo que busca descrever e discutir o desenvolvimento em certa área da ciência, sob um ponto de vista teórico. Sendo uma análise da literatura publicada em livros, revistas eletrônicas ou impressas na interpretação e análise crítica do autor (ROTHER, 2007).

Para o levantamento das informações, foram utilizadas bases de dados como SciELO, PubMed e Scopus e, eventualmente, livros didáticos. Foram utilizadas as palavras-chave “*cobalamin*”, “*vitamin B12*”, “*SL*”, “*intramuscular*”, “*oral*”, “*megaloblastic anemia*” e “*bariatric surgery*” nos campos de pesquisa das plataformas digitais.

## 5 DESENVOLVIMENTO

### 5.1 DIFERENTES FORMAS DE REPOSIÇÃO DE VITAMINA B12

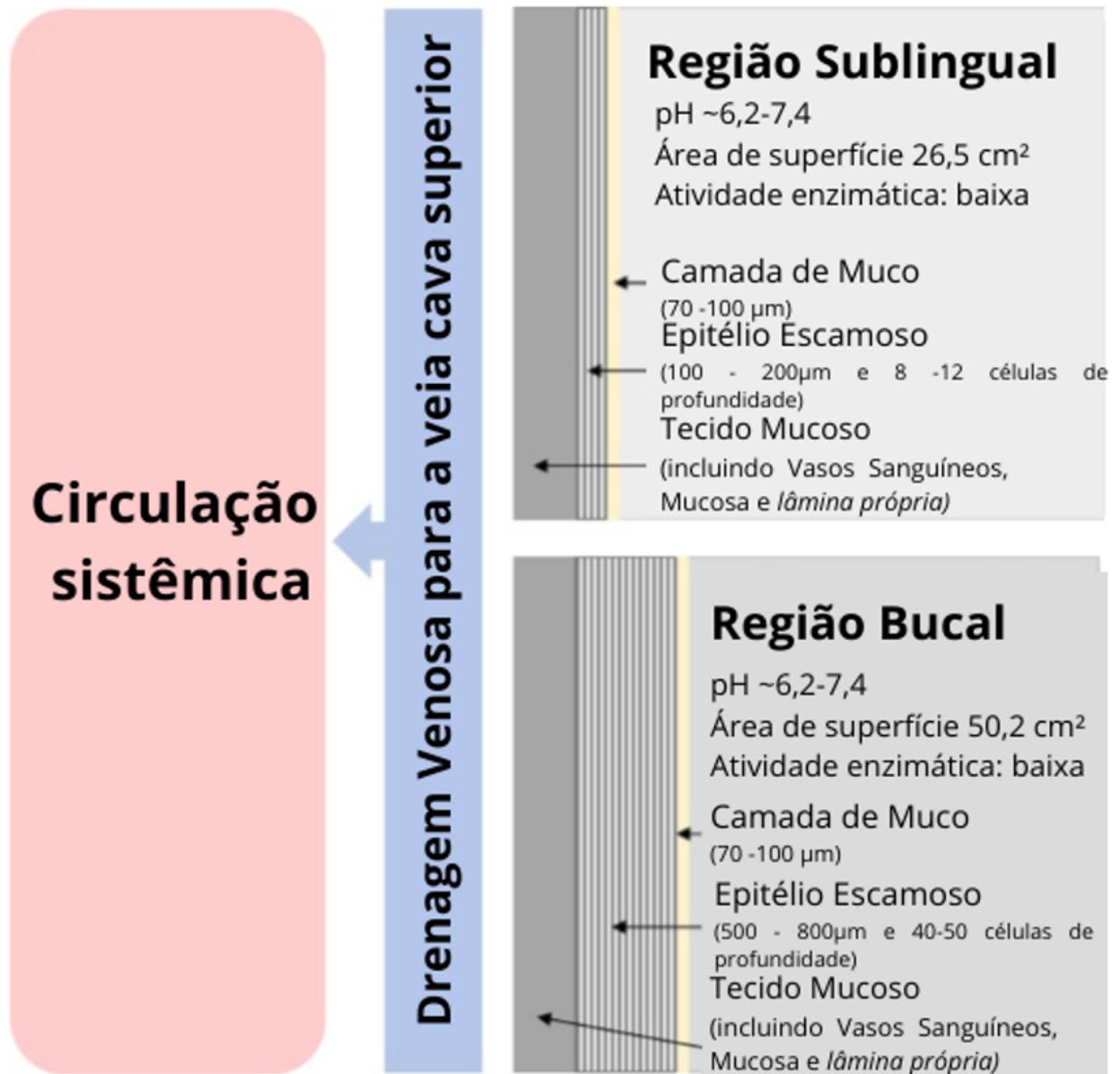
Com os avanços no campo da suplementação, a B12 está disponível em diversas formas, sendo as principais a SL, intramuscular e drágeas via oral, além disso, há também nas formulações de spray nasal e líquida.

#### 5.1.1 SL

Através da via SL é possível promover efeito farmacológico imediato, e também auxiliar pacientes que sofrem de disfagia (dificuldade de engolir), que é comum em grupos como idosos e crianças, sendo esses também comumente acometidos pela deficiência de B12. O efeito farmacológico imediato é atingido, pois os fármacos administrados dessa forma são absorvidos diretamente para a circulação sistêmica através das mucosas na superfície ventral da língua e no assoalho da boca, e através do sistema de veias dessa região é logo encaminhado para o organismo todo (SAH, *et al.* 2016). A via SL também apresenta uma maior biodisponibilidade quando comparada à via oral, pois evita o metabolismo de primeira passagem hepático, e possíveis interações com alimentos (KHAN *et al.*, 2017).

A cavidade oral está dividida em quatro regiões as quais podem absorver fármacos, são elas: SL, bucal, gengival e palatal (Figura 5). Essas regiões são diferentes entre si através da formação histológica e bioquímica, o que ocasiona diferenças no tempo que doses do fármaco podem ser retidas nelas facilitando assim a absorção (KHAN *et al.*, 2017).

Figura 5 - Diagrama da mucosa na região SL e bucal.



Fonte: Traduzido de HUA, 2019.

A mucosa SL é constituída por três camadas distintas, sendo a de células epiteliais escamosas estratificadas a mais exterior, essa camada é responsável por ser a barreira protetiva da mucosa bucal. A membrana basal é a camada epitelial mais interna, e abaixo do epitélio está a *lamina propria* e então a submucosa. A *lamina propria* é uma camada menos densa e hidratada, ricamente irrigada por vasos sanguíneos e é através desses vasos que ocorre a difusão do fármaco para o sistema (KHAN, 2017).

O sucesso dessa via foi reportado em um relato de caso onde uma criança de nove anos com síndrome do intestino curto e deficiência de cobalamina foi tratada de maneira efetiva utilizando a via SL, o que contribuiu para a qualidade de vida do paciente evitando a necessidade de injeções. O paciente apresentado no caso tinha um histórico de baixas concentrações séricas de B12 (<200 pg/mL) desde os três anos de idade, devido a não adesão ao tratamento e, após a administração de B12, SL, a concentração normal foi obtida no primeiro mês de tratamento (496 pg/mL) e mantida no retorno de seis meses (KOTILEA *et al.*, 2014).

