



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

MARJORY SANDRA DE LIMA BEZERRA

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE B12: UMA REVISÃO DE LITERATURA

NATAL/RN
2024

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE B12: UMA REVISÃO DE LITERATURA

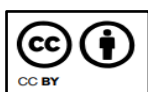
por

Marjory Sandra de Lima Bezerra

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como Requisito Parcial para Obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina

Orientadora: Prof^a. Dra. Deysiane Oliveira Brandão

NATAL/RN
2024



Esta obra está licenciada com uma licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Internacional. Permite que outros distribuam, remixem, adaptem e desenvolvam seu trabalho, mesmo comercialmente, desde que creditem a você pela criação original. Link dessa licença: creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Central Zila Mamede

Bezerra, Marjory Sandra de Lima.

Anemia por deficiência de B12: uma revisão de literatura /
Marjory Sandra de Lima Bezerra. - 2024.
36f.: il.

Monografia (Graduação) - Universidade Federal do Rio Grande
do Norte, Centro de Biociências, Curso de Biomedicina, Natal,
2024.

Orientação: Dra. Deysiane Oliveira Brandão.

1. Deficiência de vitamina B12 - Monografia. 2. Anemia
megaloblástica - Monografia. 3. Macrocitose - Monografia. I.
Brandão, Deysiane Oliveira. II. Título.

RN/UF/BCZM

CDU 608.1

MARJORY SANDRA DE LIMA BEZERRA

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE B12: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como Requisito Parcial para Obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina

Aprovada em 12 de agosto de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Deysiane Oliveira Brandão (Orientadora)
Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof^o. Dr. Ermeton Duarte do Nascimento
Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Esp. Gessika Brenna Costa Alves
Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Dedico este trabalho primeiramente a Deus em sua infinita misericórdia; aos meus pais, Sandro e Majorye; e meu irmão Sandro Filho. Amo vocês

AGRADECIMENTOS

Agradeço com todo o meu coração, primeiramente à Deus que esteve comigo sempre e me ajudou a alcançar meus objetivos, durante todos esses anos de estudos. Não conseguiria chegar até aqui sem Ele.

Agradeço aos meus pais e irmão que me apoiam em tudo o que me proponho a fazer, estão sempre ali para me ajudar, incentivar e acalmar nos momentos difíceis.

Agradeço grandemente a minha orientadora Prof^a. Deysiane Brandão pela paciência, ajuda e os ensinamentos repassados, com a qual guiaram o meu aprendizado, tem minha eterna gratidão.

E por fim, as minhas colegas de turma que estiveram comigo nessa caminhada e deixaram os dias mais leves.

“Pois o Senhor é quem dá sabedoria;
de sua boca procedem o
conhecimento e o discernimento”
Provérbios 2:6

RESUMO

A vitamina B12 também denominada de cianocobalamina ou cobalamina, é essencial para função neural, atuação na maturação dos glóbulos vermelhos e como cofator em reações do organismo. Assim, para ser absorvida é necessário que seja combinada ao fator intrínseco, produzido pelas células parietais do estômago. Suas fontes de obtenção através da dieta, envolve a ingestão de carnes vermelhas, peixes e crustáceos, ovos, leites e cereais. Dessa forma, a deficiência de vitamina B12, é considerada uma das causas mais comuns de anemia megaloblástica, mais especificamente anemia perniciosa. Este estudo é uma revisão de literatura, que apresenta como objetivo abordar, compreender e identificar aspectos pertinentes da carência de cobalamina e seu impacto na vida dos pacientes com essa condição. Foi realizada uma análise de dados, entre janeiro e julho de 2024, com busca ativa de palavras-chave relacionadas ao tema. Após a leitura e exclusão, as principais informações foram agrupadas nesta revisão que destacou a ocorrência carencial devido a quatro etiologias primárias, incluindo doenças autoimunes, má absorção, dieta insuficiente e exposição ao óxido nítrico. A deficiência de vitamina B12 é definida como níveis de cobalamina inferiores a 148 picomol por litro ou 200 nanogramas por decilitro. Essa depleção leva ao aparecimento de manifestações clínicas caracterizadas por alterações hematológicas, imunológicas e neurológicas. Desta forma, mediante suspeita clínica, deve ser solicitado, para diagnóstico inicial, hemograma, dosagem sérica de vitamina B12 e folato. E, para complementação e diferenciação entre anemia perniciosa e respectivos diagnósticos diferenciais, faz-se necessário solicitar também autoanticorpos anti-fator intrínseco e anti-células parietais. Em relação aos achados laboratoriais, observa-se presença de macro-ovalócitos, neutrófilos hipersegmentados e megaloblastos em esfregaço sanguíneo. O tratamento deve ser iniciado a partir da confirmação de anemia perniciosa, com reposição de hidroxocobalamina ou cianocobalamina, por via intramuscular ou oral, sempre realizando um monitoramento efetivo e seguimento desses pacientes para que não evolua com complicações mais graves e definitivas. Isto posto, com um diagnóstico precoce e um planejamento eficaz de tratamento junto a uma equipe multidisciplinar, há de garantir uma melhora significativa no prognóstico e na qualidade de vida desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: doença autoimune; deficiência de vitamina B12; fator intrínseco; anemia megaloblástica; macrocitose.

ABSTRACT

Vitamin B12 also called cyanocobalamin or cobalamin, is essential for neural function, acting on the maturation of red blood cells and as a cofactor in the body's reactions. Thus, to be absorbed it is necessary that it be combined with the intrinsic factor, produced by the parietal cells of the stomach. Its sources of obtaining through the diet, involves the intake of red meat, fish and crustaceans, eggs, milk and cereals. Thus, vitamin B12 deficiency is one of the most common causes of megaloblastic anemia, more specifically pernicious anemia. This study is a literature review, which aims to address, understand and identify relevant aspects of cobalamin deficiency and its impact on the lives of patients with this condition. A data analysis was carried out in the period from January to July 2024, with an active search for keywords on the subject and after reading and filtering, the main information was grouped in the form of this review that highlighted the deficiency occurrence due to four primary etiologies, involving autoimmune disease, malabsorption, insufficient diet and exposure to nitrous oxide. Vitamin B12 deficiency is defined as cobalamin levels lower than 148 picomol per liter (pmol/L) or 200 nanograms per deciliter. This depletion leads to the appearance of clinical manifestations characterized by hematological, immunological and neurological changes. Thus, upon clinical suspicion, blood count, serum dosage of vitamin B12 and folate should be requested for initial diagnosis. And, for complementation and differentiation between pernicious anemia and respective differential diagnoses, it is also necessary to request autoantibodies intrinsic anti-factor and anti-parietal cells. Regarding the laboratory findings, there is the presence of macro-ovalocytes, hypersegmented neutrophils and megaloblasts in blood smear. Treatment should be started from the confirmation of pernicious anemia, with replacement of hydroxycobalamin or cyanocobalamin, intramuscularly or orally, always performing effective monitoring and follow-up of these patients so that they do not evolve with more serious and definitive complications. That said, with an early diagnosis and effective treatment planning with a multidisciplinary team, ensures a significant improvement in the prognosis and quality of life of these patients.

KEYWORDS: autoimmune disease; vitamin B12 deficiency; intrinsic factor (IF); megaloblastic anemia; macrocytosis.

Lista de Figuras

Figura 1. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e sua relação metabólica com o folato.....	21
Figura 2. Alterações eritrocitárias de um indivíduo com AP.....	25
Figura 3. Esfregaço sanguíneo evidenciando neutrófilo hipersegmentado e microesferócito.....	24
Figura 4. Neutrófilos polissegmentados em sangue periférico.....	24

Lista de Tabelas

Tabela 1. Causas de carência de vitamina B12.....	20
Tabela 2. Características clínicas da deficiência de vitamina B12.....	23
Tabela 3. Testes diagnósticos para anemia perniciosa	24
Tabela 4. Critérios diagnósticos para anemia por deficiência de B12.....	24

Lista de abreviaturas

AP	Anemia Perniciosa
AM	Anemia Megaloblástica
FI	Fator Intrínseco Gástrico
DC	Deficiência de Cianocobalamina
HCL	Ácido Clorídrico
HCY	Homocisteína
MMA	Ácido Metilmalônico
5-MTHF	5-Metiltetraidrofolato
THF	Tetraidrofolato
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
IM	Intramuscular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Gerais.....	17
2.2	Específicos.....	17
3	METODOLOGIA.....	18
3.1	Tipo de Estudo.....	18
3.2	Obtenção de Dados.....	18
3.3	Critérios de Inclusão e Exclusão.....	18
4	RESULTADOS.....	19
4.1	Conceitos Gerais.....	19
4.2	Fisiopatologia.....	20
4.3	Manifestações Clínicas.....	22
4.4	Métodos Diagnósticos.....	23
<i>4.4.1</i>	<i>Achados laboratoriais.....</i>	<i>24</i>
4.5	Tratamento.....	26
<i>4.5.1</i>	<i>Tratamento Profilático.....</i>	<i>27</i>
5	CONCLUSÃO.....	28
6	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A vitamina B12 também chamada de cobalamina ou cianocobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel, imprescindível para diversas funções no organismo, incluindo o funcionamento neural, maturação de hemácias, produção de DNA e nas reações bioquímicas, atuando como cofator, para conversão de ácido metilmalônico, homocisteína e metiltetrahidrofolato (Langan, et al., 2017). Como não somos capazes produzi-la, dependemos da ingestão através da dieta, com fontes principais para obtenção, sendo carnes vermelhas, frutos do mar, ovos, leite e cereais (Bhattacharya, P; Hariz, A., 2023; Pyrgioti, Karakousis, 2022; Johnson, 2017).

A absorção de vitamina B12 é um processo complexo que envolve o fator intrínseco, uma proteína produzida pelas células parietais presentes no estômago, indispensável para a absorção da cobalamina no íleo terminal. A maior parte da cianocobalamina encontrada nos alimentos está associada a proteínas. Para ser absorvida, a B12 precisa ser combinada com o fator intrínseco gástrico (Ankar; Kumar, 2022; Langan et al., 2017). Assim, após a ingestão através da alimentação, se desprende das proteínas transportadoras na superfície estomacal por meio da proteólise e se liga à haptocorrina, também denominada proteína R, presente na saliva. Ao alcançar o final do intestino delgado, é então liberada da haptocorrina, pela tripsina e demais proteases pancreáticas e se une ao fator intrínseco. O complexo formado entre o fator intrínseco e a B12 se liga aos receptores no íleo, é internalizado por endocitose e se associa à transcobalamina, uma proteína transportadora responsável por liberá-la na circulação sanguínea. Posteriormente, as células absorvem a vitamina e a convertem em metilcobalamina e adenosilcobalamina, conforme o radical ligado à estrutura química da B12. Ambas atuam como cofatores em reações envolvendo enzimas dependentes de cianocobalamina (Bhattacharya, P; Hariz, A., 2023; Ankar; Kumar, 2022; Socha et al., 2020; Rodriguez; Shackelfard, 2019).

Dessa forma, a maioria das fases desse processo bioquímico podem ser interrompidas por diversas patologias, porém a ausência de FI devido à anemia perniciosa é a principal causa de deficiência de vitamina B12 (Socha et al., 2020). Sendo assim, podemos definir a deficiência de cobalamina por valores séricos inferiores a 200 pg/mL ou <150 pmol/L. Em casos de níveis limítrofes, entre 200 e 300 pg/mL, é necessário solicitar dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico, pois

ambos são intermediários do metabolismo de B12 e vão se apresentar elevados, em casos de insuficiência dessa vitamina. O exame de MMA é o mais específico para a carência de cobalamina, em razão da HCY vir elevada tanto na hipovitaminose de B12 como na carência de folato e nefropatias (Socha, 2020; Pyrgioti, Karakousis, 2022). Logo, com a presença dessas baixas concentrações plasmáticas, podem ser observados problemas no feto durante a gestação, resultante de defeitos no fechamento do tubo neural, comprometimento na cognição, doenças vasculares e osteopenia, devido ao acúmulo de homocisteína. Entre os sintomas mais frequentemente relatados estão palpitações, fadiga, fraqueza, tontura e falta de ar (Green, 2017).