Além dos comprimidos sublinguais, há também a forma de spray SL, que foi testada em 45 crianças por um estudo turco que mostrou que as concentrações séricas de B12 nas crianças aumentaram significativamente após o tratamento (Antes =  $161,58 \pm 32,98$  pg/mL; Depois =  $427,44 \pm 148,58$  pg/mL) (KOKSAL *et al.*, 2022).

### 5.1.2 Oral

O tratamento da B12 por via oral é principalmente utilizado por duas razões: a primeira é que, como pontuado anteriormente, entre 1 e 5% da cobalamina livre é absorvida no intestino por difusão passiva, sendo esse o motivo pelo qual o tratamento via oral pode ser indicado na maioria dos casos; a segunda é que, nos idosos, as maiores causas de deficiência de B12 são a anemia perniciosa (20-30%) e a má absorção de cobalamina dietética por dificuldades de retirá-la por completo da matriz protéica a qual a mesma vem ligada (50-70%), isso comumente é ocasionado por gastrite atrófica causada ou não pela bactéria *H. pilory* e uso contínuo de inibidores da bomba de próton, antiácidos e metformina (ANDRES *et al.*, 2009).

A B12 oral ainda é prescrita rotineiramente apenas no Canadá e na Suécia. Possivelmente, o motivo pelo qual essa via de tratamento é pouco utilizada é a escassa disseminação das evidências que apoiam o uso de B12 oral. Acredita-se que a escassez de evidências advem do fato que é difícil monitorar a administração correta de doses orais no cuidado primário visto que é feita pelo próprio paciente, e é nesse nível de cuidado que ocorrem mais numerosamente os casos de deficiência de B12 (SHIPTON *et al.*, 2015).

### 5.1.3 Intramuscular

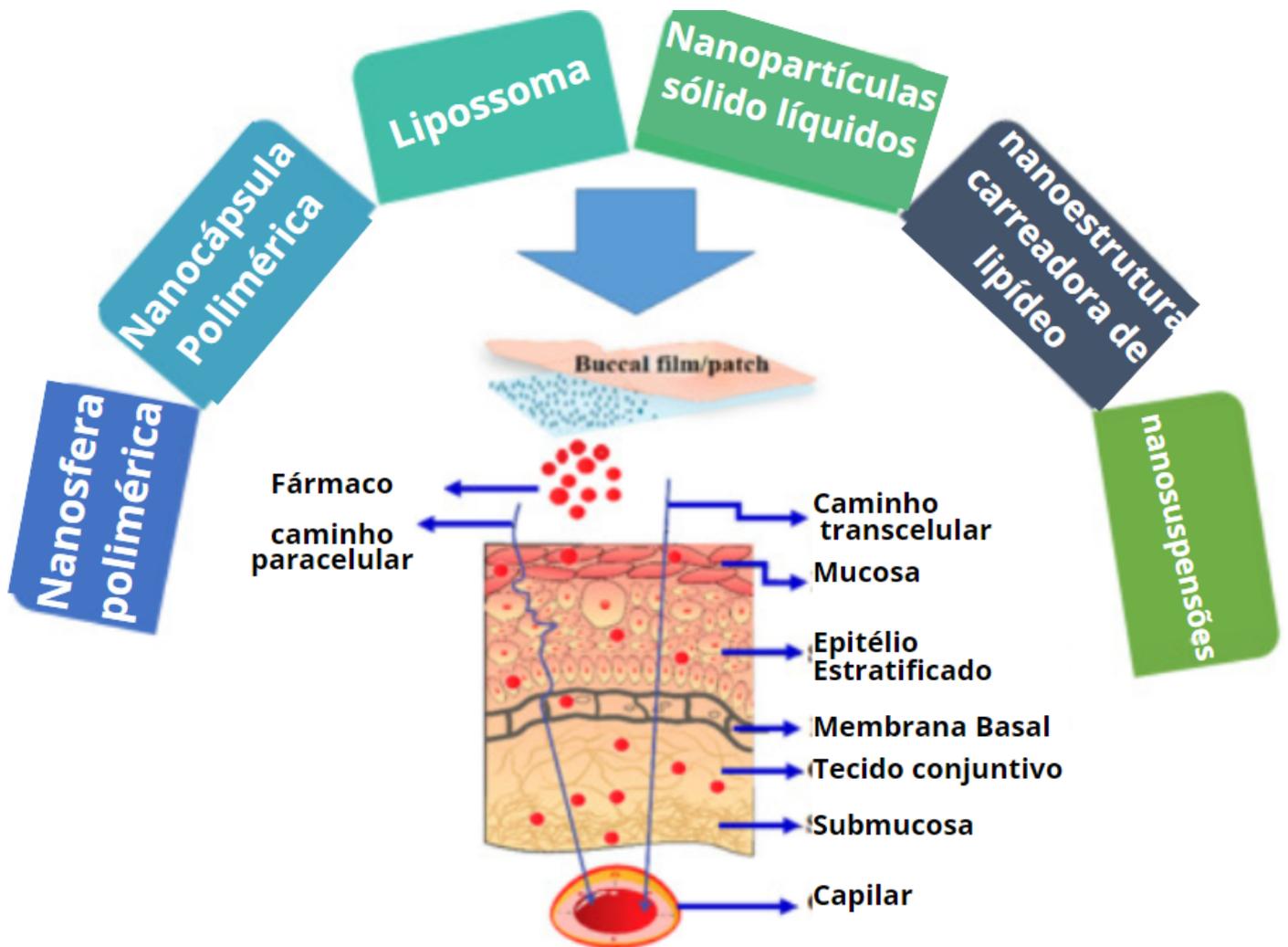
Quando a causa da deficiência é indefinida ou irreversível, o tratamento por toda a vida costuma ser preconizado por esta via, sendo administradas doses dia sim e dia não entre uma e duas semanas, seguidas por injeções semanais por um mês e, após, mensalmente por um período indefinido. Existem evidências de que esse tratamento pode ser substituído por altas doses de B12 oral, no entanto, ainda há indicação de eventuais doses intramusculares, especialmente em idosos, para garantir que a concentração sérica esteja adequada, visto que a perda de uma dose oral pode comprometer a manutenção das concentrações de B12 sérica (GREEN, 2017).

### 5.1.4 Outras vias de administração

A via intranasal para a administração de B12 (hidroxicobalamina) também vem sendo avaliada. Um estudo mostrou que, após aproximadamente 100 dias de tratamento, a concentração de B12 já havia aumentado significativamente nos participantes do estudo, no entanto, é importante ressaltar que foram incluídos apenas 10 participantes entre três e 17 anos no trabalho. Portanto, a via intranasal apresentou-se como uma alternativa aos métodos tradicionais de reposição de B12, contudo, mais estudos são necessários para comprovar a sua eficácia (SEZER *et al.*, 2018).

Formulações mucoadesivas de B12 também já foram desenvolvidas com o intuito de permitir a absorção pelas mucosas de maneira mais eficiente (Figura 6) e aumentar a biodisponibilidade, tendo seu processo de entrada na corrente sanguínea muito parecido com a via SL (MOHAMAD *et al.*, 2018; SUBRAMANIAN, 2021).

Figura 6 - Transporte de nanocarreadores



Fonte: Traduzido de IQBAL *et al.*, 2023.