Assim, a carência de vitamina B12 é uma das causas mais comuns de anemia megaloblástica, mais precisamente anemia perniciosa. Essa é uma doença relacionada a má absorção devido a um mecanismo autoimune associado a atrofia da mucosa estomacal. A AP afeta cerca de 0,1% da população em geral. No entanto, é mais comum em idosos institucionalizados acima de 60 anos ou indivíduos após cirurgia gástrica, sendo que a sua prevalência nessa faixa etária é de cerca de 2% a 15%. Afeta ambos os gêneros na mesma frequência e essa variação ocorre por conta das diferenças entre as populações estudadas, como etnia, ou dos métodos diagnósticos envolvidos, utilizando exames mais específicos (Minalyan et al., 2017; BMJ, 2020; Santos, 2022; Hariz; Bhattacharya, 2024; "DynaMed", 2024). Em países que estão em desenvolvimento, apresenta notada predominância em gestantes e lactentes (Santos, 2022). A prevalência em nações de descendência asiática é menor quando comparada a mundial (Rodriguez; Shackelford, 2019). Com relação a incidência, acaba sendo superior em países europeus (Hariz; Bhattacharya, 2024).

Os pacientes carenciais devem ser submetidos a triagem apenas quando apresentarem um ou mais fatores de risco, que são eles: idosos com mais de 60 anos, pacientes veganos ou vegetarianos estritos, cirurgias gástricas ou de intestino delgado prévias (by-pass, gastrectomias parcial e total), uso de medicamentos como metformina - acima de 4 meses -, inibidores de bomba de prótons, como omeprazol e pantoprazol ou anti-histamínicos H2 - acima de 12 meses -, anticonvulsivantes (HEALTH, 2023).

Ainda que se tenha um progresso na compreensão da doença, o diagnóstico muitas vezes vem mediante exames de "check up", devido ao enfrentamento por parte

dos médicos no que concerne sua complexidade, ampla gama de sinais e sintomas e restrições envolvendo os exames diagnósticos atuais (Rodriguez; Shackelford, 2019)

Dessa forma, para confirmação é feita a dosagem sérica de vitamina B12 como diagnóstico inicial de rotina, quando suspeita clínica ou achados característicos em hemograma completo e esfregaço sanguíneo periférico. E posterior, solicitações de testes mais específicos, como dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico, a julgar necessário (“BMJ Best Practice”, 2023; Alves, 2020).

Ademais, quando diagnóstico confirmatório ou apresentação de sinais e sintomas clínicos sugestivos dessa patologia, iniciar suplementação a fim de evitar progressão da doença, com piora do quadro clínico e surgimento de alterações neurológicas. É de suma importância, a coordenação do cuidado com envolvimento de uma equipe multiprofissional para evitar possíveis complicações (Herculano et al., 2016). Portanto, os pontos mais pertinentes sobre este tema serão expostos nesta presente revisão bibliográfica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Reunir e analisar informações pertinentes a respeito da anemia por deficiência de B12, mediante revisão bibliográfica entre os anos 2014 a 2024.

2.2 ESPECÍFICOS

- Introduzir conceitos gerais;
- Explicar a fisiopatologia da doença;
- Abordar as principais manifestações clínicas;
- Detalhar os métodos diagnósticos atuais e seus prováveis achados laboratoriais;
- Apresentar a principal forma de tratamento disponível e profilaxia dos grupos de risco.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão de literatura científica sobre a anemia por deficiência de B12.

3.2 Obtenção de dados

Foi feito um levantamento de dados no período de janeiro a julho de 2024, com bases no *Uptodate*, *Dynamed*, *SciELO*, *Google Acadêmico*, *PubMed*, *Cochrane*, *CAPES periódicos*, *BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)*.

Para detalhar essa revisão, se consultou diversos livros, bancos de dados, periódicos.

Foram utilizados materiais em inglês, português e espanhol, com período de publicação de 10 anos (2014-2024). Inicialmente, para a busca em português nas oito plataformas (*Uptodate*, *Dynamed*, *SciELO*, *Google Acadêmico*, *PubMed*, *Cochrane*, *CAPES periódicos*, *BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)*) foram utilizadas palavras-chaves como: “deficiência de vitamina B12”, “fator intrínseco”, “anemia megaloblástica”, “diagnóstico” e tratamento” e seus correspondentes em inglês e espanhol.

Após a busca, foi realizada a leitura dos resumos, relatos de casos, revisões sistemáticas e metanálises, realizando um filtro para obtenção apenas daqueles que abordavam sobre anemia por deficiência de B12.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram determinados como critério de inclusão, os artigos originais, de revisão e relato de caso que continham como foco principal a anemia por deficiência de B12. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos publicados em datas anteriores às selecionadas e aqueles cujo conteúdo não estava disponível na íntegra nas bases de dados pesquisadas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Conceitos Gerais

A anemia megaloblástica é comumente utilizada para representar um grupo de anemias macrocíticas reconhecidas pela hematopoese ineficiente em consequência da produção prejudicada de DNA. Levando assim, a hipovitaminose de vitamina B12 e folato (Castellanos-Sinco, 2015; Bhattacharya, P; Hariz, A., 2023). Sendo, a anemia perniciosa a causa mais frequente de carência por cobalamina.

A AP é uma doença autoimune que envolve alterações principalmente no sistema imunológico, hematológico e gástrico do indivíduo acometido. Sendo uma causa secundária a falta de fator intrínseco na superfície gástrica. Logo, é encontrada comumente em pacientes com gastrite atrófica autoimune, em que os autoanticorpos atacam as células parietais responsáveis por produzir o fator intrínseco e o HCl. Dessa forma, observando a anatomia estomacal, o corpo e fundo do estomago são os mais afetados, e o antro poupado (Rodriguez; Shackelford, 2019).

É uma condição que apresenta variações de acordo com a população mundial, em razão dos parâmetros analisados em estudos, como por exemplo, suplementação através da dieta, dependendo das práticas dietéticas culturais e individuais e a recorrência das patologias crônicas. Logo, afeta igualmente ambos os sexos, podendo acometer todas as faixas etárias, especialmente idosos, independente da etiologia. Vale salientar que, os lactentes, crianças, púberes e mulheres no menacme apresentam elevado risco para DC e, conseqüente AP, em áreas de acesso limitado a alimentos de ricos em vitamina B12. (Green, 2017). Com relação a incidência, é diretamente relacionada a outras patologias autoimunes, como DM1, tireoidite de Hashimoto e vitiligo (Rodriguez; Shackelford, 2019).

Essa depleção de cianocobalamina pode ocorrer por quatro fatores etiológicos primários (**Tabela 1**), que envolve componente autoimune, absorção prejudicada, dieta insuficiente e exposição ao óxido nitroso (Green, 2017).

Tabela 1. Causas de carência de vitamina B12

Causas de Deficiência de Vitamina B12
Deficiência Grave
Má absorção por defeito de fator intrínseco
Anemia Perniciosa, gastrite autoimune
Gastrectomia
Cirurgias Bariátricas
Alterações na absorção, transporte no metabolismo da vitamina B12
Uso de medicamentos que anulem secreções gástricas
Consumo de Metformina
Pancreatite

Fonte: Adaptada de CASTRO, 2019.

É de referir que em adultos jovens, a anemia por deficiência de B12 está relacionada com um risco aumentado para neoplasia de estômago e do trato digestório (Johnson, 2022). E que níveis reduzidos de cianocobalamina acarretam risco aumentado para déficits de cognição e memória, quadros demenciais, doença de Alzheimer e depressão (Sangle et al., 2020; Santos 2022).

4.2 Fisiopatologia

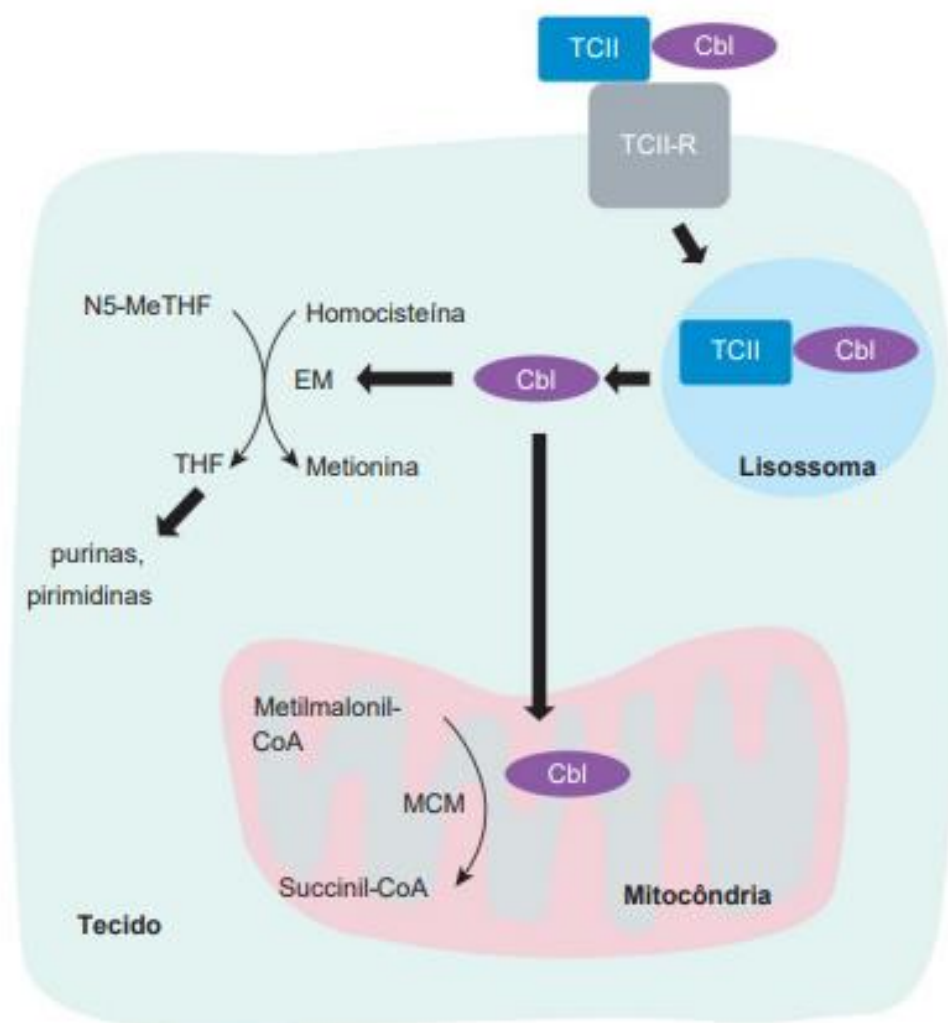
A cobalamina recebe diferentes denominações de acordo com o radical ao qual está ligada em sua forma estrutural. Pode ser nomeada como adenosilcobalamina, metilcobalamina ou cianocobalamina, sendo esse último a vitamina B12 (Rodriguez; Shackelfard, 2019).

A hematopoese é um mecanismo que envolve proliferação bem intensa, dos glóbulos sanguíneos. Sendo a cobalamina e o folato essenciais para a composição do DNA. A deficiência de algum desses, gera uma hematopoese ineficiente às custas de morte celular programada (apoptose) das células precursoras dos glóbulos vermelhos na medula, que resulta em uma na síntese irregular de DNA, já que seu núcleo e citoplasma não conseguem amadurecer de forma sincronizada. O citoplasma, onde a produção de hemoglobina permanece inalterada, se desenvolve no ritmo normal, enquanto o núcleo, não se desenvolve completamente. Consequentemente, as células ficaram retidas na fase de produção S do DNA,

levando a erros na replicação (Dias Monteiro et al., 2019; Hariz; Bhattacharya, 2023). Com a produção insuficiente de DNA, ocorrem modificações no ciclo celular (fase S) levando ao seu prolongamento e tendo implicações na duplicação, reparo e pausa da maturação (Green, 2017).

Adicionalmente, a vitamina B12 é um cofator importante que transforma a homocisteína em metionina concomitante com o 5-MTH em THF. Na deficiência de B12, o folato continua na forma de 5-MTH, não conseguindo com que ocorra a produção da timidina e formação do DNA, levando a carência da metionina (**Figura 1**) (Hariz; Bhattacharya, 2023).

Figura 1. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e sua relação metabólica com o folato.



Fonte: adaptada de Shipton; Thachil, 2015

A AP envolve a formação de autoanticorpos agindo contra o FI ou os antígenos presentes nas células parietais da mucosa gástrica (Hariz; Bhattacharya, 2023). Logo, ocorre má absorção de cobalamina por conta de um FI deficiente ou ausente. Resultando, assim, em uma anemia megaloblástica por carência de vitamina B12 (Rodriguez; Shackelfard, 2019; Toh, 2014).