## 5.2 EFETIVIDADE COMPARADA DAS DIFERENTES FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE VITAMINA B12

Para aumentar a confiança nos tratamentos disponíveis no mercado e tentar determinar qual é a melhor forma de reposição de B12 para cada caso, estudos vêm comparando a efetividade entre as diferentes vias de administração e protocolos de tratamento da deficiência de B12 (PARRY-STRONG, *et al.* 2016; BENSKY *et al.*, 2019)

### 5.2.1 Comparação entre a via SL e intramuscular

Um estudo buscou comparar a efetividade da reposição de B12 em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com metformina, uma vez que a metformina é reconhecida pela sua capacidade de interferir na absorção de B12 em dois tipos de tratamento, um grupo (N=15) recebeu o tratamento com uma injeção IM de 1 mg de hidroxocobalamina e o outro (N=19) fez três meses de metilcobalamina SL. Após seis meses do início do tratamento, as concentrações séricas de B12 dos pacientes foram dosadas e constatou-se que não houve diferença significativa na concentração sérica de B12 entre o grupo que recebeu os comprimidos sublinguais ( $258,8 \pm 58,7$  pmol/L) e o que recebeu a injeção ( $241,9 \pm 40,1$  pmol/L), como demonstrado na Tabela 2 (PARRY-STRONG, *et al.* 2016).

Outro estudo que comparou a forma SL e a IM analisou retrospectivamente os dados informatizados da farmácia do Serviço de Saúde de Maccabi (MHS), em Israel, utilizando dados registrados para todos pacientes com mais de 18 anos que receberam prescrição de B12 entre janeiro de 2014 e dezembro de 2017. Ao todo, foram analisados dados de 4.281 indivíduos em que 19,3% foram tratados com injeções IM de cobalamina e 80,7% com comprimidos sublinguais. Os dados apontaram que o uso pela via SL aumentou significativamente a concentração de B12 ( $252 \pm 223$  ng/mL) assim como os tratados pela via IM ( $218 \pm 184$  ng/mL), como demonstrado na Tabela 2. Os autores concluíram que a via SL deveria ser a primeira escolha no tratamento de deficiência de B12 devido à praticidade do tratamento e fácil adesão, resultando em concentrações séricas comparáveis com as obtidas por via injetável (BENSKY *et al.*, 2019).

Tabela 2 - Estudos que comparam o uso de vitamina B12 sublingual (SL) e intramuscular (IM) para reposição de vitamina B12

Estudo	Grupos	N	Protocolo	Concentração sérica final e B12
<b>Parry-Strong et al. 2016</b>	IM	15	1 dose de 1mg hidroxicoBALAMINA ao mês por 3 meses	241,9 ± 40,1 pmol/L
	SL	19	1 comprimido SL de 1mg ao dia por 3 meses	258,8 ± 58,7 pmol/L
<b>Bensky et al., 2019</b>	IM	830	Não padronizado	218 ± 184 ng/mL
	SL	3451	Não padronizado	252 ± 223 ng/mL

Fonte: Autor

### 5.2.1 Comparação entre a via oral e intramuscular

Uma revisão sistemática buscou encontrar as diferenças entre a suplementação oral e IM de B12 e, para tanto, avaliou primariamente os resultados da concentração sérica de B12, os sinais e sintomas da deficiência de B12 e efeitos adversos do tratamento. Secundariamente, foi analisado o impacto na qualidade de vida, no volume corpuscular médio dos eritrócitos, na concentração de hemoglobina e a aceitabilidade dos pacientes (WANG *et al.*, 2018). Esta revisão inclui 153 participantes (74 para B12 via oral e 79 para IM) adultos que foram tratados por três a quatro meses com diferentes protocolos e esquemas terapêuticos. A revisão sistemática considerou a qualidade das evidências baixa, devido ao pequeno número de estudos e de participantes incluídos nelas. Dois estudos incluídos na revisão aplicaram 1 mg de B12 via oral por dia e ambos não encontraram diferenças significativas dos resultados na concentração sérica quando comparados com a B12 IM (Kuminski *et al.*, 1998). Um dos estudos empregou uma dose de 2 mg ao dia de B12 oral e demonstrou uma diferença de 680 pg/mL em favor da via oral (Bolaman *et al.*, 2003). Apesar

da revisão sistemática prever avaliar a prevalência dos sintomas, a qualidade de vida e a aceitabilidade do tratamento, ela não foi capaz de fazê-lo, pois nenhum dos artigos incluídos na revisão tinham essas informações. Apesar das limitações apontadas, a revisão sistemática sugeriu que a B12 oral é equiparada a IM quando o objetivo é normalizar a concentração sérica de B12, todavia, são necessários mais estudos que busquem melhor randomização e maiores grupos de participantes, e que reportem sobre outras variáveis, como a qualidade de vida e aceitabilidade do tratamento (WANG et al., 2018).

Sanz-Cuesta *et al.* (2020) também realizaram um grande estudo (N=283) para comparar as diferentes vias de administração de B12. Nesse trabalho, foram incluídos indivíduos com 65 anos ou mais em que 143 receberam 1 mg de B12 em dias alternados nas duas primeiras semanas, 1 mg de B12 por semana nas semanas 3 a 8 e, por fim, 1 mg por mês entre as semanas 9 e 52. Paralelamente, um segundo grupo (N=140) recebeu B12 via oral 1 mg por dia nas oito primeiras semanas e, após, 1 mg por semana nas semanas 9 a 52. Dos 283 participantes, 80,9% conseguiram finalizar o esquema terapêutico de 52 semanas e os resultados demonstraram que, após a oitava semana de tratamento, 90% dos pacientes em ambos os grupos já tinham atingido concentrações normais de B12. Após as 52 semanas, o grupo que recebeu tratamento IM estava com 80,4% dos seus participantes com concentrações séricas normais de B12, já no grupo que recebeu tratamento oral, 73,6% estavam com a concentração sérica adequada, apesar dessa diferença média de 6,3%, os autores avaliaram que não havia uma diferença significativa no resultado dos tratamentos, além disso, 80% dos pacientes alegaram preferir a via oral, como demonstrado na Tabela 3.(SANZ-CUESTA *et al.*, 2020).

Tabela 3 - Estudo que comparou o uso de vitamina B12 oral e intramuscular (IM) para reposição de vitamina B12

Estudo	Grupos	N	Protocolo	Resultados
SANZ-CUESTA <i>et al.</i> , 2020	IM	143	1 mg de B12 em dias alternados nas duas primeiras semanas, 1mg por semana nas semanas 3 a 8 e 1 mg por mês até a semana 52.	80,4% com concentração sérica de B12 $\geq 211$ pg/mL
	Oral	140	1 mg por dia por 8 semanas e após 1 mg por semana	73,6% com concentração sérica de B12 $\geq 211$ pg/mL

Fonte: Autor

### 5.2.2 Comparação entre a via SL e oral

Um estudo avaliou 30 participantes que apresentavam a concentração sérica de cobalamina inferior a 138 pmol/L. Os participantes foram divididos aleatoriamente em três grupos: i) o primeiro recebeu a 500 µg de B12 SL; ii) o segundo recebeu um comprimido (500 µg) de B12 pela via oral; e iii) e o terceiro recebeu dois comprimidos de complexo B (cada comprimido contendo 250 µg de cobalamina, 100 mg de tiamina e 250 mg de piridoxina). Todas as medicações eram administradas diariamente após o café da manhã. O estudo determinou a concentração sérica de B12 antes do início do tratamento e após as semanas 1, 2, 3, 4 e 8 dos protocolos de tratamento, adicionalmente, antes do início do tratamento e na semana quatro do estudo também foram dosadas as concentrações séricas de folato e homocisteína, e a concentração urinária de MMA. Todos os grupos apresentaram um aumento significativo da concentração sérica de B12 após o tratamento e os autores concluem que a B12 SL foi efetiva em tratar a deficiência de B12, mesmo quando utilizada em uma concentração diária tão baixa quanto 500 µg, tendo em vista que estudos anteriores que avaliaram essa via de

aplicação utilizaram doses mais altas (1-5 mg). Um importante achado do estudo de Sharabi *et al.* (2003) é que o uso de B12 SL foi capaz de repor a B12 em dois pacientes que apresentavam concentrações elevadas de anticorpos anti-célula parietal, como demonstrado na Tabela 4 (SHARABI *et al.*, 2003).

Outro estudo randomizado duplo-cego também comparou a eficácia da administração SL e oral de um suplemento do complexo B para a diminuição das concentrações de tHcy. Neste trabalho, foram incluídos 41 participantes que tinham entre 50 e 80 anos e que tinham uma concentração sérica de tHcy maior que 11  $\mu\text{mol/L}$ . Os participantes foram tratados por seis semanas com uma combinação de 1 mg de metilcobalamina, 400  $\mu\text{g}$  de ácido fólico e 5 mg de cloreto de piridoxina. Metade dos participantes recebeu os medicamentos por via oral e um placebo SL; e a outra metade recebeu os medicamentos via SL e um placebo via oral, como demonstrado na Tabela 4. Ao fim do estudo, os autores constataram que ambos os tratamentos (oral e SL) apresentaram eficácia semelhante, mas os autores sugerem que é possível que um maior período de tratamento possa encontrar diferenças entre as vias de administração (YAZAKI *et al.*, 2006).

Tabela 4 - Estudos que comparam o uso de vitamina B12 sublingual (SL) e oral para reposição de vitamina B12.

Estudo	Grupos	N	Protocolo	Resultado
<b>SHARABI</b> et al., 2003	Oral	N total 30; o N de cada grupo não foi citado	500µg de cianocobalamina	241 ± 73 pmol/L - B12 sérica
	SL		500µg de cianocobalamina	279 ± 75 pmol/L - B12 sérica
	Multivitamínico		2 comprimidos com 250µg de cobalamina e associação com tiamina, piridoxina e tribemina.	266 ± 56 pmol/L - B12 sérica
<b>YAZAKI</b> et al., 2006	Oral	21	1 mg de metilcobalamina, combinado com ácido fólico e piridoxina + placebo SL	8,7 ± 2,1 µmol/L - tHcy
	SL	20	1 mg de metilcobalamina, combinado com ácido fólico e piridoxina + placebo oral	8,9 ± 1,6 µmol/L - tHcy

Fonte: Autor

### 5.3 COMPARAÇÃO ENTRE AS DIFERENTES FÓRMULAS QUÍMICAS DE B12

Uma revisão sistemática avaliou artigos a partir de junho de 2016 buscando avaliar e comparar a efetividade das diferentes moléculas de B12 (cianocobalamina, adenosilcobalamina, hidroxicobalamina e metilcobalamina).

Adicionalmente, a revisão buscava determinar se a suplementação com alguma molécula específica de B12 apresentava alguma vantagem em relação a outras e endereçar concepções errôneas sobre formas de B12. O estudo encontrou evidências de que todas as apresentações químicas de B12 eram reduzidas a forma de cobalamina antes de sua absorção e, após, ela é convertida para as suas formas intracelulares, mesmo a adenosilcobalamina e a metilcobalamina perdem seus grupos ligantes no processo de absorção. Contudo, a revisão concluiu que as formas naturais de B12 (metilcobalamina, hidroxilcobalamina e adenosilcobalamina) são mais propensas à absorção passiva pelas paredes intestinais. Ademais, os autores também concluíram que a biodisponibilidade de todas as formas de B12 pode ser alterada por diversos fatores como as doenças gastrointestinais (PAUL, 2017).

Diante do exposto, a revisão sistemática sugeriu que a suplementação com as formas de B12 que ocorrem naturalmente é mais indicada do que a forma sintética (cianocobalamina), especialmente em indivíduos com certos polimorfismos de nucleotídeo único que afetem fortemente o metabolismo cianocobalamina. Contudo, como os testes que identificam essas mutações ainda não são de fácil acesso, os indivíduos que são acometidos por elas precisam descobrir empiricamente qual é a apresentação de B12 que melhor repõem as suas concentrações séricas de B12 (PAUL, 2017).

Outro achado relevante reportado pela revisão sistemática é que a retenção de B12 nos tecidos é menor como resultado da suplementação com cianocobalamina quando comparada com as formas naturais, e que a excreção urinária da cianocobalamina é maior (PAUL, 2017). Os autores dos artigos originais concluíram que essa diferença de deposição e excreção se devia a uma menor eficiência da cianocobalamina de ser absorvida pelas células e passar pelo processo de ativação metabólica, o que sugere que ela seja a apresentação química menos eficiente para a suplementação oral ou IM (CARMEL, 2008).

Por fim, a revisão sistemática trouxe que, apesar de possível aumentar a concentração sérica de B12 com tratamentos via oral, é importante que haja um acompanhamento para verificar se a forma particular de B12 está fazendo o efeito adequado no paciente. Quando a forma de reposição oral ou SL não for efetiva para o paciente, deve-se então utilizar injeções IM de hidroxilcobalamina em alta dose ( $>1000 \mu\text{g}$ ), pois o uso de cianocobalamina apresenta um possível risco de

acúmulo do cianeto nos tecidos humanos em caso de uso prolongado (PAUL, 2017).

#### 5.4 SITUAÇÕES ESPECIAIS QUE NECESSITAM DE SUPLEMENTAÇÃO DE B12

Diversas situações podem causar deficiência de B12, entre elas as mais clássicas são os pacientes de anemia perniciosa e cirurgia bariátrica, existem diversas revisões e estudos clínicos realizados com esses pacientes (SEMLT *et al.*, 2016; KUMINSKI, 1998; CHAN *et al.*, 2016).

A cirurgia bariátrica é um dos métodos utilizados no tratamento da obesidade, sendo muito efetiva em tratar essa doença, no entanto os pacientes que a realizam são de risco para o desenvolvimento de deficiência de B12 pois na realização da cirurgia partes importantes do estômago para produção de FI são retiradas, tanto na *Roux-en-Y bypass* gástrico como na cirurgia de *Sleeve*, portanto a B12 tem sua absorção prejudicada (SMELT *et al.*, 2016).

A anemia perniciosa é uma gastrite autoimune que resulta na destruição das células parietais do estômago, o que leva a baixa na produção de FI, assim dificultando a absorção da B12 alimentar. Outras doenças, especialmente distúrbios tireoidianos, diabetes e vitiligo estão ligados a possível manifestação dessa anemia. A principal barreira para o diagnóstico é a disponibilidade de testes imunológicos para identificar os anticorpos anti-FI e anti-célula parietal (CHAN *et al.*, 2016).