4.3 Manifestações Clínicas

A AP, por longos anos pode passar despercebida e assintomática. Isso se dá devido aos estoques armazenados no fígado durarem de dois a quatro anos. (Johnson, 2022). Majoritariamente, se manifesta como um conjunto de sinais e sintomas característicos de anemia megaloblástica correlacionada a alterações neurológicas (**Tabela 2**) e a tríade clássica - fraqueza, glossite e parestesias - (Dias Monteiro et al., 2019). Não necessariamente, todos os pacientes vão apresentar esses três sintomas, muitas vezes observa-se uma discreta anemia macrocítica identificada em exames laboratoriais de triagem (Brausntein, 2021).

As manifestações neurológicas acontecem devido a danos progressivos ao sistema nervoso. Logo, a saúde mental, nos pacientes que apresentam essa doença deve ser acompanhada, pois pode cursar com irritação e depressão leve e vir acompanhados ou não a alterações psiquiátricas como paranoia, que na AP é denominada como loucura megaloblástica, delirium, confusão mental ou demências (**Tabela 2**). Estes últimos, em pacientes idosos é de difícil diferenciação, pois pode ser a carência de cobalamina ou questões relacionadas a idade, a senilidade, como doença de Alzheimer por exemplo (Johnson, 2022).

As repercussões da DC quando não tratadas abrange alterações neurológicas definitivas, densidade mineral óssea diminuída e patologias cardíacas (Shipton; Thachil, 2015).

Tabela 2. Características Clínicas da Deficiência de Vitamina B12.

Manifestações Clínicas

Hematológicas	VCM aumentado, hemoglobina baixa, polimorfonucleares hipersegmentados, neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia
Neurológicas	Neuropatia periférica, degeneração combinada subaguda da medula e autonômica
Neuropsiquiátricas	Doença de Alzheimer, depressão, estado de mania, delírio e psicose

Fonte: adaptada de Shipton; Thachil, 2015

4.4 Métodos Diagnósticos

O reconhecimento clínico feito pela anamnese e exame físico do paciente, e junto com a complementação através dos exames laboratoriais, podem ser difíceis devido as manifestações clínicas variarem das mais sutis até as graves e não existir um exame “padrão-ouro” para reconhecimento (Shipton; Thachil, 2015).

Para fazer diagnóstico de anemia megaloblástica por deficiência de B12, mediante suspeição clínica, solicita-se rotineiramente os níveis séricos de vitamina B12, folato e ferro, junto com contagem de reticulócitos e hemograma para avaliar serie eritrocitária, leucocitária e plaquetária (**Tabela 3**) (Johnson, 2022; Laboratório Pró-Exame Diagnóstico Laboratorial da Anemia Perniciosa, 2022). Para poder diferenciar entre AP e demais etiologias de DC, é essencial solicitar as dosagens de autoanticorpos anti-FI e anti-CP (**Tabela 3**). O anti-FI tem alta especificidade, porém baixa sensibilidade. Todavia, anti-CP tem baixas porcentagens específicas e altamente sensível (Shipton; Thachil, 2015).

Tabela 3. Testes diagnósticos para AP

Crítérios Diagnósticos de Anemia Perniciosa
Hemograma
Contagem de Reticulócitos
Dosagem Sérica de Vitamina B12
Dosagem Sérica de Folato

Ferro Sérico
Autoanticorpos: Antifator Intrínseco (FI) e Anti-Células Parietais (CP)
Mielograma para casos específicos

Fonte: Adaptada de Laboratório Pró-Exame Diagnóstico Laboratorial da Anemia Perniciosa, 2022

O monitoramento regular dos níveis séricos de colabamina é imprescindível para detecção precoce, acompanhamento e seguimento desses pacientes.

Os critérios para diagnóstico envolvem dosagem sérica de vitamina B12 menor que 148 picomol por litro ou 200 nanogramas por decilitro, na presença de manifestações clínicas e/ou índice hematimétrico mostrando hemoglobina abaixo do valor de referência em associação com os níveis aumentados de homocisteína e MMA (**Tabela 4**) (Shipton; Thachil, 2015; Bizzaro; Antico, 2014; Langan; Goodbred, 2017).

Tabela 4. Critérios diagnósticos para anemia por deficiência de B12

Critérios para presença de anemia por Deficiência de Vitamina B12
Hemoglobina abaixo do valor de referência
<ul style="list-style-type: none"> • Homens: < 13mg/dL • Mulheres: < 12mg/dL
VCM ≥ 120 fL
Baixas Concentrações de Cobalamina
Mucosa gástrica atrófica
Autoanticorpos Anti-FI e Anti-CP

Fonte: Adaptada de Laboratório Pró-Exame Diagnóstico Laboratorial da Anemia Perniciosa, 2022

4.4.1 Achados Laboratoriais

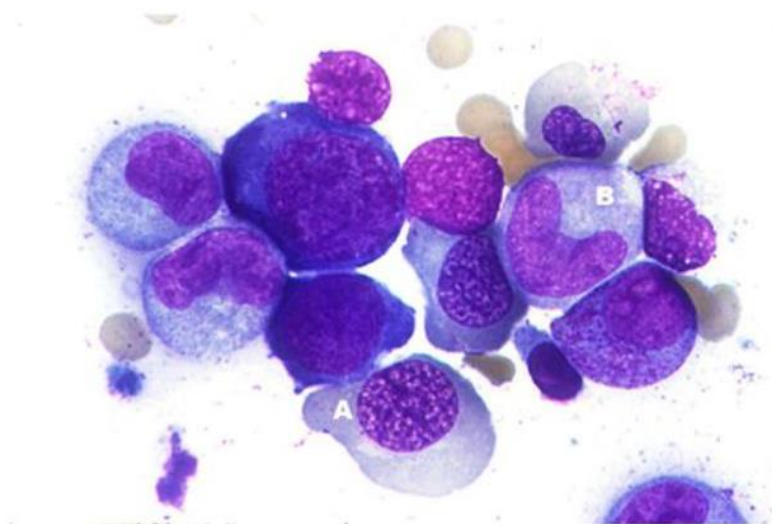
Ao receber os resultados dos exames laboratoriais, deve-se observar certas características importantes.

No hemograma se visualiza anemia – hemoglobina e hematócrito diminuídos – macrocítica – em que o volume corpuscular médio (VCM) presente no hemograma se encontra alto, geralmente acima de 100fL (Moleiro et al., 2017). Entretanto, o VCM aumentado não é um parâmetro específico de deficiência de vitamina B12, logo

precisa excluir outras causas subjacentes que elevam o volume, como álcool, medicamentos. (Devalia; Hamilton; Molloy, 2014).

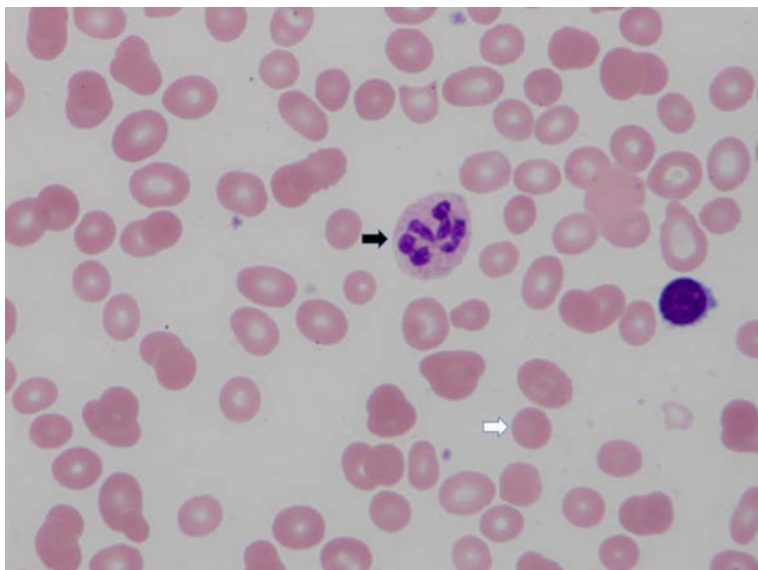
Em esfregaço de sangue periférico, na microscopia observa-se precursores anormais da série eritroide (macro ovalócitos), presença de neutrófilos denominados hipersegmentados - com 5 ou mais lobos - (**Figura 3**) ou polissegmentados (**Figura 4**) e megaloblastos (**Figura 2**). (Devalia; Hamilton; Molloy, 2014; Shipton; Thachil, 2015). Entretanto, a dosagem sérica de cobalamina < 148 pmol/L é o exame com alta sensibilidade para diagnosticar a carência. (Shipton; Thachil, 2015)

Figura 2. Alterações eritrocitárias de um indivíduo com AP.



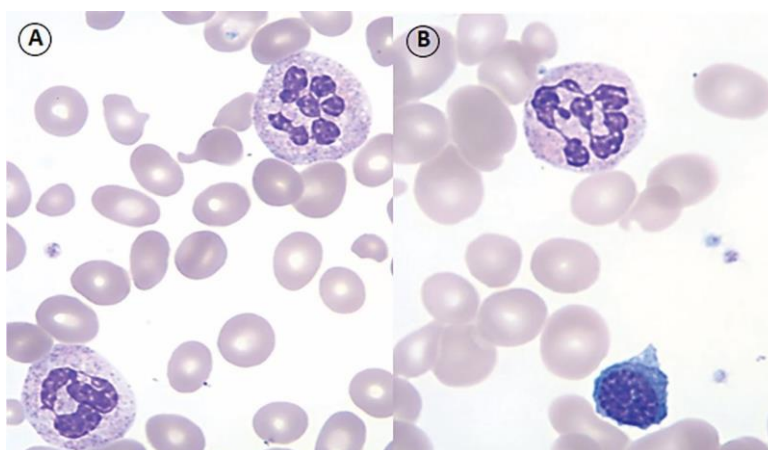
Fonte: Green, 2017

Figura 3. Esfregaço sanguíneo evidenciando neutrófilo hipersegmentado e microesferócito.



Seta preta: neutrófilo hipersegmentado e seta branca: microesferócito. Fonte: Oo; Hernandez, 2017

Figura 4. Neutrófilos polissegmentados em sangue periférico.



Fonte: Socha et al., 2020

4.5 Tratamento

Os pacientes com anemia por deficiência de vitamina B12, em que valores séricos estejam abaixo de 200 pg/mL, tem como forma de tratamento a via parenteral ou oral, de forma contínua até que os níveis sanguíneos retornem à normalidade ou a condição secundária a depleção seja resolvida (Castellanos-Sinco, 2015; Moleira, 2017). O tratamento se inicia com a confirmação de AP, por meio da prescrição de hidroxocobalamina ou cianocobalamina – a denominação depende do país que administrar a medicação – 1.000 (mil) microgramas por via IM, de uso diário ou com alternância de dias. Após essa dose de ataque, pode passar para uma vez por mês,

no caso da cianocobalamina, ou dois a três meses, quando estiver utilizando hidroxocobalamina. (Rodriguez; Shackelford, 2019).

Pode ser administrada por via oral, mesmo em casos que os pacientes apresentem níveis reduzidos do fator intrínseco, sendo administrada em 1000 microgramas por dia, por via oral ou 1000 mcg, 1 vez por semana, durante 4 semanas. Após isso, pode passar para 1 vez por mês. (Castellanos-Sinco, 2015). É sempre importante conversar com o paciente e orientar sobre o uso permanente da medicação. Em casos de infecção por *Helicobacter pylori*, fazer o tratamento precoce para rescindir o progresso da doença. Se sinais e sintomas neurais graves, gestantes ou dúvida diagnóstica, encaminhar o paciente para atendimento em serviços especializados. (Shipton; Thachil, 2015).

Vale salientar que embora a reposição de cobalamina dificulte a evolução da patologia e promova uma melhora significativa nos sintomas neurológicos, os estudos evidenciaram que apenas uma pequena parcela dos pacientes apresentou resolução completa do quadro clínico. (Rodriguez; Shackelford, 2019).

4.5.1 Tratamento profilático

Em casos de pacientes que se submeteram a cirurgia bariátrica (by-pass ou gastrectomia parcial prévia), gastrectomia total ou ressecção do íleo, acabam por apresentar a absorção da cobalamina prejudicada e por isso um maior risco de deficiência subclínica. Logo, deve-se fazer a administração regularmente, antes das refeições, de 1000 microgramas. Os vegetarianos devem receber de 2 a 6 microgramas por dia, por via oral (Castellanos-Sinco, 2015)

Na condição de exposição ao óxido nitroso, mediante utilização do gás em consultórios odontológicos e anestésias pediátricas ou até mesmo presente em embalagens spray e de creme, é uma substância capaz de inativar a vitamina B12. Dessa maneira, deve-se fazer uma investigação prévia, principalmente em profissionais que apresentam exposição ocupacional, devido a rápida degeneração no quadro neuropsiátrico. (O'malley; Rika o'malley, 2022; Castellanos-Sinco, 2015; Ladewig et al., 2016).