##### 5.4.1 Pacientes bariátricos

Uma revisão sistemática avaliou 10 estudos publicados sobre a suplementação de B12 em pacientes bariátricos, totalizando 1.277 participantes que foram acompanhados de três meses até 10 anos após a operação. Os autores concluíram que os pacientes que recebiam suplementação com multivitamínicos que tinham menos de 350 µg/dia de B12 estavam mais propensos a desenvolver

deficiências da vitamina, já os que suplementavam diariamente com doses superiores a 350 µg não a desenvolveram (SEMLT *et al.*, 2016).

A revisão sistemática também destacou dois estudos que utilizaram B12 IM em paralelo ao uso de multivitamínico (Dogan *et al.*, 2014; Capoccia *et al.*, 2012). Nesses trabalhos, dois pacientes desenvolveram deficiência de B12 e um teve queda na concentração de B12, mesmo na vigência do tratamento, indicando que a reposição IM pode não ser a mais recomendada para todos os pacientes. Dessa forma, parece incerta a efetividade da adição de doses de B12 IM no esquema terapêutico de indivíduos que fizeram cirurgia bariátrica, visto que alguns pacientes podem estar sendo submetidos desnecessariamente a superdoses de B12 que não solucionam a deficiência criada pela cirurgia. Outro desafio no acompanhamento e tratamento dos pacientes bariátricos é que, normalmente, apenas a dosagem sérica de B12 é realizada, o que pode causar um subdiagnóstico dos indivíduos cuja deficiência só é constatada pela dosagem de B12 e MMA (SMELT *et al.*, 2016).

Por fim, conclui-se que a suplementação de B12 em pacientes bariátricos não possui consenso quanto à possibilidade de utilizar-se apenas multivitamínicos ou a necessidade de uma combinação deles com B12 IM (SMELT *et al.*, 2016).

#### **5.4.2 Tratamento em pacientes com anemia perniciosa**

Uma revisão sistemática buscou atualizações sobre a efetividade, a dose recomendada e periodicidade de avaliação laboratorial de portadores de anemia perniciosa tratados com vitamina B12 por via oral (CHAN *et al.*, 2016). Dentro dos artigos avaliados na revisão sistemática, um deles aplicou uma dose de B12 oral considerada alta (2.000 µg/dia), enquanto a dose IM era menor (1.000 µg). Ao final de dois meses de tratamento, o grupo que recebeu reposição oral apresentava uma concentração sérica de B12 quase duas vezes maior do que o que fez aplicações IM (643 ± 328 pg/mL e 306 ± 118 pg/mL, respectivamente). A diferença entre os grupos foi ainda maior após quatro meses de tratamento (1.005 ± 595 pg/mL e 325 ± 165 pg/mL, respectivamente) (KUMINSKI, 1998).

Diferentemente, outro estudo que também comparou a reposição de B12 por via oral e IM verificou que ambos os grupos apresentaram aumento significativo e semelhante da concentração sérica de B12 (213,8 pg/mL e 225,5

pg/mL, respectivamente) após 90 dias de tratamento. Contudo, nesse estudo, todos os participantes receberam a mesma dose de B12 (1.000 µg), independentemente da via de administração (BOLAMAN *et al.*, 2003), o que pode explicar a divergência de resultado entre os estudos (CHAN *et al.*, 2016).

Por fim, a revisão sistemática concluiu que o uso de 1.000 µg oral por dia de vitamina B12 é uma alternativa adequada ao tratamento com injeções IM de B12, mesmo para pacientes com doença perniciosa, visto que a dose de manutenção diária de B12 é de 2 µg o dia, portanto em pacientes saudáveis 100-250 µg é o suficiente para a absorção de 2 µg. Já para pacientes com anemia perniciosa, o mais indicado é doses superiores a 1.000 µg para que a absorção passiva de 1-2% possa resultar nos 2 µg diários necessários. Os autores ressaltaram que é essencial que haja um monitoramento recorrente da concentração de MMA, tHcy e B12 nos pacientes, para verificar a efetividade do tratamento empregado (CHAN *et al.*, 2016).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho buscou avaliar os diferentes protocolos para o tratamento de deficiência de B12, demonstrando os tratamentos disponíveis, diferentes formas farmacêuticas, vias de administração e resultados obtidos pelos diversos tratamentos em grupos com orientação de suplementar B12.

Dentre os estudos revisados, uma série deles apontou que tratamentos utilizando-se vias distintas de administração apresentaram resultados similares na obtenção de concentrações séricas de B12 adequadas, e isso ocorreu nos mais diversos grupos de pacientes.

Como a área de suplementos vitamínicos apresenta muitas inovações como a B12 mucoadesiva e spray nasal, ainda é essencial a realização de mais estudos que busquem consolidar o uso dessas novas formas de suplementação de B12, de maneira que os prescritores tenham mais segurança em substituir protocolos IM por protocolos que apresentem maior conforto para os pacientes e, conseqüentemente, melhores índices de adesão ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

AASHEIM, E.; JOHNSON, L.; HOFSE, D.; BØHMER, T.; HJELMESÆTH, J. Vitamin status after gastric bypass and lifestyle intervention: a comparative prospective study. **Surgery For Obesity And Related Diseases**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 169-175, mar. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2011.01.038>.

ABILDGAARD, A.; KNUDSEN, C.; HOEJSKOV, C.; GREIBE, E.; PARKNER, T.. Reference intervals for plasma vitamin B12 and plasma/serum methylmalonic acid in Danish children, adults and elderly. **Clinica Chimica Acta**, [S.L.], v. 525, p. 62-68, jan. 2022. Elsevier BV.

ANDRÈS, E.; LOUKILI, N.; NOEL, E.; MALOISEL, F.; VINZIO, S.; KALTENBACH, G.; CARO-SAMPARA, F.; BLICKLÉ, J.. Effects of oral crystalline cyanocobalamin 1000 µg/d in the treatment of pernicious anemia: an open-label, prospective study in ten patients. **Current Therapeutic Research**, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 13-22, jan. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2005.02.001>.

ANDRÈS, E.; DALI-YOUCHEF, N.; VOGEL, T.; SERRAJ, K.; ZIMMER, J.. Oral cobalamin (vitamin B12) treatment. An update. **International Journal Of Laboratory Hematology**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 1-8, 11 jan. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-553x.2008.01115.x>.

ANNIBAL, A.; THARYAN, R.; SCHONEWOLFF, M.; TAM, H.; LATZA, C.; AULER, M.; GRÖNKE, S.; PARTRIDGE, L.; ANTEBI, A.. Regulation of the one carbon folate cycle as a shared metabolic signature of longevity. **Nature Communications**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-14, 9 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

ANTONY, C. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 78, n. 1, p. 3-6, jul. 2003. Elsevier BV.

ANVISA. **PMC**. 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/lista\\_conformidade\\_pmc\\_2020\\_05\\_v1.pdf/@download/file/lista\\_conformidade\\_pmc\\_2023\\_05\\_v1.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/lista_conformidade_pmc_2020_05_v1.pdf/@download/file/lista_conformidade_pmc_2023_05_v1.pdf). Acesso em: 21 maio 2023.

ANVISA. **RENAME**. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2022.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf). Acesso em: 1 set. 2023.

BAUMAN, W.; SHAW, S; JAYATILLEKE, E.; SPUNGEN, A.; HERBERT, V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 1227-1231, 1 set. 2000. American Diabetes Association.

BAKALOUDI, D.; HALLORAN, A.; RIPPIN, L.; OIKONOMIDOU, A.; DARDAVESIS, T.; WILLIAMS, J.; WICKRAMASINGHE, K.; BREDI, J.; CHOURDAKIS, M.. Intake and adequacy of the vegan diet. A systematic review of the evidence. *Clinical Nutrition*, [S.L.], v. 40, n. 5, p. 3503-3521, maio 2021. Elsevier BV.

BENSKY, M.; AYALON-DANGUR, I.; AYALON-DANGUR, R.; NAAMANY, E.; GAFTER-GVILI, A.; KOREN, G.; SHIBER, S.. Comparison of SL vs. intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. **Drug Delivery And Translational Research**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 625-630, 10 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s13346-018-00613-y>

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. **Clinical Therapeutics**, [S.L.], v. 25, n. 12, p. 3124-3134, dez. 2003. Elsevier BV.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)90096-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(03)90096-8).

BROLIN, R. Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after Roux-en-Y gastric bypass? **Journal Of Gastrointestinal Surgery**, [S.L.], v. 2, n. 5, p. 436-442, out. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1091-255x\(98\)80034-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1091-255x(98)80034-6).

CAPOCCIA, D.; COCCIA, F.; PARADISO, F.; ABBATINI, F.; CASELLA, G.; BASSO, N.; LEONETTI, F.. Laparoscopic Gastric Sleeve and Micronutrients Supplementation: our experience. **Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 2012, p. 1-5, 2012. Hindawi Limited.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2012/672162>.

CARMEL, R.. Efficacy and Safety of Fortification and Supplementation with Vitamin B12: biochemical and physiological effects. **Food And Nutrition Bulletin**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 177-187, jun. 2008. SAGE Publications.  
<http://dx.doi.org/10.1177/15648265080292s121>.

CASSIMIRO, J.; AGUIAR, G.; OLIVEIRA, O.; BARRETO JUNIOR, C.. Deficiência de vitamina B12 em pacientes de uma enfermagem de clínica médica em Fortaleza/ CE. *Revista de Medicina da Ufc*, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 18, 30 jun. 2016. Revista de Medicina da UFC.

CHAN, C.; LOW, L.; LEE, K.. Oral Vitamin B12 Replacement for the Treatment of Pernicious Anemia. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 3, p. 1-6, 23 ago. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2016.00038>.

COMBE, J. S.. History of a Case of Anæmia. **Trans Med Chir Soc Edinb.**, [s. l], v. 1, n. 1, p. 194-204, jan. 1824.

CONITEC. RENAME. 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/rename/20210367-rena-me-2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/rename/20210367-rena-me-2022_final.pdf). Acesso em: 15 ago. 2023.

DELPRE, G.; STARK, P.; NIV, Y.. SL therapy for cobalamin deficiency as an alternative to oral and parenteral cobalamin supplementation. **The Lancet**, [S.L.], v. 354, n. 9180, p. 740-741, ago. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)02479-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(99)02479-4).

DEVALIA, V.; HAMILTON, M.; MOLLOY, A.. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 166, n. 4, p. 496-513, 18 jun. 2014. Wiley.

DOGAN, K.; AARTS, E.; KOEHESTANIE, P.; BETZEL, B.; PLOEGER, N.; BOER, H.; AUFENACKER, T.; VAN LAARHOVEN, K.; JANSSEN, I.; BERENDS, F.. Optimization of Vitamin Suppletion After Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery Can Lower Postoperative Deficiencies. **Medicine**, [S.L.], v. 93, n. 25, p. 169-180, nov. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.000000000000169>.

DONADELLI, S.; JUNQUEIRA-FRANCO, M.; DONADELLI, C.; SALGADO, W.; CENEVIVA, R.; MARCHINI, J.; SANTOS, J.; NONINO, C.. Daily vitamin supplementation and hypovitaminosis after obesity surgery. **Nutrition**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 391-396, abr. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.07.012>.

GASTEYGER, C.; SUTER, M.; GAILLARD, R.; GIUSTI, V.. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 87, n. 5, p. 1128-1133, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1128>.

GREEN, R.; ALLEN, L.; BJØRKE-MONSEN, A.; BRITO, A.; GUÉANT, J.; MILLER, J.; MOLLOY, A.; NEXO, E.; STABLER, S.; TOH, B. Vitamin B12 deficiency. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-19, 29 jun. 2017. Springer Science

and Business Media LLC.

HANNA, Mary; JAQUA, Ecler; VAN NGUYEN,; CLAY, Jeremy. B Vitamins: functions and uses in medicine. **The Permanente Journal**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 89-97, jun. 2022. The Permanente Federation. <http://dx.doi.org/10.7812/tpp/21.204>.

HARVEY, R.A.; FERRIER, D.R. *Bioquímica Ilustrada*, 4ª ed., Artmed, 2009.

HOMAN, J.; SCHIJNS, W.; AARTS, E.; VAN LAARHOVEN, C.; JANSSEN, I.; BERENDS, F.. An optimized multivitamin supplement lowers the number of vitamin and mineral deficiencies three years after Roux-en-Y gastric bypass: a cohort study. **Surgery For Obesity And Related Diseases**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 659-667, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.010>.

HUA, S.. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for SL and Buccal Administration. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 10, p. 30-31, 5 nov. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01328>.

IBOPE (Brasil). Pesquisa de opinião pública sobre vegetarianismo. 2018. Disponível em: [https://www.svb.org.br/images/Documentos/JOB\\_0416\\_VEGETARIANISMO.pdf](https://www.svb.org.br/images/Documentos/JOB_0416_VEGETARIANISMO.pdf). Acesso em: 21 maio 2023.

IQBAL, Amna; NAQVI, Syed Ali Raza; SHERAZI, Tauqir A.; ASIF, Muhammad; SHAHZAD, Sohail Anjum. Thin films as an emerging platform for drug delivery. **Novel Platforms For Drug Delivery Applications**, [S.L.], p. 459-489, 2023. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-91376-8.00006-9>.

JOHNSON, A.. **Guideline for the management of Vitamin B12 deficiency in adults**. 2022. Disponível em: <https://www.knowledgeanglia.nhs.uk/LinkClick.aspx?fileticket=uzxxL87ljsg%3D&tabid=916&portalid=1&mid=2074>. Acesso em: 28 ago. 2023.

JOOSTEN, E.; LESAFFRE, E.; RIEZLER, R.. Are different reference intervals for methylmalonic acid and total homocysteine necessary in elderly people? **European Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 57, n. 3, p. 222-226, 24 abr. 2009. Wiley.