5 CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura revelou a complexidade e a importância da compreensão da anemia por deficiência de vitamina B12, uma condição multifatorial frequentemente associada a componentes autoimunes.

Através da análise dos conceitos, classificações, fisiopatologia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e estratégias de tratamento, deve-se destacar a necessidade crucial de diagnóstico precoce e preciso para evitar complicações graves, particularmente alterações neurológicas que afetam a qualidade de vida.

O diagnóstico assertivo, baseado em exames complementares e triagens específicas, é fundamental para diferenciar a anemia por deficiência de B12 de outras condições, especialmente em pacientes idosos, onde a sobreposição com doenças relacionadas à senilidade pode complicar o quadro clínico.

O tratamento eficaz, que pode envolver reposição parenteral ou oral de vitamina B12, deve ser cuidadosamente planejado e realizado com o apoio de uma equipe multidisciplinar, garantindo a melhor adesão e a minimização de complicações futuras.

Portanto, a compreensão detalhada dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da anemia por deficiência de vitamina B12 é essencial para garantir um manejo adequado e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ALVES, B. / O. / O.-M. **Check-up médico | Biblioteca Virtual em Saúde MS**. Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/check-up-medico/> . Acesso em: 10 de jan. de 2024.

Anemia Perniciosa. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pernicious-anemia-the-basics?search=anemia%20perniciosa&source=search_result&selectedTitle=5~89&usage_type=default&display_rank=5>. Acesso em: 14 jul. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540989/>

ANKAR, A.; KUMAR, A. **Vitamin b12 deficiency**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):565-8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.042. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24424200.

BRAUNSTEIN, E. M. **Anemias macrocíticas megaloblásticas**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-eritropoese-deficiente/anemias-macro%C3%ADticas-megalobl%C3%A1sticas>>. Acesso em: 30 jun. 2024

CASTELLANOS-SINCO, H. B. et al. Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism. *Revista Médica Del Hospital General De México*, v. 78, n. 3, p. 135-143, 2015.

CASTRO, M. J. M. Anemia Megaloblástica, generalidades y su relación con el déficit neurológico. **Archivos de Medicina (Col)**, v. 19, n. 2, p. 420–428, 2019.

CAVALCOLI, F. et al. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 4, p. 563, 2017.

CHEN, C. et al. Incidence of Gastric Neoplasms Arising from Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: A Systematic Review and Case Reports. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 3, p. 1062–1062, 30 jan. 2023.

Cobalamin (vitamin B12) Deficiency - Investigation & Management - Province of British Columbia. Disponível em: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/vitamin-b12> . Acesso em: 1 jun. de 2024.

Como deve ser feita a reposição de vitamina B12? – BVS Atenção Primária em Saúde. Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/como-deve-ser-feita-a-reposicao-de-vitamina-b12/> . Acesso em: 18 jun. de 2024.

de Almeida JG, Gudgin E, Besser M, Dunn WG, Cooper J, Haferlach T, Vassiliou GS, Gerstung M. Computational analysis of peripheral blood smears detects disease-associated cytomorphologies. *Nat Commun.* 2023 Jul 20;14(1):4378. doi: 10.1038/s41467-023-39676-y. PMID: 37474506; PMCID: PMC10359268.

de Sousa, D. J. M., de Araújo, D. S. C., de Sousa, L. L. C., Aires, I. O., Oliveira, I. K. F., & Alencar, M. D. S. S. (2020). **Influência da vitamina B12 e do ácido fólico sobre distúrbios cognitivos em idosos.** *Research, Society and Development*, 9(1), e38911553-e38911553.

Deficiência de vitamina B12 - Sintomas, diagnóstico e tratamento | BMJ Best Practice. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/822> . Acesso em 10 fev. 2024.

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

DIAS MONTEIRO, M. et al. **ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: REVISÃO DE LITERATURA**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/082_ANEMIA-MEGALOBL%C3%81STICA.pdf>. Acesso em 10 fev. 2024.

Doreen Gille, Alexandra Schmid, Vitamina B12 em carnes e laticínios, *Nutrition Reviews*, Volume 73, Edição 2, fevereiro de 2015, páginas 106–115, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu011>

DynaMed. Anemia perniciosa. Serviços de informação EBSCO. Disponível em: <<https://www.dynamed.com/condition/pernicious-anemia>>. Acesso em 10 fev. 2024.

E Andrès, A -A Zulfiqar, T Vogel, Revisão do estado da arte: terapia oral e nasal com vitamina B12 em idosos, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 113, Edição 1, janeiro de 2020, páginas 5–15, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz046>

Folato e Vitamina B12 | Concise Medical Knowledge. Disponível em: <<https://www.lecturio.com/pt/concepts/folato-e-vitamina-b12/>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

FROESE, D. S.; FOWLER, B.; BAUMGARTNER, M. R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 42, n. 4, p. 673–685, 28 jan. 2019.

GILLE, D.; SCHMID, A. Vitamin B12 in meat and dairy products. **Nutrition Reviews**, v. 73, n. 2, p. 106–115, 14 jan. 2015.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, K. I.; FARELL-RIVAS, J.; BAUTISTA-PIÑA, V. Anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12. **Medicina Interna de Mexico**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 359–363, 2016. Disponível em:

<https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=fd139209-cff6-3755-a287-8ad550c3013b>. Acesso em: 17 jan. 2024.

Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexo E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29; 3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20; 3:17054. doi: 10.1038/nrdp.2017.54. PMID: 28660890.

GUÉANT, J.-L.; GUÉANT-RODRIGUEZ, R.-M.; ALPERS, D. H. **Chapter Nine - Vitamin B12 absorption and malabsorption**. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0083672922000164?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 jan. 2024.

Hannibal, L., Lysne, V., Bjørke-Monsen, A. L., Behringer, S., Grünert, S. C., Spiekerkoetter, U., ... & Blom, H. J. (2016). Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Frontiers in molecular biosciences*, 3, 27.

Hariz A, Bhattacharya PT. Anemia megaloblástica. [Atualizado em 3 de abril de 2023]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2024 janeiro-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/>. Acesso em: 14 jan. 2024.

HARIZ, A.; BHATTACHARYA, P. T. **Megaloblastic Anemia**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/>>. Acesso em: 14 jan. 2024.

HEALTH, M. OF. **Cobalamin (vitamin B12) and Folate Deficiency - Province of British Columbia**. Disponível em: <<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/vitamin-b12#epidemiology>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

HERCULANO, A. B. DE S. et al. Breve Comunicação Interdisciplinar: Atendimento multiprofissional ao paciente pós-gastrectomia total: um relato de caso. *PECIBES*, 1-4, 2016. **Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)**, v. 2, n. 1, 2016.

JOHNSON, L. E. **Deficiência de vitamina B12**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-nutricionais/defici%C3%Aancia-depend%C3%Aancia-e-toxicidade-das-vitaminas/defici%C3%Aancia-de-vitamina-b12> . Acesso em: 3 jan. 2024.

JOSÉ, M. et al. **CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA -CEUB FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE CURSO DE NUTRIÇÃO VITAMINA B12: ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE SINAIS E SINTOMAS DE VEGETARIANOS E NÃO VEGETARIANOS** Local: Sala Google Meeting Membro da banca: Ana Lúcia Ribeiro Salomon e Daniela de Araújo. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15383/1/21605386%20%201751079%20%20Pollyanna%20Ayub%20Ferreira%20de%20Rezende.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

LABORATÓRIO PRÓ-EXAME DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA PERNICIOSA (AP) Uma avaliação sorológica. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.proexame.com.br/painel/informativos/images/MTlw/Lab.com%20-%20ANEMIA%20PERNICIOSA_MAIO_2022.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2024.

LADEWIG, V. DE M. et al. SEDAÇÃO CONSCIENTE COM ÓXIDO NITROSO NA CLÍNICA ODONTOPEDIÁTRICA. **Odontologia Clínico-Científica (Online)**, v. 15, n. 2, p. 91–96, 1 jun. 2016.

LANGAN, R. C.; GOODBRED, A. J. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. **American Family Physician**, v. 96, n. 6, p. 384–389, 15 set. 2017

MADUREIRA, B. G. et al. Efeitos de programas de reabilitação multidisciplinar no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 2, p. 222–232, jun. 2018.

MAHAWAR, K. K. et al. Oral Vitamin B ~~12~~ Supplementation After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. **Obesity surgery**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 1916–1923, 2018. DOI 10.1007/s11695-017-3102-y. Disponível em:

<https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=f2dc2e99-f1ac-3410-b24d-b96a98767636>. Acesso em: 25 jun. 2024.

Menegardo, C. S., Friggi, F. A., Santos, A. D., Devens, L. T., Tieppo, A., & Morelato, R. L.. (2020). Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. *Revista Brasileira De Geriatria E Gerontologia*, 23(2), e200022. <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200022> Citação: Menegardo et al., 2020)

MINALYAN, A. et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 10, p. 19–27, 7 fev. 2017.

MOLEIRO, J. et al. Efficacy of Long-Term Oral Vitamin B12 Supplementation after Total Gastrectomy: Results from a Prospective Study. **GE - Portuguese Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 3, p. 117–122, 8 nov. 2017.

O'MALLEY, G. F.; RIKA O'MALLEY. **Óxido nítrico**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/assuntos-especiais/entorpecentes-e-intoxicantes/%C3%B3xido-nitroso>>. Acesso em: 03 ago. 2024.

OO, T. H.; HERNANDEZ, C. M. R. Challenging Clinical Presentations of Pernicious Anemia. **Discovery Medicine**, v. 24, n. 131, p. 107–115, 27 set. 2017.

Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Puche-Cañas E. Vitamin B12: For more than just the treatment of megaloblastic anemia? *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023 Feb;223(2):114-119. doi: 10.1016/j.rceng.2022.11.004. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36669740.

PEIXOTO, S.; BORGES, K.; LIMA, V. ANEMIA PERNICIOSA: RELATO DE CASO. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, p. S996–S996, 1 out. 2023.

PRATAMA, S.; LAUREN, B. C.; WISNU, W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. **Diabetes**

& Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 16, n. 10, p. 102634, out. 2022.

PYRGIOTI, E. E.; KARAKOUSIS, N. D. B12 levels and frailty syndrome. **Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls**, v. 07, n. 01, p. 32–37, 1 mar. 2022.

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**, v. 106, n. 4, 2 fev. 2021.

Rodríguez de Santiago E, Ferre Aracil C, García García de Paredes A, Moreira Vicente VF. Pernicious anemia. From past to present. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2015 Jun-Jul;215(5):276-84. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2014.12.013. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25680481.

RODRIGUEZ, N. M.; SHACKELFORD, K. **Pernicious anemia**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540989/>>. Acesso em: 25 jun. 2024

SALINAS, M. *et al.* Vitamin B12 deficiency and clinical laboratory: Lessons revisited and clarified in seven questions. **International Journal of Laboratory Hematology**, [s. l.], v. 40, p. 83–88, 2018. DOI 10.1111/ijlh.12833. Disponível em: <https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=c5341560-54df-3961-bf2f-9923f0dc3f9d>. Acesso em: 25 jun. 2024.

SANGLE, P. *et al.* Vitamin B12 Supplementation: Preventing Onset and Improving Prognosis of Depression. **Cureus**, v. 12, n. 10, 26 out. 2020.

SANTOS, M. V. **Resumo de deficiência de vitamina b12: diagnóstico e mais!** Disponível em: <<https://med.estrategia.com/portal/conteudos-gratis/doencas/resumo-de-deficiencia-de-vitamina-b12-diagnostico-tratamento-e-mais/#Epidemiologia-e-fisiopatologia-de-deficiencia-de-vitamina-b12>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

SHIPTON, M. J.; THACHIL, J. Vitamin B12 Deficiency - A 21st Century Perspective . **Clinical medicine (London, England)**, v. 15, n. 2, p. 145–50, 2015.

SOCHA, D. S. et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 87, n. 3, p. 153–164, mar. 2020.

TOH, B.-H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 459–462, abr. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424193/> . Acesso em: 2 de dez. de 2023.

Unidade Águas Claras. Disponível em: <https://hospitalbrasil.com.br/unidade-aguas-claras/pt/sobre-nos/blog/anemia-perniciosa-conheca-os-sintomas-e-como-diagnosticar-esse-tipo-de-anemia#:~:text=Conforme%20explica%20o%20Dr.>

Acesso em: 1 de dez. de 2023.

VELARDE-MAYOL, C. et al. Anemia perniciosa y enfermedades tiroideas autoinmunes en una población mayor de 65 años. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 50, n. 3, p. 126–128, maio 2015.

VIANA, A. DA S. T. et al. Você sabia que a falta de vitamina B12 pode desencadear doenças neurológicas? **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, p. e43311326712–e43311326712, 2 mar. 2022.

WANG, H. et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 15 mar. 2018.

Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B₁₂) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 May 27;3(2):200-214. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002. PMID: 31193945; PMCID: PMC6543499.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

MARJORY SANDRA DE LIMA BEZERRA

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE B12: UMA REVISÃO DE LITERATURA

NATAL/RN
2024

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE B12: UMA REVISÃO DE LITERATURA

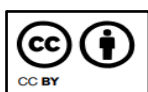
por

Marjory Sandra de Lima Bezerra

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como Requisito Parcial para Obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina

Orientadora: Prof^a. Dra. Deysiane Oliveira Brandão

NATAL/RN
2024



Esta obra está licenciada com uma licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Internacional. Permite que outros distribuam, remixem, adaptem e desenvolvam seu trabalho, mesmo comercialmente, desde que creditem a você pela criação original. Link dessa licença: creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode

Espaço destinado a ficha catalográfica

MARJORY SANDRA DE LIMA BEZERRA

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE B12: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como Requisito Parcial para Obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina

Aprovada em 12 de agosto de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Deysiane Oliveira Brandão (Orientadora)
Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof^o. Dr. Ermeton Duarte do Nascimento
Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Esp. Gessika Brenna Costa Alves
Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Dedico este trabalho primeiramente a Deus em sua infinita misericórdia; aos meus pais, Sandro e Majorye; e meu irmão Sandro Filho. Amo vocês

AGRADECIMENTOS

Agradeço com todo o meu coração, primeiramente à Deus que esteve comigo sempre e me ajudou a alcançar meus objetivos, durante todos esses anos de estudos. Não conseguiria chegar até aqui sem Ele.

Agradeço aos meus pais e irmão que me apoiam em tudo o que me proponho a fazer, estão sempre ali para me ajudar, incentivar e acalmar nos momentos difíceis.

Agradeço grandemente a minha orientadora Prof^a. Deysiane Brandão pela paciência, ajuda e os ensinamentos repassados, com a qual guiaram o meu aprendizado, tem minha eterna gratidão.

E por fim, as minhas colegas de turma que estiveram comigo nessa caminhada e deixaram os dias mais leves.

“Pois o Senhor é quem dá sabedoria;
de sua boca procedem o
conhecimento e o discernimento”
Provérbios 2:6

RESUMO

A vitamina B12 também denominada de cianocobalamina ou cobalamina, é essencial para função neural, atuação na maturação dos glóbulos vermelhos e como cofator em reações do organismo. Assim, para ser absorvida é necessário que seja combinada ao fator intrínseco, produzido pelas células parietais do estômago. Suas fontes de obtenção através da dieta, envolve a ingestão de carnes vermelhas, peixes e crustáceos, ovos, leites e cereais. Dessa forma, a deficiência de vitamina B12, é considerada uma das causas mais comuns de anemia megaloblástica, mais especificamente anemia perniciosa. Este estudo é uma revisão de literatura, que apresenta como objetivo abordar, compreender e identificar aspectos pertinentes da carência de cobalamina e seu impacto na vida dos pacientes com essa condição. Foi realizada uma análise de dados, entre janeiro e julho de 2024, com busca ativa de palavras-chave relacionadas ao tema. Após a leitura e exclusão, as principais informações foram agrupadas nesta revisão que destacou a ocorrência carencial devido a quatro etiologias primárias, incluindo doenças autoimunes, má absorção, dieta insuficiente e exposição ao óxido nítrico. A deficiência de vitamina B12 é definida como níveis de cobalamina inferiores a 148 picomol por litro ou 200 nanogramas por decilitro. Essa depleção leva ao aparecimento de manifestações clínicas caracterizadas por alterações hematológicas, imunológicas e neurológicas. Desta forma, mediante suspeita clínica, deve ser solicitado, para diagnóstico inicial, hemograma, dosagem sérica de vitamina B12 e folato. E, para complementação e diferenciação entre anemia perniciosa e respectivos diagnósticos diferenciais, faz-se necessário solicitar também autoanticorpos anti-fator intrínseco e anti-células parietais. Em relação aos achados laboratoriais, observa-se presença de macro-ovalócitos, neutrófilos hipersegmentados e megaloblastos em esfregaço sanguíneo. O tratamento deve ser iniciado a partir da confirmação de anemia perniciosa, com reposição de hidroxocobalamina ou cianocobalamina, por via intramuscular ou oral, sempre realizando um monitoramento efetivo e seguimento desses pacientes para que não evolua com complicações mais graves e definitivas. Isto posto, com um diagnóstico precoce e um planejamento eficaz de tratamento junto a uma equipe multidisciplinar, há de garantir uma melhora significativa no prognóstico e na qualidade de vida desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: doença autoimune; deficiência de vitamina B12; fator intrínseco; anemia megaloblástica; macrocitose.

ABSTRACT

Vitamin B12 also called cyanocobalamin or cobalamin, is essential for neural function, acting on the maturation of red blood cells and as a cofactor in the body's reactions. Thus, to be absorbed it is necessary that it be combined with the intrinsic factor, produced by the parietal cells of the stomach. Its sources of obtaining through the diet, involves the intake of red meat, fish and crustaceans, eggs, milk and cereals. Thus, vitamin B12 deficiency is one of the most common causes of megaloblastic anemia, more specifically pernicious anemia. This study is a literature review, which aims to address, understand and identify relevant aspects of cobalamin deficiency and its impact on the lives of patients with this condition. A data analysis was carried out in the period from January to July 2024, with an active search for keywords on the subject and after reading and filtering, the main information was grouped in the form of this review that highlighted the deficiency occurrence due to four primary etiologies, involving autoimmune disease, malabsorption, insufficient diet and exposure to nitrous oxide. Vitamin B12 deficiency is defined as cobalamin levels lower than 148 picomol per liter (pmol/L) or 200 nanograms per deciliter. This depletion leads to the appearance of clinical manifestations characterized by hematological, immunological and neurological changes. Thus, upon clinical suspicion, blood count, serum dosage of vitamin B12 and folate should be requested for initial diagnosis. And, for complementation and differentiation between pernicious anemia and respective differential diagnoses, it is also necessary to request autoantibodies intrinsic anti-factor and anti-parietal cells. Regarding the laboratory findings, there is the presence of macro-ovalocytes, hypersegmented neutrophils and megaloblasts in blood smear. Treatment should be started from the confirmation of pernicious anemia, with replacement of hydroxycobalamin or cyanocobalamin, intramuscularly or orally, always performing effective monitoring and follow-up of these patients so that they do not evolve with more serious and definitive complications. That said, with an early diagnosis and effective treatment planning with a multidisciplinary team, ensures a significant improvement in the prognosis and quality of life of these patients.

KEYWORDS: autoimmune disease; vitamin B12 deficiency; intrinsic factor (IF); megaloblastic anemia; macrocytosis.

Lista de Figuras

Figura 1. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e sua relação metabólica com o folato.....	21
Figura 2. Alterações eritrocitárias de um indivíduo com AP.....	25
Figura 3. Esfregaço sanguíneo evidenciando neutrófilo hipersegmentado e microesferócito.....	24
Figura 4. Neutrófilos polissegmentados em sangue periférico.....	24

Lista de Tabelas

Tabela 1. Causas de carência de vitamina B12.....	20
Tabela 2. Características clínicas da deficiência de vitamina B12.....	23
Tabela 3. Testes diagnósticos para anemia perniciosa	24
Tabela 4. Critérios diagnósticos para anemia por deficiência de B12.....	24

Lista de abreviaturas

AP	Anemia Perniciosa
AM	Anemia Megaloblástica
FI	Fator Intrínseco Gástrico
DC	Deficiência de Cianocobalamina
HCL	Ácido Clorídrico
HCY	Homocisteína
MMA	Ácido Metilmalônico
5-MTHF	5-Metiltetraidrofolato
THF	Tetraidrofolato
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
IM	Intramuscular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Gerais.....	17
2.2	Específicos.....	17
3	METODOLOGIA.....	18
3.1	Tipo de Estudo.....	18
3.2	Obtenção de Dados.....	18
3.3	Critérios de Inclusão e Exclusão.....	18
4	RESULTADOS.....	19
4.1	Conceitos Gerais.....	19
4.2	Fisiopatologia.....	20
4.3	Manifestações Clínicas.....	22
4.4	Métodos Diagnósticos.....	23
<i>4.4.1</i>	<i>Achados laboratoriais.....</i>	<i>24</i>
4.5	Tratamento.....	26
<i>4.5.1</i>	<i>Tratamento Profilático.....</i>	<i>27</i>
5	CONCLUSÃO.....	28
6	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A vitamina B12 também chamada de cobalamina ou cianocobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel, imprescindível para diversas funções no organismo, incluindo o funcionamento neural, maturação de hemácias, produção de DNA e nas reações bioquímicas, atuando como cofator, para conversão de ácido metilmalônico, homocisteína e metiltetrahidrofolato (Langan, et al., 2017). Como não somos capazes produzi-la, dependemos da ingestão através da dieta, com fontes principais para obtenção, sendo carnes vermelhas, frutos do mar, ovos, leite e cereais (Bhattacharya, P; Hariz, A., 2023; Pyrgioti, Karakousis, 2022; Johnson, 2017).

A absorção de vitamina B12 é um processo complexo que envolve o fator intrínseco, uma proteína produzida pelas células parietais presentes no estômago, indispensável para a absorção da cobalamina no íleo terminal. A maior parte da cianocobalamina encontrada nos alimentos está associada a proteínas. Para ser absorvida, a B12 precisa ser combinada com o fator intrínseco gástrico (Ankar; Kumar, 2022; Langan et al., 2017). Assim, após a ingestão através da alimentação, se desprende das proteínas transportadoras na superfície estomacal por meio da proteólise e se liga à haptocorrina, também denominada proteína R, presente na saliva. Ao alcançar o final do intestino delgado, é então liberada da haptocorrina, pela tripsina e demais proteases pancreáticas e se une ao fator intrínseco. O complexo formado entre o fator intrínseco e a B12 se liga aos receptores no íleo, é internalizado por endocitose e se associa à transcobalamina, uma proteína transportadora responsável por liberá-la na circulação sanguínea. Posteriormente, as células absorvem a vitamina e a convertem em metilcobalamina e adenosilcobalamina, conforme o radical ligado à estrutura química da B12. Ambas atuam como cofatores em reações envolvendo enzimas dependentes de cianocobalamina (Bhattacharya, P; Hariz, A., 2023; Ankar; Kumar, 2022; Socha et al., 2020; Rodriguez; Shackelfard, 2019).

Dessa forma, a maioria das fases desse processo bioquímico podem ser interrompidas por diversas patologias, porém a ausência de FI devido à anemia perniciosa é a principal causa de deficiência de vitamina B12 (Socha et al., 2020). Sendo assim, podemos definir a deficiência de cobalamina por valores séricos inferiores a 200 pg/mL ou <150 pmol/L. Em casos de níveis limítrofes, entre 200 e 300 pg/mL, é necessário solicitar dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico, pois

ambos são intermediários do metabolismo de B12 e vão se apresentar elevados, em casos de insuficiência dessa vitamina. O exame de MMA é o mais específico para a carência de cobalamina, em razão da HCY vir elevada tanto na hipovitaminose de B12 como na carência de folato e nefropatias (Socha, 2020; Pyrgioti, Karakousis, 2022). Logo, com a presença dessas baixas concentrações plasmáticas, podem ser observados problemas no feto durante a gestação, resultante de defeitos no fechamento do tubo neural, comprometimento na cognição, doenças vasculares e osteopenia, devido ao acúmulo de homocisteína. Entre os sintomas mais frequentemente relatados estão palpitações, fadiga, fraqueza, tontura e falta de ar (Green, 2017).

Assim, a carência de vitamina B12 é uma das causas mais comuns de anemia megaloblástica, mais precisamente anemia perniciosa. Essa é uma doença relacionada a má absorção devido a um mecanismo autoimune associado a atrofia da mucosa estomacal. A AP afeta cerca de 0,1% da população em geral. No entanto, é mais comum em idosos institucionalizados acima de 60 anos ou indivíduos após cirurgia gástrica, sendo que a sua prevalência nessa faixa etária é de cerca de 2% a 15%. Afeta ambos os gêneros na mesma frequência e essa variação ocorre por conta das diferenças entre as populações estudadas, como etnia, ou dos métodos diagnósticos envolvidos, utilizando exames mais específicos (Minalyan et al., 2017; BMJ, 2020; Santos, 2022; Hariz; Bhattacharya, 2024; "DynaMed", 2024). Em países que estão em desenvolvimento, apresenta notada predominância em gestantes e lactentes (Santos, 2022). A prevalência em nações de descendência asiática é menor quando comparada a mundial (Rodriguez; Shackelford, 2019). Com relação a incidência, acaba sendo superior em países europeus (Hariz; Bhattacharya, 2024).