KANCHERLA, V.; ELLIOTT, J.; PATEL, B.; HOLLAND, N. Wilson; JOHNSON, Theodore M.; KHAKHARIA, Anjali; PHILLIPS, Lawrence S.; OAKLEY, Godfrey P.; VAUGHAN, Camille P.. Long-term Metformin Therapy and Monitoring for Vitamin B12 Deficiency Among Older Veterans. **Journal Of The American Geriatrics Society**, [S.L.], v. 65, n. 5, p. 1061-1066, 9 fev. 2017. Wiley.

KHAN, A; KINGSLEY, T; CAROLINE, P.. SL Tablets and the Benefits of the SL Route of Administration. **Journal Of Pharmaceutical Research**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 257, 1 set. 2017. Krupanidhi Educational Trust.

KOTILEA, K.; QUENNERY, S.; DECROËS, V.; A HERMANS, D.. Successful SL Cobalamin Treatment in a Child with Short-Bowel Syndrome. **The Journal Of Pediatric Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 60-63, 1 jan. 2014. Pediatric Pharmacy Advocacy Group.  
<http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-19.1.60>.

KOKSAL, A.; KOKSAL, T.; CAMURDAN, A.. SL spray treatment of vitamin B12 deficiency in children. **Electronic Journal Of General Medicine**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 382-386, 23 abr. 2022. Modestum Publishing Ltd.  
<http://dx.doi.org/10.29333/ejgm/12047>.

KUZMINSKI, A.; GIACCO, E.; ALLEN, R.; STABLER, S.; LINDENBAUM, J. Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin. **Blood**, [S.L.], v. 92, n. 4, p. 1191-1198, 15 ago. 1998. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v92.4.1191>.

K., Okuda. Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: a historical review. **J Gastroenterol Hepatol.**, [s. l], v. 4, n. 14, p. 301-308, abr. 1999.

LANGAN, R.; GOODBRED, A. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. **American Family Physician**, EUA, v. 6, n. 96, p. 384-389, 15 set. 2017. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0915/p384.html>. Acesso em: 12 maio 2023.

LEITE, I. Atenção Farmacêutica: adesão ao tratamento. 2013. 81 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

LOBO, L.; OLIVEIRA, N.; CAMPOS, A.; PEDROSO, L.. Perfil antropométrico e deficiência de vitamina B12 em pacientes em pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, Goiânia, v. 14, n. 89, p. 977-984, 2020.

MEDEIROS, J.; SILVA, L.. Prevalência de deficiência de vitamina b12 em idosos atendidos na clínica de geriatria de uma universidade no sul de Santa Catarina. 2022. 1 v. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2022. Disponível em:

<http://repositorio.unesc.net/handle/1/9761>. Acesso em: 23 maio 2023.

MENEGARDO, C.; FRIGGI, F.; SANTOS, A.; DEVENS, L.; TIEPPO, A.; MORELATO, R.. Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 1-8, dez. 2020. FapUNIFESP (SciELO).

MOLLOY, A.; KIRKE, P.; TROENDLE, James F.; BURKE, H.; SUTTON, M.; BRODY, L.; SCOTT, J.; MILLS, J. Maternal Vitamin B12 Status and Risk of Neural Tube Defects in a Population With High Neural Tube Defect Prevalence and No Folic Acid Fortification. *Pediatrics*, [S.L.], v. 123, n. 3, p. 917-923, 1 mar. 2009. American Academy of Pediatrics (AAP).

MOHAMAD, S.; ABDELKADER, H.; ELREHANY, M.; MANSOUR, H. Vitamin B12 buccoadhesive tablets: auspicious non-invasive substitute for intra muscular injection. ***Drug Development And Industrial Pharmacy***, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 244-251, 18 out. 2018. Informa UK Limited.  
<http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2018.1529787>.

MOORE, C.; SHERMAN, V. Effectiveness of B Vitamin Supplementation Following Bariatric Surgery: rapid increases of serum vitamin b12. ***Obesity Surgery***, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 694-699, 1 out. 2014. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-014-1441-5>.

MORKBAK, A.; POULSEN, S.; NEXO, E. Haptocorrin in humans. ***Clinical Chemical Laboratory Medicine***, [S.L.], v. 45, n. 12, p. 1751-1759, 1 jan. 2007. Walter de Gruyter GmbH.

MINOT, G.; MURPHY, W. Treatment of Pernicious Anemia by a Sprcial Diet. ***Journal Of The American Medical Association***, Boston, v. 87, n. 7, p. 470-477, 14 ago. 1926.

MUMTAZ, H.; GHAFOOR, B.; SAGHIR, H.; TARIQ, M.; DAHAR, K.; ALI, S.; WAHEED, S.; SYED, A.. Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: a cohort study. ***Annals Of Medicine & Surgery***, [S.L.], v. 82, n. 1, p. 1-1, out. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104762>.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C.; FERNANDES, S.; SORIANO, E.; LOURENÇO, D.; ZOTARELLI FILHO, I.; IUCIF JUNIOR, N.; RIBAS FILHO, D.. Consensus of the

Brazilian Association of Nutrology on diagnosis, prophylaxis, and treatment of vitamin B12 deficiency. **International Journal Of Nutrology**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-17, 6 mar. 2023. Zotarelli-Filho Scientific Works. <http://dx.doi.org/10.54448/ijn23111>.

NYHOLM, E; TURPIN, P; SWAIN, D; CUNNINGHAM, B; DALY, S; NIGHTINGALE, P; FEGAN, C. Oral vitamin B12 can change our practice. **Postgraduate Medical Journal**, [S.L.], v. 79, n. 930, p. 218-219, 1 abr. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.79.930.218>.

OH, Robert C.; BROWN, David L.. Vitamin B12 Deficiency. **American Family Physician**, EUA, v. 5, n. 67, p. 979-986, 1 mar. 2003. Disponível em: [https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0301/p979.html?mod=article\\_inline](https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0301/p979.html?mod=article_inline). Acesso em: 12 maio 2023.

PANIZ, C.; GROTTTO, D.; SCHMITT, G.; VALENTINI, J.; SCHOTT, K.; POMBLUM, V.; GARCIA, S.. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 323-334, out. 2005. FapUNIFESP (SciELO).

PARRY-STRONG, A., *et al.* SL vitamin B12 compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised trial. **N Z Med J.**, Nova Zelândia, v. 1436, n. 129, p. 67-75, jun. 2016.

PAUL, C.; B., David M.. Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements With Potential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms. **Imcj Integrative Medicine Clinical Journal**, S.L., v. 1, n. 16, p. 42-49, fev. 2017.

PAWLAK, R.; LESTER, S.; BABATUNDE, T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. **European Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 68, n. 5, p. 541-548, 26 mar. 2014. Springer Science and Business Media LLC.

PEDERSEN, G.; CHAKRABORTY, S.; STEINHAUSER, A.; TRAUB, L. M.; MADSEN, M. AMN Directs Endocytosis of the Intrinsic Factor- Vitamin B12 Receptor Cubam by Engaging ARH or Dab2. **Traffic**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 706-720, 18 jan. 2010. Wiley.

PFOHL-LESZKOWICZ, A.; KEITH, G.; DIRHEIMER, G.. Effect of cobalamin derivatives on in vitro enzymic DNA methylation: methylcobalamin can act as a methyl donor. **Biochemistry**, [S.L.], v. 30, n. 32, p. 8045-8051, ago. 1991. American Chemical Society (ACS)

RAMOS, N.; MAGNO, F.; COHEN, L.; ROSADO, E.; CARNEIRO, J.. Weight loss and nutritional anemia in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass on use of vitamin and mineral supplementation. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 44-47, 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202015000100012>.