Os pacientes carenciais devem ser submetidos a triagem apenas quando apresentarem um ou mais fatores de risco, que são eles: idosos com mais de 60 anos, pacientes veganos ou vegetarianos estritos, cirurgias gástricas ou de intestino delgado prévias (by-pass, gastrectomias parcial e total), uso de medicamentos como metformina - acima de 4 meses -, inibidores de bomba de prótons, como omeprazol e pantoprazol ou anti-histamínicos H2 - acima de 12 meses -, anticonvulsivantes (HEALTH, 2023).

Ainda que se tenha um progresso na compreensão da doença, o diagnóstico muitas vezes vem mediante exames de "check up", devido ao enfrentamento por parte

dos médicos no que concerne sua complexidade, ampla gama de sinais e sintomas e restrições envolvendo os exames diagnósticos atuais (Rodriguez; Shackelford, 2019)

Dessa forma, para confirmação é feita a dosagem sérica de vitamina B12 como diagnóstico inicial de rotina, quando suspeita clínica ou achados característicos em hemograma completo e esfregaço sanguíneo periférico. E posterior, solicitações de testes mais específicos, como dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico, a julgar necessário (“BMJ Best Practice”, 2023; Alves, 2020).

Ademais, quando diagnóstico confirmatório ou apresentação de sinais e sintomas clínicos sugestivos dessa patologia, iniciar suplementação a fim de evitar progressão da doença, com piora do quadro clínico e surgimento de alterações neurológicas. É de suma importância, a coordenação do cuidado com envolvimento de uma equipe multiprofissional para evitar possíveis complicações (Herculano et al., 2016). Portanto, os pontos mais pertinentes sobre este tema serão expostos nesta presente revisão bibliográfica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Reunir e analisar informações pertinentes a respeito da anemia por deficiência de B12, mediante revisão bibliográfica entre os anos 2014 a 2024.

2.2 ESPECÍFICOS

- Introduzir conceitos gerais;
- Explicar a fisiopatologia da doença;
- Abordar as principais manifestações clínicas;
- Detalhar os métodos diagnósticos atuais e seus prováveis achados laboratoriais;
- Apresentar a principal forma de tratamento disponível e profilaxia dos grupos de risco.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão de literatura científica sobre a anemia por deficiência de B12.

3.2 Obtenção de dados

Foi feito um levantamento de dados no período de janeiro a julho de 2024, com bases no *Uptodate*, *Dynamed*, *SciELO*, *Google Acadêmico*, *PubMed*, *Cochrane*, *CAPES periódicos*, *BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)*.

Para detalhar essa revisão, se consultou diversos livros, bancos de dados, periódicos.

Foram utilizados materiais em inglês, português e espanhol, com período de publicação de 10 anos (2014-2024). Inicialmente, para a busca em português nas oito plataformas (*Uptodate*, *Dynamed*, *SciELO*, *Google Acadêmico*, *PubMed*, *Cochrane*, *CAPES periódicos*, *BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)*) foram utilizadas palavras-chaves como: “deficiência de vitamina B12”, “fator intrínseco”, “anemia megaloblástica”, “diagnóstico” e tratamento” e seus correspondentes em inglês e espanhol.

Após a busca, foi realizada a leitura dos resumos, relatos de casos, revisões sistemáticas e metanálises, realizando um filtro para obtenção apenas daqueles que abordavam sobre anemia por deficiência de B12.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram determinados como critério de inclusão, os artigos originais, de revisão e relato de caso que continham como foco principal a anemia por deficiência de B12. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos publicados em datas anteriores às selecionadas e aqueles cujo conteúdo não estava disponível na íntegra nas bases de dados pesquisadas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Conceitos Gerais

A anemia megaloblástica é comumente utilizada para representar um grupo de anemias macrocíticas reconhecidas pela hematopoese ineficiente em consequência da produção prejudicada de DNA. Levando assim, a hipovitaminose de vitamina B12 e folato (Castellanos-Sinco, 2015; Bhattacharya, P; Hariz, A., 2023). Sendo, a anemia perniciosa a causa mais frequente de carência por cobalamina.

A AP é uma doença autoimune que envolve alterações principalmente no sistema imunológico, hematológico e gástrico do indivíduo acometido. Sendo uma causa secundária a falta de fator intrínseco na superfície gástrica. Logo, é encontrada comumente em pacientes com gastrite atrófica autoimune, em que os autoanticorpos atacam as células parietais responsáveis por produzir o fator intrínseco e o HCl. Dessa forma, observando a anatomia estomacal, o corpo e fundo do estomago são os mais afetados, e o antro poupado (Rodriguez; Shackelford, 2019).

É uma condição que apresenta variações de acordo com a população mundial, em razão dos parâmetros analisados em estudos, como por exemplo, suplementação através da dieta, dependendo das práticas dietéticas culturais e individuais e a recorrência das patologias crônicas. Logo, afeta igualmente ambos os sexos, podendo acometer todas as faixas etárias, especialmente idosos, independente da etiologia. Vale salientar que, os lactentes, crianças, púberes e mulheres no menacme apresentam elevado risco para DC e, conseqüente AP, em áreas de acesso limitado a alimentos de ricos em vitamina B12. (Green, 2017). Com relação a incidência, é diretamente relacionada a outras patologias autoimunes, como DM1, tireoidite de Hashimoto e vitiligo (Rodriguez; Shackelford, 2019).

Essa depleção de cianocobalamina pode ocorrer por quatro fatores etiológicos primários (**Tabela 1**), que envolve componente autoimune, absorção prejudicada, dieta insuficiente e exposição ao óxido nitroso (Green, 2017).

Tabela 1. Causas de carência de vitamina B12

Causas de Deficiência de Vitamina B12
Deficiência Grave
Má absorção por defeito de fator intrínseco
Anemia Perniciosa, gastrite autoimune
Gastrectomia
Cirurgias Bariátricas
Alterações na absorção, transporte no metabolismo da vitamina B12
Uso de medicamentos que anulem secreções gástricas
Consumo de Metformina
Pancreatite

Fonte: Adaptada de CASTRO, 2019.

É de referir que em adultos jovens, a anemia por deficiência de B12 está relacionada com um risco aumentado para neoplasia de estômago e do trato digestório (Johnson, 2022). E que níveis reduzidos de cianocobalamina acarretam risco aumentado para déficits de cognição e memória, quadros demenciais, doença de Alzheimer e depressão (Sangle et al., 2020; Santos 2022).

4.2 Fisiopatologia

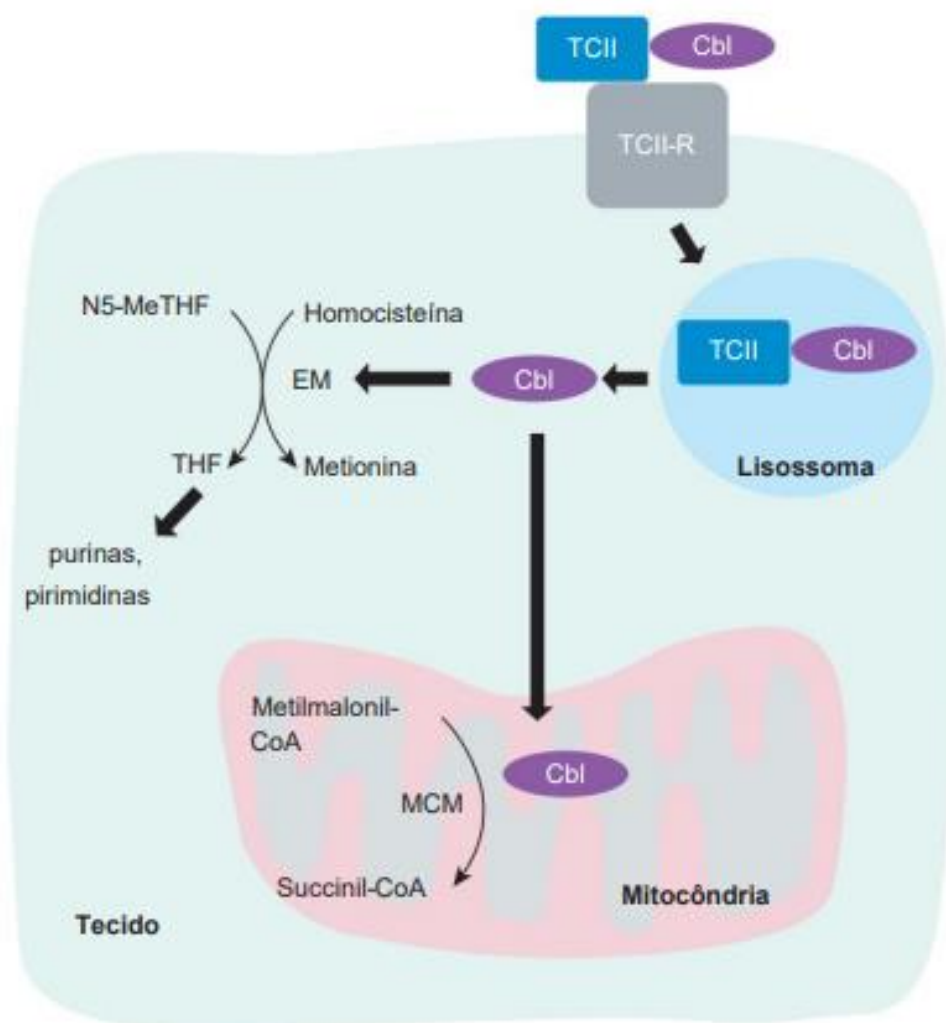
A cobalamina recebe diferentes denominações de acordo com o radical ao qual está ligada em sua forma estrutural. Pode ser nomeada como adenosilcobalamina, metilcobalamina ou cianocobalamina, sendo esse último a vitamina B12 (Rodriguez; Shackelfard, 2019).

A hematopoese é um mecanismo que envolve proliferação bem intensa, dos glóbulos sanguíneos. Sendo a cobalamina e o folato essenciais para a composição do DNA. A deficiência de algum desses, gera uma hematopoese ineficiente às custas de morte celular programada (apoptose) das células precursoras dos glóbulos vermelhos na medula, que resulta em uma na síntese irregular de DNA, já que seu núcleo e citoplasma não conseguem amadurecer de forma sincronizada. O citoplasma, onde a produção de hemoglobina permanece inalterada, se desenvolve no ritmo normal, enquanto o núcleo, não se desenvolve completamente. Consequentemente, as células ficaram retidas na fase de produção S do DNA,

levando a erros na replicação (Dias Monteiro et al., 2019; Hariz; Bhattacharya, 2023). Com a produção insuficiente de DNA, ocorrem modificações no ciclo celular (fase S) levando ao seu prolongamento e tendo implicações na duplicação, reparo e pausa da maturação (Green, 2017).

Adicionalmente, a vitamina B12 é um cofator importante que transforma a homocisteína em metionina concomitante com o 5-MTH em THF. Na deficiência de B12, o folato continua na forma de 5-MTH, não conseguindo com que ocorra a produção da timidina e formação do DNA, levando a carência da metionina (**Figura 1**) (Hariz; Bhattacharya, 2023).

Figura 1. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e sua relação metabólica com o folato.



Fonte: adaptada de Shipton; Thachil, 2015

A AP envolve a formação de autoanticorpos agindo contra o FI ou os antígenos presentes nas células parietais da mucosa gástrica (Hariz; Bhattacharya, 2023). Logo, ocorre má absorção de cobalamina por conta de um FI deficiente ou ausente. Resultando, assim, em uma anemia megaloblástica por carência de vitamina B12 (Rodriguez; Shackelfard, 2019; Toh, 2014).

4.3 Manifestações Clínicas

A AP, por longos anos pode passar despercebida e assintomática. Isso se dá devido aos estoques armazenados no fígado durarem de dois a quatro anos. (Johnson, 2022). Majoritariamente, se manifesta como um conjunto de sinais e sintomas característicos de anemia megaloblástica correlacionada a alterações neurológicas (**Tabela 2**) e a tríade clássica - fraqueza, glossite e parestesias - (Dias Monteiro et al., 2019). Não necessariamente, todos os pacientes vão apresentar esses três sintomas, muitas vezes observa-se uma discreta anemia macrocítica identificada em exames laboratoriais de triagem (Brausntein, 2021).

As manifestações neurológicas acontecem devido a danos progressivos ao sistema nervoso. Logo, a saúde mental, nos pacientes que apresentam essa doença deve ser acompanhada, pois pode cursar com irritação e depressão leve e vir acompanhados ou não a alterações psiquiátricas como paranoia, que na AP é denominada como loucura megaloblástica, delirium, confusão mental ou demências (**Tabela 2**). Estes últimos, em pacientes idosos é de difícil diferenciação, pois pode ser a carência de cobalamina ou questões relacionadas a idade, a senilidade, como doença de Alzheimer por exemplo (Johnson, 2022).

As repercussões da DC quando não tratadas abrange alterações neurológicas definitivas, densidade mineral óssea diminuída e patologias cardíacas (Shipton; Thachil, 2015).

Tabela 2. Características Clínicas da Deficiência de Vitamina B12.

Manifestações Clínicas

Hematológicas	VCM aumentado, hemoglobina baixa, polimorfonucleares hipersegmentados, neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia
Neurológicas	Neuropatia periférica, degeneração combinada subaguda da medula e autonômica
Neuropsiquiátricas	Doença de Alzheimer, depressão, estado de mania, delírio e psicose

Fonte: adaptada de Shipton; Thachil, 2015

4.4 Métodos Diagnósticos

O reconhecimento clínico feito pela anamnese e exame físico do paciente, e junto com a complementação através dos exames laboratoriais, podem ser difíceis devido as manifestações clínicas variarem das mais sutis até as graves e não existir um exame “padrão-ouro” para reconhecimento (Shipton; Thachil, 2015).

Para fazer diagnóstico de anemia megaloblástica por deficiência de B12, mediante suspeição clínica, solicita-se rotineiramente os níveis séricos de vitamina B12, folato e ferro, junto com contagem de reticulócitos e hemograma para avaliar serie eritrocitária, leucocitária e plaquetária (**Tabela 3**) (Johnson, 2022; Laboratório Pró-Exame Diagnóstico Laboratorial da Anemia Perniciosa, 2022). Para poder diferenciar entre AP e demais etiologias de DC, é essencial solicitar as dosagens de autoanticorpos anti-FI e anti-CP (**Tabela 3**). O anti-FI tem alta especificidade, porém baixa sensibilidade. Todavia, anti-CP tem baixas porcentagens específicas e altamente sensível (Shipton; Thachil, 2015).

Tabela 3. Testes diagnósticos para AP

Crítérios Diagnósticos de Anemia Perniciosa
Hemograma
Contagem de Reticulócitos
Dosagem Sérica de Vitamina B12
Dosagem Sérica de Folato

Ferro Sérico
Autoanticorpos: Antifator Intrínseco (FI) e Anti-Células Parietais (CP)
Mielograma para casos específicos

Fonte: Adaptada de Laboratório Pró-Exame Diagnóstico Laboratorial da Anemia Perniciosa, 2022

O monitoramento regular dos níveis séricos de colabamina é imprescindível para detecção precoce, acompanhamento e seguimento desses pacientes.

Os critérios para diagnóstico envolvem dosagem sérica de vitamina B12 menor que 148 picomol por litro ou 200 nanogramas por decilitro, na presença de manifestações clínicas e/ou índice hematimétrico mostrando hemoglobina abaixo do valor de referência em associação com os níveis aumentados de homocisteína e MMA (**Tabela 4**) (Shipton; Thachil, 2015; Bizzaro; Antico, 2014; Langan; Goodbred, 2017).

Tabela 4. Critérios diagnósticos para anemia por deficiência de B12

Critérios para presença de anemia por Deficiência de Vitamina B12
Hemoglobina abaixo do valor de referência
<ul style="list-style-type: none"> • Homens: < 13mg/dL • Mulheres: < 12mg/dL
VCM ≥ 120 fL
Baixas Concentrações de Cobalamina
Mucosa gástrica atrófica
Autoanticorpos Anti-FI e Anti-CP

Fonte: Adaptada de Laboratório Pró-Exame Diagnóstico Laboratorial da Anemia Perniciosa, 2022

4.4.1 Achados Laboratoriais

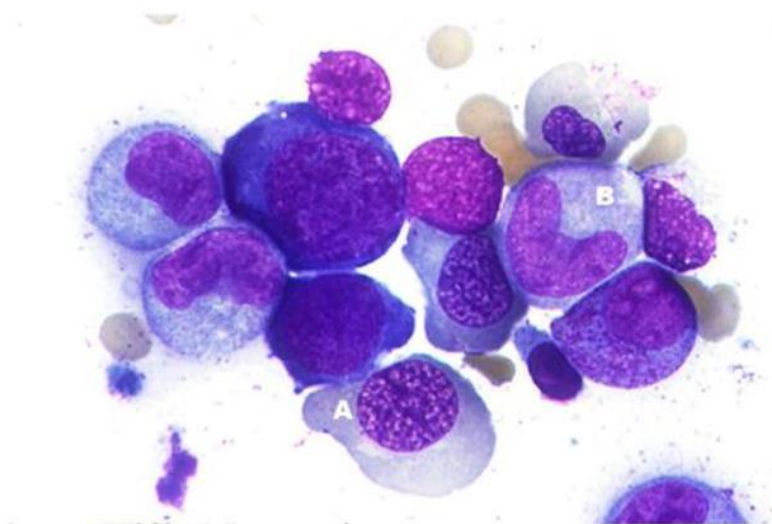
Ao receber os resultados dos exames laboratoriais, deve-se observar certas características importantes.

No hemograma se visualiza anemia – hemoglobina e hematócrito diminuídos – macrocítica – em que o volume corpuscular médio (VCM) presente no hemograma se encontra alto, geralmente acima de 100fL (Moleiro et al., 2017). Entretanto, o VCM aumentado não é um parâmetro específico de deficiência de vitamina B12, logo

precisa excluir outras causas subjacentes que elevam o volume, como álcool, medicamentos. (Devalia; Hamilton; Molloy, 2014).

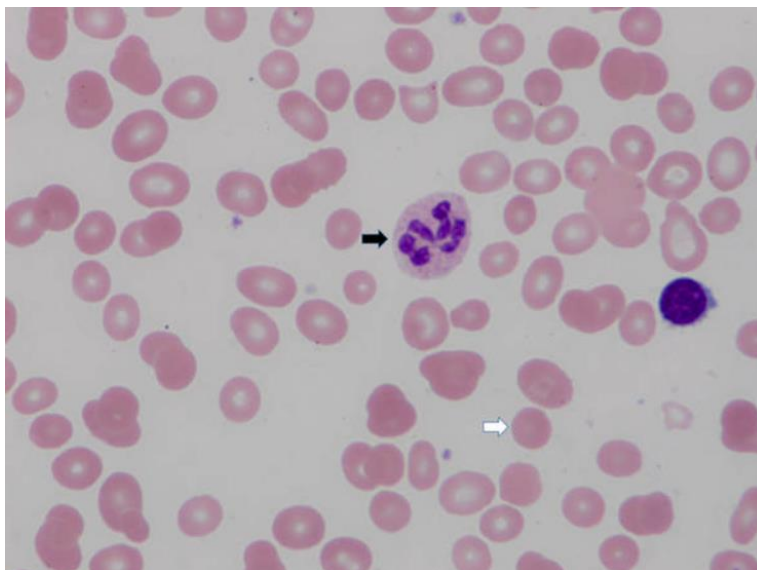
Em esfregaço de sangue periférico, na microscopia observa-se precursores anormais da série eritroide (macro ovalócitos), presença de neutrófilos denominados hipersegmentados - com 5 ou mais lobos - (**Figura 3**) ou polissegmentados (**Figura 4**) e megaloblastos (**Figura 2**). (Devalia; Hamilton; Molloy, 2014; Shipton; Thachil, 2015). Entretanto, a dosagem sérica de cobalamina < 148 pmol/L é o exame com alta sensibilidade para diagnosticar a carência. (Shipton; Thachil, 2015)

Figura 2. Alterações eritrocitárias de um indivíduo com AP.



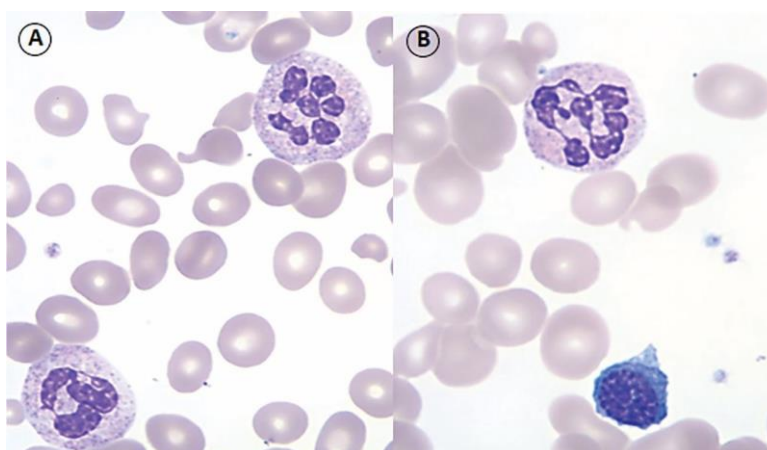
Fonte: Green, 2017

Figura 3. Esfregaço sanguíneo evidenciando neutrófilo hipersegmentado e microesferócito.



Seta preta: neutrófilo hipersegmentado e seta branca: microesferócito. Fonte: Oo; Hernandez, 2017

Figura 4. Neutrófilos polissegmentados em sangue periférico.



Fonte: Socha et al., 2020

4.5 Tratamento

Os pacientes com anemia por deficiência de vitamina B12, em que valores séricos estejam abaixo de 200 pg/mL, tem como forma de tratamento a via parenteral ou oral, de forma contínua até que os níveis sanguíneos retornem à normalidade ou a condição secundária a depleção seja resolvida (Castellanos-Sinco, 2015; Moleira, 2017). O tratamento se inicia com a confirmação de AP, por meio da prescrição de hidroxocobalamina ou cianocobalamina – a denominação depende do país que administrar a medicação – 1.000 (mil) microgramas por via IM, de uso diário ou com alternância de dias. Após essa dose de ataque, pode passar para uma vez por mês,

no caso da cianocobalamina, ou dois a três meses, quando estiver utilizando hidroxocobalamina. (Rodriguez; Shackelford, 2019).

Pode ser administrada por via oral, mesmo em casos que os pacientes apresentem níveis reduzidos do fator intrínseco, sendo administrada em 1000 microgramas por dia, por via oral ou 1000 mcg, 1 vez por semana, durante 4 semanas. Após isso, pode passar para 1 vez por mês. (Castellanos-Sinco, 2015). É sempre importante conversar com o paciente e orientar sobre o uso permanente da medicação. Em casos de infecção por *Helicobacter pylori*, fazer o tratamento precoce para rescindir o progresso da doença. Se sinais e sintomas neurais graves, gestantes ou dúvida diagnóstica, encaminhar o paciente para atendimento em serviços especializados. (Shipton; Thachil, 2015).

Vale salientar que embora a reposição de cobalamina dificulte a evolução da patologia e promova uma melhora significativa nos sintomas neurológicos, os estudos evidenciaram que apenas uma pequena parcela dos pacientes apresentou resolução completa do quadro clínico. (Rodriguez; Shackelford, 2019).

4.5.1 Tratamento profilático

Em casos de pacientes que se submeteram a cirurgia bariátrica (by-pass ou gastrectomia parcial prévia), gastrectomia total ou ressecção do íleo, acabam por apresentar a absorção da cobalamina prejudicada e por isso um maior risco de deficiência subclínica. Logo, deve-se fazer a administração regularmente, antes das refeições, de 1000 microgramas. Os vegetarianos devem receber de 2 a 6 microgramas por dia, por via oral (Castellanos-Sinco, 2015)

Na condição de exposição ao óxido nitroso, mediante utilização do gás em consultórios odontológicos e anestésias pediátricas ou até mesmo presente em embalagens spray e de creme, é uma substância capaz de inativar a vitamina B12. Dessa maneira, deve-se fazer uma investigação prévia, principalmente em profissionais que apresentam exposição ocupacional, devido a rápida degeneração no quadro neuropsiátrico. (O'malley; Rika o'malley, 2022; Castellanos-Sinco, 2015; Ladewig et al., 2016).

5 CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura revelou a complexidade e a importância da compreensão da anemia por deficiência de vitamina B12, uma condição multifatorial frequentemente associada a componentes autoimunes.