RAO, Lokinedi V. Exames Laboratoriais. In: A WILLIAMSON, Mary. **Interpretação de exames laboratoriais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p. 1129-1129.

RASHID, S.; MEIER, V.; PATRICK, H.. Review of Vitamin B12 deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. **European Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 106, n. 4, p. 450-455, 2 fev. 2021. Wiley.

REINO UNIDO. NHS.. Vitamin B12 or folate deficiency anaemia. 2023. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/vitamin-b12-or-folate-deficiency-anaemia/symptoms/>. Acesso em: 12 maio 2023.

RHODE, B.; TAMIM, H.; GILFIX, B.; SAMPALIS, J.; NOHR, Carl; MACLEAN, Lloyd D.. Treatment of Vitamin B12 Deficiency after Gastric Surgery for Severe Obesity. **Obesity Surgery**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 154-158, 1 maio 1995. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1381/096089295765557953>.

ROMAIN, M.; SVIRI, S.; LINTON, D. M.; STAV, I.; VAN HEERDEN, P. V.. The Role of Vitamin B12 in the Critically Ill—a Review. **Anaesthesia And Intensive Care**, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 447-452, jul. 2016. SAGE Publications.

ROTHER, E. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 5-6, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>. BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6024**: informação e documentação: numeração progressiva das seções de um documento escrito: apresentação. Rio de Janeiro, 2012a.

ROCHE. **Elecsys® S100**. Disponível em: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-s100.html>. Acesso em: 1 set. 2023.

SAH, Somya. SL tablets: an overview. **Indian Journal Of Pharmaceutical And Biological Research (Ijpb)**, Dehradun, v. 2, n. 4, p. 20-26, 30 jun. 2016.

SANZ-CUESTA, T.; ESCORTELL-MAYOR, E.; CURA-GONZALEZ, I.; MARTIN-FERNANDEZ, J.; RIESGO-FUERTES, R.; GARRIDO- ELUSTONDO, S.;

MARIÑO-SUÁREZ, J.; ÁLVAREZ-VILLALBA, M.; GÓMEZ-GASCÓN, T.; GONZÁLEZ-GARCÍA, I.. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomized, non-inferiority clinical trial (ob12). **Bmj Open**, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 1-11, ago. 2020. BMJ.

SCIENTIFIC Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). **Efsa Journal**, Parma, Itália, v. 13, n. 7, p. 1-1, jul. 2015.

SEZER, R.; BOZAYKUT, A.; AKOĞLU, H.; ÖZDEMİR, G.. The Efficacy of Oral Vitamin B12 Replacement for Nutritional Vitamin B12 Deficiency. **Journal Of Pediatric Hematology/Oncology**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 69-72, mar. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).  
<http://dx.doi.org/10.1097/mpb.0000000000001037>.

SHARABI, A.; COHEN, E.; SULKES, J.; GARTY, M.. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the SL and oral route. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 56, n. 6, p. 635-638, 14 nov. 2003. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01907.x>.

SHIPTON, M.; THACHIL, J.. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. **Clinical Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 145-150, 30 mar. 2015. Royal College of Physicians.

SMITH, A.; REFSUM, H.. Do we need to reconsider the desirable blood level of vitamin B12? **Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 271, n. 2, p. 179-182, 11 dez. 2011. Wiley.

SMITH, E.. Purification of Anti-pernicious Anæmia Factors from Liver. **Nature**, [S.L.], v. 161, n. 4095, p. 638-639, abr. 1948. Springer Science and Business Media LLC.

SMELT, H. J. M.; POUWELS, S.; SMULDERS, J. F.. Different Supplementation Regimes to Treat Perioperative Vitamin B12 Deficiencies in Bariatric Surgery: a systematic review. **Obesity Surgery**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 254-262, 12 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2449-9>.

STABLER, Sally P.. Vitamin B12 Deficiency. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 368, n. 2, p. 149-160, 10 jan. 2013. Massachusetts Medical Society.

SUBRAMANIAN, P.. Mucoadhesive Delivery System: a smart way to improve bioavailability of nutraceuticals. **Foods**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 1362, 11 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/foods10061362>.

SUKUMAR, N.; RAFNSSON, S.; KANDALA, N.; BHOPAL, R.; YAJNIK, C.; SARAVANAN, P. Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 103, n. 5, p. 1232-1251, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.123083>.

TERMANINI, B.; GIBRIL, F.; SUTLIFF, V.; YU, F.; VENZON, D.; JENSEN, R. Effect of Long-Term Gastric Acid Suppressive Therapy on Serum Vitamin B12 Levels in Patients with Zollinger-Ellison Syndrome. **The American Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 104, n. 5, p. 422-430, maio 1998. Elsevier BV.

TJONG, E.; DIMIRI, M.; MOHIUDDIN, S. Biochemistry, Tetrahydrofolate. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969534/>. Acesso em: 15 maio 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. Biomarcadores do estado de micronutrientes: prevalências de deficiências e curvas de distribuição de micronutrientes em crianças brasileiras menores de 5 anos 3: ENANI 2019. - Documento eletrônico. - Rio de Janeiro, RJ: UFRJ, 2021. (156 p.). Coordenador geral, Gilberto Kac. Disponível em: <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>. Acesso em: 15 de maio de 2023

VIANA, Ana da Silva Torres; SANTOS, Lorrane Soares dos; PASQUALOTTO, Maria Fernanda; FERREIRA, Talita Ribeiro Lemos; PLACIDO, Geovana Rocha. Você sabia que a falta de vitamina B12 pode desencadear doenças neurológicas? **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 1-11, 2 mar. 2022. Research, Society and Development.

VIDAL-ALABALL, J.; BUTLER, C.; POTTER, C. Comparing costs of intramuscular and oral vitamin B12 administration in primary care: a cost-minimization analysis. **European Journal Of General Practice**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 169-173, jan. 2006. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14017430601049449>.

WANG, H.; LI, L.; QIN, L.; SONG, Y.; VIDAL-ALABALL, J.; LIU, T.. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2018, n. 3, p. 45-68, 15 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004655.pub3>.

WATANABE, F.; YABUTA, Y.i; TANIOKA, Y.; BITO, T.. Biologically Active Vitamin B12 Compounds in Foods for Preventing Deficiency among Vegetarians and Elderly Subjects. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 61, n. 28, p. 6769-6775, 2 jul. 2013. American Chemical Society (ACS).

YAZAKI, Y.; CHOW, G.; MATTIE, M.. A Single-Center, Double-Blinded, Randomized Controlled Study to Evaluate the Relative Efficacy of Sublingual and Oral Vitamin B-Complex Administration in Reducing Total Serum Homocysteine Levels. **The Journal Of Alternative And Complementary Medicine**, [S.L.], v. 12, n. 9, p. 881-885, nov. 2006. Mary Ann Liebert Inc.  
<http://dx.doi.org/10.1089/acm.2006.12.881>.

ZAMIL, D.; PEREZ-SANCHEZ, A.; KATTA, R.. Acne related to dietary supplements. *Dermatology Online Journal*, [S.L.], v. 26, n. 8, p. 1-6, ago. 2020.