Através da análise dos conceitos, classificações, fisiopatologia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e estratégias de tratamento, deve-se destacar a necessidade crucial de diagnóstico precoce e preciso para evitar complicações graves, particularmente alterações neurológicas que afetam a qualidade de vida.

O diagnóstico assertivo, baseado em exames complementares e triagens específicas, é fundamental para diferenciar a anemia por deficiência de B12 de outras condições, especialmente em pacientes idosos, onde a sobreposição com doenças relacionadas à senilidade pode complicar o quadro clínico.

O tratamento eficaz, que pode envolver reposição parenteral ou oral de vitamina B12, deve ser cuidadosamente planejado e realizado com o apoio de uma equipe multidisciplinar, garantindo a melhor adesão e a minimização de complicações futuras.

Portanto, a compreensão detalhada dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da anemia por deficiência de vitamina B12 é essencial para garantir um manejo adequado e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ALVES, B. / O. / O.-M. **Check-up médico | Biblioteca Virtual em Saúde MS**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/check-up-medico/> . Acesso em: 10 de jan. de 2024.

Anemia Perniciosa. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pernicious-anemia-the-basics?search=anemia%20perniciosa&source=search_result&selectedTitle=5~89&usage_type=default&display_rank=5>. Acesso em: 14 jul. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540989/>

ANKAR, A.; KUMAR, A. **Vitamin b12 deficiency**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):565-8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.042. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24424200.

BRAUNSTEIN, E. M. **Anemias macrocíticas megaloblásticas**. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-eritropoese-deficiente/anemias-macro%C3%ADticas-megalobl%C3%A1sticas>>. Acesso em: 30 jun. 2024

CASTELLANOS-SINCO, H. B. et al. Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism. *Revista Médica Del Hospital General De México*, v. 78, n. 3, p. 135-143, 2015.

CASTRO, M. J. M. Anemia Megaloblástica, generalidades y su relación con el déficit neurológico. **Archivos de Medicina (Col)**, v. 19, n. 2, p. 420–428, 2019.

CAVALCOLI, F. et al. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 4, p. 563, 2017.

CHEN, C. et al. Incidence of Gastric Neoplasms Arising from Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: A Systematic Review and Case Reports. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 3, p. 1062–1062, 30 jan. 2023.

Cobalamin (vitamin B12) Deficiency - Investigation & Management - Province of British Columbia. Disponível em: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/vitamin-b12> . Acesso em: 1 jun. de 2024.

Como deve ser feita a reposição de vitamina B12? – BVS Atenção Primária em Saúde. Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/como-deve-ser-feita-a-reposicao-de-vitamina-b12/> . Acesso em: 18 jun. de 2024.

de Almeida JG, Gudgin E, Besser M, Dunn WG, Cooper J, Haferlach T, Vassiliou GS, Gerstung M. Computational analysis of peripheral blood smears detects disease-associated cytomorphologies. *Nat Commun.* 2023 Jul 20;14(1):4378. doi: 10.1038/s41467-023-39676-y. PMID: 37474506; PMCID: PMC10359268.

de Sousa, D. J. M., de Araújo, D. S. C., de Sousa, L. L. C., Aires, I. O., Oliveira, I. K. F., & Alencar, M. D. S. S. (2020). **Influência da vitamina B12 e do ácido fólico sobre distúrbios cognitivos em idosos.** *Research, Society and Development*, 9(1), e38911553-e38911553.

Deficiência de vitamina B12 - Sintomas, diagnóstico e tratamento | BMJ Best Practice. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/822> . Acesso em 10 fev. 2024.

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

DIAS MONTEIRO, M. et al. **ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: REVISÃO DE LITERATURA**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/082_ANEMIA-MEGALOBL%C3%81STICA.pdf>. Acesso em 10 fev. 2024.

Doreen Gille, Alexandra Schmid, Vitamina B12 em carnes e laticínios, *Nutrition Reviews*, Volume 73, Edição 2, fevereiro de 2015, páginas 106–115, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu011>

DynaMed. Anemia perniciosa. Serviços de informação EBSCO. Disponível em: <<https://www.dynamed.com/condition/pernicious-anemia>>. Acesso em 10 fev. 2024.

E Andrès, A -A Zulfiqar, T Vogel, Revisão do estado da arte: terapia oral e nasal com vitamina B12 em idosos, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 113, Edição 1, janeiro de 2020, páginas 5–15, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz046>

Folato e Vitamina B12 | Concise Medical Knowledge. Disponível em: <<https://www.lecturio.com/pt/concepts/folato-e-vitamina-b12/>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

FROESE, D. S.; FOWLER, B.; BAUMGARTNER, M. R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 42, n. 4, p. 673–685, 28 jan. 2019.

GILLE, D.; SCHMID, A. Vitamin B12 in meat and dairy products. **Nutrition Reviews**, v. 73, n. 2, p. 106–115, 14 jan. 2015.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, K. I.; FARELL-RIVAS, J.; BAUTISTA-PIÑA, V. Anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12. **Medicina Interna de Mexico**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 359–363, 2016. Disponível em:

<https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=fd139209-cff6-3755-a287-8ad550c3013b>. Acesso em: 17 jan. 2024.

Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexo E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29; 3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20; 3:17054. doi: 10.1038/nrdp.2017.54. PMID: 28660890.

GUÉANT, J.-L.; GUÉANT-RODRIGUEZ, R.-M.; ALPERS, D. H. **Chapter Nine - Vitamin B12 absorption and malabsorption**. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0083672922000164?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 jan. 2024.

Hannibal, L., Lysne, V., Bjørke-Monsen, A. L., Behringer, S., Grünert, S. C., Spiekerkoetter, U., ... & Blom, H. J. (2016). Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Frontiers in molecular biosciences*, 3, 27.

Hariz A, Bhattacharya PT. Anemia megaloblástica. [Atualizado em 3 de abril de 2023]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2024 janeiro-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/>. Acesso em: 14 jan. 2024.

HARIZ, A.; BHATTACHARYA, P. T. **Megaloblastic Anemia**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/>>. Acesso em: 14 jan. 2024.

HEALTH, M. OF. **Cobalamin (vitamin B12) and Folate Deficiency - Province of British Columbia**. Disponível em: <<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/vitamin-b12#epidemiology>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

HERCULANO, A. B. DE S. et al. Breve Comunicação Interdisciplinar: Atendimento multiprofissional ao paciente pós-gastrectomia total: um relato de caso. *PECIBES*, 1-4, 2016. **Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)**, v. 2, n. 1, 2016.

JOHNSON, L. E. **Deficiência de vitamina B12**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-nutricionais/defici%C3%Aancia-depend%C3%Aancia-e-toxicidade-das-vitaminas/defici%C3%Aancia-de-vitamina-b12> . Acesso em: 3 jan. 2024.

JOSÉ, M. et al. **CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA -CEUB FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE CURSO DE NUTRIÇÃO VITAMINA B12: ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE SINAIS E SINTOMAS DE VEGETARIANOS E NÃO VEGETARIANOS** Local: Sala Google Meeting Membro da banca: Ana Lúcia Ribeiro Salomon e Daniela de Araújo. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15383/1/21605386%20%2021751079%20%20Pollyanna%20Ayub%20Ferreira%20de%20Rezende.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

LABORATÓRIO PRÓ-EXAME DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA PERNICIOSA (AP) Uma avaliação sorológica. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.proexame.com.br/painel/informativos/images/MTlw/Lab.com%20-%20ANEMIA%20PERNICIOSA_MAIO_2022.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2024.

LADEWIG, V. DE M. et al. SEDAÇÃO CONSCIENTE COM ÓXIDO NITROSO NA CLÍNICA ODONTOPEDIÁTRICA. **Odontologia Clínico-Científica (Online)**, v. 15, n. 2, p. 91–96, 1 jun. 2016.

LANGAN, R. C.; GOODBRED, A. J. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. **American Family Physician**, v. 96, n. 6, p. 384–389, 15 set. 2017

MADUREIRA, B. G. et al. Efeitos de programas de reabilitação multidisciplinar no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 2, p. 222–232, jun. 2018.

MAHAWAR, K. K. et al. Oral Vitamin B ~12~ Supplementation After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. **Obesity surgery**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 1916–1923, 2018. DOI 10.1007/s11695-017-3102-y. Disponível em:

<https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=f2dc2e99-f1ac-3410-b24d-b96a98767636>. Acesso em: 25 jun. 2024.

Menegardo, C. S., Friggi, F. A., Santos, A. D., Devens, L. T., Tieppo, A., & Morelato, R. L.. (2020). Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. *Revista Brasileira De Geriatria E Gerontologia*, 23(2), e200022. <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200022> Citação: Menegardo et al., 2020)

MINALYAN, A. et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 10, p. 19–27, 7 fev. 2017.

MOLEIRO, J. et al. Efficacy of Long-Term Oral Vitamin B12 Supplementation after Total Gastrectomy: Results from a Prospective Study. **GE - Portuguese Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 3, p. 117–122, 8 nov. 2017.

O'MALLEY, G. F.; RIKA O'MALLEY. **Óxido nítrico**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/assuntos-especiais/entorpecentes-e-intoxicantes/%C3%B3xido-nitroso>>. Acesso em: 03 ago. 2024.

OO, T. H.; HERNANDEZ, C. M. R. Challenging Clinical Presentations of Pernicious Anemia. **Discovery Medicine**, v. 24, n. 131, p. 107–115, 27 set. 2017.

Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Puche-Cañas E. Vitamin B12: For more than just the treatment of megaloblastic anemia? *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023 Feb;223(2):114-119. doi: 10.1016/j.rceng.2022.11.004. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36669740.

PEIXOTO, S.; BORGES, K.; LIMA, V. ANEMIA PERNICIOSA: RELATO DE CASO. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, p. S996–S996, 1 out. 2023.

PRATAMA, S.; LAUREN, B. C.; WISNU, W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. **Diabetes**

& Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 16, n. 10, p. 102634, out. 2022.

PYRGIOTI, E. E.; KARAKOUSIS, N. D. B12 levels and frailty syndrome. **Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls**, v. 07, n. 01, p. 32–37, 1 mar. 2022.

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**, v. 106, n. 4, 2 fev. 2021.

Rodríguez de Santiago E, Ferre Aracil C, García García de Paredes A, Moreira Vicente VF. Pernicious anemia. From past to present. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2015 Jun-Jul;215(5):276-84. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2014.12.013. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25680481.

RODRIGUEZ, N. M.; SHACKELFORD, K. **Pernicious anemia**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540989/>>. Acesso em: 25 jun. 2024

SALINAS, M. *et al.* Vitamin B12 deficiency and clinical laboratory: Lessons revisited and clarified in seven questions. **International Journal of Laboratory Hematology**, [s. l.], v. 40, p. 83–88, 2018. DOI 10.1111/ijlh.12833. Disponível em: <https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=c5341560-54df-3961-bf2f-9923f0dc3f9d>. Acesso em: 25 jun. 2024.

SANGLE, P. *et al.* Vitamin B12 Supplementation: Preventing Onset and Improving Prognosis of Depression. **Cureus**, v. 12, n. 10, 26 out. 2020.

SANTOS, M. V. **Resumo de deficiência de vitamina b12: diagnóstico e mais!** Disponível em: <<https://med.estrategia.com/portal/conteudos-gratis/doencas/resumo-de-deficiencia-de-vitamina-b12-diagnostico-tratamento-e-mais/#Epidemiologia-e-fisiopatologia-de-deficiencia-de-vitamina-b12>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

SHIPTON, M. J.; THACHIL, J. Vitamin B12 Deficiency - A 21st Century Perspective . **Clinical medicine (London, England)**, v. 15, n. 2, p. 145–50, 2015.

SOCHA, D. S. et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 87, n. 3, p. 153–164, mar. 2020.

TOH, B.-H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 459–462, abr. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424193/> . Acesso em: 2 de dez. de 2023.

Unidade Águas Claras. Disponível em: <https://hospitalbrasil.com.br/unidade-aguas-claras/pt/sobre-nos/blog/anemia- perniciosa-conheca-os-sintomas-e-como-diagnosticar-esse-tipo-de-anemia#:~:text=Conforme%20explica%20o%20Dr.>

Acesso em: 1 de dez. de 2023.

VELARDE-MAYOL, C. et al. Anemia perniciosa y enfermedades tiroideas autoinmunes en una población mayor de 65 años. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 50, n. 3, p. 126–128, maio 2015.

VIANA, A. DA S. T. et al. Você sabia que a falta de vitamina B12 pode desencadear doenças neurológicas? **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, p. e43311326712–e43311326712, 2 mar. 2022.

WANG, H. et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 15 mar. 2018.

Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B₁₂) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 May 27;3(2):200-214. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002. PMID: 31193945; PMCID: PMC6543499.